

AIRETT è iscritta alle ONLUS (Associazione non lucrativa di attività sociale) aderente alla R.S.E. (Rett Syndrome Europe)



SPECIALE CONVEGNI:

- atti del Convegno Nazionale Airett maggio 2012
- atti del Congresso mondiale di New Orleans giugno 2012

3 INFORETT	27 Trattamento farmacologico della SR in modelli animali
4 LETTERA DEL PRESIDENTE Cari associati	29 Anomalie dell'inizio del cammino in bambine con SR
5 SINTESI DEL CONVEGNO NAZIONALE AIRETT Napoli, 18-19 maggio 2012	30 La rilevanza della metodologia nella presa in carico nelle pazienti Rett: il percorso diagnostico-terapeutico
9 Cellule staminali pluripotenti indotte (iPS): un modello innovativo per studiare i meccanismi alla base della SR	33 L'osteoporosi nella SR: lo studio di un caso che presenta la gestione di una grave forma di osteoporosi
11 Una tossina di Escherichia coli individua le Rho GTPasi come possibile bersaglio terapeutico per la SR	42 CONGRESSO MONDIALE NEW ORLEANS Settimo Congresso Mondiale SR: "Charting the course" "Sessioni Educazione e Consapevolezza delle Famiglie"
14 Nuove metodiche di imaging per lo studio dei deficit sinaptici nei modelli di SR	45 Contributi dalle sessioni parallele
16 Analisi dei geni HLA per valutare la suscettibilità genetica ai vaccini come cofattore nella patogenesi della SR	53 "Translational & Pre-Clinical Research Symposium"
17 Rett Networked Database	55 "Basic Research Symposium"
18 Primo sequenziamento dell'esoma in pazienti con SR	58 INIZIATIVE AIRETT: CORSO ON-LINE Consulenze psico-pedagogiche Anno scolastico 2012-2013
19 Forme atipiche nella SR: ruolo di CDKL5 e FOXP1	60 ASSOCIAZIONE Responsabili regionali
25 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	61 IL CONTATTO GIUSTO... LA RISPOSTA GIUSTA
25 Modifica dei parametri neurofisiologici e neuropsicologici nel potenziamento cognitivo	62 SINDROME DI RETT DA LEGGERE E DA VEDERE
	63 CENTRI CON PROGETTI DI RICERCA IN ATTO FINANZIATI DA AIRETT
	64 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. Bruschettoni (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:**

intestato ad "AIRETT (Associazione Italiana Rett) ONLUS" IBAN:

IT30F050343394000000002000

• **BOLLETTINO DI C/C POSTALE:**

C/C n: 10976538 intestato ad

"AIRETT Viale Bracci, 1 - 53100 Siena"

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



Gloria e Giulia

Che cos'è la Sindrome di Rett?

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

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

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

In seguito sono stati identificati altri due geni responsabili della malattia, CDKL5 e FOXG1.

DIAGNOSI DELLA SINDROME DI RETT

Diagnosticare la Sindrome di Rett significa riscontrare queste caratteristiche:

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

GLI STADI CLINICI DELLA SINDROME DI RETT

Fase 1

Tra i 6 e i 18 mesi. Durata: mesi

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

Fase 2

Da 1 ai 3 anni. Durata: settimane, mesi

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

Fase 3

Stadio pseudo stazionario. Durata: mesi, anni

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

Fase 4

All'incirca dopo i 10 anni. Durata: anni

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

L'AIRETT (Associazione Italiana Rett)

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

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

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

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

Cari associati,



Ho il piacere di inviarVi Un numero speciale di Vivirett totalmente dedicato agli atti di due importanti convegni, quello annuale della nostra Associazione, che si è svolto a Napoli lo scorso maggio ed il congresso mondiale sulla Sindrome di Rett, che si è tenuto a New Orleans nel mese di giugno.

Colgo l'occasione per ringraziare i medici/ricercatori che hanno inviato le loro sintesi riguardanti gli interventi effettuati a Napoli. Ringrazio inoltre la prof.ssa Veneselli, il dott. Giustetto e la dott.ssa Russo per le relazioni su quanto emerso al convegno mondiale di New Orleans, che ci danno un interessante aggiornamento sulla ricerca in atto a livello internazionale; inoltre ringrazio il Prof. Franco Pisani per le traduzioni degli articoli pervenuteci in lingua inglese.

Oltre a quanto su esposto, per motivi di spazio non è stato possibile inserire l'altro materiale inviato alla redazione: articoli, testimonianze ed attività regionali saranno quindi pubblicati sul prossimo numero di Vivirett che, come di consueto, uscirà a dicembre e che conterrà anche un'ampio resoconto sul nostro primo campus estivo che si è svolto con grande successo nell'ultima settimana di agosto.

Le testimonianze di genitori ed educatori partecipanti sono state tutte molto positive, e questo senz'altro ci impegnerà nella ricerca di risorse economiche per poterlo proporre anche il prossimo anno.

Desidero ringraziare di cuore tutte le persone che mi hanno affiancato ed hanno contribuito alla buona riuscita dell'iniziativa, in primis il vicepresidente Nicola Sini per l'ottima organizzazione e gestione della settimana, le dottoresse presenti e tutti gli educatori.

Ricordo inoltre che ad ottobre ripartirà anche il nostro corso on-line, su CAA e Potenziamento Cognitivo: in relazione a ciò vi comunico con grande soddisfazione che AIRETT è stata riconosciuta dal MIUR (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca) come ente accreditato per poter formare personale scolastico, pertanto auspico che questo possa agevolare la partecipazione degli insegnanti e di tutto il personale a contatto con le nostre ragazze.

Troverete all'interno della rivista tutte le informazioni al riguardo, con allegata la scheda d'iscrizione.

Sempre per motivi di spazio non sono state inserite le numerose iniziative di raccolta fondi che andremo a proporre in occasione delle festività natalizie; quanto prima ad esse sarà comunque dato ampio spazio nel nostro sito web (www.airett.it) e provvederemo ad aggiornarVi anche tramite comunicazioni scritte.

Nell'augurarVi una buona lettura invio un caloroso saluto.

Lucia Dovigo

**DALLA RICERCA
NUOVE PROSPETTIVE
TERAPEUTICHE PER LA
SINDROME DI RETT**



Sintesi del Convegno Nazionale Airett

NAPOLI, 18-19 MAGGIO 2012

Prof. Edvige Veneselli Ospedale Gaslini Genova

Venerdì 18 e sabato 19 maggio *Maurizio D'Esposito* e *Giuseppina Ludi* ci hanno accolto nella splendida Napoli per il nostro Convegno Nazionale, in una sede altamente prestigiosa come l'Area della Ricerca del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), con la cordialità ed il calore tipicamente partenopei. L'Organizzatore Scientifico *dr. Maurizio D'Esposito* - e ricordo a tutti che è colui che ha scoperto il gene MeCP2 e che tutt'ora studia le complesse funzioni di tale gene - ha saputo coinvolgere elevati referenti della ricerca in Italia, focalizzando l'attenzione sul contributo del nostro paese per l'avanzamento delle conoscenze sulla Sindrome di Rett.

All'apertura hanno porto il saluto di benvenuto il *prof. Antonio Baldini*, Direttore dell'Istituto di Genetica e Biofisica del CNR (Napoli), il *prof. Giuseppe Martini*, Direttore del Dipartimento Scienze della Vita del CNR (Roma), accanto alla Presidente dell'Associazione Italiana Rett, signora Lucia Dovigo.

L'elevato livello scientifico è proseguito nella prima Sessione sui Mo-

delli animali e cellulari per lo studio neurologico e comportamentale della sindrome di Rett, di cui sono stati Moderatori la *prof.ssa Stefania Filosa (Napoli)* e la *prof.ssa Alessandra Renieri (Siena)* e che ha visto i contributi della *dr.ssa Ilaria Meloni* dell'UO di Genetica medica (Siena) "*Cellule staminali pluripotenti indotte (iPS): un modello innovativo per studiare i meccanismi alla base della Sindrome di Rett*", del Primo Ricercatore dell'Istituto Superiore di Sanità *dr. Giovanni Laviola (Roma)* "*Analisi*



Giovanni Laviola

del fenotipo comportamentale in un modello murino di Sindrome di Rett: effetti della modulazione delle Rho GTasi" e del *dr. Tommaso Pizzorusso* dell'Istituto di Neuroscienze del CNR (Pisa) "*Modelli animali e cellulari per lo studio della Neurobiologia della Sindrome di Rett*". Si è trattato di interventi molto complessi in cui i ricercatori ci hanno attestato il grande impegno delle scienze di base per la comprensione dei meccanismi sottostanti al determinismo degli aspetti caratteristici della Sindrome di Rett.

Gli approcci sono stati eterogenei, dall'uso delle cellule staminali agli studi con modelli animali (topi) con la mutazione tipica. Da essi potrà derivare una più avanzata conoscenza dei fenomeni patofisiologici, nella speranza che ci possano condurre a interventi per una loro correzione o modulazione.

Per i contenuti specifici di questi interventi, come degli altri contributi del Convegno, si rimanda agli articoli relativi, richiesti dall'Associazione ai Relatori per la pubblicazione sulla Rivista.

Nella seconda Sessione la *prof.ssa Alessandra Renieri (Siena)* ci ha presentato l'update sul *Rett Networked Database*: con la collaborazione di numerosi centri di riferimento, genetici e clinici, è ora in funzione questo importante strumento di raccolta dati, che costituisce il substrato di future ricerche correlazionistiche tra genotipo e fenotipo e per lo studio dei casi ancora non geneticamente connotati. Dietro a ciò esiste la grande abilità della Renieri a cooptare e far lavorare gruppi differenti ad uno scopo cui molte associazioni di Malattie rare aspirano e che poche hanno già realizzato. La sua realizzazione e la sua pubblicazione su una rivista altamente qualificata, come *Human Mutation*, costituiscono un ulteriore attestato del ruolo del nostro paese nell'attività svolta a livello internazionale in questo ambito.

Successivamente la *dr.ssa Silvia Russo (Milano)* ha risposto alla richiesta dell'AIRETT con un *aggiornamento sulle forme atipiche nella*



Alessandra Renieri e Stefania Filosa

Sindrome di Rett rispetto al ruolo di CDKL5 e FOXG1. Ha sottolineato come il CDKL5, gene situato nel braccio corto del cromosoma X, debba essere indagato nelle encefalopatie epilettiche precoci, in particolare nelle Epilessie Miocloniche farmacoresistenti e, con minor evidenza, nella Sindrome di West, anche nei maschi (che mostrano aspetti clinici analoghi a quelli delle femmine, a differenza di quanto accade con il MeCP2). Ha stressato altresì la possibilità di mosaicismi germinale, da te-



Francesca Cogliati

ner ben presente nella diagnosi prenatale. Il gene FOXG1 è invece allocato nel cromosoma 14 e, in caso di anomalie cromosomiche, determina dimorfismi, con possibilità di agenesia/ipogenesia del corpo calloso, difetto di mielinizzazione della sostanza bianca cerebrale fronto-temporale, pachigiria frontale; è contrassegnato da una sensibile eterogeneità clinica, come dimostrato dai casi segnalati in letteratura (mentre usualmente sono pazienti assai compromessi, un soggetto ha mantenuto la capacità di deambulare; a fronte di non particolari aspetti esteriori, un altro affetto presentava connotati a quelli riscontrabili nelle mucopolisaccaridosi).

A dovuto resoconto di quanto realizzato per volontà dell'Associazione, la terza Sessione è stata imperniata sul *Report dei Progetti Finanziati dall'AIRETT nel 2011*, con Moderatori *prof.ssa Edvige Veneselli* (Genova) e *prof.ssa Rosa Angela Fabio* (Messina). La *dr.ssa Silvia Russo* (Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto Au-

xologico Italiano, Milano) ha riferito lo stato di avanzamento dello *"Studio dell'eterogeneità clinica in un'ampia coorte di pazienti con Sindrome di Rett mediante un approccio biochimico-molecolare"*, realizzato in collaborazione con Edvige Veneselli, Maria Pintaudi (U.O. e Cattedra Neuropsichiatria Infantile, Istituto Gaslini, Università di Genova), Aglaia Vignoli, Francesca La Briola (Centro Regionale per l'Epilessia dell'Ospedale San Paolo, Milano), Laura Vergani, Adriana Voci (Cattedra di Fisiologia e Biofisica, Genova). Tale studio è articolato in due ambiti: lo studio della diversa espressività clinica in rapporto ai differenti reperti genetici e la loro correlazione con lo stato di stress ossidativo valutato in funzione di eventuali difetti nei livelli di espressione sierica di metallothioneine; il sequenziamento esteso delle pazienti senza difetto genetico. La *dr.ssa Floriana Della Ragione* (Napoli) ha esposto il lavoro su *"Alterazione dei meccanismi dello stress ossidativo e loro trattamento in un modello animale della sindrome di Rett"*, condotto dal *dr. Maurizio D'Esposito*, Istituto di Genetica e Biofisica, CNR, Napoli, con la partecipazione del *dr. Giovanni Laviola*, Istituto Superiore di Sanità, Roma, e del *dr. Joussef Hayek*, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. Esso ha condotto ad una serie di riscontri, oggetto di pubblicazioni su riviste molto qualificate. Il *dr. Maurizio Giustetto* (Torino) ha illustrato i risultati dello *"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 in-*



Maurizio Giustetto

dotte (iPSC) da pazienti", progetto di cui sono responsabili *dr. Tommaso Pizzorusso*, Istituto Neuroscienze CNR, Pisa, *prof.ssa Alessandra Renieri* UO di Genetica Medica, Siena, e lo stesso *Giustetto*, Istituto Nazionale di Neuroscienze di Tori-



Tommaso Pizzorusso

no. I ricercatori hanno focalizzato come i meccanismi che regolano la polimerizzazione dell'actina dipendenti dalle proteine della famiglia ENA/VASP possano avere un ruolo nel modulare gli effetti della mutazione di MeCP2. La *dr.ssa Francesca Ariani* (Siena) ha invece fatto il punto sul progetto *"Analisi dei geni HLA per valutare la suscettibilità genetica ai vaccini come componente della patogenesi della sindrome di Rett"*, originale ricerca della *prof.ssa Alessandra Renieri*, (UOC Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese) in collaborazione con il *prof. Antonio Amoroso* (SC Immunologia dei Trapianti, Azienda Ospedale S Giovanni di Torino), che ha preso spunto dal rilievo dell'inizio della regressione nell'epoca delle prime vaccinazioni e da alcuni casi con iniziale inquadramento come encefalopatia post-vaccinica.

Una vivace discussione ha completato la giornata, con interventi di esperti e con domande dei genitori.

Dopo il focus sulla ricerca di base e clinica, la giornata di Sabato 19 maggio è stata dedicata agli aspetti clinici. Nella prima Sessione *Dalla ricerca nuovi approcci terapeutici per la sindrome di Rett*, con la moderazione della *dott.ssa Marina Rodocanachi* (Milano) e della *dott.ssa Silvia Russo* (Milano), il *prof. Laurent Villard* (Uni-



Maurizio D'Esposito e Laurent Villard

versità di Marsiglia) ha tenuto una lezione magistrale su *Trattamento farmacologico della Sindrome di Rett in modelli animali*: ha ricordato dapprima che la S. di Rett ha una frequenza di 1:15.000, con 30.000 nuove affette all'anno, corrispondenti alla nascita di 1 bambina ogni 20' al mondo, mentre le MeCP2patie incidono per 1:6.000; ha condotto quindi un excursus sulle esperienze farmacologiche negli animali, con test preclinici, con il Diidrossiflavone che ha alcune evidenze di recupero del peso e di funzioni nel topo mutato, con alcuni amino glicosidi, con il CNF1 ed i TrkB agonisti; ha quindi riferito sui trial terapeutici in corso o approvati a livello internazionale sulle bambine Rett, con Desimipramina per i disturbi del respiro, e con Cisteamina per il funzionamento clinico globale ed il tasso di sopravvivenza, per accennare infine agli studi con IGF1, con Risperidone e con acidi grassi polinsaturi. Ha concluso con una prospettiva di estrema e saggia prudenza ed ha delineato le future prospettive del settore, che prevedono per i primi 5 anni questi studi clinici farmacologici, per i successivi 5-10 anni un lavoro sulle terapie innovative e per il periodo successivo ai prossimi 15 anni le terapie geniche o con proteine. La Prof.ssa Cinzia Signorini (Siena) ha presentato il risultato della ricerca su *Reversione parziale tramite somministrazione di acidi grassi polinsaturi in bambine Rett*, con dati sui meccanismi ossidativi nella patogenesi della Sindrome e sull'efficacia della supplementazione con PUFA omega-3, sostanze ad azione antiossidante e neuroprotettiva, priva di effetti secondari

negativi; ha riferito sui benefici globali riscontrati con la loro somministrazione alla dose di 20-40 mg/kg/die in bambine nel I stadio di malattia, più evidenti, e negli stadi superiori al II, come ha pubblicato recentemente.

Il tema della II sessione è stato *"Approcci diagnostici e riabilitativi nella sindrome di Rett"*; sono stati moderatori il dr. Giuseppe Hayek (Siena) e la dr.ssa Aglaia Vignoli (Milano).

Il prof. Lotan Meir (Tel Aviv) ha sviluppato l'argomento *Sindrome di Rett nell'età adulta e trattamento dell'osteoporosi severa*. Ha dapprima esaminato quanto affligge prevalentemente le adulte: lo svilupparsi della scoliosi, l'incremento dei disturbi gastroenterologici e della stipsi con l'età, l'accentua-



Aglaia Vignoli

zione dei disturbi del tono e della deambulazione, a fronte della riduzione con il tempo dei disturbi respiratori e del sonno, delle crisi epilettiche, degli episodi di pianto e di riso apparentemente immotivati e dell'agitazione notturna; ha sottolineato come il mantenimento della deambulazione riduca la stipsi e contenga l'aumento del tono muscolare. Sull'osteoporosi, che dà segni e sintomi tardivi, quali dolori e tendenza a fratture traumatiche, e che è sovente parallela ad una perdita progressiva di peso, ha focalizzato che costituiscono goals principali: il rallentamento ed il contenimento della debolezza ossea e che ciò può essere raggiunto con una terapia a base di calcio e di vitamina D in prima istanza e con cicli di bifosfonati nei casi resistenti; il controllo del dolore e la riduzione del rischio di cadute. È interes-

te rilevare come egli, partendo dalla sua esperienza di fisioterapista, si sia interessato alla gestione dei disturbi che interferiscono nella qualità di vita delle nostre ragazze e giovani donne, per divenire un promotore del ruolo di referente del loro progetto sanitario globale. Il dr. Ioannis Ugo Isaias (Laboratorio per l'Analisi del Movimento nel Bambino, Dipartimento di Fisiologia Umana, Milano) ha riferito sul progetto di *Analisi del cammino in bambine con Sindrome di Rett: problematiche e risultati preliminari*, svolto in integrazione con il prof. Paolo Cavallari ed il prof. Alberto Marzegan, Fisiologia Umana, il prof. Carlo Frigo, Politecnico, il dr. Nardo Nardocci, I.R.C.C.S. C. BESTA, Marina Luisa Rodocanachi Roidi, Istituto Don Calabria, Milano; egli ha evidenziato un'eterogeneità di pattern, che ha documentato con interessanti videoregistrazioni.

La prof.ssa Rosa Angela Fabio (Cattedra di Psicologia, Università di Messina) ha sviluppato il tema *Modifica dei parametri neurofisiologici e neuropsicologici nel potenziamento cognitivo*, in modo decisamente brillante e con grande coinvolgimento emotivo, ad attestazione della sua partecipazione e della sua motivazione alla cresci-



Edvige Veneselli, Joussef Hayek e Marina Rodocanachi

ta cognitiva delle nostre bambine. Ha impiegato la versione modificata del test di Raven, il "test di Pimpa", le sue R.A.R.S. e le scale di Vineland per rilevare le modifiche indotte dalle metodologie di potenziamento cognitivo.

Il dr. Filippo Ghelma del Progetto D.A.M.A. (Disabled Advanced



Filippo Ghelma

Medical Assistance, Ospedale San Paolo, Milano) ha trattato *Le principali problematiche cliniche e gestionali nella disabilità grave intellettiva e neuromotoria. Strategie di approccio*. Ci ha riferito riflessioni sugli aspetti gestionali più frequenti nel suo Centro, dedicato esclusivamente a soggetti portatori di disabilità di rilievo, di ogni età: le difficoltà di comunicazione verbale e l'incapacità di comprensione durante le valutazioni e gli accertamenti, le limitazioni delle capacità di collaborazione e talora l'opposizione, la possibile necessità di ricorrere a sedazione farmacologica, la frequenza di ricoveri impropri. A ciò ha suggerito di contrapporre risposte maggiormente organizzate e chiarezza di obiettivi da perseguire. Ha quindi esaminato le problematiche respiratorie e gastrointestinali di più frequente riscontro ed ha accennato alla loro gestione. Il modello operativo del D.A.M.A. ci appare innovativo ed assai interessante: risponde in modo incisivo e diretto ai bisogni degli assistiti e delle loro famiglie. Costituisce una realtà da incentivare nelle differenti strutture sanitarie.

Nel pomeriggio la *dr.ssa Marina Rodocanachi* (Istituto Don Calabria, Milano) ha puntualizzato con incisività *l'Approccio riabilitativo integrato e miglioramento della qualità di vita nella Sindrome di Rett*. Ci ha suggerito importanti risorse per una valutazione metodologicamente ben condotta e finalizzata ad un trattamento suscettibile di apprezzamento dell'efficacia, quali, tra le altre, la Scala della Leonard per gli arti superiori, la Measure of Process of Care, il Parental Stress Index. Ci ha ricordato quanto è utile riferirsi al Can Child Centre

of Childhood Disability Research (www.canchild.ca/en/). Ha quindi fornito preziose indicazioni abilitative, a testimonianza della sua grande esperienza nel settore. La sottoscritta *Edvige Veneselli* infine ha sottolineato *la rilevanza della metodologia nella presa in carico nelle pazienti Rett*: in ragione della complessità delle problematiche sanitarie delle nostre bambine e ragazze e del loro mutare con l'età e a seconda della gravità delle condizioni cliniche. Ha ribadito la rilevanza della diagnosi precoce e del riferimento per essa ad un centro genetico avanzato, che offra tutte le possibilità ad oggi note e una banca dati con i casi non ancora connotati per future ricerche. Ha poi distinto le valutazioni e gli accertamenti che sono effettuati per la prevenzione delle possibili complicanze, per specifici problemi clinici, per bisogni correlati al progetto riabilitativo individualizzato ed in ultimo per ricerche in corso nel centro. Ha rammentato l'utilità delle Scale Rett, base di un'attenta conoscenza e della formulazione del bilancio funzionale: la scala Kerr per la definizione del livello di gravità, la Rett Syndrome Motor Behavioral Assessment, la Hand Apraxia Scale. Ha terminato con l'incentivazione al lavoro di empowerment delle famiglie, basato sulle informazioni ai genitori, sui diritti delle bambine e delle famiglie, il counselling sui problemi intercorrenti e l'avvio all'Associazione di categoria, in collaborazione con la dr.ssa Maria Pintaudi.

Abbiamo inoltre voluto dare uno spazio, come l'anno scorso al Convegno di Genova, ai giovani ricercatori, affinché esponessero le loro più recenti ricerche, potessero conoscersi e farsi conoscere dalle famiglie e rinforzare così il loro impegno scientifico, così importante per l'avanzamento delle conoscenze sulla Sindrome.

Nel Convegno a nome del *prof. Paolo Curatolo*, Ordinario di Neuropsichiatria infantile all'Università di Tor Vergata, Roma, la *prof.ssa Cinzia Galasso*, ha annunciato che il prossimo Convegno A.I.R. si terrà

nel 2013 a Roma ed ha invitato caldamente tutti al prossimo appuntamento nella nostra capitale.

Maurizio D'Esposito e Giuseppina Ludi con *Lucia Dovigo* hanno chiuso i lavori di questo Convegno, così ricco di esperienze di ricerca e di apporti clinici, farmacologici e riabilitativi, veramente aperto alle ultime novità, come nel titolo, per raggiungere *dalla ricerca nuove prospettive terapeutiche per la sindrome di Rett*.



Pina Ludi, Responsabile Airett Campania

A nome dell'Associazione ci sentiamo in dovere di presentare a Maurizio D'Esposito e a Giuseppina Ludi (la "mitica Pina") e a tutti i loro Collaboratori i più sentiti ringraziamenti per tutto quanto hanno realizzato: l'elevato livello del Convegno, nei due ambiti di ricerca e di clinica, che ha stimolato noi relatori, interessato le figure professionali partecipanti, coinvolto i familiari presenti; la calda atmosfera "partenopea", affettuosa e cordiale in ogni momento, che ha sotteso le due giornate con un sottofondo decisamente piacevole; il prezioso intrattenimento per le nostre bambine e ragazze, che hanno avuto a disposizione dal loro arrivo alla loro partenza persone amiche che hanno proposto loro giochi, musiche, passeggiate e... tanto affetto; una squisita offerta gastronomica nei coffee-break e nei pasti, degna delle migliori tradizioni della regione campana per quantità e qualità, con i suoi piatti tipici, con i suoi insuperabili dolci e con la garbatezza del personale addetto; gli spazi congressuali ampi e confortevoli per i congressisti, le bambine, le famiglie. Grazie di cuore di tutto ciò. ■

Cellule staminali pluripotenti indotte (iPS): un modello innovativo per studiare i meccanismi alla base della sindrome di Rett

Ilaria Meloni, Genetica Medica, Dipartimento di Biotecnologie, Università degli Studi di Siena

La Sindrome di Rett (RTT) è una patologia progressiva dello sviluppo neurologico e rappresenta una delle più comuni cause di disabilità mentale nelle bambine. Sulla base delle caratteristiche cliniche vengono identificate una forma classica di malattia, dovuta a mutazioni nel gene *MECP2*, ed alcune varianti, dovute in parte a mutazioni in *MECP2* (variante di Zappella) e in parte a mutazioni nei geni *CDKL5* (variante con convulsioni ad esordio precoce) e *FOXG1* (variante congenita). Il gene *MECP2* codifica per una proteina con funzione un regolatore trascrizionale, come *FOXG1*. *CDKL5* è invece una proteina chinasi. Gli intensi sforzi di ricerca degli ultimi anni hanno permesso di dimostrare che *MeCP2* svolge molteplici ruoli all'interno della cellula e hanno iniziato a chiarire le funzioni degli altri due geni. Tuttavia i meccanismi della malattia restano in gran parte sconosciuti. Per stabilire un modello cellulare umano che ci aiutasse a chiarire i meccanismi molecolari della Rett abbiamo utilizzato un nuovo procedimento, detto riprogrammazione genetica, che permette di derivare cellule staminali pluripotenti, le iPSCs (induced Pluripotent Stem Cells), direttamente da cellule della pelle dei pazienti. Le iPSCs hanno potenzialità paragonabili alle cellule staminali embrionali e come queste possono essere cresciute in vitro per lungo



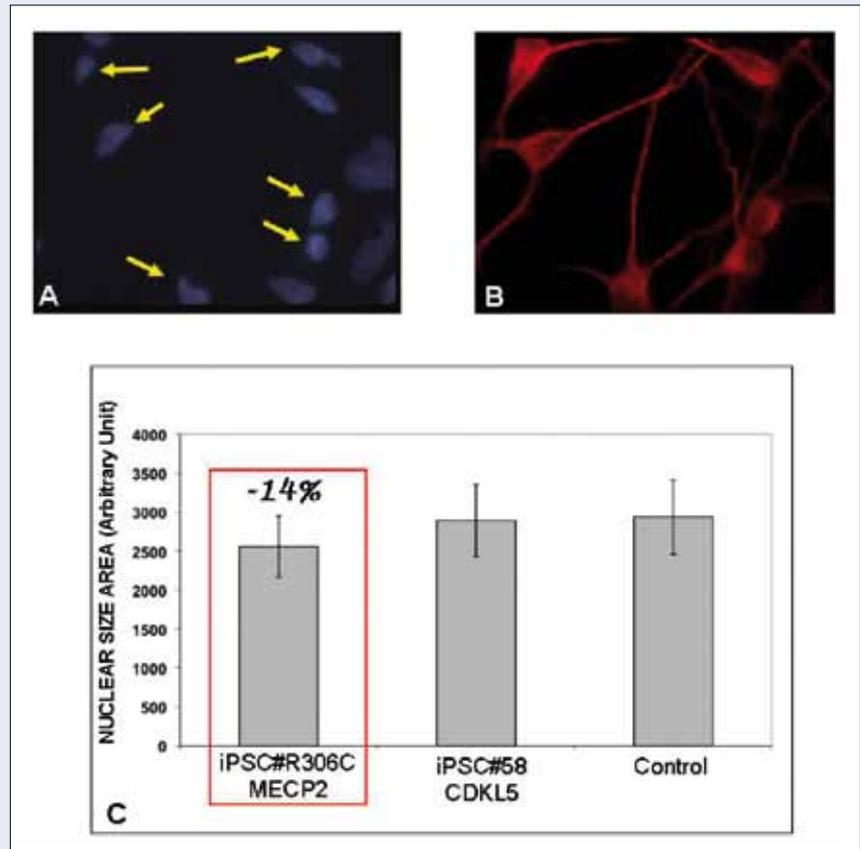
tempo e essere indotte a differenziare in diversi tipi di cellule mature, tra cui i neuroni. Rappresentano quindi il modello ideale per studiare i meccanismi della malattia direttamente sulle cellule nervose. Abbiamo quindi deciso di riprogrammare fibroblasti di pazienti con mutazioni in *MECP2*, *CDKL5* e *FOXG1*. Abbiamo ad oggi iPSCs derivate da cellule di una paziente con mutazione p.R306C in *MECP2* e di 2 pazienti (un maschio e una femmina) con mutazioni in *CDKL5* (rispettivamente p.T288I e p.Q347X). Stiamo completando la caratterizzazione delle cellule derivate da una paziente con mutazione in *FOXG1* (p.W255X). L'analisi delle cellule ottenute dalla paziente femmina ha dimostrato

che le iPSCs mantengono lo stato di inattivazione del cromosoma X caratteristico della cellula da cui sono derivate; è stato quindi possibile isolare dalla stessa paziente con mutazione in *CDKL5* iPSCs che esprimono la copia mutata del gene e altre che esprimono quella normale, che rappresentano il controllo ideale per gli esperimenti.

Sulle cellule iPS così ottenute abbiamo deciso di analizzare il profilo di espressione genica. Poiché per la paziente femmina con mutazione in *CDKL5* era disponibile un clone di controllo derivato dalla stessa paziente ma esprimente la copia normale del gene, abbiamo deciso di effettuare l'analisi per prime sulle cellule dei pazienti con

mutazione in *CDKL5*. Da questa analisi sono stati identificati un gruppo di geni con espressione alterata, uno dei quali, *GRID1*, ci è sembrato particolarmente promettente in quanto svolge un ruolo importante nei neuroni. Una prima verifica di questi risultati ha confermato la riduzione dell'espressione di *GRID1* nelle iPSCs con mutazione in *CDKL5*; il gene risulta inoltre sottoespresso nel clone di iPSCs con mutazione in *MECP2*, suggerendo un possibile legame funzionale tra le due proteine. È attualmente in corso la verifica di questi dati.

È inoltre attualmente in corso la caratterizzazione dei neuroni ottenuti dalle cellule con mutazione in *MECP2* e *CDKL5*. Una prima analisi è stata indirizzata a verificare se tali neuroni presentassero la riduzione delle dimensioni del corpo cellulare e del nucleo. Le nostre analisi preliminari hanno evidenziato una riduzione di circa il 14% delle dimensioni del nucleo per le cellule con mutazione in *MECP2*, in accordo con i dati riportati da diversi studi sia in tessuti autoptici di pazienti che in modelli animali e cellulari (Figura). Non si



osserva invece alcuna variazione delle dimensioni del nucleo nelle cellule derivate dai pazienti con mutazioni in *CDKL5*, suggerendo che questo fenotipo sia specifico

dell'assenza di MeCP2. Sono attualmente in corso analisi più approfondite per verificare se si osservino alterazioni dello sviluppo e del funzionamento dei neuroni.

Analisi delle dimensioni del nucleo in neuroni derivati da iPSCs delle pazienti.

I nuclei sono stati evidenziati tramite colorazione con DAPI (blu). I nuclei dei neuroni (indicati dalle frecce gialle in A) sono stati distinti da quelli delle cellule non neuronali tramite colorazione con β -III-Tubulina, una molecola tipica dei neuroni (in rosso in B). C) Il confronto con le dimensioni del nucleo di cellule di un individuo sano (control) ha evidenziato una riduzione del 14% circa delle dimensioni dei nuclei dei neuroni mutati in *MECP2* (iPSC#R306C) e una dimensione equivalente al normale nelle cellule con mutazione in *CDKL5* (iPSC#58). ■

Un momento di intrattenimento al convegno



Una tossina di *Escherichia coli* individua le Rho GTPasi come possibile bersaglio terapeutico per la sindrome di Rett

La tossina, studiata per il ruolo che essa ricopre come fattore di virulenza, si è rivelata in grado di promuovere la plasticità nervosa e di proteggere le cellule dai processi degenerativi tanto in animali sani quanto in modelli di malattia

Bianca De Filippis e Giovanni Laviola
Istituto superiore di sanità Roma

1) Cosa sono le Rho GTPasi e in che modo si collegano alla sindrome di Rett (RTT)?

Le Rho GTPasi sono proteine espresse in modo ubiquitario nelle cellule eucariotiche che agiscono da interruttori in diversi tipi di trasmissione del segnale. Fra le numerose funzioni svolte dalle RhoGTPasi, di particolare interesse è il ruolo fondamentale che esse svolgono nel mediare i cambiamenti strutturali e morfologici neuronali, la connettività e la funzionalità della glia in seguito a stimoli esterni.

Dato il ruolo chiave svolto da questa famiglia di proteine nel controllare la plasticità neuronale, è plausibile che anomalie nel loro funzionamento possano essere almeno in parte responsabili della ridotta plasticità sinaptica che caratterizza la RTT. Ci siamo quindi chiesti se un intervento farmacologico che agisse a livello delle RhoGTPasi, potesse rivelarsi la giusta strategia per contrastare, almeno in parte, la sintomatologia RTT.

A sostegno di questa ipotesi è il fatto che molte forme di disabilità intellettiva non sindromica sono caratterizzate da anomalie morfologiche neuronali, in particolare nei dendriti e nelle spine, che sono note essere associate ad al-

terazioni del funzionamento delle RhoGTPasi.

2) Cos'è il CNF1?

Il CNF1 è una proteina prodotta da diversi ceppi del batterio *Escherichia coli* che è stata identificata nel 1983 nei laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità (Roma). Inizialmente studiata per il ruolo che essa ricopre come fattore di virulenza, oggi a destare particolare interesse per questa tossina è la sua ormai conclamata capacità di attivare, selettivamente e permanentemente, le GTPasi della famiglia Rho e di favorire la plasticità cerebrale. Tale tossina si è rivelata infatti in grado di promuovere la plasticità nervosa e di proteggere le cellule dai processi degenerativi tanto in animali sani quanto in modelli di malattia.

In particolare, in linea con la letteratura disponibile sulle funzioni svolte dalle RhoGTPasi, in uno studio pubblicato nel 2007, la somministrazione intracerebroventricolare (icv) di questa proteina è stata riportata indurre un miglioramento nell'apprendimento e nella memoria e stimolare la plasticità sinaptica in topi non mutanti. Questi effetti sembrerebbero persistere per settimane, dopo una singola somministrazione di CNF1, ed essere strettamente dipendenti dall'attivazione delle RhoGTPasi.

3) Il CNF1 come potenziale cura per la sindrome di Rett

Per verificare la potenziale efficacia del CNF1 nel contrastare alcuni dei sintomi caratteristici della RTT ci siamo quindi avvalsi di un modello murino per la RTT (Mecp2-308) in una fase pienamente sintomatica (10 mesi di età). Sfruttando la conoscenza approfondita del fenotipo comportamentale da noi acquisita in precedenza, abbiamo quindi valutato se una singola somministrazione intracerebrale di CNF1 fosse in grado di correggere o compensare almeno le alterazioni comportamentali presenti in questo modello di topo transgenico per la RTT, che si ritiene siano riconducibili ai sintomi mostrati dalle pazienti.

3a. Il comportamento

I risultati del nostro studio hanno evidenziato, a distanza di numerose settimane da una singola somministrazione della tossina, un significativo miglioramento in diversi domini comportamentali. Il trattamento con CNF1 ha infatti significativamente migliorato la coordinazione motoria dei topi mutanti: l'incapacità dei topi RTT di manipolare in modo efficiente il materiale per la costruzione del nido è stata efficacemente migliorata (Figura 1). Tale deficit

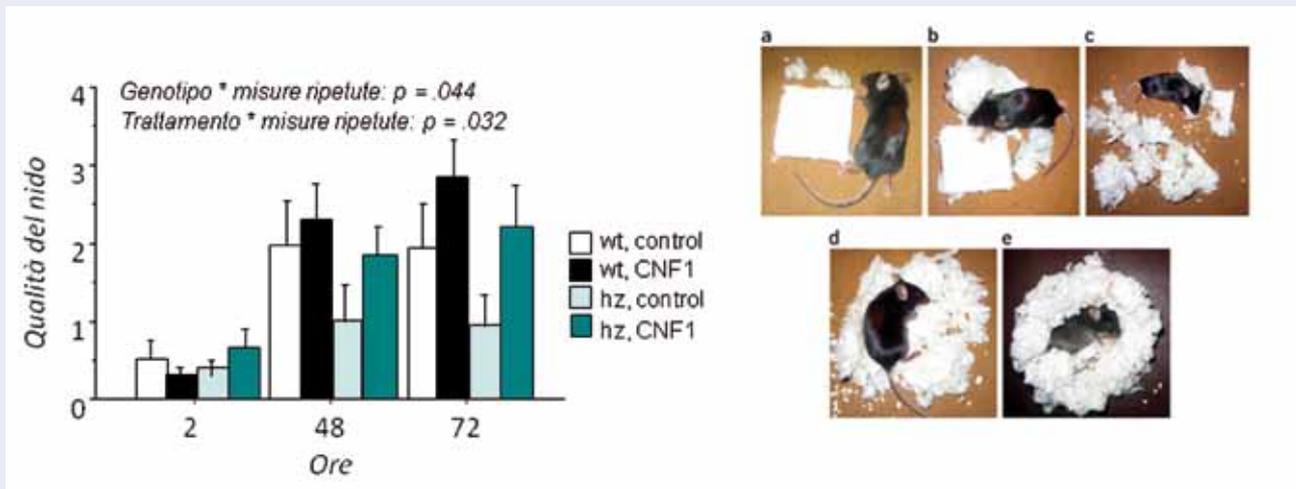


Figura 1. Il trattamento con CNF1 ad uno stadio avanzato della patologia migliora l'abilità di costruzione e quindi la qualità del nido nei topi RTT. La qualità del nido ottenuto è stata valutata mediante una scala di votazione [da 1 (scadente, es. pannelli b e c) a 4 (ottimo, es. pannello e)] dopo 2, 48 e 72 ore a seguito dell'introduzione del materiale da nido nelle gabbiette. hz: topi RTT; wt: topi di controllo. Nel grafico sono rappresentate medie \pm SEM.

era già stato riportato in letteratura in questo modello per la RTT ed è considerato come riconducibile alla aprassia delle mani spesso osservabile nelle pazienti. Inoltre, le anomalie nei livelli generali di attività locomotoria circadiana, mostrate nel corso delle 24 ore, ed in particolare la caratteristica ipoattività espressa dai topi RTT nella fase buia del ciclo (fase in cui i topi, ricordiamo animali notturni, sono principalmente più attivi), sono state efficacemente contrastate dal trattamento con CNF1. Oltre ad esercitare effetti benefici sulle capacità motorie, il CNF1 ha determinato una significativa influenza nel contrastare i deficit di abilità cognitive presenti nel modello per la RTT, misurate mediante il test del fear-conditioning.

3b. La neurobiologia

La valutazione del ruolo degli astrociti ha avuto recentemente un ampio sviluppo nello studio della eziopatogenesi della sindrome di Rett (per ulteriori informazioni si veda il fascicolo Vivirett n. 59/2011, pp.23-25). In questo ambito, il nostro studio ha permesso di evidenziare una diminuzione nel numero e una marcata atrofia degli astrociti nei topi RTT a livello

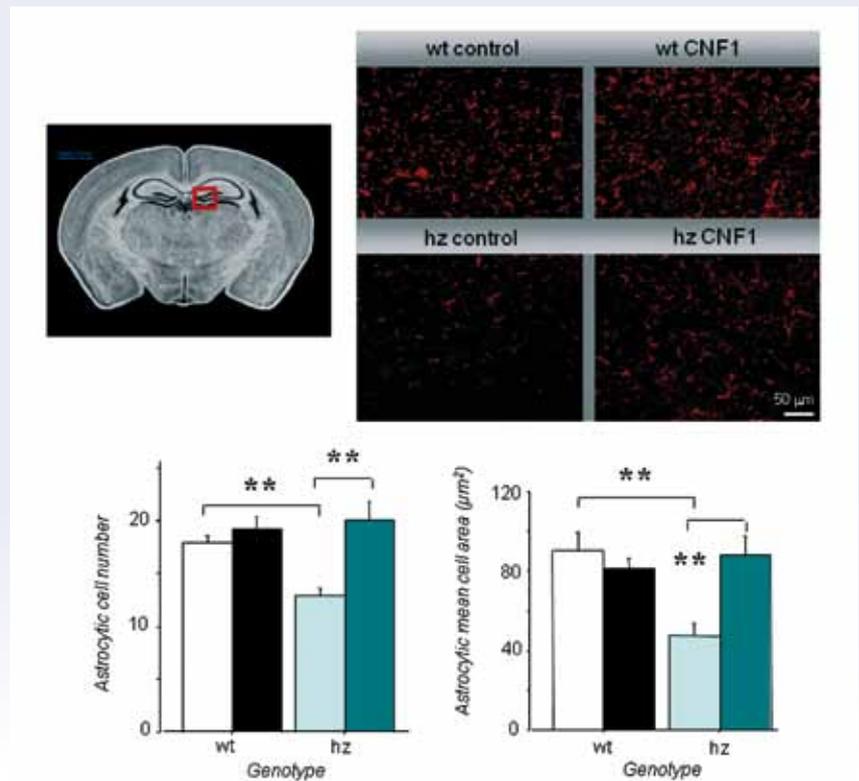


Figura 2. La riduzione nel numero di cellule astrocitarie e l'atrofia a livello di queste popolazioni cellulari presenti nel topo RTT, appaiono contrastate in modo drammatico e persistente nel tempo a seguito del trattamento con CNF1. hz: topi RTT; wt: topi di controllo. * $p < .05$, ** $p < .01$ rispetto ai relativi gruppi di controllo.

del corpo calloso e dell'ippocampo. Tali alterazioni di base hanno subito un drammatico miglioramento in seguito a trattamento con CNF1 (Figura 2).

3c. Il metabolismo cerebrale

L'impiego di una metodica di indagine raffinata come l'imaging e la spettroscopia a risonanza magnetica (MRS) ci ha permesso di

misurare in maniera assolutamente non invasiva i livelli di metabolismo in diverse aree cerebrali nei topi RTT e di valutare l'eventuale efficacia dell'approccio terapeutico adottato. Tale analisi ha individuato, in linea con i dati della neurobiologia, alterazioni nei livelli dei principali marcatori metabolici dello stato di salute funzionale della glia nei topi RTT, principalmente nell'area striatale.

Il nostro studio ha inoltre rivelato un significativo incremento di numerosi metaboliti cerebrali, è utile ricordare tuttora presenti a distanza di numerose settimane dal trattamento con CNF1. In particolare, ad essere aumentati sono i metaboliti considerati indice di efficiente funzionalità gliale (in particolare degli astrociti) e di aumentata disponibilità energetica.

4) Conclusioni

I nostri risultati suggeriscono che alcuni dei sintomi caratteristici della sindrome possano essere efficacemente contrastati dalla modulazione farmacologica delle RhoGTPasi. Queste proteine responsabili della plasticità cellulare vengono identificate quindi come un promettente target innovativo per la terapia e la diagnostica della patologia. Il CNF1 sembrerebbe quindi rappresentare un possibile agente farmacologico utilizzabile per contrastare la grave sintomatologia che colpisce le pazienti in una fase avanzata della sindrome.

Quello che a nostro avviso rende questi dati particolarmente interessanti è che mediante una singola somministrazione di CNF1 è stato possibile revertire/compensare alcuni dei sintomi nel topo RTT in modo persistente. La remissione dei deficit era infatti ancora evidente a distanza di 5 mesi dalla somministrazione. Tale dato è particolarmente intrigante se si tiene conto del fatto che il topo in genere ha una aspettativa di vita di meno di due anni.

Data l'estrema complessità del quadro clinico e l'assenza di terapie mirate, anche effetti solamente parziali del CNF1 sulla sintomatologia RTT sembrano di particolare rilevanza. Inoltre, poiché il CNF1 modula l'attivazione biochimica della famiglia delle RhoGTPasi il cui coinvolgimento nelle sindromi di disabilità intellettiva su base genetica è ben noto, l'evidenza di possibili effetti terapeutici potrebbe essere estesa ad altre sindromi

di disordini del neurosviluppo. Di nota rimane comunque il fatto che nel modello animale la tossina è stata somministrata direttamente a livello cerebrale. Sebbene siano attivamente in corso studi volti alla identificazione di strategie alternative di somministrazione, magari periferica, ancora molta strada deve essere percorsa in questa direzione prima che questo potenziale approccio terapeutico possa essere valutato per la clinica. ■

RIFERIMENTO DELLA PUBBLICAZIONE E LISTA DI TUTTI GLI AUTORI COINVOLTI NELLO STUDIO: De Filippis B, Fabbri A, Simone D, Canese R, Ricceri L, Malchiodi F, Laviola G, Fiorentini C (2012). Modulation of RhoGTPases improves the behavioral phenotype and reverses astrocytic deficits in a mouse model of Rett syndrome. Neuropsychopharmacology, 37: 1152-1163.



Il dottor Giovanni Laviola durante il suo intervento

Nuove metodiche di imaging per lo studio dei deficit sinaptici nei modelli di sindrome di Rett

Tommaso Pizzorusso
Istituto di Neuroscienze del CNR, Pisa e Dipartimento di Psicologia, Università di Firenze

Sebbene le mutazioni genetiche responsabili della sindrome di Rett siano sempre più note, le alterazioni a livello cellulare che queste mutazioni producono sono ancora oggetto di intenso studio. La conoscenza di queste alterazioni cellulari e delle vie molecolari che le determinano è di fondamentale importanza in quanto è responsabile della sintomatologia che si osserva nel paziente e nei modelli animali. Inoltre, queste vie molecolari implicate sono potenzialmente bersaglio di trattamenti farmacologici capaci migliorare i sintomi.

Studi recenti suggeriscono che cellule non neuronali, quali gli astrociti o la microglia^{1,2}, possano giocare un ruolo molto importante nello scatenarsi della sintomatologia nel modello di mutante per MeCP2. Tuttavia è logico supporre che il manifestarsi dei sintomi sia a carico di alterazioni neuronali indotte primariamente nel neurone stesso o conseguenza di disfunzione a carico dell'astroglia o della microglia. Di conseguenza, risulta fondamentale lo studio delle connessioni neuronali in presenza di mutazioni responsabili di Sindrome di Rett.

Gli studi finora condotti nei modelli di topo e nei pazienti hanno mostrato alterazioni principalmente a carico delle sinapsi, consistenti in una riduzione della densità e della funzione delle sinapsi eccitatorie e inibitorie³. Le spine dendritiche costituiscono una zona specializzata del neurone su cui si localizzano molti ingressi sinaptici; principalmente di tipo eccitatorio, sebbene

recenti studi suggeriscano che anche le sinapsi inibitorie possano formarsi a livello delle spine. Numerosi studi hanno dimostrato una riduzione della densità delle spine dendritiche in diverse aree cerebrali e in diversi modelli murini di Sindrome di Rett³, suggerendo quindi che le alterazioni delle spine siano un aspetto ricorrente della patologia. In effetti, anche gli studi nei pazienti hanno mostrato alterazioni a livello delle spine dendritiche⁴. Per quanto importanti, tuttavia, questi studi non danno informazioni sui processi cellulari la cui alterazione determina la riduzione delle spine dendritiche⁵. Ciascuna spina dendritica, infatti, va incontro a un processo di maturazione che prevede un'iniziale formazione di una spina immatura (il cosiddetto filopodio) che può essere ritratto oppure selezionato per il successivo stadio di maturazione che porta alla formazione della spina matura. A sua volta la spina matura può essere ritratta oppure andare incontro a una stabilizzazione che le permetterà di permanere per mesi o per anni nel circuito neuronale.

È evidente che ciascuno di questi processi avrà alla base diversi meccanismi molecolari e che una riduzione della densità delle spine

potrebbe derivare da disfunzioni di ciascuno di questi processi. Per esempio, si potrebbe ipotizzare sia una mancata formazione che un'accelerata retrazione come meccanismo di base di una riduzione della densità delle spine dendritiche.

Per risolvere questo problema è necessario, quindi, utilizzare tecniche che permettano di seguire la vita delle spine dendritiche dalla loro formazione alla loro retrazione o stabilizzazione finale. Queste metodiche sono disponibili da circa dieci anni e solo negli ultimi due anni sono state applicate all'analisi dei modelli animali della Sindrome di Rett⁶. La microscopia a 2 fotoni permette, infatti, di osservare ripetutamente per ore fino a mesi, in vivo, le spine dendritiche rese fluorescenti per mezzo di opportune tecniche genetiche.

Presso il National Enterprise for Science and Technology (NEST) della scuola normale superiore di Pisa nel laboratorio coordinato dal Dr. Gimmi Ratto, in collaborazione con l'istituto di neuroscienze del CNR di Pisa (Prof. Tommaso Pizzorusso e Dr.ssa E.M. Boggio) e del Dipartimento di anatomia, farmacologia e medicina legale dell'Università di Torino (Prof. Maurizio Giustetto), il gruppo di



Figura 1. Esempio di un dendrite di controllo (Cnt) o di topo con delezione di MeCP2 (MeCP2 KO). Le frecce gialle indicano i filopodi. Notare la scarsità di filopodi nel topo mutante per MeCP2.



ricerca guidato dalle Dr.sse Silvia Landi e Elena Putignano ha analizzato la formazione e la maturazione delle spine dendritiche in topi con delezione di MeCP2⁶. Le analisi sono state effettuate in topi di quattro settimane, ovvero un'età che precede il manifestarsi della maggior parte dei sintomi. Mediante l'osservazione al microscopio due fotoni delle spine dendritiche dei neuroni della corteccia cerebrale, abbiamo verificato una drammatica riduzione del tasso di produzione di nuovi filopodi nei neuroni portatori della delezione di MeCP2.

Inoltre, i pochi filopodi che si formavano in assenza di MeCP2, non mostravano quei caratteristici movimenti che portano alla successiva maturazione della sinapsi (Fig.1).

Questo primo risultato porta ad individuare nel meccanismo di generazione del filopodio, la causa della riduzione di spine presente nel topo con delezione di MeCP2. È noto che tali meccanismi coinvolgono modificazioni dello scheletro interno della spina (il citoscheletro della spina) derivanti da modifiche biochimiche dell'actina, e che necessitano dell'attivazione

della sintesi proteica a livello della spina dendritica stessa.

Guidati da queste considerazioni, abbiamo recentemente iniziato lo studio di questi due meccanismi molecolari nel nostro laboratorio. In particolare, per quanto riguarda la sintesi proteica, un precedente studio aveva mostrato che nel cervello di topi maschi con mutazione di MeCP2 era presente una ridotta attivazione della via molecolare mTor/AKT/S6 chinasi che risultava in una ridotta fosforilazione della proteina ribosomale S6 e una ridotta sintesi proteica. La ridotta fosforilazione di S6 era presente anche nelle femmine e, durante lo sviluppo, compariva intorno alle quattro settimane, ossia all'insorgere dei principali sintomi⁷.

È importante osservare che la via molecolare mTor/AKT/S6 chinasi ha tra i suoi attivatori l'IGF1, un fattore per cui è stata dimostrata un'azione migliorativa dei sintomi mostrata nel modello di delezione di MeCP2, sviluppato nel laboratorio di R. Janisch a Boston⁸. Abbiamo, quindi, deciso di utilizzare la tecnica di imaging al due fotoni per verificare se la somministrazione di IGF1 potesse stimolare la crescita di nuove spine dendritiche.

L'analisi ha mostrato che un'iniezione sistemica di IGF1 causa 24 ore dopo un aumento della produzione e della dinamicità dei filopodi⁶. Sebbene, il tasso di formazione dei filopodi presenti nei topi con mutazione di MeCP2 trattati con IGF1 non raggiungessero i valori dei topi normali, risultava comunque significativamente maggiore di quello dei topi con mutazione MeCP2 trattati con una soluzione salina di controllo.

Questi risultati rinforzano la possibilità che trattamenti che stimolino la sintesi proteica possano migliorare il fenotipo sinaptico dei topi con delezione di MeCP2. Inoltre, mostrano come l'imaging delle spine dendritiche al microscopio a 2 fotoni possa essere utilizzato per una valutazione relativamente veloce della efficacia di trattamenti volti a migliorare il fenotipo sinaptico ed i sintomi della sindrome di Rett. ■

Bibliografia

- 1 Derecki, N. C. *et al.* Wild-type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett syndrome. *Nature* 484, 105-109, (2012).
- 2 Lioy, D. T. *et al.* A role for glia in the progression of Rett's syndrome. *Nature* 475, 497-500, (2011).
- 3 Boggio, E. M., Lonetti, G., Pizzorusso, T. & Giustetto, M. Synaptic determinants of rett syndrome. *Front Synaptic Neurosci* 2, 28, (2010).
- 4 Armstrong, D. D. Neuropathology of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8, 72-76 (2002).
- 5 Holtmaat, A. & Svoboda, K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci* 10, 647-658, (2009).
- 6 Landi, S. *et al.* The short-time structural plasticity of dendritic spines is altered in a model of Rett syndrome. *Sci Rep* 1, 45, (2011).
- 7 Ricciardi, S. *et al.* Reduced AKT/mTOR signaling and protein synthesis dysregulation in a Rett syndrome animal model. *Hum Mol Genet* 20, 1182-1196, (2011).
- 8 Tropea, D. *et al.* Partial reversal of Rett Syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 2029-2034, (2009).

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

Proponente del progetto: Prof. Alessandra Renieri, Genetica Medica, Dipartimento di Biotecnologie, Università degli Studi di Siena.

Relatore: Prof. Aggr. Francesca Ariani, Genetica Medica, Dipartimento di Biotecnologie, Università degli Studi di Siena.

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. 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. A sostegno di questa ipotesi è stato riportato che il gene *MECP2* svolge un ruolo importante nello sviluppo e regolazione del sistema immunitario. Inoltre nel siero delle pazienti Rett sono state identificate le seguenti alterazioni immunitarie: assenza dei linfociti che esprimono il recettore per IL2, incremento dei linfociti T HLA-DR⁺, diminuzione delle cellule T CD8⁺ e natural killer CD57⁺, aumento dei livelli sierici del recettore IL2 solubile. Infine è stato recentemente dimostrato che la glia, che rappresenta la connessione tra il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale, gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della sindrome di Rett. Abbiamo quindi deciso di testare l'ipotesi che le pazienti con mutazione in *MECP2* potessero presentare un particolare assetto di geni *HLA* in grado di innescare una ri-

sposta anomala alla vaccinazione. In collaborazione con il gruppo coordinato dal Prof. Antonio Amoroso dell'Università degli Studi di Torino (Laboratorio accreditato agli standard dell'European Federation for Immunogenetics) abbiamo eseguito la tipizzazione allelica in un'ampia casistica di pazienti Rett mutate in *MECP2* (133 campioni raccolti grazie alla Biobanca Italiana Sindrome di Rett: <http://www.biobank.unisi.it>) per verificare se:

- la frequenza allelica nelle pazienti sia significativamente diversa da quella caratterizzata in una popolazione italiana di controllo (*Ipotesi 1*: geni *HLA* come cofattori nell'insorgenza della patologia);
- la frequenza allelica vari in relazione alla gravità del fenotipo clinico (*Ipotesi 2*: geni *HLA* come modificatori della patologia).

In particolare, è stata eseguita la tipizzazione per i loci HLA-A*, -B*, -DRB1* tramite tecnologia Lumines e le frequenze geniche sono state confrontate tramite Z-test con quelle già tipizzate in circa 300.000 soggetti sani inseriti nel registro Italiano dei donatori di midollo osseo.

L'analisi ha mostrato che la frequenza dell'allele HLA-B*39 è significativamente più alta nei controlli rispetto alle pazienti Rett ($p=0.00005$). Questo risultato potrebbe significare che le bambine con la combinazione della mutazione in *MECP2* e l'allele

HLA-B*39 hanno una malattia così grave da morire precocemente (effetto *negativo*) oppure, al contrario, così lieve da non essere diagnosticata (effetto *protettivo*). Inoltre, dato che la mutazione in *MECP2* non è sufficiente a spiegare la variabilità clinica che si osserva nelle pazienti Rett, stiamo lavorando sulla seconda ipotesi (effetto modificatore) e a questo scopo stiamo correlando i risultati *HLA* con la gravità del fenotipo. In particolare, per valutare differenze anche sottili nel quadro clinico, stiamo utilizzando un sistema che prende in esame 22 segni clinici diversi e ad ognuno assegna un punteggio. I risultati della caratterizzazione *HLA* verranno confrontati con tale score clinico, sia parziale che totale, e tramite test statistico verrà valutata la significatività delle associazioni. ■



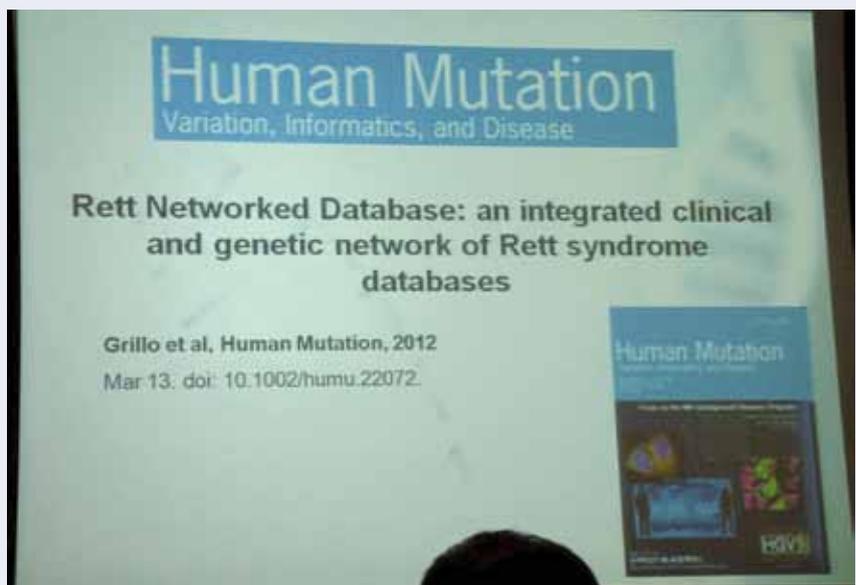
Rett Networked Database

Prof. Alessandra Renieri
 Professore Ordinario in Genetica Medica, Università di Siena
 Direttore UOC Genetica Medica Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Sindrome di Rett (RTT) è un disordine dello sviluppo neurologico con un fenotipo principale e più distinte varianti (variante Zappella, variante con convulsioni ad esordio precoce e variante congenita). Nella maggior parte dei casi di RTT classica si trovano mutazioni nel gene MECP2, ma almeno altri due geni aggiuntivi, CDKL5 e FOXP1, possono essere alla base di alcuni casi (di solito varianti). Attualmente c'è solo una limitata conoscenza sulla correlazione tra genotipo e fenotipo. Il Rett Networked Database è stato istituito per condividere a livello internazionale le informazioni genetiche e cliniche sulla sindrome di Rett. Il sito è pubblicato all'indirizzo web: <http://www.rett-databasenetwork.org>. Il database contiene 293 campi con informazioni cliniche e 16 campi con informazioni genetiche che sono stati concordati a livello internazionale attraverso un processo di "armonizzazione" dei database pre-esistenti in Italia, in Francia, in Gran Bretagna, in Spagna e in Israele. Un sottoinsieme di 62 campi clinici e 7 campi genetici costituisce in set di dati "di base" ovvero le informazioni fondamentali che ciascun paziente inserito nel database dovrebbe avere. La banca dati contiene informazioni su 1838 pazienti provenienti da undici paesi con o senza mutazioni nei geni noti. Questi numeri possono espandersi indefinitamente mano a mano che altri centri di aggiunta al Network e nuovi pazienti vengono inseriti. I dati sono inseriti in ogni centro da un medico che è responsabile dell'accuratezza dei dati inseriti. Sul sito web sono dettagliate le istruzioni

su come fare per aggregarsi al Network. Lo scopo di questo Network è quello di rendere disponibili a livello internazionali i dati aggregati per lo studio della storia naturale della malattia, per studi di correlazioni genotipo-fenotipo e per determinare la percentuale di pazienti con specifiche caratteristiche cliniche e/o mutazioni. È prevedibile che la banca dati di-

venti uno strumento fondamentale per il reclutamento dei pazienti nei trial clinici e per lo sviluppo di parametri standard di qualità per il trattamento medico della sindrome di Rett. La descrizione della banca dati è in pubblicazione sulla prestigiosa rivista Human Mutation (Hum Mutat 13 marzo 2012 doi:.. 10.1002/humu.22072 [Epub ahead of print]). ■



DATA HARMONIZATION

Table 1. Harmonization of 1 set of 70 clinical items. The example of "Head size"

International Rett Database		British Isles Rett Syndrome Survey (BIRSS)		Italian Rett Database and Network	Fondazione Einaudi (FEIN)		RetT Database Network
Stagnant on head	Acquired macrocephaly	OPC full	OPC as present	Head	PC growth data	PC as evaluation	Head size
yes	yes	no	code 1-3	3- general macrocephaly	yes	code 1-3	3- general macrocephaly
yes	no		code 1-3	3- description of head growth	no	code 1-10	3- description of head growth
no	no	3- no evidence of full term original code		3- no description	no		3- no description

Legend: OPC = Occipital Circumference

Primo sequenziamento dell'esoma in pazienti con sindrome di Rett

Intervento della Dott. Elisa Grillo

Abstract selezionato come comunicazione orale

La dott.ssa Elisa Grillo sta frequentando il 3 anno di Dottorato di Ricerca presso la Genetica Medica di Siena

Victor McKusick nel 1966 ha fondato il catalogo delle malattie mendeliane ereditarie (MIM). Da allora i ricercatori hanno cominciato a pensare alle "malattie rare" come malattie monogeniche, vale a dire malattie dovute solo e semplicemente ad un evento mutazionale di un gene tra i 29.000 geni del genoma umano. Al polo opposto di questo modello ci sono le "malattie comuni" definite anche "malattie complesse" in quanto derivanti dalla complessa interazione tra eventi mutazionali in più geni e fattori ambientali.

Molto tempo fa i genetisti hanno introdotto il termine di "penetranza incompleta" e "espressività variabile" per le malattie monogeniche, a significare in qualche modo che la semplice teoria di un gene-una malattia non era adatta in tutti i casi. Nella nostra vasta esperienza di centinaia di pazienti con sindrome di Rett abbiamo avuto la possibilità di vedere due coppie di sorelle fenotipicamente discor-

danti. Una sorella di ogni coppia non è in grado di parlare né di camminare e presenta un deficit intellettivo profondo (sindrome di Rett classica), mentre l'altra sorella è in grado di parlare, di camminare e ha una disabilità intellettiva moderata (variante Zappella), nonostante che ogni coppia abbia la stessa mutazione nel gene MECP2. Queste due coppie di sorelle rappresentano un buon modello per comprendere le basi molecolari dell'espressività variabile della malattia attraverso il sequenziamento dell'esoma ovvero della parte funzionale del genoma.

L'analisi dell'esoma di queste 4 pazienti ha rivelato che accanto alla mutazione del gene MECP2 ogni paziente ha centinaia di variazioni "private". Tra queste circa 300 hanno un significato probabilmente rilevante in quanto danneggiano funzionalmente una proteina. In particolare varianti in 76 geni specifici sono presenti in una o in entrambe le bambine con Rett classica, ma

non nelle rispettive sorelle con variante Zappella. Si tratta di geni correlati con lo stress ossidativo, la sintesi di ATP, danno muscolare, disabilità intellettiva e/o autismo. Un altro gruppo di varianti in 60 geni specifici, diversi da quelli precedenti, sono presenti in una o in entrambe le due bambine con variante Zappella ma non nelle rispettive sorelle classiche. In questo caso si tratta di geni correlati con il rimodellamento della cromatina e la modulazione della risposta immunitaria quali interleuchine e recettori per le chemochine.

Nel complesso questi risultati indicano che il fenotipo della singola paziente è il risultato della combinazione della mutazione nel gene principale MECP2 e di un numero di varianti funzionali in un gruppo di circa 20-30 geni per paziente che modifica drasticamente l'andamento clinico e determina la possibilità di recupero del linguaggio, le capacità motorie e intellettive. ■



Forme atipiche nella sindrome di Rett: ruolo di CDKL5 e FOXP1

Dott.ssa Silvia Russo, Francesca Cogliati
Istituto Auxologico Milano

Accanto alla forma classica della sindrome di Rett si riconoscono delle forme definite "atipiche", che differiscono dalla forma classica per la severità e il tipo di epilessia, per la presenza di linguaggio seppure ridotto per l'età di esordio della regressione, che può essere più tardiva oppure ci possono essere forme congenite (in cui il deficit cognitivo è presente sin dalla nascita). Solo il 40% delle pazienti con una forma atipica di Rett ha mutazione nel gene principale MECP2. Si distinguono quindi a) **varianti parlanti** ed in questa coorte si trovano bambine con mutazioni nel gene principale, b) **varianti ad insorgenza precoce dell'epilessia** detta anche di Hanefeld con mutazioni nel gene CDKL5 e c) **forme congenite** con mutazioni nel gene FOXP1.

La variante con insorgenza precoce dell'epilessia ed il gene CDKL5 rappresenta la seconda più importante forma della sindrome di Rett. Dal punto di vista clinico condivide con la forma classica un grave ritardo nello sviluppo psicomotorio, aprassia manuale e la presenza di stereotipie della mani, ma si distingue dalla prima per l'assenza di un vero e proprio periodo perinatale normale e soprattutto dall'insorgenza, fra le prime settimane di vita e i 5 mesi, di epilessia, che può manifestarsi con spasmi infantili e crisi resistenti al trattamento farmacologico. Circa il 9% delle bambine che manifesta insorgenza precoce di epilessia ed il 28% epilessia ad insorgenza precoce e spasmi infantili presentano mutazioni in CDKL5 (Nemos et al, 2009). L'epilessia è

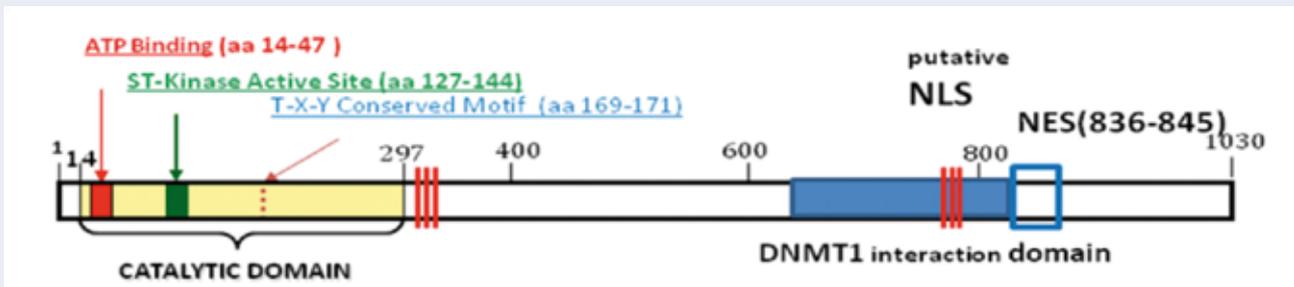
tonica refrattaria o mioclonica nel 75% dei casi, mentre si ha remissione spontanea nel 25% dei casi. A differenza della forma classica, le bimbe con la variante Hanefeld presentano una circonferenza cranica generalmente nella norma, una grave ipotonia e spesso non hanno le disfunzioni del sistema neurovegetativo tipiche della forma classica, né mantengono l'intenso contatto oculare che contraddistingue la sindrome. Non sono riportati casi di femmine portatrici sane, né casi familiari.

GENE E NUOVE ISOFORME

Nel 2005 sono state identificate le prime mutazioni nel gene CDKL5 (Cyclin-Dependent kinase-like 5), che rappresenta quindi il secondo gene causativo della sindrome. Tale gene è localizzato in Xp22 e presenta alcune isoforme: la isoforma I, contenente l'esone 1, che consta di 21 frammenti, detti 'esoni', che è espressa in un'ampia varietà di tessuti e la isoforma II, contenente gli esoni 1a e 1b, che consta di 22 esoni ed è trascritta solo nei testi-



Barbara



coli e, a livelli molto bassi, nel cervello fetale. Negli ultimi 2 anni sono state identificate 2 nuove isoforme: a) isoforma '16b', che contiene un esone in più localizzato fra il vecchio esone 16 e il 17, il cui trascritto si trova in grande quantità nei fibroblasti umani e nel cervello di topo, e b) isoforma più corta con soli 18 esoni, in cui l'esone 18 è più lungo poiché continua per 170 nucleotidi nella porzione che nelle altre isoforme è considerata parte intronica, non codificante. Tale forma è ubiquitariamente espressa. **L'identificazione di nuove isoforme riveste importanza a fini diagnostici**, poiché per avere un'analisi esaustiva, è necessario studiare anche tali regioni che prima non venivano

indagate. Tuttavia uno studio dell'esone 16b eseguito in tre numerosi gruppi di pazienti con Rett classica o reminiscente (Fichou 2011), con RTT classica o Hanefeld (Rademacher 2011), con rett atipica, ritardo mentale e autismo (White 2010), non hanno evidenziato alcuna alterazione, suggerendo che mutazioni patogenetiche in queste nuove regioni siano rare.

FUNZIONE DEL GENE

Dal punto di vista funzionale CDKL5 codifica per una proteina con **attività chinastica**, cioè in grado di fosforilare altre proteine, oltre che se stessa; la fosforilazione è una funzione importante perché rappresenta uno dei segnali

di comunicazione fra le proteine all'interno della cellula, che ne favorisce l'attivazione/disattivazione e comunque la variazione della loro funzionalità. La regione preposta a tale importante funzione si chiama dominio catalitico, è codificato dai primi 11 esoni del gene, e contiene 3 siti principali: quello per il legame all'ATP (la molecola che fornisce la energia necessaria perché avvengano tali reazioni di fosforilazione), il sito attivo treoninchinastico (ove si lega la regione di un'altra proteina che viene fosforilata da CDKL5) e un sito di fosforilazione Thr-Glu-Tyr, cioè una regione consenso dove la proteina CDKL5 può essere fosforilata da altre proteine o da sé medesima. Il gene CDKL5 viene espresso attivamente nel primo periodo postnatale e, a differenza di MECP2, **nel cervello adulto si trova solo nei neuroni**, ma non nelle cellule della astroglia, è presente **sia nel citoplasma** delle cellule in divisione, **sia nel nucleo** e si trasferisce da un compartimento all'altro, in maniera differente a seconda dell'area del cervello e del momento dello sviluppo. (Rusconi, 2008). Nel citoplasma CDKL5 è coinvolto nel rimodellamento actinico e nella morfogenesi neuronale, cioè nella crescita dell'assone (diramazione che dirige l'impulso nervoso in direzione centrifuga e termina con le sinapsi), e nella arborizzazione dendritica, cioè delle fibre minori che si ramificano a partire dal neurone e che trasportano il segnale nervoso verso il corpo cellulare del neurone. A livello del nucleo sono state proposte diverse funzioni per



la proteina CDKL5: a) studi *in vitro*, hanno dimostrato che CDKL5 interagisce con MECP2 (Mari, 2005) e con la DNA metiltransferasi 1 (DNMT1) (Kameshita, 2008), suggerendo che possa **regolare** la metilazione del DNA e **il legame di MECP2 stesso al DNA**, b) studi *in vivo* (Carouge, 2010) in neuroni di ratto dimostrano che **MECP2 agisce su di CDKL5 reprimendolo**. Infatti CDKL5 viene inibito da MECP2 attraverso il legame di quest'ultimo ad una regione ricca di citosine metilate che copre il promotore. Tale scoperta ribadisce il coinvolgimento in un medesimo meccanismo di azione delle due maggiori proteine responsabili della sindrome di Rett; inoltre c) si è dimostrato che **in vitro CDKL5 a sua volta fosforila MECP2**; quindi il legame fra le due proteine e le due forme della sindrome è duplice: se da un lato le mutazioni in CDKL5 possono alterare la fosforilazione di MECP2, portando nelle bambine con variante Hanefeld, ad un'attività ridotta di MECP2 che genera una serie di sintomi della sindrome di Rett, ci si aspetterebbe viceversa che mutazioni in MECP2 nelle pazienti con Rett classica, che riducono la sua attività di legame alle citosine metilate nella regione a monte di CDKL5, determinino un incremento della espressione di CDKL5, il cui significato sul fenotipo sarebbe interessante da valutare. Infine d) CDKL5 a livello nucleare sembrerebbe coinvolto in una **nuova funzione**, poiché co-localizza a livello di regioni specifiche dette 'nuclear speckles' dove si trovano i fattori che regolano il 'taglio' (**splicing**) dell'RNA, molecola che rappresenta la **fase di transizione dal gene alla proteina**. Sia l'over-espressione che un abbassamento della quantità di CDKL5 portano ad una alterazione di tali strutture, mediata probabilmente dalla sua attività di fosforilazione sulle proteine che fanno parte dei 'nuclear speckles' (Broccoli).



ANALISI MUTAZIONALE

La sensibilità clinica del test di screening per CDKL5, cioè la possibilità di identificare pazienti positive fra le pazienti di sesso femminile con caratteristiche Rett-like ma negative all'analisi per MECP2 è riportata pari al 7,8%, valore che sale al 14,3% se come criterio diagnostico si aggiunge l'insorgenza di epilessia precoce e farmaco resistente prima dei tre mesi di età (Intusoma, 2011), che rappresenta quindi il tratto fenotipico principale in grado di indirizzare il clinico a suggerire l'analisi per la paziente.

Ad oggi sono state identificate in letteratura circa 80 pazienti con mutazione in CDKL5, fra cui anche 13 maschi. La maggior parte delle mutazioni, circa 50, sono puntiformi, cioè interessano uno o pochi nucleotidi della sequenza e comunque sono evidenziabili tramite la tecnica del sequenziamento. Si tratta di mutazioni missenso all'interno del dominio catalitico, mutazioni non senso causanti la terminazione prematura della proteina, distribuite lungo l'intera sequenza del gene, varianti di splicing e mutazioni frameshifts. Le rimanenti

30 interessano delezione di regioni più estese, comprendenti uno o più esoni del gene, e non possono essere evidenziate con la tecnica precedente, ma con la tecnica dell'MLPA o della PCR quantitativa (Real Time).

Nel laboratorio dell'IAI, dal 2005, è stato analizzato il gene CDKL5 in 273 pazienti con epilessia precoce, con o senza regressione, (213 femmine e 60 maschi) identificando 16 pazienti mutate, con una sensibilità del 7,5%. Fra queste 16, 11 erano portatrici di mutazioni puntiformi, mentre in 5 (1/3 del totale) erano presenti grandi delezioni. I dati relativi alla nostra casistica, così come quelli della letteratura, suggeriscono come la categoria mutazionale delle grandi delezioni sia particolarmente rappresentata, sottolineando **l'importanza di completare sempre l'iter diagnostico molecolare sia con il sequenziamento che con l'MLPA**. Per il completamento dell'iter diagnostico e per la valutazione della patogenicità della mutazione sia nel caso delle mutazioni di splicing, sia delle delezioni di interi esoni si può rendere necessario analizzare il

trascritto del paziente (per questo è necessario un ulteriore prelievo). L'analisi, specie per le mutazioni di splicing, è indispensabile per comprendere la patogenicità del difetto riscontrato e in tutti i casi per definire la mutazione con un nome preciso.

Fra i pazienti con grandi delezioni in letteratura sono stati identificati anche 5 pazienti maschi. Ciò evidenzia come, oltre alla presenza di mutazioni puntiformi, anche la completa assenza (i maschi avendo un solo cromosoma X non presentano una copia non mutata del gene) di regioni estese del gene, non solo sia compatibile con la vita, ma determini un fenotipo paragonabile a quello osservato nelle femmine. In tal senso la minor frequenza osservata di mutazioni nei pazienti maschi (circa il 5% fra i soggetti con encefalopatia epilettica, rispetto al 14% nelle femmine) (Shwann Linag 2011), potrebbe essere dovuta semplicemente al fatto che la sindrome di Rett è classicamente considerata una patologia che colpisce le bambine e quindi vi sia alla base una parzialità o pregiudizio clinico nel suggerire l'analisi di CDKL5 ai maschi con fenotipo Hanefeld, col risultato che un numero minore di maschi vengono identificati.

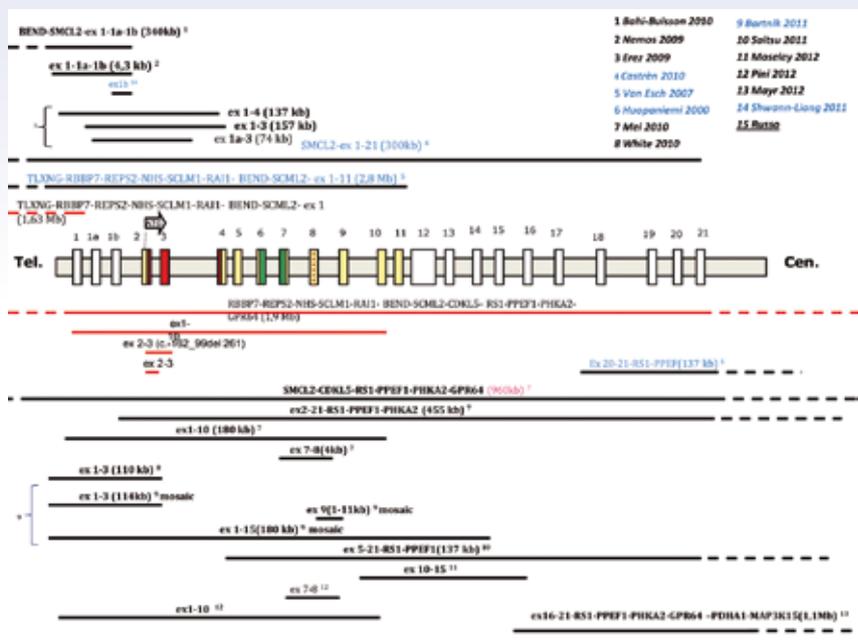
Sono inoltre stati osservati anche alcuni pazienti a mosaico, cioè in cui solo una quota di cellule presentano l'alterazione genetica in CDKL5, sia con mutazione puntiforme (Masliyah-Plachon 2010), sia con grandi delezione (Bartnik 2011), in entrambi i generi. Questo succede perché in tali pazienti la mutazione è il risultato di un evento post-zigotico, cioè non ereditato né insorto nei gameti dei genitori, ma generatosi solo in alcune cellule dell'embrione in stadi precoci del suo sviluppo. Ci si aspetterebbe che tali pazienti abbiano un quadro clinico più sfumato, tuttavia la correlazione è difficile, soprattutto nelle femmine dove alla variabilità

tissutale dovuta al grado di mosaicismo, si aggiunge anche quella che dipende dal pattern di inattivazione del cromosoma X, che può variare da sangue periferico al tessuto cerebrale.

Fra i pazienti deleti, circa un terzo, mostrano delezioni estese che interessano anche geni adiacenti a CDKL5. Valutare la estensione precisa della delezione con tecniche aggiuntive, quali per es. l'array-CGH/SNP array, può essere importante (laddove l'MLPA indichi per esempio il coinvolgimento dei primi o ultimi esoni del gene e non dia indicazioni precise sul limite prossimale e/o distale della delezione) perché il coinvolgimento di altri geni può determinare l'insorgenza di manifestazioni cliniche aggiuntive da controllare o monitorare.

Nell'ambulatorio di Genetica Clinica dell'Istituto Auxologico è giunta all'osservazione una paziente di 8 mesi, in cui la delezione identificata tramite analisi MLPA mostrava interessare solo l'esone 1 dell'isoforma I del gene CDKL5, regione che non contiene la sequenza codificante per gli amminoacidi, cioè quella regione che non viene tradotta in proteina,

ma che è comunque fondamentale perché contiene le informazioni necessarie all'espressione del gene. L'approfondimento con array-CGH ha evidenziato che la paziente presentava una delezione molto estesa verso il telomero di circa 1,63 Mb, coinvolgente oltre alla regione del promotore di CDKL5 e della regione importante per il legame con MECP2 (Carouge 2010), altri 8 geni oltre a CDKL5. La bambina presentava un quadro compatibile con la variante Hanefeld, con un periodo perinatale non propriamente normale, perché caratterizzato dalla insorgenza di crisi a partire dai tre mesi di vita, ipotonia severa, decelerazione della circonferenza cranica dai 3 mesi, limitato uso delle mani e stereotipie manuali, ridotto contatto oculare e limitata interazione sociale. Inoltre presentava tratti dismorfici con viso triangolare, fronte ampia, orecchie ad impianto basso e anteverse/prominenti e microftalmia. Alcuni di tali tratti dismorfici e la presenza di cataratta in un occhio possono essere riconducibili al fatto che la delezione comprende il gene NHS, responsabile della sindrome di Nance-Horan, sindrome a



trasmissione X linked dominante, che si può manifestare anche nelle femmine, seppure in forma più lieve che nei maschi, ed è associata ad anomalie oculari e dentali, facies dismorfica e ritardo mentale nel 30% (dei maschi). Inoltre la bambina presentava un difetto cardiaco, il difetto del setto interatriale, caratterizzato da un'apertura fra il setto che separa i due atri del cuore, reso più particolare e raro dal fatto che l'apertura era doppia. La tetralogia di Fallot similmente ad un altro paziente maschio descritto in letteratura, con delezione paragonabile a quella della nostra paziente (Van Esch, 2007) e recante anch'esso un altro difetto cardiaco potrebbe essere ascrivibile alla delezione di tre geni localizzati nella regione deleta: RAI2, forse target dell'acido retinoico, importante nello sviluppo e patterning del cuore, e SCML1, SCML2, coinvolti nella repressione trascrizionale dei geni HOX, fattori chiave durante lo sviluppo embrionale e si è recentemente visto anche nella formazione del cuore (infatti topi in cui viene eliminato il gene *Hoxa1* mostrano anomalie cardiache; Makki, 2012). È attualmente in corso la valutazione dell'espressione quantitativa di CDKL5 in questa bambina per verificare che nonostante la delezione coinvolga solo il prima esone l'espressione sia compromessa.

FORME A VARIANTE CONGENITA e GENE FOXG1

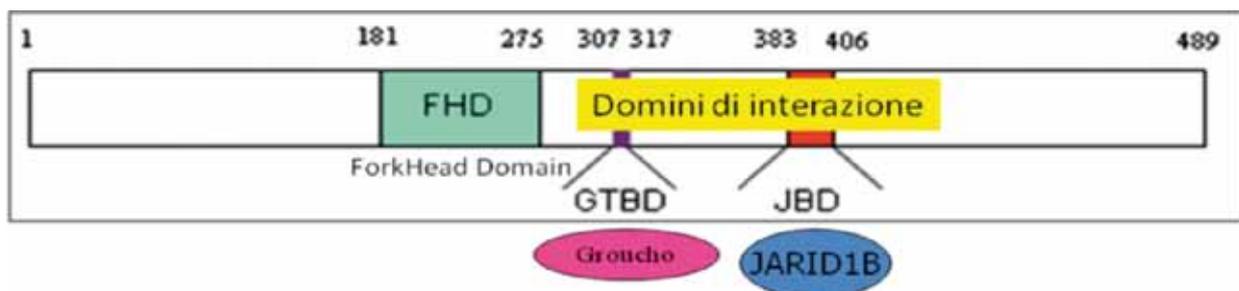
Nel 2005 viene descritta una paziente con grave disabilità intellettiva, agenesia del corpo calloso,

difetti di mielinizzazione parietale e frontale nell'insula, microcefalia e dismorfismi, grave ipotonia, ritardo psicomotorio, assenza di linguaggio, forte interazione con lo sguardo, convulsioni cerebrali e tetraplagia. La paziente è portatrice di una traslocazione bilanciata $t(2;14)(p22;112)$ e fiancheggiante un'inversione di 720 kb in 14q12, de novo, che comprende parte di un fattore di trascrizione, FOXG1B (Shoichet et al, 2005). Studi sul modello animale e altri vertebrati dimostrano un'associazione genetica diretta tra il fenotipo del paziente e quello del modello di topo ko (privo di una delle due copie del gene) *Foxg1* di topo. Successivamente sono stati identificati mediante array-CGH altri 4 casi con delezione de novo che includevano FOXG1 (Bisgaard et al, 2006). Nel 2008 il gruppo della prof Renieri, in seguito allo studio eseguito mediante la metodica array CGH di una coorte di pazienti con sospetta sindrome di Rett senza mutazioni nei geni MECP2 e CDKL5, identifica, in una **paziente con forma congenita nella regione 14q12, una delezione di circa 3Mb che contiene il gene FOXG1**. Il sequenziamento del gene FOXG1 in altre 53 pazienti mette in luce la presenza di 2 pazienti con mutazione puntiforme (Ariani et al, 2008; Papa et al 2008). Le caratteristiche cliniche osservate nelle bambine e la funzione del gene suggerivano FOXG1 come un gene responsabile di una quota pazienti. Ad oggi sono stati descritti 28 pazienti con

difetto in FOXG1, tra cui 20 femmine e 8 maschi; in 9 casi si tratta di riarrangiamenti cromosomici ed in 19 di mutazioni puntiformi. Si è venuto sempre più definendo un quadro clinico peculiare associato all'assenza in eterozigosi del gene FOXG1, che in parte è sovrapponibile alla sindrome Rett, ma non del tutto, alimentando il dibattito sulla possibile definizione di un sindrome di FOXG1 (Kortum et al, 2011). Le caratteristiche cliniche condivise con la sindrome di Rett sono il ritardo cognitivo grave con assenza di linguaggio, l'ipotonia, le stereotipie manuali/discinesie, le crisi epilettiche generalizzate, i movimenti a scatti, REG, la microcefalia postnatale severa, disturbi del sonno, ed un lieve ritardo di crescita. Sintomi non presenti nella sindrome Rett che si osservano nei pazienti con mutazioni nel gene FOXG1 sono una facies con dimorfismi peculiare, prevalente in presenza di anomalie cromosomiche, lo scarso contatto oculare, l'aprassia, l'ipogenesia del corpo calloso, un pattern semplificato di pachigiria frontale, movimenti corei formi, distonia e spasticità (Kortum et al 2011).

STRUTTURA E FUNZIONE di FOXG1

Il gene FOXG1 codifica per un fattore di trascrizione, denominato **Forkhead box protein G1**, che viene espresso nel cervello fetale ed adulto e nei testicoli. La proteina interagisce con alcune molecole fondamentali per la regolazione della trascrizione, nello specifico



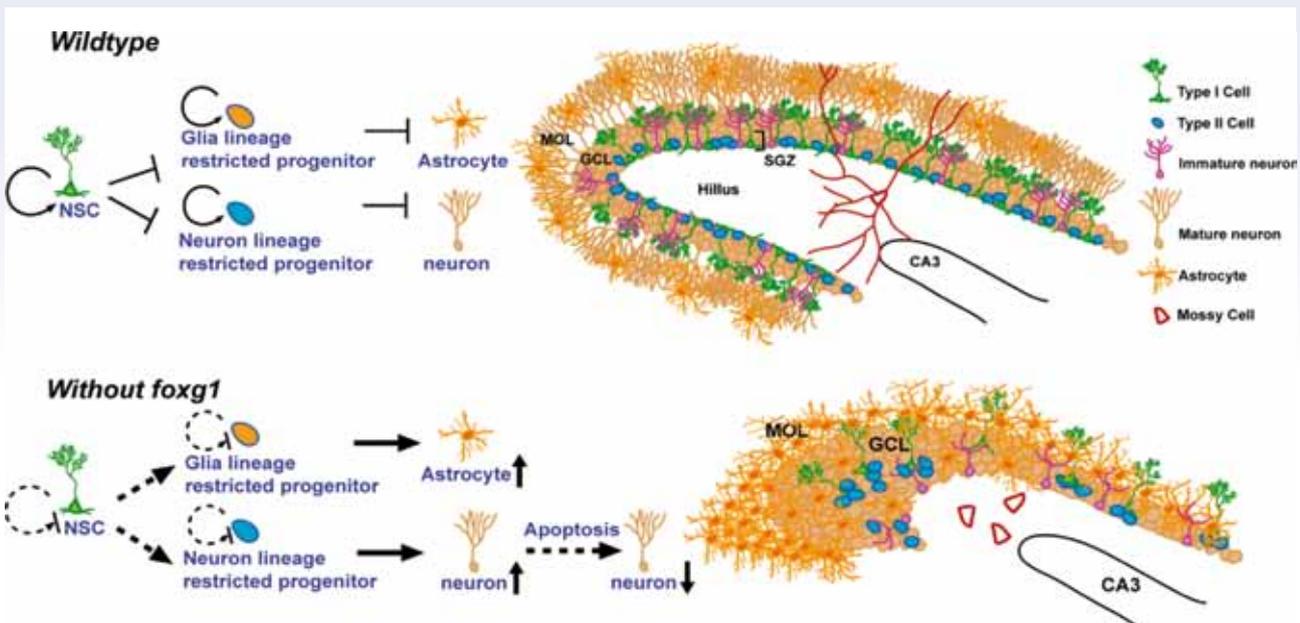
con il repressore trascrizionale JARID1B e con la famiglia delle proteine Groucho che hanno il ruolo di corepressori globali della trascrizione. Questa funzione è di particolare importanza per le fasi precoci dello sviluppo del cervello. Come MeCP2 regola la trascrizione di alcuni geni legandosi indirettamente alle iston-deacetilasi e al DNA metilato (Ariani et al, 2008; Fisher and Caudy, 2008). Questa proteina è importante durante lo sviluppo embrionale del cervello per la maturazione dei neuroni; si è dimostrato che se presente in quantità ridotta FoxG1 determina una prematura maturazione delle cellule nervose associata ad una riduzione delle dimensioni del telencefalo, (parte più esterna del cervello) e ad un'ipoplasia (limitato sviluppo) del corpo calloso osservato nelle pazienti. Recentemente è stato dimostrato in esperimenti su modelli animali che la proteina FoxG1 non solo è fondamentale per la maturazione embrionale del telencefalo, ma continua ad essere espres-

sa anche nel cervello adulto. Alcuni esperimenti hanno evidenziato come nel cervello adulto di topo, l'espressione indotta di FoxG1 possa bloccare la morte delle cellule nervose ed al contrario la soppressione della sua espressione possa indurre la morte anche in cellule sane. Tali evidenze sostengono l'ipotesi che FoxG1 abbia un ruolo nella sopravvivenza neuronale dei neuroni adulti (Dastidar, 2011). Sempre recentemente è stato studiato il ruolo di FoxG1 a livello di una specifica regione del cervello, il giro dentato ippocampale, dimostrando come: la sua assenza promuova la neurogenesi di neuroni e delle cellule della glia, si produce un numero maggior numero di queste cellule che porta ad un'alterata organizzazione, viene a mancare la corretta stratificazione e come conseguenza si manifesta l'apoptosi (morte) delle cellule stesse.

La figura mostra un ipotetico modello della funzione di Foxg1 nello sviluppo dell'ippocampo (area del cervello) postnatale. In presenza

di Foxg1, nel giro dentato, una regione del cervello che è rappresentativa dello sviluppo cerebrale, le cellule del sistema nervoso centrale e i precursori continuano a proliferare mantenendo un pool di progenitori normali mentre il corpo cellulare rimane in una regione precisa, strato sub granulare. In mancanza di Foxg1 questo strato viene con una notevole malformazione del giro dentato (Tian et al, 2012).

È importante osservare come l'identificazione di nuove proteine il cui deficit è alla base dello sviluppo di forme atipiche della sindrome di Rett ci permetta di capire meglio le relazioni tra le molecole che guidano la maturazione e lo sviluppo del cervello e che appaiono strettamente correlate. Ciò aggiunge nuovi tasselli per la comprensione dei processi che dal difetto genetico portano alla sintomatologia clinica delle pazienti, ed in futuro al miglioramento dei problemi delle piccole pazienti. ■



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

Il Dott. Maurizio Giustetto ha presentato i primi risultati dello studio finanziato da AIRETT, alla cui realizzazione partecipano i gruppi della prof.ssa A. Renieri (Università di Siena) e del prof. T. Pizzorusso, volto ad analizzare il possibile ruolo di ENA/VASP, formato da proteine coinvolte nei meccanismi del rimodellamento del citoscheletro, quale modulatore degli effetti della mutazione di MeCP2.

L'ipotesi centrale di questo progetto deriva da due evidenze:

1) le spine dendritiche dei neuroni di topi MeCP2-KO mostrano un grave difetto di motilità legato al citoscheletro;

2) la recente scoperta di una paziente portatrice di una forma di sindrome di Rett atipica (variante di Zappella) che presenta un'alterazione a carico del gene codificante per ENA (ENAH) mentre la sorella con medesima mutazione di MeCP2, ma priva della alterazione a carico di ENAH, mostra una forma di Rett classica.

I dati preliminari mostrati dal dott. Giustetto riguardano l'analisi dell'espressione di proteine coinvolte nella polimerizzazione dell'actina in un modello murino della sindrome ed in colture neuronali di corteccia in cui il gene

MeCP2 è stato silenziato per mezzo della tecnica dell'RNA interference.

Questi risultati suggeriscono che l'attività di alcune di queste proteine possa essere alterata nei modelli patologici studiati indicando la bontà scientifica dell'ipotesi a sostegno di questa ricerca. In modo ancora più importante, poiché sono molte le sostanze farmacologiche che possono modulare l'attività delle proteine del citoscheletro, i risultati ottenuti dalla ricerca di questo gruppo di ricercatori sembrerebbero far ben sperare per futuri tentativi terapeutici sperimentali. ■

Modifica dei parametri neurofisiologici e neuropsicologici nel potenziamento cognitivo

R.A. Fabio, S. Cardile, E. Troise, S. Polimeni.

Facoltà di Scienze della Formazione, Università degli Studi di Messina

G. Tortorella, A. Gagliano, E. Germanò, R. Siracusano, M. Boncoddo, A. Nicotera, G. Di Rosa.

Università degli Studi di Messina e Azienda Ospedaliera del Policlinico, reparto di Neuropsichiatria Infantile.

1. Introduzione

Recenti studi (Vignoli, Fabio, La Briola, Giannatiempo, Antonietti, Maggiolini, Canevini, 2010) hanno dimostrato che sono presenti correlazioni tra fattori neurofisiolo-

gici, comportamentali e cognitivi nella sindrome di Rett. Il presente studio intende indagare la modificabilità dei parametri neurofisiologici e neuropsicologici a seguito del potenziamento cognitivo.

In particolare sono stati indagati gli indici neurofisiologici, gli indici cognitivi (attenzione, memoria, intelligenza) e comportamentali (R.A.R.S.) nelle pazienti con Sindrome di Rett.

2. Metodologia

Soggetti

Il campione sperimentale è formato da 12 pazienti, di sesso femminile, con SR, ricoverate presso l'Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario di Messina con un range di età dai 4 ai 34 anni, età media 14,6 anni.

Il gruppo di confronto è formato da 7 pazienti, di sesso femminile, affette da autismo, con un range d'età dai 4 ai 10 anni, età media 6,5 anni.

Procedura

Gli indici neuropsicologici sono stati rilevati attraverso il numero e la durata delle fissazioni attraverso l'Eye Tracker. Sono stati valutati i parametri relativi all'indice "TFF" (tempo dalla prima fissazione), "FL" (lunghezza della fissazione) e "FC" (numero delle fissazioni); gli indici neurofisiologici sono stati rilevati attraverso le registrazioni EEG. Il disegno di ricerca utilizzato è un baseline multiplo a misure ripetute: A-B-A- B A-B-A dove nelle fasi A c'è l'accertamento delle abilità e nelle fasi B l'intervento tarato di potenziamento.

Strumenti

L'Eye Tracker, ausilio informatico che registra i movimenti oculari, il tempo, la durata, il numero di fissazioni, è costituito da uno schermo in cui sono integrati una telecamera ad alta definizione e quattro LED a luce infrarossa, necessari per il rilevamento della posizione dello sguardo.

Per valutare le potenzialità di base dei partecipanti sono state somministrate le scale Vineland e RARS, la prima valuta il comportamento adattivo delle bambine, la seconda indica il livello di gravità della sindrome. Per evidenziare il livello intellettivo sono state utilizzate le matrici di Raven modificate; infine è stato registrato e tarato un filmato della serie "Pimpa" della durata di 5 minuti individuando gli indici mnestici da una giuria di 5 osservatori.

3. Risultati

Dai risultati si evincono modifiche significative sia a carico degli indici di fissazione oculare (aumento dei tempi di fissazione sul target e diminuzione dei TR) sia sugli indici neurofisiologici.

Le registrazioni elettroencefalografiche mostrano dopo cinque giorni di attività di potenziamento cognitivo un aumento delle frequenze medie dominanti (onde theta), le bambine sono più reattive e attente al compito mentre nel breve termine tali frequenze mostrano una diminuzione.

Questo indice correla positivamente con i parametri neuropsicologici ottenuti tramite lo strumento Eye Tracker, infatti aumentano gli indici relativi alla lunghezza delle fissazioni oculari e al numero delle fissazioni oculari, mentre diminuiscono i parametri relativi al tempo dalla prima fissazione, le bambine guardano più velocemente e per più tempo lo stimolo target presentato sullo schermo.

Nel breve termine (dopo 30 minuti di training) si riscontra un andamento inverso, infatti diminuisce o si stabilizza la lunghezza delle fissazioni oculari e il numero delle fissazioni oculari, mentre aumenta il tempo impiegato nell'osservare lo stimolo target. Le bambine sembrano infatti annoiate nel dover ripetere più volte lo stesso compito, diminuisce infatti l'attenzione ad esso.

4. Prospettive

In futuro si prospetta di continuare le ricerche in proposito, utilizzando l'analisi frequenziale in modo tale da estrarre la densità spettrale di potenza (PSD). Dalla PSD verranno calcolati la potenza assoluta e la frequenza media del segnale. Tale segnale verrà poi diviso nelle bande frequenziali caratteristiche dell'EEG umano: alfa (8-13 Hz), beta (16 - 35 Hz), gamma (30-80 Hz), teta (4- 7 Hz) e delta (1-4 Hz).

La connettività tra differenti aree cerebrali verrà effettuata mediante un'analisi di coerenza. Il grado di coerenza tra due elettrodi per ciascuna banda frequenziale verrà calcolato come cross-densità spettrale tra i due segnali EEG corrispondenti. Infine verrà calcolato un indice di asimmetria tra i due emisferi.

Il neurofeedback è un procedimento teoricamente finalizzato ad applicare i principi del *Biofeedback* (BFB) all'automodulazione di alcune funzioni del SNC. Tale autocontrollo verrebbe facilitato tramite le informazioni derivanti dall'EEG elaborato da un computer. Il computer visualizza con un ritardo di pochi millisecondi l'elettroencefalogramma del soggetto, fornendogli così un "feedback" in tempo reale dei suoi processi elettroencefalografici, ed aiutandolo così nel provare a modularli.

Quando la modificazione avviene nella "direzione" voluta, il soggetto viene "rinforzato positivamente" (ad esempio, con un suono). In questo modo, grazie ad un esercizio continuativo, è possibile praticare stabilmente questa forma di automodulazione. ■

Bibliografia

Fabio, R.A., Giannatiempo, S., Antonietti, A., Budden, S., (2009). The role of stereotypies in overselectivity processes in Rett Syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 136-145.

Vignoli, A., Fabio, R.A., La Briola, F., Giannatiempo, S., Antonietti, A., Maggolini, S., Canevini, M.P. (2010). Correlations between neurophysiological, behavioral, and cognitive function in Rett syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 17, 489-496.

Fabio, R.A., Giannatiempo, S., Oliva, P., Murdaca, A.M. (2011). The increase of attention in Rett Syndrome. A pretest-post test research design. *Journal of Developmental and Physical Disability*, 23, 99-111.

Trattamento farmacologico della sindrome di Rett in modelli animali

Laurent Villard, Marsiglia

Traduzione Prof. Franco Pisani, Roma

La Sindrome di Rett colpisce in proporzione di 1/15.000 individui, e 1/6.000 nelle mutazioni in *Mecp2*. Questo significa che ogni 20 minuti, in qualche parte del mondo, nasce una persona affetta da una mutazione in *Mecp2*. La grande maggioranza di questi casi sono sporadici (>99%) e non c'è modo di predisporre una diagnosi prenatale; se ne deduce che l'incidenza della malattia non può essere variata.

Anche se in futuro potrebbero essere disponibili strategie promettenti, per es. in campo terapeutico o genetico, le effettive possibilità attuali sono limitate ad interventi di tipo farmacologico.

La Sindrome di Rett è una malattia del cervello, e purtroppo il cervello è l'organo più difficile da raggiungere, usando agenti farmacologici. Il cervello è isolato dal resto del corpo da una barriera denominata "blood brain barrier" (BBB), costituita da 600 chilometri di vasi sanguigni in un solo cervello! Le sostanze medicinali non riescono a fluire liberamente tra il sangue e le cellule cerebrali. Inoltre, il cervello è costituito da 100 miliardi di neuroni (le cellule nervose) e 5000 miliardi di cellule gliali (le cellule che supportano i neuroni). Il problema principale di ogni intervento farmacologico è di trovare molecole in grado di penetrare nel cervello e raggiungere un numero consistente di neuroni.

Per far progredire i ricercatori nei loro studi sulle malattie genetiche, è indispensabile l'impiego di un modello terapeutico. I modelli consentono l'accesso a tessuti che non sono raggiungibili negli esseri umani; inoltre, se ne possono studiare in vivo i meccanismi, si pos-



sono esaminare individui identici, si può creare un gran numero di soggetti, si possono studiare le fasi iniziali delle malattie (persino allo stadio pre-sintomatico) e si possono testare nuovi farmaci, potenzialmente pericolosi per l'uomo.

Il più delle volte il modello usato nei laboratori di ricerca è il topo. Viene usato perché è un mammifero, i suoi geni sono simili a quelli umani, il suo genoma può essere manipolato (e si può riprodurre una malattia genetica), le malattie spesso sono simili, la riproduzione è semplice, si possono ottenere rapidamente molti soggetti (la gestazione del topo è di 21 giorni), e infine esistono molti test standardizzati per studiare il fenotipo degli animali.

Per la Sindrome di Rett, ed altre malattie causate dalle mutazioni *Mecp2*, sono disponibili vari modelli murini, che rappresentano il meglio che si possa usare nei laboratori di ricerca, anche se, nonostante la loro alta percentuale di

riscontri, essi non sono in grado di fornire risposte alla totalità delle richieste. Il fatto è che, ad un certo punto, si rivelano indispensabili gli studi sull'uomo, i cosiddetti "clinical trial".

Esistono due possibilità di testare agenti farmacologici in modelli pre-clinici (come appunto il topo).

Nella prima, si possono testare molecole già approvate, vale a dire con autorizzazione all'immissione in commercio in Italia. Se si riscontra un effetto positivo, allora si può testare la stessa molecola in una successiva fase II del trial clinico, su un piccolo numero di pazienti.

Nella seconda, si possono testare molecole non ancora approvate. In questo caso, se si osserva un effetto positivo, la molecola deve passare attraverso la fase I del trial clinico, su volontari sani, prima di essere impiegata nella fase II del trial, al fine di accertarne la sicurezza.

Ma quale molecola usare nella Sindrome di Rett? Sappiamo che

in questa sindrome i neuroni sono più piccoli e che non comunicano in modo normale, e tuttavia, nel cervello delle ragazze RTT non è in corso nessun processo degenerativo. La Sindrome di Rett non è una malattia a carattere neurodegenerativo; i neuroni non muoiono affatto. In molti laboratori si è tentato di ravvivare (il cosiddetto “boost”) i neuroni colpiti dalla malattia, mediante l'impiego di molecole diverse, in grado di agire in modo mirato sullo stesso neurone ovvero sulle sinapsi, cioè il luogo in cui i neuroni intercomunicano, al fine di un reciproco scambio informativo.

Una delle prime molecole rivelatesi efficaci, nel modello murino della Sindrome di Rett, è stata la desipramina. Il nostro laboratorio ha riscontrato bassi livelli di noradrenalina nel modello di RTT (altri hanno rilevato bassi livelli anche nei pazienti RTT). La noradrenalina è importante per la funzione respiratoria, e noi abbiamo mostrato che nel modello RTT la respirazione non si svolge in modo normale. Il trattamento con desipramina può migliorare la funzione respiratoria nel topo, prolungandone anche il ciclo di vita. In considerazione di questi interessanti risultati pre-clinici, in Francia la desipramina è stata ammessa alla fase II del trial clinico. Il trial è sviluppato dal Prof. Josette Mancini, a Marsiglia, con lo scopo di testare l'efficacia della desipramina su 36 ragazze RTT. Si tratta di un trial controllato, del tipo double-blind, con placebo. Fino al marzo 2012, sono state trattate 29 ragazze RTT. I risultati sono attesi nel 2013.

Più di recente, il nostro laboratorio ha mostrato che, quando Mecp2 è assente oppure in condizione anomala, i neuroni hanno difficoltà a trasportare le molecole lungo i propri assoni (i “rami” che permettono ai neuroni di comunicare tra di loro). In particolare, abbiamo mostrato che il BDNF veniva trasportato con difficoltà nelle cellule carenti di Mecp2. Il BDNF è un importante fattore di crescita, indi-

spensabile per la funzione neuronale, ed è carente nel topo RTT. La cysteamina è una molecola capace di migliorare la movimentazione e l'apporto di BDNF. Quando viene usata nel modello RTT, essa ne migliora il fenotipo. Attualmente, è in discussione un trial clinico a Parigi (Prof. Bahi-Buisson, nell'Ospedale Necker e Prof. Durr nell'Ospedale La Pitié Salpêtrière, sempre a Parigi).

Un'altra molecola è stata descritta, denominata dihydroxyflavone, ritenuta in grado di attivare il recettore BDNF e di migliorare il fenotipo del modello murino di RTT, ma noi non siamo stati in grado di riprodurre tali risultati nel nostro laboratorio.

Attualmente, nel mondo sono in corso diversi trial clinici: risperidone (Los Angeles, USA), dextrometorphan e donepezil (Baltimora, USA), IGF-1 (Boston, USA), desipramina (Marsiglia, FR). Contemporaneamente, molte molecole vengono testate in modelli pre-clinici, come il topo carente di Mecp2. Per esempio: dihydroxyflavone (Madison, USA; Marsiglia, FR), ampakines (Cleveland, USA), aminoglycosides (Wilmington, USA; Goettingen, DE; Tel Aviv, IL), Cnf1 (Roma, IT). L'elenco sarebbe troppo lungo per essere riportato qui.

Bisogna comunque essere molto cauti nel considerare l'efficacia dell'intervento farmacologico. Diverse molecole sono state impiegate solo per alcuni giorni (e gli effetti a lungo termine?); altre sono state testate prima dell'insorgere della malattia (e che succede se vengono somministrate dopo la comparsa del morbo?); in altri casi non sempre veniva riportata la valutazione nel lungo periodo, e infine la valutazione dell'efficacia differisce tra i vari laboratori.

A parte la farmacologia, ovviamente diversi altri approcci sono in corso di verifica, con l'impiego del topo come modello pre-clinico: terapia genetica a Portland, Edimburgo e Marsiglia; terapia proteica

a Vienna; riattivazione del cromosoma X a Seattle; modificatori genetici a Houston. Questi test pre-clinici non hanno ancora prodotto risultati tali da consentire il loro «trasferimento» nelle cliniche.

Vogliamo parlare di tempistica? Purtroppo, per i bambini malati e per i loro genitori la durata dei progetti di ricerca è sempre troppo lunga! Al momento, si può impiegare la farmacologia classica per trattare i pazienti. Ci sono davvero diversi trial clinici in corso, per ragazze RTT. Comunque, per altri tipi di terapie, è molto difficile prevedere un'applicazione clinica. Le terapie innovative, come le strategie del tipo «readthrough» saranno forse disponibili in un periodo da 5 a 10 anni, a partire da ora. Per quanto riguarda le terapie genetiche o proteiche, purtroppo, non saranno disponibili nella pratica comune prima di 15 anni (almeno), considerati gli enormi ostacoli che i ricercatori devono affrontare in questo campo.

E comunque non intendo terminare con questioni di tempistica, perché la sindrome di Rett rappresenta un campo estremamente dinamico! Negli ultimi 12 anni, sono stati identificati i geni principali e i pazienti hanno ricevuto una diagnosi molecolare, e sono stati prodotti sette modelli murini; per studiare le cellule umane, sono state ottenute particolari cellule pluri-potenti su cui è stata indotta la sindrome di Rett; nel modello murino è stata ottenuta una prova dell'ipotesi di reversibilità; in tutto il mondo sono in corso di sviluppo molti trial clinici e pre-clinici! C'è speranza, e anche se la ricerca sembra procedere con lentezza, tutti coloro che sono coinvolti, nelle cliniche o nei laboratori di ricerca, hanno lanciato un ambizioso programma per interrompere il progressivo avanzamento della malattia, prodigandosi nell'aiutare i pazienti a vivere una vita migliore, nella speranza che magari in futuro si possa curare questa condizione così devastante. ■

Anomalie dell'inizio del cammino in bambine con sindrome di Rett

Risultati preliminari del progetto di ricerca "Analisi multifattoriale del movimento e del cammino nella sindrome di Rett".

Ioannis Ugo Isaias
Dipartimento di Fisiologia Umana, Università degli studi di Milano

In merito al progetto di analisi del cammino in bambine con sindrome di Rett, sono state valutate 12 bambine ed analizzati, ad oggi, i dati relativi all'inizio del cammino. Abbiamo concentrato la nostra attenzione sull'inizio del cammino poiché rappresenta un momento critico quando presenti problemi di controllo posturale e dell'equilibrio. Difatti, anche nel caso in cui il mantenimento della postura eretta non sia alterato, possono essere presenti deficit nei meccanismi degli aggiustamenti posturali anticipatori che precedono l'inizio del cammino, riferibili ad una inadeguata integrazione sequenziale di diversi programmi motori.

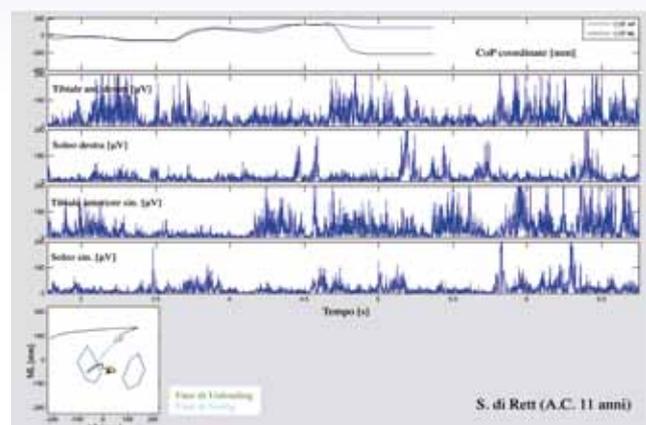
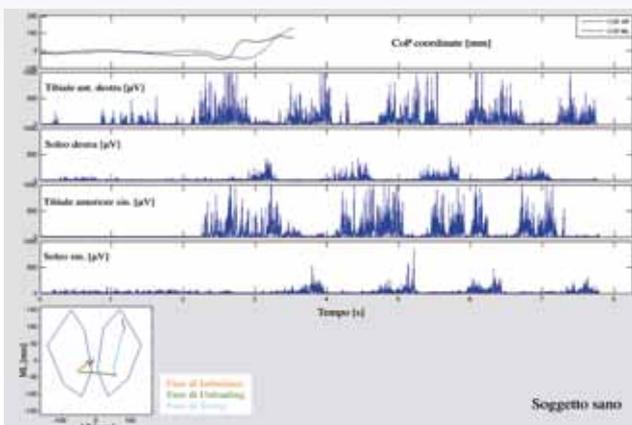
L'inizio del cammino avviene per una destabilizzazione dell'assetto antigravitario. Il silenziamento dell'attività del muscolo soleo ed un successivo aumento di attività del muscolo tibiale anteriore (TA) determinano uno spostamento del centro di pressione (CoP) posteriormente (fase di *imbalance*). La successiva attivazione del soleo permette lo spostamento del CoP

verso il piede di appoggio (fase di *unloading*) liberando quindi il piede controlaterale per l'avanzamento (fase di *swing*). Questi *aggiustamenti posturali anticipatori* (APA) rivestono particolare importanza per ridurre le perturbazioni dell'equilibrio indotte dall'inizio del cammino. Inoltre, la fase di *imbalance* rappresenta anche un meccanismo per valutare la capacità di mantenere l'equilibrio durante il cammino, prima che questo inizi.

Per lo studio sono stati utilizzati i seguenti strumenti: (1.) un sistema optoelettronico di analisi del movimento SMART (BTS S.p.A., Italia), per la misura delle coordinate 3D di marcatori retroriflettenti posti su opportuni punti di repere anatomici del corpo del soggetto; mediante l'applicazione di opportuni algoritmi è possibile ottenere una descrizione quantitativa della cinematica del movimento in diverse situazioni locomotorie; (2.) tre piattaforme dinamometriche piezoelettriche (KISTLER, Switzerland) per la misura delle forze di reazione al terreno; (3.) un sistema elettromiografico

wireless FreeEMG (BTS S.p.A., Italia) per la misura dell'attività elettrica muscolare (EMG). Il segnale EMG è stato registrato per mezzo di elettrodi bipolari di superficie posizionati sulla cute in corrispondenza del ventre muscolare, con orientamento corrispondente alla direzione prevalente dei fasci di fibre. I muscoli esaminati sono il soleo e tibiale anteriore, bilateralmente. Per l'elaborazione dei dati sono stati utilizzati software appositamente sviluppati presso il Laboratorio per l'Analisi del Movimento nel Bambino P. & L. Mariani (L.A.M.B.).

L'importante risultato di questo studio è il riscontro, in tutte le bambine con sindrome di Rett, di una ridotta o non definita fase di *imbalance*. Quest'anomalia sembra ascrivibile principalmente ad un'alterata sinergia tra muscolo soleo e TA. Ipotizziamo che l'assenza di questa fase di pianificazione dell'inizio del cammino dipenda da difficoltà di integrazione di informazioni sensoriali proprio-cettive. ■



La rilevanza della metodologia nella presa in carico nelle pazienti Rett: il percorso diagnostico-terapeutico

Edvige Veneselli, Maria Pintaudi
UO e Cattedra di Neuropsichiatria infantile Istituto G. Gaslini, Università di Genova

Ad un anno dalla pubblicazione del libretto *"Sindrome di Rett: dalla diagnosi alla terapia"*, in cui il Comitato Scientifico dell'Associazione Italiana Sindrome di Rett (AIRETT), unitamente ad altri esperti ha delineato i principi della presa in carico delle pazienti, a sostegno dei genitori e dei medici curanti, abbiamo desiderato configurare il *Percorso diagnostico-terapeutico* (PDT) per questa patologia, a prosecuzione del lavoro avviato.

Esso è dedicato a loro ed anche ai Centri medici che seguono le bambine: il PDT suggerisce le possibilità da perseguire per una presa in carico razionale e strutturata. Operare con una *metodologia definita* permette così di assicurare un'uniformità di approccio nelle varie zone di Italia. Come ogni percorso, esso deve essere realizzato con una modulazione individuale, a seconda delle specifiche condizioni.

Si è pervenuti alla sua formulazione, peraltro aperta a proposte e suggerimenti, attraverso un processo che ha avuto la sua base nel contributo degli esperti al libretto sopracitato, per aggiornarsi con la revisione della letteratura sul tema, integrata dalla disamina dei siti delle Associazioni di altri paesi, facendo poi particolare riferimento alla International Rett Syndrome Federation statunitense, per confrontarsi infine con l'esperienza in atto nel nostro Istituto, che da tempo opera sul settore con un gruppo di specialisti a ciò dedicati. I risultati sono stati

presentati al Convegno Nazionale dell'Associazione, 18-19 maggio 2012, Napoli, con la relazione *"La rilevanza della metodologia nella presa in carico"*, al fine di promuovere nel nostro paese un'assistenza mirata e razionale nelle varie età e secondo la differente gravità clinica. In tale ambito, è stato elaborato e presentato il *Percorso diagnostico-assistenziale alle pazienti con Sindrome di Rett* e sono state presentate le *Scale specifiche* per la valutazione ed il monitoraggio dell'evoluzione e/o dell'efficacia delle terapie, da noi scelte tra le esistenti, verificate e discusse nell'incontro di un Advisory Board internazionale da noi organizzato nel 2011.

La Sindrome di Rett (RTT) è un'affezione che comporta una *compromissione multisistemica* e che richiede di conseguenza una *presa in carico multidisciplinare*.

Essa si modifica sostanzialmente a seconda dell'età e della gravità delle manifestazioni cliniche, aspetto che costituisce la base delle differenti articolazioni del management sanitario.

Prima esigenza è la *diagnosi precoce*. Essa si basa sulla conoscenza degli *attuali criteri diagnostici clinici* (Rett Syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature, Neul J.L. et al., 2010). Se per la forma classica essa è ad oggi assai attuata, occorre effettuare maggiore attenzione a ciò per le varianti: si deve tener presente la forma con crisi precoci o Hanefeld dinanzi ad ogni encefalopatia epilettica ad esordio nel

primo anno di vita, la forma congenita o di Rolando dinanzi a tutte le gravi encefalopatie precoci, la variante a linguaggio preservato o Zappella dinanzi allo specifico quadro clinico.

Secondo punto rilevante è la conferma dell'inquadramento clinico con la *diagnosi genetica in Centro avanzato*. L'esigenza di un laboratorio dedicato alla RTT è sottesa dalla complessità della connotazione genetica. Sappiamo infatti che definire ottimamente ciò richiede lo studio approfondito dei geni MeCP2, CDKL5 e FOXP1 e, nei casi negativi, disporre di una banca dati per poter conservare il materiale ed i dati clinici al fine di poter garantire ulteriori ricerche e, qualora vengano identificati nuovi geni, la possibilità di eseguire prontamente le analisi opportune e garantire così la definizione genetica alle famiglie.

Dal punto di vista clinico, gli accertamenti a cui possono essere sottoposte le bambine Rett hanno differenti prospettive: 1) *per prevenzione* di disturbi che, conoscendo bene l'affezione e la sua storia naturale, sappiamo possono insorgere; 2) *su indicazioni cliniche*, per la presenza di problemi specifici; 3) *in ottica di riabilitazione*, in quanto utili a delineare il programma abilitativo; 4) *per ricerca* in corso nel Centro valutatore (in questo caso occorre che ciò sia chiarito esplicitamente e sia ottenuto dai genitori un consenso informato specifico).

L'*approccio clinico* è strettamente condizionato dalla *fase evolutiva*

della sindrome nella singola situazione. Per la forma classica è stato ben precisato il *percorso evolutivo* (Chahrour M. and Zoghbi H.Y., Neuron 2007), come riportato nel libretto sopra citato. Anche per le varianti sono note le differenti modalità evolutive, che ne costituiscono sostanzialmente variazioni per gravità nell'ambito della costanza del "nucleo Rett".

Le *cure preventive* includono: a) *attitudini generiche*, che vengono effettuate in ogni bambino e che devono essere tenute presenti nelle bambine RTT; esse consistono nella *valutazione odontoiatrica periodica*, nella valutazione di *vista* e di *udito* e nell'esecuzione delle *vaccinazioni*; b) *attitudini specifiche*, in ragione della loro incidenza e peculiarità, quali le *valutazioni neuropsichiatrica, fisiatrica, nutrizionale, gastroenterologia ed ortopedica*; esse sono analoghe a quelle richieste dalle necessità cliniche, ma sono svolte nella prospettiva di prevenire e/o di "contenere" le possibili complicanze.

Il *Neuropsichiatra infantile* in prima istanza è chiamato per la *sintomatologia epilettica*. È consigliabile perciò che la bimba con crisi si riferisca ad un Centro per le Epilessie infantili, ove potrà eseguire EEG, video-EEG, video-poligrafie, utili per il bilancio neurofisiologico e la conseguente *terapia anti-epilettica individualizzata*, oltre che per evidenziare eventuali *pseudocrisi*. Queste ultime, assai frequenti nelle pazienti Rett, sono rappresentate prevalentemente da: *apnee/iperventilazione, pseudoassenze, episodi di blocco psicomotorio, sudorazione, tosse, irrigidimenti/ipertonie, tremori, cadute, dilatazione pupille*. Esse sono dovute generalmente a coesistenti *disturbi motori*, ad un *reflusso gastroesofageo* (RGE, assai frequente nelle bambine che non deambulano), a *"comportamenti Rett"* o a *disfunzioni autonome* (pre-



Un gruppo di mamme, volontarie e bambine presenti al convegno

senti nelle bambine con maggiore livello di compromissione clinica). Solo la precisa identificazione della natura del disturbo e della sua causa permette la risoluzione dei disturbi, di solito pesantemente interferenti nella qualità di vita delle pazienti e dei loro familiari.

Sovente il motivo della consultazione è rappresentato dai *disturbi del sonno*: sono assai comuni e presenti a fasi, le *difficoltà di addormentamento e di risveglio, l'addormentamento tardivo ed il risveglio precoce*, specie nelle bambine non deambolanti, poco attive durante il giorno; i *frequenti risvegli notturni*, anch'essi in possibile relazione con un RGE; il *bruxismo*; le *apnee ed i disturbi respiratori in sonno, ostruttivi o centrali*, o secondari ancora al RGE. L'iter diagnostico inizia con un'anamnesi attenta e mirata in via preliminare all'eliminazione dei concomitanti problemi medici. La loro presa in carico si basa sui principi fondamentali dell'educazione e dell'igiene del sonno nei bambini; se persistono, si avvalgono dell'approccio comportamentale al sonno e, successivamente, della terapia farmacologica specifica. Salvo poche eccezioni, in cui il quesito è

immediatamente palese, sarà necessario compilare il questionario del sonno in età evolutiva ed effettuare lo studio polisonnografico.

L'assessment neuropsichico e globale si avvale delle scale di valutazione per la Sindrome di Rett. Dalla disamina comparativa della letteratura sul tema, appaiono consigliabili: la *Scala di Kerr per la definizione dei livelli di gravità*, che ben ne delimita la graduazione con vari item, ciascuno con punteggio 1-2-3; il *Rett Syndrome Motor Behavioral Assessment*, articolato in 3 sessioni, comportamento sociale, valutazione respiratoria ed orofacciale, motoria/ segni fisici, a punteggio 1-5, con una ricca connotazione focalizzata sulle caratteristiche semeiologiche RTT; il *Hand Apraxia Scale* per la funzione della mano, rispetto al disturbo funzionale ed alle stereotipie. Esse permettono di configurare un profilo dettagliato individuale.

Talvolta le bambine Rett possono manifestare periodi con *disturbi comportamentali* anche di un certo rilievo ed insoliti per loro. Essi possono rivestire un grado minore ed esprimersi con *disturbi del sonno e/o dell'appetito, pianto, debo-*

lezza, irritabilità, disattenzione o iperattività. Talvolta invece rivestono un'intensità maggiore e comportano *autolesionismo, aggressività, ossessioni e compulsioni, ansia, depressione, tratti autistici*. In tal caso dobbiamo sempre dapprima escludere la presenza di disturbi medici, specie se il loro esordio è stato improvviso, e ricercare RGE, allergie, sinusiti, otiti, fratture o quanto altro il contesto suggerisce. È infatti basilare identificare ciò che le disturba, anche se sovente è veramente difficoltoso raggiungere lo scopo desiderato. Rispetto alle possibili azioni di contenimento di tali disturbi, possiamo ricorrere a strumenti comportamentali, incrementare la comunicazione, la musicoterapia e la visione di videotape, valutare l'indicazione ad ausili quali guanti o bracciali in caso di autoaggressività, come pure ad una farmacoterapia per un tempo limitato.

La *valutazione auxologica* include la misurazione del *peso corporeo*, dell'*altezza*, del *Body Mass Index (BMI)*, della *circonferenza cranica* e la loro rappresentazione grafica nelle apposite *curve di crescita*, che permettono di seguirne le modifiche nel tempo. Questi parametri ed in particolare il BMI, utilizzato in modo non rigido ma pesato nel contesto clinico, ci inducono a intervenire con variazioni della *dieta* alimentare ed a valutare l'indicazione al supporto di *integratori*, sino a proporre la *nutrizione parenterale* o ad ipotizzare l'indicazione alla *PEG*. Parallelamente possiamo monitorare lo stato della mineralizzazione ossea per la possibilità di presenza di *osteopenia*, disturbo che tende a comparire con l'avanzare dell'età. Ci sono di aiuto lo studio del metabolismo del calcio, la radiografia delle ossa, la DEXA, gli ultrasuoni alle ossa. L'immobilità delle pazienti e talora l'uso cronico di antiepilettici possono facilitarla e

condurre a fratture. Si può quindi intervenire con *supporto di calcio*, promuovere l'*attività fisica* ricorrere a integrazione con *vitamina D* e, qualora necessario, con *bifosfonati*.

Alla diagnosi e perlomeno dopo i 5 anni, è consigliabile *effettuare l'ECG* e ripeterlo *ogni anno/due anni*, soprattutto per valutare la possibilità di sindrome del QT lungo. Alla luce di tale rischio, il cardiologo raccomanda di fare attenzione ad *evitare i farmaci che possono indurre la pericolosa torsione di punta* (per l'elenco si rimanda al libretto già citato).

Per promuovere un buono stato di salute, è importante fare attenzione ai possibili *disturbi gastroenterologici*, così frequenti nelle pazienti Rett, specie se non deambulanti. La *stipsi* è molto frequente, come pure il *meteorismo intestinale*, che comporta distensione e crampi addominali, eruttazioni, flatulenze, riduzione dell'appetito. Sovente occorre valutare la presenza di *RGE*, ponendo particolare attenzione all'irritabilità, ai risvegli notturni, ai vomiti, al rifiuto del cibo. Nelle più piccole possiamo riscontrare *incoordinazione orofaringea*, con difficoltà durante i pasti, a tutte le età *dismotilità gastrointestinale* e *rallentato riempimento gastrico*, nelle più grandi *disfunzione tratti biliari*. Anche se per lo più non si tratta di disturbi rilevanti, la loro presa in carico migliora sensibilmente la qualità della vita ed il benessere generale delle bambine, evitando loro disagi, sofferenze, dolori.

La conoscenza della comparsa di *scoliosi* nei 3/4 delle pazienti dopo i 13 anni, induce a valutare lo stato della colonna vertebrale al momento della diagnosi e a monitorarlo periodicamente in seguito. Si devono anche attuare *attitudini di prevenzione e di contenimento* della scoliosi stessa, incentivando il più possibile *mantenimento del-*

la deambulazione, ponendo attenzione al *corretto posizionamento posturale*, stimolando la *flessibilità della colonna* ed operando con *esercizi per la muscolatura dorsale*. A scoliosi presente, l'ortopedico predispone gli strumenti della terapia conservativa, quali i *corsetti*, e, nelle non responsive, valuta le indicazioni alla *correzione chirurgica*. Si ricorda che Leonard ha elaborato precise *Linee Guida per il management clinico della scoliosi nella RTT*, particolarmente dettagliate, inclusive dei trattamenti pre- e post-chirurgici.

Per gli *interventi in ottica riabilitativa*, si rimanda agli apporti specifici, ricordando unicamente la rilevanza della stesura di un *progetto riabilitativo* basato su di una *valutazione clinica molto attenta* e competente, su di un *bilancio funzionale dettagliato* ed esaustivo rispetto alle *aree motoria, sensitivo-sensoriale, cognitiva, comunicativo-linguistica, neuro cognitiva, affettivo-relazionale, delle autonomie*. Tale progetto si avvarrà dei rilievi derivati anche dalle *scale* sopra riportate e dalla *scala di Vineland*, dalla *valutazione delle competenze acquisite* e dell'*efficacia del trattamento abilitativo in atto*. È inoltre fondamentale che il progetto sia poi effettuato con il *coinvolgimento della famiglia, degli insegnanti scolastici, degli operatori territoriali, in un lavoro in rete di servizi*.

È altresì rilevante impostare un'azione di *empowerment delle famiglie*, incentrato sull'*informazione* sulla sindrome, sulla *conoscenza dei diritti* delle bambine e delle famiglie, aperto ad *attività di counselling e di supporto* alle famiglie, inclusivo di *attenzione ai fratelli* ed alle loro necessità psicologiche ed affettive, per concludersi con l'*avvio precoce all'Associazione* di categoria. ■

L'osteoporosi nella SR: lo studio di un caso che presenta la gestione di una grave forma di osteoporosi

L'intervento del dottor Lotan Meir ha illustrato il caso di una bambina in cui il trattamento con il farmaco Pamidronate è stato in grado di invertire il progredire dell'osteoporosi

Lotan Meir

Chaim Sheba Medical Center, Tel HaShomer, Ramat Gan Israeli Rett Center, National Evaluation Team, e Department of Physical Therapy, Ariel University, Ariel, Israel

Traduzione Prof. Franco Pisani, Roma

Sommario

Quadro generale:

L'osteoporosi è la riduzione dei livelli di densità del calcio nelle ossa, di solito evidente nelle donne post-menopausa. Tuttavia la tendenza all'osteoporosi può essere individuata già in giovane età, specialmente in pazienti con malattie croniche e disabilità, e in coloro che assumono cronicamente farmaci anticonvulsivanti. Nei soggetti con la sindrome di Rett (SR) si sono riscontrati segni di osteoporosi già in giovane età. Questa condizione può provocare fratture patologiche, causare dolore e danneggiare gravemente la mobilità e la qualità della vita dei bambini.

L'articolo presente:

Il presente articolo descrive il caso di una bambina con osteoporosi grave e fratture multiple, prima e dopo il trattamento con Aredia.

Il trattamento:

Una dose di 30mg/giorno di Pamidronate è stata iniettata per via endovenosa per la durata di tre giorni, una volta ogni tre mesi.

Risultati:

C'è stato un miglioramento del 45% nei valori BMD dal test I al test II. Questa variazione è considerata statisticamente significativa. La bambina non ha avuto fratture negli ultimi 3 anni post trattamento, rispetto ad una media di 1,75 fratture all'anno, nei 4 anni precedenti il trattamento. Anche questo dato è statisticamente significativo ($P < 0.03$). La bambina, con valori

Z-scores di BMD, mostrava osteoporosi grave alle misurazioni pre-intervento (3.8-) e valori ridotti a livello di osteopenia (-1.3) a quelle post-intervento.

Discussione:

Tutte le misurazioni indicano che il trattamento è riuscito a invertire il processo osteoporotico e la bambina non ha più avuto altre fratture. Questo cambiamento è stato di grande sollievo per la bambina e la sua famiglia, e ha significato un miglioramento nella qualità di vita. I dati rilevati confermano la capacità (in questo caso) di invertire il progredire dell'osteoporosi, in soggetti con la sindrome di Rett che mostrano osteoporosi grave con fratture multiple.

Un momento della cena di venerdì 18 maggio



Introduzione

Che cos'è l'osteoporosi?

L'osteoporosi (Osteo = osso, Porosis = pori) fu concordemente definita nel 1993 durante una conferenza come "una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da una bassa massa ossea e da deterioramento micro-architetturale del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità e del rischio di fratture" [1]. Di solito le popolazioni a rischio di osteoporosi sono le donne in età di menopausa; tuttavia la tendenza all'osteoporosi si può individuare già in giovane età [1], anzi ora possiamo associare la tendenza all'osteoporosi in età adulta al mancato raggiungimento della massa ossea massima in giovane età [1].

Un altro dato rilevato conferma il fatto che i bambini affetti da malattia cronica sono anche una popolazione a rischio di osteoporosi [2]. È stato riscontrato che il 10% dei bambini con diagnosi di malattia cronica potrebbero sviluppare l'osteoporosi in giovane età (da 3 a 18) per effetto dell'immobilità e della scarsissima esposizione alla luce solare [3]. A causa delle suddette condizioni, questa popolazione è ad alto rischio di fratture ossee [4]. L'osteoporosi e le fratture sono le cause principali di lesioni, disabilità di lungo periodo e persino di morte [5], specialmente per individui con disabilità [4, 6].

I bambini in condizioni di disabilità sono predisposti alle fratture delle ossa lunghe, che si verificano al minimo trauma [4, 6]. Si è riscontrato che la densità della massa ossea (BMD è l'acronimo inglese), che in pratica equivale alla forza dell'osso, era ridotta nei bambini con disabilità, rispetto ai valori dei loro coetanei sani [7-9]. Dati simili sono stati riscontrati nella popolazione di bambini con SR [10].

L'osteoporosi nella SR

I fattori generali di rischio per sviluppare l'osteoporosi sono (i fattori di rischio tipici della SR sono riportati in grassetto): donne e uomini in età avanzata, **magrezza costituzionale**, fumo, **irregolarità nelle mestruazioni**, elevato consumo di caffeina, elevato consumo di bevande alcoliche, storia familiare di osteoporosi, **alimentazione povera di calcio**, elevato consumo di sali e proteine, **stile di vita sedentario**, cessazione precoce delle mestruazioni, **donne che non hanno mai partorito**, **uso di particolari medicine come farmaci anti-convulsivi**.

Oltre ad appartenere a questo gruppo di bambini con malattia cronica, le persone con SR sono esposte ai seguenti fattori di rischio: esse non svolgono attività fisica (particolarmente le non-deambulanti), nel 30-90% di loro si

prevede lo sviluppo di epilessia e dovranno pertanto assumere farmaci anti-convulsivi [11- 15], molte di loro mostrano irregolarità mestruali [16].

Quando si considera il rischio di subire fratture dovute ad osteoporosi, si nota che gli individui con SR sono di nuovo svantaggiati.

Nel suo articolo, Heaney [17] cita i seguenti fattori: le cadute, mancanza di cuscinetti di tessuto molle, inappropriate reazioni posturali, mancanza di forza ossea, e alimentazione scarsa; essi sarebbero i maggiori elementi che contri-



buiscono al verificarsi di fratture, e questi fattori sono comuni tra individui con SR.

In realtà, il fatto che gli individui con SR siano a rischio di sviluppare osteoporosi fu stabilito dalla Haas e dai suoi collaboratori. Questo gruppo di ricercatori ha messo a confronto la densità ossea minerale, il contenuto osseo minerale, e la densità minerale della spina dorsale di 20 giovani soggetti femminili con SR, con i valori di 11 giovani con C.P. e con i valori di 25 soggetti di controllo, senza alcuna patologia, e ha riscontrato valori significativamente ridotti nei soggetti con SR. Tenendo conto delle differenze

di età e di peso, si è riscontrato che gli individui con SR mostravano densità ossea inferiore a livello di osteopenia (v. spiegazione più avanti), in confronto agli altri gruppi [10]. I dati rilevati sono stati confermati anche da altri gruppi [18, 19]. Budden e Gunness hanno ottenuto risultati simili in uno studio di cinque bambine con SR, ipotizzando che una lenta formazione ossea, in giovane età in individui con SR, possa alla fine causare bassa densità ossea in questa popolazione. Hanno anche ipotizzato

che l'influenza dell'MECP2 (il gene responsabile della SR) non si limiti a danneggiare i tessuti cerebrali, e che questi dati fuori norma, riscontrati nello sviluppo osseo, siano causati dall'effetto diretto del gene mutato MECP2 sul gene SR dello sviluppo osseo [20]. Mentre la frequenza delle fratture non è stata studiata clinicamente in questa popolazione, sembra che ci sia un'incidenza maggiore, a confronto con individui senza SR [21].

Diagnosi dell'osteoporosi

In assenza di metodi atti a misurare la qualità dell'osso, si tende ad effettuare la diagnosi di osteoporosi sulla base della bassa densità os-

sea [22]. Dal momento che il 75% della forza dell'osso è determinato dalla sua densità, questo metodo è considerato un buon indicatore per la diagnosi di osteoporosi.

I gradi dell'osteoporosi vengono definiti secondo il rapporto tra l'effettiva densità ossea, riscontrata nel paziente, e la densità prevista nella popolazione di appartenenza (T-score).

1. Una BMD normale è definita con un T-score tra +2.5 e -1.0; vale a dire: la BMD del paziente si trova tra 2.5 deviazioni standard (SD), sopra la media di giovane adulto, e una deviazione standard (SD) al di sotto della media di giovane adulto.
2. L'osteopenia (BMD bassa) è associata con un T-score tra -1.0 e -2.5, inclusi. Osteopenia è anche un termine usato dai radiologi ad indicare che le ossa, su un semplice film da raggi X, appaiono con un diminuito contenuto minerale.
3. L'osteoporosi viene definita come un T-score inferiore a -2.5. [23].

Si stima che l'abbassamento di un SD attorno alla spina dorsale aumenti l'eventualità di una frattura del 190%.

L'abbassamento di un SD attorno al collo del femore aumenta l'eventualità di frattura del 240%.

Si stima che l'abbassamento di due e mezzo SD aumenti l'eventualità di frattura del 600-800%, rispetto a quanto previsto per il rispettivo gruppo di appartenenza.

Metodi comuni per la diagnosi dell'osteoporosi:

Le tecniche per la misurazione dell'osso si possono dividere in:

- tecniche che misurano lo SCHELETRO CENTRALE (spina dorsale, parte prossimale del femore, scheletro intero, ecc.)
- tecniche che misurano qualche parte dello SCHELETRO PERIFERICO.

La misurazione dello SCHELETRO CENTRALE viene quasi sempre effettuata usando:

1. Assorbimetro a raggi X a duplice energia (DEXA/DXA), che si basa su radiazioni di raggi X a basso livello. Con questo metodo, la densità ossea viene misurata in due siti (spina dorsale e anche). Già a Livello 1 si ha la prova che la misurazione ossea con metodo DXA è il modo più efficace di valutare il rischio di fratture [24]
2. La Misurazione della forza nello SCHELETRO PERIFERICO mediante ecografia quantitativa (QUS) è una tecnica notissima. Si ottiene misurando la velocità delle onde sonore lungo l'osso in esame. Si ha la prova che la QUS fornisce misurazioni della densità ossea che possono essere impiegate per valutare il rischio, con precisione simile alla DXA, nelle popolazioni anziane [25], come pure nei bambini con CP [26].
3. Per quanto riguarda altre tecniche per la misurazione della densità ossea periferica, come la tomografia quantitativa periferica (pQCT), la DXA radiale e del calcagno DXA, l'assorbimetro radiografico, si è riscontrato che esse si differenziano tra quelle con e quelle senza prevalenti fratture in donne post-menopausa caucasiche (cioè con pelle chiara) [27].

Intervento sull'osteoporosi in individui con SR

L'osteoporosi costituisce un problema multi-disciplinare, che richiede diagnosi e un intervento organizzato appropriati. Per raggiungere un buon livello gestionale, è necessaria una continua consulenza con gli esperti adeguati (un medico generico, un dietologo e un fisioterapista).

I passi base di tale programma anti-osteoporotico devono comprendere: una valutazione approfondita del soggetto con SR, al fine di confermare o escludere la diagnosi di osteoporosi/osteopenia e, nel caso si renda necessario, l'introduzione di un programma comprensivo.

Tale programma deve comprendere:

- Appropriati cambiamenti dietetici
- Aumento della mobilità, del movimento e del rafforzamento, tenendo conto dei limiti personali (se il paziente non può muoversi, allora bisogna applicare un programma giornaliero di esercizio su posizione eretta) e infine,
- Esposizione delle bambine alla luce solare.

Gli autori ribadiscono il richiamo, già avanzato da precedenti ricercatori, per implementare un programma multicomponente, anti osteoporosi, per individui con SR, iniziando dalla giovane età.

Gestione dell'osteoporosi in individui con SR

Che cosa influenza la forza delle ossa?

Circa l'80% della massa ossea è determinata da elementi ereditari, mentre il restante 20% viene determinato da cause ambientali e dallo stile di vita. Malgrado il fatto che soltanto uno, dei molti fattori che contribuiscono alla salute delle ossa, rientri sotto il nostro controllo, questi fattori possono avere un effetto significativo sulla costruzione delle ossa, in giovane età, e sulla loro distruzione [28].

Nella popolazione normale, due elementi principali determinano il livello di calcio nelle ossa e più avanti il livello di osteoporosi: la massa ossea massima, raggiunta nel corso dell'adolescenza, e il tasso di perdita di calcio nell'età adulta [29].

Gestione dell'osteoporosi

Le fratture causate dalla fragilità osteoporotica si possono prevenire con programmi di intervento multidisciplinare [30]. La sostanza ossea è costituita da proteine e minerali. Non sorprende pertanto che il fondamento di qualsiasi programma medico, di carattere terapeutico o preventivo, debba neces-

sariamente basarsi su un'adeguata assunzione dietetica delle seguenti sostanze vitali: proteine di elevata qualità, calcio, fosforo, [17] il tutto accompagnato da esercizio fisico. Le caratteristiche cliniche della sindrome di Rett richiedono un intervento aggressivo, per migliorare al massimo la qualità della vita degli individui colpiti. [19].

Ci sono 3 importanti fattori in grado di influenzare la forza delle ossa, e pertanto un programma di intervento deve basarsi sui seguenti punti:

A. Farmaci

B. Alimentazione (con particolare riguardo al calcio e alla vitamina D)

C. Esercizio fisico.

A. Farmaci

La presente sezione non entrerà in dettagliate descrizioni dei farmaci appropriati nel caso dell'osteoporosi, ma riporterà soltanto le possibilità di carattere generale.

1. *Trattamento ormonale con estrogeni* – Si è riscontrato che il consumo di estrogeni impedisce l'ulteriore deterioramento delle ossa e previene persino le fratture, ma per divenire effettivo questo trattamento deve durare oltre tre anni. Di recente si è appreso che questa forma di intervento potrebbe in qualche modo aumentare il rischio di altre malattie, e quindi non

è più considerato un trattamento adeguato per la riduzione e la prevenzione dell'osteoporosi.

2. *Ormone Kalcytonine (Miacalcic)* – Questo ormone, prodotto dalla ghiandola pituitaria, arresta gli osteoclasti (cellule che distruggono il tessuto osseo), prevenendo così l'assorbimento osseo. Questo trattamento è efficace quanto il trattamento con estrogeni, poiché riduce i dolori dorsali causati da vertebre fratturate o incriniate. È anche altamente raccomandato per le popolazioni non-mobili, ed è quindi ancor più adatto per i soggetti affetti da SR.

3. *Raloxifen (Evista)* - Questa famiglia di farmaci migliora la densità ossea del 2% nell'arco di due anni nel 60-70% dei pazienti. Riduce anche l'eventualità di fratture ossee (tra 10-50% secondo differenti pareri) [28].

4. *Bifosfonati* – Questo gruppo di farmaci anti-riassorbimento di solito viene raccomandato solo quando si osserva un grave calo nella massa ossea oppure quando i trattamenti a base di ormoni non danno alcun miglioramento. Si è riscontrato che queste medicine riducono del 45-50% le fratture alle vertebre e al collo del femore. Questi farmaci (specialmente il Foslan) non vengono assorbiti con facilità attraverso l'apparato digerente e

il loro consumo deve essere valutato attentamente prima della prescrizione, particolarmente negli individui che mostrano difficoltà nel deglutire e nel digerire (come nel caso di molti con SR) [15, 31, 32]. In questa famiglia di farmaci si trovano il Pamidronate, Alendronate e l'Opadronate, che si è rivelato utile nel diminuire il rischio di fratture [33]. Nonostante che i Bisfosfonati siano in uso da 25 anni, per bambini e adolescenti, il loro impiego non è stato regolare, e viene documentato principalmente da studi su casi singoli. Tuttavia, è stato documentato l'impiego di questi farmaci con pazienti con SR [34]. Sulla base di nuovi dati raccolti, i ricercatori raccomandano l'uso dei farmaci per riassorbimento osseo, nel caso di individui con SR [19].

5. *Agenti Anabolici* – Gli agenti sono considerati un importante sviluppo degli ultimi anni, per la terapia anti-osteoporosi [17]. Il teriparatide viene somministrato per via sottocutanea, su base giornaliera. Quando la terapia è adeguatamente integrata con calcio e vitamina D, la produzione di teriparatide aumenta la massa ossea dal 10% al 15% su base annua [40, 41]. Ancor più importante, riduce di due terzi il rischio di tutte le fratture vertebrali, e di circa l'85% quello di gravi e multiple fratture vertebrali [35]. Esso riduce anche di circa il 50% il tasso di fratture non vertebrali. Quando è stato somministrato in combinazione con estrogeni, il teriparatide ha aumentato del 30% la densità ossea della spina dorsale, e del 12% la densità ossea dell'anca, durante un periodo di due anni [36]. Dal momento che questo agente è molto nuovo, di fatto non esistono descrizioni: probabilmente l'impiego del teriparatide verrà inizialmente concentrato su pazienti con osteoporosi grave, il trattamento durerà probabilmente da 18 a 24 mesi e alla fine di questo periodo ci sarà il passaggio ad un agente anti-riassorbimento [17].

B. Alimentazione



Un gruppo di famiglie presenti al convegno

Anche con adeguati farmaci l'osso non si ricostituirà se vi sarà un bilancio negativo di azoto e minerali, a causa di inadeguata assunzione di queste sostanze. [17]. Un'alimentazione ben equilibrata include un'ampia gamma di alimenti, che possano costituire un valido ausilio nel mantenere costantemente in ottimo stato la forza e la salute delle ossa.

Calcio – Il calcio contiene il 67% del peso osseo e quindi gioca un ruolo importante nel mantenere la forza delle ossa. Il calcio è una parte importante nel processo di ricostruzione delle ossa lunghe e la sua presenza nelle ossa costituisce anche una riserva per altri sistemi/organi che richiedono questo elemento (come il cuore, muscoli, sangue e sistema nervoso). Pertanto è importante mantenere alti livelli di assunzione di calcio, come valido ausilio per costituire la massa ossea durante l'infanzia e mantenerla durante l'adolescenza e l'età adulta, in modo di assicurare il corretto funzionamento degli organi vitali. Malgrado il calcio, di per sé, non sia in grado di prevenire la riduzione della massa ossea, esso rappresenta comunque la parte cruciale di ogni intervento mirato a prevenire e trattare l'osteoporosi. Le dosi raccomandate di calcio, a differenti età, sono specificate nella tabella seguente, in conformità alle direttive internazionali (<http://www.nap.edu>) (Tabella N. 1).

Al fine di aiutare gli individui con SR ad assumere la giusta quantità di calcio, il prospetto seguente riporta le diverse sostanze nutritive in relazione al calcio.

Vitamina D – La vitamina D è prodotta nei reni. È un elemento importante per l'assorbimento del calcio attraverso l'intestino. La Vitamina D è assunta integrando la dieta con pesce sott'olio, uova, latte e margarina. Il modo migliore di aumentare la produzione di vitamina D è di esporre le pelle alla luce del sole, limitando comunque

l'esposizione alle prime ore della mattina e al tardo pomeriggio, per evitare danni alla pelle, dovuti a sovraesposizione.

La vitamina D è un importante integratore per individui non attivi. La dose raccomandata è di 200 IU (5 mg), adatta ad individui fino a 50 anni [37]. A questo proposito ripetiamo ancora che si sono riscontrate notevoli riduzioni nel numero di fratture, all'anca ed altre estremità, nel periodo da 18 a 36 mesi dall'inizio dell'assunzione di calcio e vitamina D, nelle quantità sopra riportate [38].

Integratori – Gli integratori alimentari, diversi dal calcio e vitamina D, raccomandati come intervento preventivo, e anche come mezzo per migliorare la condizione osteoporotica, sono: Magnesio, Vitamina B6, Acido folico, Vitamina B12, Anidride silicica, Fluoruro, Fito estrogeni.

Integratori sconsigliati – Si è riscontrato che diversi cibi e integratori impediscono l'assorbimento del calcio, per cui è opportuno considerarne la riduzione delle dosi. Ecco alcuni esempi:

- Fitati - si possono trovare in diverse fibre (es. Frumento non raffinato);
- Tannino – si trova nel tè;
- Ossalato – negli spinaci;
- Caffeina – nel caffè e nelle bibite analcoliche a base di cola;
- Alcool – presente in vari prodotti;
- Fosfato – nelle bevande analcoliche.

Alcune sostanze alimentari aumentano la presenza di calcio nelle urine: sali, cibi altamente proteici e caffeina.

Ricordiamo ancora la necessità di consultare sempre un dietologo

prima di effettuare qualsiasi cambiamento nell'alimentazione.

C. Esercizio fisico

La riabilitazione muscolo-scheletrica deve essere sempre considerata in collegamento con il trattamento farmaceutico, al fine di ottimizzare la salute muscolo-scheletrica, di migliorare la qualità di vita, e ridurre il rischio di fratture e ricorrenza di fratture [30]. Da lungo tempo è stato accertato che le strutture ossee del corpo, per rimanere forti e sane, hanno bisogno di nutrimento e di adeguato sforzo meccanico, derivante da attività fisica [39]. L'esercizio fisico quotidiano aiuta a mantenere forti le ossa e i muscoli, a conservare flessibilità e a ridurre l'eventualità di lesioni.

È stato accertato che le donne che sono più attive hanno maggiore densità ossea e minori eventualità di fratture, rispetto alle donne della stessa età ma inattive [40]. Nel caso di individui con disabilità come la SR, la scarsità di attività fisica svolta fin dalla prima infanzia esporrà questa popolazione ad una carente processo di sviluppo dell'osso. Coloro che prestano le cure dovranno pertanto cogliere ogni opportunità per condividere uno stile di vita attivo, in modo che la bambina possa raggiungere un livello massimo di attività. Nondimeno, bisogna ricordare che si è riscontrato che un carico meccanico di bassa ampiezza [41] migliora la densità ossea, e che un programma di questo tipo ha effettivamente migliorato la densità della massa ossea in un gruppo di bambini disabili [42]. Nonostante la convinzione comune che il miglioramento della densità ossea avvenga solo quando viene ese-

Tabella 1 – Livelli normali di calcio a differenti età e sesso

Categoria	Età	Calcio (mg)
Bambini	1-3 anni	500
	4-7 anni	800
Ragazze	8-18 anni	1300
	Donne	19-54 anni
Ragazzi	51+ anni	1200
	8-11 anni	1300
	12-15 anni	1300

guito un programma quotidiano di intensità minima di 2 ore con posizione eretta, è stato accertato che anche un tempo medio di posizione eretta, di meno di 4,5 ore alla settimana per ogni partecipante, migliora il valore BMD nella spina dorsale dei bambini con Paralisi Cerebrale Infantile [43].

Per gli individui senza disabilità, due tipi di esercizi sono particolarmente benefici per lo sviluppo delle ossa in giovane età – esercizi di carico ed esercizi di rinforzo muscolare. Esempi di tali esercizi sono: camminare, jogging, netball, ballare, tennis, golf, esercizi di rinforzo muscolare attivo o contro resistenza. Sfortunatamente, gli individui con SR non saranno in grado di esercitare a maggior parte o nessuna delle suddette attività.

Esercizio fisico nella SR

Se si applica un programma di esercizio fisico a soggetti con SR, bisogna attenersi alle seguenti regole:

1. alimentazione appropriata – consultare un dietologo
2. Iniziare lentamente e procedere con gradualità
3. Esecuzione o supervisione del programma da parte di un fisioterapista
4. Includere esercizi di carico osseo che inducano la struttura ossea ad accrescersi e a rinforzarsi (il nuoto ha tutti gli elementi positivi dell'esercizio fisico, però non favorisce né il rafforzamento né la crescita delle ossa).
5. Includere esercizi di rinforzo della muscolatura dorsale al fine di aumentare la forza della muscolatura posteriore del tronco, in considerazione del fatto che si è rilevata una connessione tra persone con osteoporosi e muscolatura dorsale debole [44, 45].
6. Includere un training propriocettivo-dinamico-posturale (PDPT) per migliorare la postura e l'equilibrio [46].

7. Introdurre una modalità routinaria (il programma di attività fisica dovrebbe essere svolto almeno per tre ore alla settimana) tenendo in considerazione le limitazioni mediche degli individui con SR
8. Non demordete! (almeno a livello minimo – cercate di far sì che sia la bambina stessa a metterci un po' di sforzo).
9. Cercate di variare (di tanto in tanto cambiate l'esercizio, per rendere il programma più interessante, e cambiate anche la pressione esercitata sulle ossa).
10. Includere strategie per la prevenzione delle cadute, nel caso che la bambina sia deambulante (si è riscontrato che la combinazione di inattività e funzione neuromuscolare indebolita provoca fratture connesse alle cadute) [47].
11. Allegria! (es. cantate insieme con la bambina, aggiungete al programma la presenza di un cane, ecc.).
12. Lavorare in gruppo (es. chiamare coetane o familiari).
13. Non provocare dolore (osservare attentamente il viso della bambina) [29].

Per gli individui che hanno già sofferto di fratture patologiche nel passato, è stato stabilito (per gli adulti più anziani) che la riabilitazione, dopo fratture causate da osteoporosi, debba comprendere esercizi intesi ad aumentare la forza muscolare, diminuire il rischio di cadute, includere esercizi per il rafforzamento dorsale, per migliorare la postura, e eseguire terapia fisica sedativa, per diminuire il dolore collegato a deficit posturale [30]. Questa tipologia di esercizi dovrebbe essere considerata una linea di riferimento per gli individui con SR, nel caso che abbiano avuto una diagnosi di frattura osteoporotica. È inoltre molto probabile che la bambina mostri paura del movimento, nel qual caso lei irrigidirà il proprio corpo, esercitando resistenza muscolare sulle sue fragili

ossa. È una situazione complessa che richiede interventi delicati.

- A. È necessario concordare un programma bilanciato tra i genitori e l'équipe curante.
- B. Il programma deve stabilire il massimo movimento possibile pur con la massima cautela
- C. Ci dovrà essere un appropriato equilibrio tra la gestione della parte alimentare e quella medica.
- D. Il programma deve comprendere una fase preparatoria in modo da calmare la bambina e far rilassare i suoi muscoli irrigiditi.
- E. La bambina dovrà essere avvertita verbalmente prima di effettuare qualsiasi movimento.
- F. Si raccomanda di sviluppare il programma in un'atmosfera rilassata, sul modello di un ambiente Snoezelen [48, 49].
- G. Bisogna includere nel programma anche le consuete pratiche quotidiane (come fare il bagno, vestirsi e svestirsi), e anche i movimenti degli arti e del tronco.
- H. Nel corso di tutta la giornata bisogna modificare le posture della bambina, lentamente e con prudenza (per es. usando statiche, panche, cuscini, ecc.) [50].

Comunque, in certi casi l'osteoporosi è veramente grave, la bambina subisce una serie di fratture che causano dolore, e non è possibile un intervento terapeutico paramedico, con una grave riduzione della qualità della vita, per la bambina e per la sua famiglia.

L'articolo presente

Il presente articolo descrive un nuovissimo intervento medico in una bambina che mostrava una osteoporosi grave con fratture multiple.

Procedura

Con procedura IRB la madre della bambina ha autorizzato la raccolta e la classificazione dei documenti medici. La madre ha firmato un



Alcune bambine con lo staff di animazione durante il convegno

consenso informato e lo ha consegnato all'autore del presente studio. Tutto il materiale raccolto è stato sistemato e valutato cronologicamente, in modo da comporre la storia del caso.

La bambina – Studio del caso

M.T è nata nel 2001; le fu diagnosticata la SR, clinicamente all'età di 16 mesi e geneticamente all'età di 18 mesi. Ha acquisito poche tappe di sviluppo, ed è confinata su un passeggino o carrozzina. Secondo i dati anamnestici ha iniziato a manifestare ripetute fratture, derivanti da traumi di basso impatto (gennaio, marzo 2006) ed è stata sottoposta ad indagini metaboliche. I dati iniziali rilevati indicavano un valore Z-score di 3.8- indice di osteoporosi grave. Dopo il fallimento dell'intervento medico iniziale (assunzione di Vitamina D e di Calcio e aumento dell'assistenza paraprofessionale – ippoterapia, terapia fisica, occupational therapy), e dopo altre fratture della stessa natura (ottobre 2006, aprile 2007), è stato intensificato l'intervento convenzionale, aggiungendo Fosalan (il Fosalan (Osteofos) si trova in una classe di farmaci chiamati bisfosfonati; esso funziona prevenendo il riassorbimento osseo, accrescendo così la densità ossea, aumentando anche la forza ossea e riducendo la probabilità di fratture). Dopo due ulteriori fratture (giugno 2007, settem-

bre 2008), fu suggerito un nuovo tipo di intervento, comprendente l'assunzione di Pamidronate (aminohydroxypropylidene diphosphonate disodium).

Il farmaco

Il Pamidronate (aminohydroxypropylidene diphosphonate disodium) è un farmaco indicato per patologie del ciclo di rinnovo osseo. Si può assumere oralmente oppure per via endovenosa. Il Pamidronate è stato riconosciuto utile in diverse malattie che comprendono processi osteopatologici, poiché rallenta l'assorbimento osseo. È stato accertato che il farmaco riduce il dolore, migliora la mobilità e riduce i rischi di fratture nelle donne in menopausa [51].

Protocollo terapeutico Aredia

Il farmaco è stato introdotto per via endovenosa, in ambiente ospedaliero, con un dosaggio di 30 mg/giorno, per la durata di tre giorni, una volta ogni tre mesi. Durante l'assunzione del farmaco sono stati testati campioni di sangue per Urea, Calcio, Magnesio e Sodio. Pressione e polso venivano costantemente misurati.

Misurazioni

Come indice per valutare i progressi di M.T., a seguito del trattamento medico ricevuto, si possono utilizzare le seguenti misurazioni.

Densità ossea - valori

I valori normali di densità minerale ossea, per un soggetto femminile dell'età di 5.5 anni (primo test) sono 0.65-0.42, mentre i valori normali, di densità minerale ossea, di una fanciulla bianca di 9 anni (secondo test) sono 0.8-0.48.

Variazione nei dati rilevati dal primo test a quello successivo

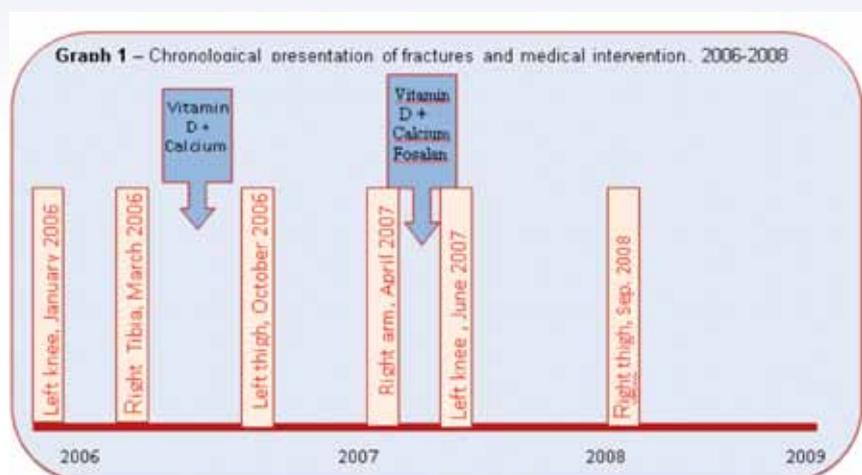
La variazione dei dati rilevati, dal primo test a quello successivo, è considerata statisticamente significativa se è maggiore del 3%.

Numero di fratture

Il numero di fratture prima e dopo l'intervento può essere usato per valutare l'esito dell'intervento.

Risultati

Negli ultimi tre anni, dopo il termine dell'intervento Aredia, M.T. non ha più avuto nessuna frattura (Graph 2). I valori Z-scores di densità mi-



nerale ossea sono migliorati, da -3.6 a -1.3 indicando una densità ossea a livello di Osteopenia (Tabella 1). Nel corso del prossimo anno la bambina dovrà sottoporsi ad un altro trattamento Aredia, per mantenere il livello di densità ossea.

Discussione

M.T. Non ha più sofferto nessuna frattura nei tre anni dopo il termine di questo nuovissimo intervento medico.

Come già suggerito in precedenza, la sua condizione potrebbe essere valutata mediante tre misurazioni:

Valori di densità ossea- I valori iniziali di BMD (0.33), rilevati per la bambina M.T., la collocavano al di sotto della norma, a livello di osteoporosi grave. Il secondo test (0.49) la collocava su valori normativi inferiori di BMD (Osteopenia), indicando un cambiamento significativo rispetto alle condizioni pre e post intervento.

Variatione nei dati rilevati dal primo test a quello successivo – Il cambiamento nei dati rilevati, dal primo test a quello successivo, è stato accertato al 49.5%+ e può essere considerato statisticamente significativo.

Numero di fratture – Il cambiamento, dal numero di fratture pre-trattamento (una media di 1.75 fratture per anno) al numero di fratture post-trattamento (una media di 0 fratture per anno) è stato considerato statisticamente significativo (P<0.03).

Tutti i test, pre e post intervento, indicano che la condizione di M.T. è migliorata, ma il cambiamento più importante sta nel fatto che M.T. e la sua famiglia possono riprendere una vita relativamente normale, senza continui problemi medici e

ricoveri ospedalieri. I suoi genitori possono riprendere una qualità di vita meno stressante, e M.T. può riprendere la scuola con frequenza regolare, qualcosa che non aveva più provato, da quando cominciò a soffrire di frequenti fratture, all'età di 5 anni.

Limiti

Il presente articolo presenta lo studio su un caso singolo e non si può generalizzare troppo. Ricordiamo pertanto che programmi di questo genere devono essere applicati con cautela.

Conclusione – Intervento per osteoporosi su individui con SR

L'osteoporosi costituisce un problema multi-disciplinare che richiede una diagnosi e un intervento organizzato appropriati. Per raggiungere un buon livello gestionale, è necessaria una continua consulenza con gli esperti adeguati (un medico, un dietologo, e un fisioterapista).

I passi base di tale organizzazione anti-osteoporotica devono comprendere una valutazione appro-

fondita del soggetto con RS, al fine di confermare o escludere la diagnosi di osteoporosi, e nel caso si renda necessario un intervento, la proposta di introdurre un programma articolato.

Il programma deve comprendere appropriati cambiamenti dietetici, aumento della mobilità, del movimento, e del rafforzamento, tenendo conto dei limiti personali (se il soggetto non può muoversi, allora sarà necessario applicare un programma giornaliero intensivo di statica ed esposizione alla luce solare.

Il presente articolo indica che anche in casi di fratture patologiche, dovute a osteoporosi grave, un intervento medico intensivo può invertire la condizione ossea osteoporotica, prevenire fratture e migliorare la qualità di vita della bambina e della sua famiglia. Un programma di questo tipo può anche incrementare la partecipazione della bambina in ambienti educativi consentendole un accesso continuativo a programmi educativi e terapeutici. ■

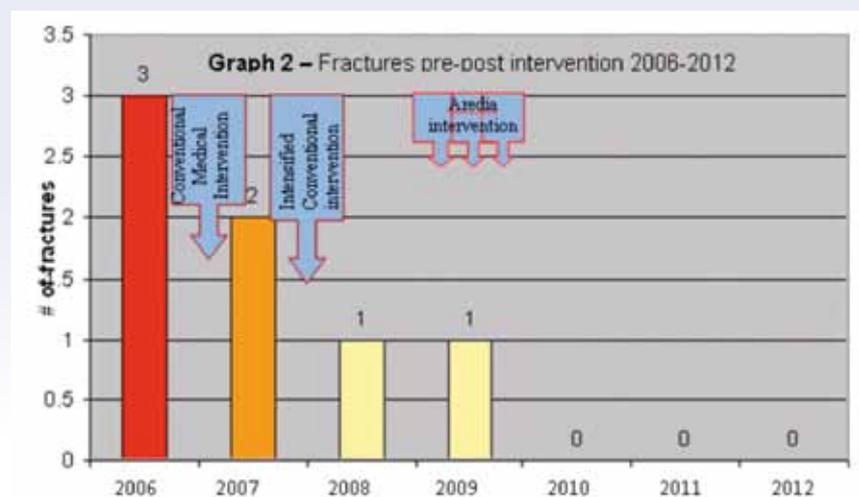


Tabella 2 – Cambiamento nelle misurazioni ossee pre-post intervento

Misurazioni	Z-scores	BMD	T-scores	Cambiamento dal test I
Test I (age 5.5)	3.8-	0.33	-6.5	
Test II (age 9)	-1.3	0.49	-----	** 49.5%+
Index:	Z scores – SD difference in comparison to normative findings at same age	T Score – SD difference between measured value and normative findings at age 25	BMD – Bone Mineral Density (gr/sm ²)	**A change of 3% is considered statistically significant

Bibliografia

1. Consensus development conference (1993): diagnosi, profilassi e trattamento dell'osteoporosi. *Am J Med* 94, 646-650.
2. Zacharin, M.(2004) Progressi attuali per la salute ossea dei bambini disabili. *Curr. Opin. Pediatr.* 16(5), 545-551.
3. Hartman, C., Brik, R., Tamir, A., Merrick, J., e Shamir, R. (2004) Ecografia ossea quantitativa e condizione dell'alimentazione nei bambini e adolescenti gravemente handicappati e ospiti in istituti. *Clin. Nutr.*23(1), 89-98.
4. Gray, B. (1992) Fratture causate da cadute dalla sedia a rotelle in pazienti con malattia neuromuscolare. *Dev Med Child Neurol.*34, 589-592.
5. Sahaf, M. (2005) Osteoporosi – La malattia, diagnosi e gestione. (Hebrew). Shenbon, The religious college for education; 8, 152-153.
6. Lingam, S., e Joester, J. (1994) Fratture spontanee nei bambini e adolescenti con paralisi cerebrale. *BMJ* 309, 265.
7. Kovanlikaya, A., Loro, M., Hantgartner, T., Reynolds, R., Roe, T., e Gilsanz, V. (1996) L'osteopenia nei bambini: valutazione CT. *Radiology* 198, 781-784.
8. Henderson, R. (1997) Densità ossea e altri possibili elementi premonitori di rischio fratture in bambini e adolescenti con quadriplegia spastica. *Dev Med Child Neurol* 39, 224-227.
9. Loro, M., Sayre, J., Roe, T., Goran, M., Kaufman, F., e Gilsanz, V. (2000) Identificazione precoce dei bambini predisposti, nel corso della vita, ad un basso picco di massa ossea, e ad osteoporosi. *J Clin Endocrinol Metab.* 85, 3908-3918.
10. Haas, R.H., Dixon, S.D., Sartoris, D.J., e Hennessy, M.J. (1997) Osteopenia nella sindrome di Rett. *J Pediatr.* 131(5), 771-774.
11. Nieto, M.A., Candau, R.S., e Prieto, P. (1995) Contributo agli studi sugli accessi nella sindrome di Rett. *Analisi di forme critiche in quattro casi. Review Neurology* 23, 1185-1189.
12. Glaze, D. (1996) Epilessia. Paper presentato alla IRSA 12th Annual Conference, Boston, MA: May, 24-27, tape 622-18.
13. Hagberg, B. (1993) Aspetti biologici e clinici della sindrome di Rett. Londra, Mac K Press.
14. Ellaway, C., e Christodoulou, J. (2001) Sindrome di Rett: Caratteristiche cliniche e recenti progressi genetici. *Disabil Rehabil* 23, 98-106.
15. Leonard, S. (2002) Relazione inaugurale dello studio australiano sulla sindrome di Rett. Telethon institute for child health research, Western Australia.
16. Hunter, K. (1999) Manuale della sindrome di Rett, Washington D.C. U.S.A: International Rett Syndrome Association.
17. Heaney, R.P. (2003) Progressi nella terapia dell'osteoporosi. *Clin Med Res.* 1(2), 93-99.
18. Leonard, H., Thomson, M., Glasson, E., Fyfe, S., Leonard, S., Ellaway, C., Christodoulou, J., Bower, C. (1999) Profilo di modello metacarpofalangico ed età ossea nella sindrome di Rett: Ulteriori dati radiologici per la diagnosi. *Am J Med Genet.* 12(83), 88-95.
19. Motil, K.J., Schultz, R.J., Abrams, S., Ellis, K.J., e Glaze, D.G. (2006) L'assorbimento frazionato del calcio aumenta nelle ragazze con la sindrome di Rett. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 42(4), 419-426.
20. Budden, S.S., e Gunness, M.E. (2001) Istomorfometria ossea in tre soggetti femminili con la sindrome di Rett. *Brain Dev.* 23(Suppl 1), S133-137.
21. Hanks, S.B. (2001) Perché terapia fisica ? *Rett Gazette* Spring,1-2, 4-6.
22. WHO. (1998) Direttive per la valutazione preclinica e I trial clinici nell'osteoporosi. Geneva: WHO, 59.
23. WHO Study Group (1994) Valutazione del rischio di frattura e sua applicazione allo screening per osteoporosi post-menopausa: report. Geneva, WHO, Tech. rep. series.
24. Marshall, D., Johnell, O., e Wedel, H.(1996) Meta-analisi dell'efficacia con cui le misurazioni della densità minerale ossea prevedono l'insorgenza di fratture osteoporotiche. *BMJ* 312, 1254-1259.
25. Hui, S.L., Gao, S., Zhou, X.H., Johnston, C.C. Jr., Lu, Y., Gluer, C.C., Grampp, S., e Genant, H. (1997) Standardizzazione universale delle misurazioni della densità ossea: un metodo con proprietà ottimali per la calibrazione fra strumenti diversi. *J Bone Miner Res.* 12, 1463-1470.
26. Wilmshurst, S., Ward, K., Adams, J., Langton, C., e Mughal, M. (1996) Condizione della mobilità e della densità ossea nella paralisi cerebrale. *Arch Dis Child* 75, 164-165.
27. Brown, J.P., Josse, R.G. e The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada (2002). Direttive guida nella pratica clinica per la diagnosi e gestione dell'osteoporosi in Canada.
28. Sela, B. (2004) Sulla prevenzione e gestione dell'osteoporosi. Extracted on December, 2004 from web site (In Hebrew): <http://tevalife.com/article.asp?id=1556>.
29. Croitoro, S., Volodarsky, A. (2006) Osteoporosi – La malattia e la sua gestione. Extracted on September, 2006 From internet site (in Hebrew): <http://www.physiotherapist.co.il/reviews/osteoporosis.htm>
30. Pfeifer, M., Sinaki, M., Geusens, P., Boonen, S., Preisinger, E., e Minne, H.W. (2004) ASBMR Working Group on Musculoskeletal Rehabilitation Riabilitazione muscolo-scheletrica nell'osteoporosi: analisi. *J Bone Miner Res.* 19(8), 1208-1214.
31. Reilly, S., e Cass, H. (2001) Crescita e alimentazione nella sindrome di Rett. *Disabil Rehabil.* 23, 118-128.
32. Budden, S.S. (1995) Gestione della sindrome di Rett: 10 anni di esperienze. *Neuropediatrics* 26(2), 75-77.
33. Cummings, S.R., Black, D.M., Thompson, D.E., Applegate, W.B., Barrett-Connor, E., Musliner, T.A., Palermo, L., Prineas, R., Rubin, S.M., Scott, J.C., Vogt, T., Wallace, R., Yates, A.J., e LaCroix, A.Z. (1998) Effetto dell'alendronate sul rischio di frattura nelle donne con bassa densità ossea ma senza fratture vertebrali: Risultati del Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280, 2077-2082.
34. Zacharin, M., e Cuiindy, T. (2000) Sindrome pseudoglioma osteoporosi: Trattamento dell'osteoporosi spinale con bisfosfonati intravenosi. *J Pediatr.* 137, 410-415.
35. Neer, R.M., Arnaud, C.D., Zanchetta, J.R., Prince, R., Gaich, G.A., Reginster, J.Y., Hodsman, A.B., Eriksen, E.F., Ish-Shalom, S., Genant, H.K., Wang, O., e Mitlak, B.H. (2001) Effetto dell'ormone paratiroide (1-34) sulle fratture e sulla densità minerale ossea nelle donne post-menopausa con osteoporosi. *N Engl J Med.* 344, 1434-1441.
36. Arnaud, C.D., Roe, E.B., Sanchez, M.S., Bacchetti, P., Black, D.M., e Cann, C.E. (2001) Due anni di ormone paratiroide 1-34 ed estrogeno producono forte aumento della densità ossea in donne osteoporotiche post-menopausa, ed esso diminuisce solo leggermente durante un terzo anno di trattamento con solo estrogeno: Results from a placebo-controlled randomized trial. *Bone* 28, S277.
37. The Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. (1997) Assunzioni dietetiche di riferimento per Calcio, Magnesio, Fosforo, Vitamina D, e Fluoruro. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC, National Academy Press.
38. Chapuy, M.C., Arlot, M.E., Duboeuf, F., Brun, J., Crouzet, B., Arnaud, S., Delmas, P.D., e Meunier, P.J. (1992) Vitamina D3 e calcio per prevenire fratture dell'anca nelle donne anziane. *N Engl J Med.* 327, 1637-1642.
39. Jones, H., Priest, J., Hayes, W., Tichenor, C., e Nagel, D. (1977) Ipertrafia omerale in risposta all'esercizio fisico. *J Bone J Surg Am.* 59, 204-208.
40. Gregg, E.W., Cauley, J.A., Seeley, D.G., Ensrud, K.E., Bauer, D.C., per lo Study of Osteoporotic Fractures Research Group (1998) Attività fisica e rischio di frattura osteoporotica in donne anziane. *Ann Intern Med.* 129, 81-88.
41. Rubin, C., Xu, G., Judex, S. (2001) L'attività anabolica del tessuto osseo, soppressa dall'inattività, viene normalizzata da una breve esposizione a stimoli meccanici di ampiezza bassissima. *FASEB J.* 15, 2225-2229.
42. Ward, K., Alsop, C., Caulton, J., Rubin, C., Adams, J., Mughal, Z. (2004) Un carico meccanico di bassa ampiezza è osteogenico nei bambini in condizioni di disabilità. *J Bone Miner Res.* 19(3), 360-369.
43. Caulton, J.M., Ward, K.A., Alsop, C.W., Dunn, G., Adams, J.E., Mughal, M.Z. (2004) Un trial a controllo randomizzato di un programma, con posizione eretta, sulla densità minerale ossea nei bambini non-deambulanti con paralisi cerebrale. *Arch Dis Child.* 89(2), 131-135.
44. Sinaki, M., Itoi, E., Wahner, H.W., Wollan, P., Gelzcer, R., Mullan, B.P., Collins, D.A., e Hodgson, S.F. (2002) Una muscolatura dorsale più forte riduce l'incidenza delle fratture vertebrali: A prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 30(6), 836-841.
45. Sinaki, M., Khosla, S., Limburg, P.J., Rogers, J.W., e Murtaugh, P.A. (1993) La forza muscolare in donne osteoporotiche a confronto con donne normali. *Osteoporos Int.* 3, 8-12.
46. Sinaki, M., e Lynn, S.G. (2002) Ridurre il rischio di cadute attraverso un training di postura dinamica propriocettiva in donne osteoporotiche con postura cifotica: A randomized pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 81, 241-246.
47. Dargent-Molina, P., Favier, F., Grandjean, H., Baudoin, C., Schott, A.M., Hausherr, E., Meunier, P.J., e Breart, G. (1996) Fattori legati a caduta e rischio di frattura dell'anca : The EPIDOS prospective study. *Lancet* 348, 145-149.
48. Lotan, M., e Merrick, J. (2004) Gestione della sindrome di Rett con ambiente Snoezelen o multi-sensoriale controllato. *Analisi. Int J Adolesc Med Health* 16(1), 5-12.
49. Lotan, M., e Shapiro, M. (2005) Gestione di bambini piccoli con disordine Rett nell'ambiente multi-sensoriale controllato (Snoezelen). *Brain Dev.* 27 (Suppl 1), S88-94.
50. Lotan, M. (2006) Gestione della sindrome di Rett. (Hebrew) Israeli Rett syndrome center, Israel, Tel- Aviv.
51. Fitton A, McTavish D. Pamidronate: Analisi delle sue proprietà farmacologiche ed efficacia terapeutica nella cura della malattia ossea. *Drugs J* 1991; 41(2):289-318.

Settimo Congresso Mondiale Sindrome di Rett: “Charting the course” NEW ORLEANS 22-26 GIUGNO 2012

Nella città di New Orleans (Luisiana, USA) si è tenuto dal 22 al 26 Giugno il congresso scientifico “7th World Congress on Rett Syndrome” ospitato dall’International Rett Syndrome Foundation, la Fondazione americana per la Sindrome di Rett.

Hanno partecipato a questa manifestazione intercontinentale circa cinquecento tra familiari di pazienti, scienziati e ricercatori provenienti da più di venti paesi del mondo ai quali è stato così data l’opportunità di mostrare e condividere i risultati delle ricerche sulla Sindrome di Rett, sia MeCP2 che CDKL5.

In modo significativo, già dal sottotitolo del congresso di quest’anno, “Charting the Course” (Tracciare la Rotta), si poteva evidenziare lo spirito che ha caratterizzato quest’evento, il cui sguardo è stato completamente rivolto verso il superamento delle sfide che presenta la Sindrome di Rett e con cui il mondo scientifico si sta confrontando.

“Sessioni Educazione e Consapevolezza delle Famiglie”

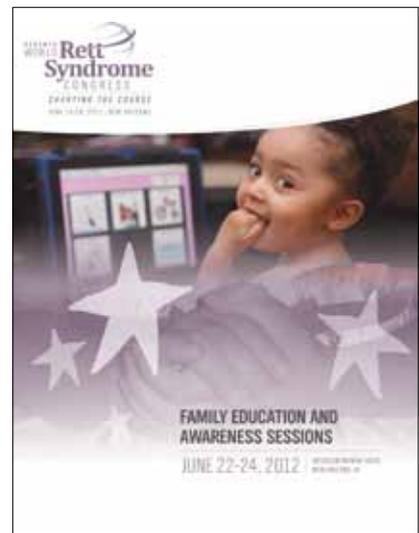
Edvige Veneselli,
UO e Cattedra di Neuropsichiatria infantile Istituto G. Gaslini, Università di Genova

La Presidente del Congresso, Kathryn Schanen Kissam, dell’International Rett Syndrome Foundation (IRSF), ha dato il *benvenuto* ai numerosi partecipanti a questo Congresso “Charting the Course” (“Tracciare la rotta”), voluto specificamente per promuovere un futuro migliore per coloro che vivono con la Sindrome di Rett (SR), ed ha espresso l’augurio che le informazioni e gli scambi ad esso collegati possano favorirne il miglioramento della qualità di vita.

Il Congresso si è svolto con alcune *sessioni generali su temi di ampio interesse ed altre sessioni in contemporanea dedicate ad aspetti specifici*, che i partecipanti hanno scelto in base alle motivazioni prevalenti.

Nella *parte generale* della prima giornata, Alan Percy dell’Univer-

sità dell’Alabama e co-Presidente della Sessione congressuale, tra i primi a diagnosticare la SR negli USA ed uno dei massimi esperti internazionali, ha tenuto la *lezione magistrale di apertura sulla storia naturale della Sindrome di Rett*, dal suo primo ciclo conclusosi con la fondazione delle prime Associazioni e dei primi Centri Rett sino alla realizzazione dell’International Rett Syndrome Foundation (IRSF), per effettuare poi un excursus di aggiornamento sui più recenti progressi. Ha asserito che, accanto alle rilevanti conquiste della genetica, gli studi clinici hanno fornito nel tempo importanti contributi su crescita, epilessia, scoliosi, disturbi gastrointestinali, pubertà, qualità di vita e sopravvivenza e che, grazie ad essi, la prognosi attuale differisce sostanzialmente rispetto a



quella presentata per la prima volta nel 1983. Ha aperto alle prospettive future, in quanto attualmente gli studi di base e preclinici stanno permettendo approcci terapeutici razionali per trial farmacologici e per aspetti abilitativi, oggetto di presentazione nelle giornate successive.

Aleksandra Djukic, Direttore del Centro SR al prestigioso Albert Einstein College of Medicine, ha esposto i principi del gruppo RE-TT (Rett Education – Transforming Teaching), basato per l'appunto *sull'educazione e sull'insegnamento che trasforma*, con azioni impostate sui punti di forza utili a fronteggiare i punti di debolezza di ogni bambina con SR, per combattere l'isolamento causato dalle difficoltà comunicative; ha sottolineato che in tale approccio il trattamento dei disturbi individuali (crisi, irritabilità, aprassia, ecc.) costituisce una parte della presa in carico globale della bambina; ha effettuato una revisione degli aspetti positivi derivabili da varie ricerche biologiche e neuropsicologiche per includerle come guida alla pianificazione del programma abilitativo.

Linda J. Burkart, insegnante e leader nel campo della tecnologia assistita, del gioco adattivo e della comunicazione aumentativa per i bambini disabili, con grande esperienza personale con le bambine con SR, ha focalizzato il suo contributo su *aprassia e comunicazione*. Ha esaminato le difficoltà in questo settore ed ha poi presentato alcune strategie atte alla comprensione non-verbale delle nostre bambine, dai primi approcci, all'uso di software specifici.

La professoressa Sarojini Budden, pediatra dell'Oregon Health and Sciences University, grande esperta della SR e delle Disabilità infantili e da anni molto vicina alla nostra Associazione, ha fatto il punto sugli *interventi e le terapie nella SR: "precocemente e non tardi, da una a tutte"*. Con la sua solida serenità, ha ribadito che la SR non è una malattia degenerativa e che ogni individuo ha potenzialità da sviluppare. Con la sua esperienza, ha delineato i pattern di cambiamento che concernono il tono ed il movimento, l'emozionalità ed il comportamento: essi devono essere considerati con attenzione nel

trattamento delle nostre bambine da parte dei professionisti curanti, che devono essere ben preparati a riconoscere le capacità latenti e che devono credere nelle loro abilità nascoste. Ha dimostrato in modo del tutto convincente come il cervello immaturo risponde alle stimolazioni ed alle esperienze di apprendimento condotte secondo lo sviluppo funzionale raggiunto e con modalità precoci, consistenti e continuative, in rapporto all'età della bambina e al suo profilo di genotipo/fenotipo.

L'australiana Helen Leonard, altra grande esperta di SR e di disabilità mentali infantili, anche lei amica della nostra Associazione, è intervenuta *sull'importanza dei contributi delle famiglie e delle pazienti ai Database per la nostra conoscenza collettiva della SR*. Ha focalizzato in particolare *InterRett*, il database dell'IRSF sul Fenotipo, stimolando efficacemente le famiglie a continuare a collaborarvi. Ha riferito i punti di maggiore rilevanza di InterRett: la possibilità di comparare la prognosi clinica a seconda dei dati genetici, l'analisi delle caratteristiche che influenzano il tempo della diagnosi, le linee guida della scoliosi, il legame dei dati genetici e la sensibilità al dolore, l'epilessia, la crescita staturponderale, l'evenienza di fratture.

John Christodoulou, pediatra e genetista medico dell'Università di Sidney di particolare competenza nella SR e nelle malattie metaboliche congenite, ha aggiornato sulle terapie per la SR, sui trials farmacologici passati e presenti e sulle prospettive future. Benché una cura definitiva non sia ancora stata sviluppata, la dimostrazione della reversibilità di molti disturbi fisici, motori e comportamentali ha infiammato gli entusiasmi per lo sviluppo di terapie mirate. Anche se alcune esperienze hanno deluso, altre prospettive aperte dalla ricerca di base appaiono promettenti per la ricerca in questo ambito.

Le *sessioni parallele* hanno avuto differenti connotazioni.

Una *tipologia* è stata connotata da un "taglio" del tutto *originale*: la grande partecipazione delle famiglie statunitensi ha permesso di dedicare *spazi specifici ai genitori di pazienti di età differenti* (molto piccole, di età prescolare, scolare, adolescenti, adulte) e, separatamente, *ai padri, ai fratelli, ai nonni*. In esse 3-4 parenti si sono messi a disposizione della sala per scambi di esperienze, rispondere alle domande poste dall'uditorio e per discutere insieme problemi comuni. Personalmente sono da tempo impegnata nel lavoro per i fratelli dei soggetti disabili, tema che è stato posto all'attenzione di noi Neuropsichiatri infantili da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (e per cui ho desiderato offrire al nostro Convegno di Genova uno spazio esclusivo per i fratelli presenti, perché potessero stare tra loro, giocare, socializzare e vivere un'esperienza solidale); ho quindi desiderato ascoltare la riunione con i fratelli. In essa al tavolo, accanto a 3 giovani sorelle, un bambino di circa 8 anni (figlio di una famiglia particolarmente impegnata nell'IRSF, con la madre relatrice in altro momento), assai sereno, tranquillo e disinvolto, ha parlato della sua esperienza di vita con una sorella maggiore con SR con molta partecipazione affettiva e che ha suscitato simpatia, tenerezza e ammirazione tra noi partecipanti. Il clima generale della riunione è stato connotato da sentimenti positivi e di vera solidarietà. Una piacevole esperienza su cui meditare.

Un'altra *tipologia* è stata a *carattere generale*, come nei nostri convegni, è stata dedicata *all'aggiornamento sulla diagnosi e sulla classificazione delle differenti forme cliniche e genetiche di SR*, con la relazione di Walter Kaufmann, del Children Hospital di Boston, alla *genetica oltre le scienze di base*, trattata da Steve Skinner, Direttore del Greenwood Genetic Center del

South Carolina, alla *neurobiologia della SR*, per comprendere la *cromatina*, l'*epigenetica* e la *proteina MeCP2 dalla mente alla molecole*, sviluppata da Anna Kalashnikova, della Colorado State University, ricercatrice in tali settori.

Gli altri due raggruppamenti di tematiche, sono stati costituiti da temi usualmente di ampio spazio nei nostri Convegni Nazionali, rispettivamente rappresentati dai *disturbi clinici e la loro gestione* - ed è stato quello maggiormente espresso - e *dall'educazione e dalla riabilitazione* - anch'esso assai articolato. Il primo ha visto riunioni dedicate al *sonno* e alle sue anomalie nella SR (Daniel Glaze), ai disturbi della *nutrizione* (Kathleen Motil) e a quelli *gastroenterologici* (Suzanne Geerts) alla *scoliosi ed altri problemi ortopedici* (Jenny Downs, John Killian, Drew Long), alle *crisi epilettiche* (Daniel Glaze), ai *disturbi autonomici* (Jeffrey Neul) e alle *emozioni ed il comportamento* (Sarojini Budden). *L'ultimo raggruppamento* è stato imperniato sull'*integrazione scolastica elementare e media* (Jennifer Ethridge, Mickie Mc Cool), sull'*avvio alla lettura* (Susan Norwell) sulla *terapia occupazionale* mirata alle autonomie elementari e all'indipendenza (Carrie Luse), sull'*integrazione tra interventi medici, terapeutici ed educativi* (Sarojini Budden, Theresa Bartolotta, Cochavit Elefant, Meir Lotan, Carrie Luse), sulla *fisioterapia* (Meir Lotan), sulla *logopedia* (Theresa Bartolotta), sulla *musicoterapia* (Cochavit Elefant) sul *lavoro sullo sguardo oculare* (Judy Lariviere), sulla *comunicazione aumentativa* e l'*uso dell'iPad* (Linda J. Burkart).

Data la loro contemporaneità, ho assistito ad alcune sessioni per intero, di maggiore interesse, per apprendere le novità presentate, e ho visionato più rapidamente alcune altre, che trattavano aspetti più noti, per confronto con le nostre esperienze.

Molti temi sono stati sviluppati ampiamente nei nostri incontri: ancora recentemente, nell'ultimo Convegno di Napoli lo stesso Meir Lotan, fisioterapista, è stato nostro relatore, i disturbi autonomici sono stati oggetto di ricerca dal gruppo Hayek - De Felice ed il lavoro sullo sguardo, sulla comunicazione aumentativa e sul potenziamento cognitivo anche con software dedicati sono in linea con quanto ci ha presentato Rosa Angela Fabio; l'epilessia è stata più volte considerata dal gruppo Vignolo-Canevini e dal nostro Pintaudi-Veneselli. Per contro, alcuni approfondimenti meritano uno spazio oltre la citazione, per la loro ricaduta nel miglioramento assistenziale: ne facciamo pertanto una relazione specifica a parte.

Una nota integrativa specifica merita il tema della *Comunicazione Aumentativa* dedicato a "*Separare l'insegnamento scolastico dalla comunicazione*", in quanto in esso è stato presentato materiale vario e soprattutto sono stati forniti i riferimenti dei siti Internet su cui reperirli (che Vi trasmetto con l'invito a visitarli e a farli conoscere ad insegnanti e terapisti): un primo dialogo è costituito da disegni significativi di "ancora, stop, finito, io, tu, indicazione"; un set di programmi sull'apprendimento motorio include contenuti divertenti e coinvolgenti, giochi e divertimenti appropriati per le differenti età e per la musica associata (www.EduWorkshops.com); un libro di comunicazione dinamica, di Pati King-De Baum, è basato su frasi, ausili e differenti strategie (www.creativecommunicating.com). In particolare infine, è stato sottolineato il valore aggiunto di queste risorse, oltre a rendere possibile vari apprendimenti: infatti sviluppare la comunicazione possibile con la tecnologia dello sguardo oculare costruisce di per sé nessi ed emozioni all'interno della famiglia e permette di avviare relazioni e rapporti di amicizia con altri adulti e con i coetanei.

La *sessione generale di chiusura* ha previsto la *lezione magistrale di Huda Y. Zoghbi "Tracciare la rotta"*, Direttore del Duncan Neurological Research Institute del Texas Children Hospital, la ricercatrice che ha identificato nel gene MECP2 la causa della SR nel 1999 e che è tutt'ora impegnata nella ricerca genetica e biologica sulla SR. La studiosa ha delineato la sintesi delle principali linee di ricerca in corso sulla SR e dei risultati ad oggi noti, per indicarne il significato rispetto alle conoscenze scientifiche e nell'ottica delle modifiche ad esse conseguenti nella comprensione della fisiopatogenesi dell'affezione, oltre che per valutare il loro possibile impatto nella diagnosi e nella presa in carico clinica e riabilitativa delle nostre bambine "dagli occhi belli".

La *chiusura della Conferenza "Educazione e Consapevolezza delle famiglie"* è stata effettuata dallo staff dirigenziale dell'IRSF, con il suo Direttore Steve Kaminsky, la Direttrice del Supporto alle famiglie Paige Nues e il membro del Board Kathryn Kissam, che, dopo averci seguito con grande attenzione e particolare cordialità durante il Congresso, nelle manifestazioni collegate e nei momenti conviviali, ci hanno salutato con affetto, delineando l'impegno notevole dell'IRSF a favore della ricerca (con i suoi grants), dell'avanzamento delle conoscenze cliniche (con gruppi di lavoro attivi), con la divulgazione delle conoscenze con un sito altamente strutturato e molto utile (invito a visitarlo: è veramente ricco di dati importanti nell'attività), con un rilevante lavoro per le famiglie con supporti di vario tipo. Tutto ciò è stato sotteso da uno spirito pragmatico e con una cordialità sorprendente e da un contesto di sostegno al Congresso sostenuto da mamme ed altri familiari, accanto a loro amiche, ognuno con modalità affettive e costruttive, nell'impegno per un futuro migliore delle nostre bambine. ■

Contributi dalle Sessioni parallele

Edvige Veneselli, Maria Traverso
Istituto G. Gaslini, Università di Genova

Emozione e comportamento nella Sindrome di Rett

Sarojini Budden MD, FRCP C, FAAP

La Sindrome di Rett è un disordine neurologico a trasmissione X-linked dominante, che nell'85% dei casi ad espressione fenotipica classica deriva da una mutazione della regione Xq28 del cromosoma X. Tale sindrome colpisce prevalentemente il sesso femminile, sebbene sia stato individuato un numero crescente di pazienti di sesso maschile affetti da sindrome di Rett, grazie all'identificazione dei geni responsabili. Il fenotipo clinico nei maschi varia da forme fatali di encefalopatia neonatale a forme di grave disabilità intellettiva, motoria e comunicativa, che mimano il fenotipo femminile. Nei casi atipici le indagini genetiche sono risultate positive soltanto nel 35% degli individui.

Per comprendere il comportamento dei pazienti con Sindrome di Rett occorre conoscere le basi biologiche di tali comportamenti e considerare i seguenti fattori, prima che vengano stabilite le modalità di gestione e trattamento dei pazienti:

1. interazione tra geni, encefalo e comportamento, focalizzando l'attenzione in particolare sugli effetti delle mutazioni a livello dell'infrastruttura biologica di emozioni e comportamento nei soggetti con Sindrome di Rett e discutendo quindi le manifestazioni comportamentali legate all'età
2. considerare le modificazioni del comportamento legate all'età
3. sottolineare l'importanza del riconoscimento di cause mediche o organiche che potrebbero esprimersi con disordini comportamentali

4. la gestione del paziente deve includere interventi terapeutici e medici.

È ormai noto che le anomalie emozionali e comportamentali sono associate a modificazioni neurochimiche a livello delle sinapsi delle regioni cerebrali corticali e sottocorticali. Alterazioni della funzione sinaptica, che si trovano anche in associazione ai difetti di Mecp2, contribuiscono alla fisiopatologia dei disordini neuropsichiatrici severi.

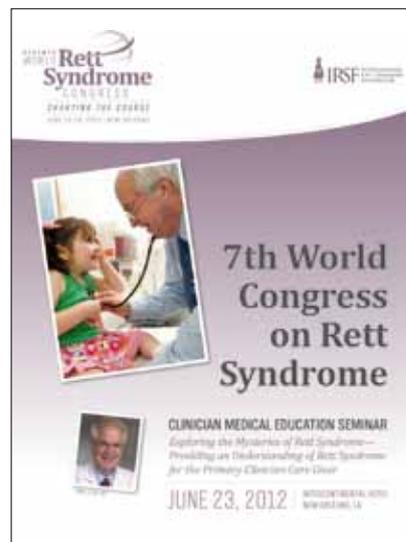
Numerosi approcci di indagine suggeriscono, nei pazienti con sindrome di Rett, la presenza di anomalie a livello di neurotrasmettitori cerebrali. Di queste anomalie, le più note coinvolgono: glutammato, GABA, norepinefrina, serotonina e dopamina.

I principali disordini comportamentali nella sindrome di Rett sembrano derivare da modificazioni intrinseche ai sistemi monoaminergici, come dimostrato da alcuni studi di ricerca pubblicati.

È riconosciuto che i livelli di cortisolo sono elevati in caso di ansia e di stress e in un modello di topo Rett è risultato elevato anche il livello di CRF (corticotrophin release factor). Con la maturità si osservano inoltre segni di ansia e/o depressione.

Le ricerche inoltre dimostrano elevati livelli di beta-endorfine e glutammato, mentre i livelli delle amine biogene risultano essere decrescenti con l'età e sono bassi i livelli di BDNF, sostanza P e acetilcolina. Studi radiografici dimostrano alti livelli di ligando per i recettori della serotonina di tipo I e II nel tronco encefalico, che riflettono l'immatùrità neuronale.

Nella sindrome di Rett le modificazioni comportamentali si notano nei primi 2 anni: si osserva il passag-



gio dalla tranquillità con apatia e sonnolenza, alle manifestazioni di irritabilità, ansia, carenza di sonno, crisi di pianto, bruxismo, ritiro sociale fino alla perdita del linguaggio e delle abilità manuali, comparsa delle stereotipie alle mani. Le basi biologiche di tale fase regressiva non sono ancora note. Dopo tale fase regressiva un significativo numero di pazienti (all'incirca il 50%) sviluppa anomalie comportamentali. Nei bambini più piccoli di età compresa tra 5 e 10 anni i comportamenti più compromettenti sono: tricotillomania, urlare, pungere, colpire, sintomi d'ansia, disattenzione e iperattività. Nei soggetti di età puberale, negli adolescenti e nelle ragazze di età compresa fra 10 e 20 anni sono stati osservati più frequentemente: tristezza, insonnia, scarso appetito, calo ponderale, perdita di interesse in attività precedentemente interessanti, crisi di pianto immotivato, sintomi simil-depressivi. Questi comportamenti inoltre interferiscono con gli interventi terapeutici ed educativi; tuttavia il medico clinico è in grado di provvedere ad una corretta gestione medica in tale contesto di modificazioni neurochimiche. La compromissione funzionale del sistema nervoso autonomo si ma-

nifesta nelle modalità comportamentali classiche della sindrome di Rett, come nei numerosi e diversi tipi di *disturbi respiratori, agitazione, attacchi di panico o simili, disordini del risveglio e del sonno, modificazioni del tono dell'umore, strabismo intermittente, tremori, 'jerks' miocloniche, anomalie dell'attività motoria e disfunzioni gastrointestinali*. Altri effetti noti sono: *turbe vasomotorie, irregolarità del ritmo cardiaco e fluttuazioni della pressione arteriosa*. Molti di tali sintomi non sono facili da trattare solo attraverso una terapia farmacologica e necessitano di interventi terapeutici aggiuntivi.

Comportamenti indesiderati potrebbero essere inoltre il risultato di condizioni cliniche o organiche non riconosciute come *crisi epilettiche, problematiche odontoiatriche, infezioni auricolari, reflusso gastroesofageo, stipsi, litiasi biliare o renale, fratture, spasmi distonici notturni, disturbi mestruali, apnee del sonno e sonnolenza diurna*. Scopo del clinico deve essere quello di porre una *diagnosi corretta* e di impostare quindi un *trattamento adeguato*. Nelle ragazze più grandi e nelle giovani donne è importante differenziare i periodi di tristezza o solitudine secondari a fattori ambientali come *cambiamenti scolastici, sostituzione dei caregivers, perdita dei contatti sociali e dei coetanei* da quelli che potrebbero rappresentare invece una vera e propria depressione biologica.

Agitazione e reazioni negative, se osservati in periodi di cambiamento della routine quotidiana delle pazienti, dovrebbero allertarci nel considerare la possibilità di un *abuso non riconosciuto*. A causa dell'impossibilità delle pazienti a comunicare, tali ipotesi sono spesso sottovalutate, mentre andrebbero sempre considerate. Programmi aumentativi volti ad aiutare la persona a comunicare possono essere un'opportunità per capire le emozioni e i sentimenti di queste pazienti.



Affrontando queste problematiche con la famiglia, con i caregivers e con i terapeuti dei centri specializzati, si può ottenere un miglioramento significativo nella qualità di vita delle bambine. È noto il lavoro di un team di esperti ben istruiti nell'affrontare tali problematiche risulta essere la via migliore per la gestione delle modificazioni emozionali e dei comportamenti-problema emergenti con metodologie comportamentali, rispetto ad un trattamento farmacologico isolato.

Sarojini Budden MBBS, MD, FRCP (C), FAAP

È Pediatra e Professore Associato della Community Health Systems and Family Nursing at Oregon Health and Sciences University. È stata fondatrice e Direttore del Pediatric Development Program at Legacy Emanuel Children's Hospital e della Pediatric Consultant to the Providence Neurodevelopment Center for Children. In passato è stata Direttore dell'Oregon Pediatric Society.

L'importanza dei Disturbi autonomici

NEUL Jeffrey MD, PHD

I disturbi autonomici concernono il respiro, il ritmo cardiaco, la temperatura di mani e piedi, la sudorazione, l'apparato gastrointestinale.

Respiro: iperventilazione

Essa peggiora in situazione nuove o di ansia. Può essere molto stres-

sante per i genitori e può interferire con l'alimentazione e le funzioni sfinteriche. È in valutazione la possibilità di modificarla con il nitrosido

Respiro: Holding –apnea

Può essere prolungata e portare a labbra blu ed ipossigenazione. Talvolta è associata a fenomeni caratteristici nelle bambine Rett, quali estensione o rigidità degli arti superiori o inferiori o ad arretso psicomotorio. È prevalente in veglia e può compromettere la qualità della vita delle bambine. Può essere quantificata con l'applicazione di un corsetto che ne registra la presenza.

Nel modello animale (topo wildtype, mutant) sono presenti anomalie varie, simili a quelle riscontrabili nelle nostre bambine, specie l'iperventilazione. Ciò ha permesso studi farmacologici, di grande interesse; nel topo infatti il respiro è migliorato da vari trattamenti: la serotonina lo rende più regolare e diminuisce le apnee; il GABA ha effetto simile; la combinazione dell'aumento della serotonina e del GABA induce ulteriori miglioramenti; la norepinefrina diminuisce il numero delle apnee.

Le opzioni terapeutiche per le bam-

bine appaiono pertanto maggiori, anche se sinora non si è pervenuti all'individuazione di trattamenti di efficacia provata. Sono in studio il diossido di carbonio per l'iperventilazione, le maschere respiratorie per le apnee, la serotonina, il buspirone, il Prozac ed altri SSRI per le manifestazioni correlate all'ansia e per le apnee. Ad oggi i farmaci più interessanti appaiono essere:

- Gli inibitori dell'anidrasa carbonica (Diamox, Topamax, Zonegran)
- I farmaci attivi sul GABA (Valium, Ativan o altre Benzodiazepine)
- Gli oppioidi antagonisti (Naltrexone, Naloxone)

Problemi del ritmo cardiaco: Prolungamento QTc

Oggetto di particolare valutazione da parte della Heart Rhythm Society (medmovie.com), il prolungamento del QTc è presente nel 20% delle bambine; aumenta il rischio di ritmo cardiaco instabile, sino a portare, in una minoranza di casi, a morte improvvisa. È presente nel modello animale, in cui una forte stimolazione può indurre ad aritmie cardiache fatali. La terapia con beta-bloccanti non è utile a prevenire la morte improvvisa, mentre il blocco dei canali del sodio con i farmaci antiaritmici di vecchia generazione (come la dinitoina) previene le aritmie. Pertanto si discute sull'opportunità di *ECG ogni anno* o a differente intervallo a seconda dell'età. Certamente è importante *evitare i farmaci che sono noti prolungare il QTc*: essendo numerosi i farmaci a tale rischio, è consigliabile chiedere al proprio medico indicazioni su ciò (per completezza di informazione, tale *elenco* è stato fornito dal *Dr. Alessandro Rimini*, cardiologo dell'Istituto G Gaslini, ed è reperibile nel capitolo da lui scritto nel libretto *"La Sindrome di Rett"*, edito dall'A.I.R. nel 2010).

Anomalie della temperatura a mani e piedi – Disturbi vasomotori

Più bambine presentano estremità bluastre e fredde oppure, rosse e calde, anche ad intermittenza. Non

è nota una valida terapia per questi disturbi. In alcuni casi di maggior rilievo è stata effettuata la simpatectomia, senza evidenti benefici: pertanto essa non è raccomandata.

Sudorazione

Essa è utile per regolare la temperatura corporea. In caso di sua disfunzione si può avere il rischio di surriscaldamento e quindi un "colpo di calore", che, nei casi di estrema gravità può portare ad uno stroke da caldo. È bene quindi monitorare la sudorazione nelle pazienti con tale disfunzione, al fine di attuare le manovre di contenimento delle complicazioni possibili.

Scialorrea

Alcune bambine presentano a fasi una scialorrea di intensità fluttuante. Può essere controllata con anticolinergici quale l'atropina, dando 1 goccia della preparazione oftalmica sulla lingua (è segnalata una possibile efficacia anche del robino glicopirrolato, ma la frequente comparsa di stipsi e ritenzione urinaria ne limita l'uso clinico).

NEUL Jeffrey, MD, PHD

È Professore Associato nel Dipartimento di Pediatria, Sezione Neurologia, Baylor College of Medicine; è a.i.v.o. anche al Jan and Duncan Neurological Research Institute, Texas Children Hospital; è Direttore del Blue Bird Circle Rett Centre.

Aspetti di nutrizione nella sindrome di Rett

Suzanne Geerts MS, RD, LD

Una sana alimentazione si traduce in effetti benefici sulla crescita, sul metabolismo basale con aumento dell'energia corporea e sulla risposta immunitaria e salute fisica, in quanto conferisce all'organismo risorse utili ad affrontare eventi stressanti come malattie, incidenti e interventi chirurgici. Pertanto un regime alimentare sano e corretto risulta essere un fattore protettivo per il benessere fisico e psichico dei pazienti, poiché dotato anche di risvolti psico-sociali positivi.

I nutrienti di base necessari alla salute sono rappresentati da:

- 1) carboidrati (fonte di energia, vitamine e sali minerali)
- 2) proteine (necessarie alla formazione e alla riparazione dei tessuti e a fronteggiare gli agenti infettivi)
- 3) lipidi (importante fonte di calorie e vettori di sostanze nutritive)
- 4) vitamine (elementi vitali che promuovono le reazioni chimiche corporee e rivestono un ruolo protettivo nei confronti delle infezioni)
- 5) minerali (costituenti essenziali delle strutture corporee e fattori di molte reazioni chimiche)
- 6) acqua (componente dell'88% del corpo umano, essenziale per le funzioni corporee di base e per il trasporto dei nutrienti)
- 7) fibre alimentari.

Particolare attenzione andrebbe rivolta ad evitare nella dieta un eccesso di vitamine liposolubili (A, D, E, K), potenzialmente tossiche, e di ferro, che può promuovere la stipsi. Analogamente, l'apporto calorico non deve essere eccessivo, poiché causa altrimenti di obesità e di complicanze endocrino-metaboliche severe.

È importante, inoltre, che i bambini seguano un regime alimentare sano sia a casa che a scuola e durante le attività ricreative extrascolastiche o pomeridiane.

Nella sindrome di Rett i più comuni fattori di rischio nutrizionale sono:

- problemi gastrointestinali (difficoltà di masticazione, reflusso gastroesofageo, aerofagia, stipsi, meteorismo, ecc)
- scarso accrescimento nonostante un buon appetito
- allergie alimentari ed intolleranze
- avversione ad alcuni cibi ("picky eaters")
- recente calo o incremento ponderale
- limitata autonomia personale di base con difficoltà o impossibilità a nutrirsi autonomamente
- osteopenia o bassa densità minerale ossea
- scarsa igiene dentale



Anna

- malnutrizione
- interazioni tra farmaci ed alimenti
- difficoltà socio-economiche
- obesità
- scoliosi.

Gli approcci nutrizionali nella sindrome di Rett includono:

- diete ipercaloriche ed iperproteiche
- modificazioni della consistenza dei cibi a seconda delle esigenze delle pazienti
- integratori, quando necessari (esistono in commercio prodotti specifici per diverse esigenze, ad esempio in caso di intolleranza al lattosio o malassorbimento celiaco)
- favorire l'assunzione di una posizione corretta
- incentivare un'adeguata idratazione
- controllo dei sintomi gastrointestinali (come stipsi e reflusso gastroesofageo)
- programmi nutrizionali specialistici a seconda delle esigenze (gastrostomia, nutrizione parenterale, ecc)
- promuovere l'accrescimento staturale-ponderale
- preparazione ad eventuali interventi chirurgici (ad esempio per la scoliosi)
- compensare le maggiori richie-

ste nutrizionali tipiche della fase puberale

- prevenire l'insorgenza di obesità nella vita adulta.

La cura dell'aspetto alimentare nella bambine con sindrome di Rett è fondamentale per favorire lo sviluppo ed evitare la perdita del piacere ad alimentarsi e della capacità di scelta e per promuovere l'interazione sociale e il raggiungimento di una soddisfacente autonomia personale di base.

Il pattern di crescita delle pazienti va valutato periodicamente attraverso misure antropometriche, curve di crescita, plicometria e raccolta della storia alimentare anamnestica. In particolare va monitorato l'accrescimento staturale, ponderale e relativo alla massa muscolare e scheletrica durante le fasi di pubertà ed adolescenza, che rappresentano un periodo dinamico di rapido sviluppo, caratterizzato da maggiori esigenze e richieste nutrizionali rispetto ad ogni altro periodo della vita. In generale va ricordata la tendenza della pazienti Rett a raggiungere livelli di accrescimento staturale-ponderale inferiori rispetto alla popolazione generale. Pertanto, esistono apposite curve di crescita che devono

essere utilizzate come parametri di riferimento per valutare nel tempo l'accrescimento staturale-ponderale delle bambine Rett.

Oggi le tecniche e terapie innovative disponibili (specifici prodotti alimentari, maggiore varietà di alimenti, integratori, tecniche di nutrizione alternativa) consentono alle nostre pazienti di ottenere una migliore qualità di vita rispetto al passato.

Contribuiscono inoltre al raggiungimento di una soddisfacente qualità di vita, oltre ad una sana alimentazione, anche tutti gli ulteriori programmi riabilitativi, quali fisioterapia, acquaticità, musicoterapia, logopedia ed attività ludiche e ricreative di vario tipo.

Suzanne Geerts, MS, RD, LD

Dietologa attiva nei Disordini del metabolismo e nella disabilità presso l'Università di Alabama in Birmingham. Per 10 anni ha collaborato con l'UAB Civitan Rett Syndrome Clinic. È membro di Rett Syndrome Natural History Study from Rare Diseases Clinical Research Network and National Institutes of Health. È consulente professionale per l'Institutional Rett Syndrome Foundation e è autrice di numerose pubblicazioni sul tema della crescita e della nutrizione nei pazienti con sindrome di Rett.

Nutrizione e disturbi gastrointestinali nella sindrome di Rett

Kathleen Motil MD, PhD

Tra le domande più comuni delle mamme di pazienti affette da sindrome di Rett, sono molte quelle che evidenziano la presenza di problematiche gastrointestinali, che sembrano infatti colpire il 92% delle pazienti. In particolare, nel 63% delle pazienti si osserva incoordinazione tra masticazione e deglutizione, il 38% delle pazienti manifesta reflusso gastroesofageo, il 14% presenta ritardato svuotamento gastrico, nel 3% sono presenti disordini del tratto biliare, mentre nell'80% sono presenti stipsi e meteorismo.

La gestione ottimale delle pazienti deve avere tra gli obiettivi principali quello di riconoscere i proble-

mi gastrointestinali spesso associati alle mutazioni del gene Mecp2 e quello di comprendere quale sia il corretto approccio per la diagnosi e per il trattamento di tali disturbi. I principali disordini gastrointestinali associati alla sindrome di Rett sono:

1. Problemi di masticazione e deglutizione

Le difficoltà nella masticazione possono derivare da abilità motorie orali carenti o da scarsa coordinazione del muscolo linguale, mentre una disafagia può essere secondaria a stasi faringea di solidi e/o liquidi così come ad aspirazione di liquidi nei polmoni e nelle vie aeree.

Il trattamento logopedico risulta efficace sui disordini delle abilità motorie orali.

2. Reflusso gastroesofageo

La malattia da reflusso gastroesofageo è una malattia di interesse gastroenterologico causata dal reflusso nell'esofago, e quindi nella cavità orale, del contenuto dello stomaco. Tale condizione clinica riconosce diverse possibili cause, tra cui: scarsa motilità esofagea o gastrica, malattie sistemiche come il Lupus Eritematoso Sistemico, terapie farmacologiche, altre cause. I sintomi principali associati al reflusso gastroesofageo nel bambino sono: irritabilità, risvegli notturni, vomito, eruttazione, rigurgito, tosse e respiro sibilante. Gli strumenti utili alla diagnosi sono la raccolta della storia anamnestica, pHmetria esofagea, manometria esofagea, endoscopia con biopsia e studio dello svuotamento gastrico. Si tratta di una condizione clinica che è molto importante trattare non soltanto per mandare in remissione la sintomatologia, ma anche allo scopo di prevenire gravi complicanze, come esofagiti, ulcere esofagee, stenosi, trasformazione in esofago di Barrett e aspirazione

i cibo nelle vie aeree. Il trattamento prevede:

- dieta (con riduzione di alcuni cibi favorenti la condizione di reflusso, come cioccolato, caffè, ecc)
- assunzione di una corretta posizione (non coricarsi nei 30 minuti successivi al pasto, elevare la testa sul piano del letto di 45° durante il riposo)
- terapia farmacologica con inibitori di pompa protonica o antiacidi o anti-H2 e con procinetici
- eventuale terapia chirurgica (intervento di funduplicatio).

3. Malattie delle vie biliari

Tra i disordini delle vie biliari è possibile talvolta osservare colecistiti, colelitiasi e discinesia biliare. Tuttavia la frequenza di tali disordini nelle pazienti con sindrome di Rett è simile alla loro frequenza nella popolazione generale. Essi si riscontrano più frequentemente nelle bambine più grandi, che manifestano come sintomo dominante il dolore addominale.

4. Meteorismo

La stasi di aria in stomaco e intestino, responsabile di distensione addominale importante, può derivare da aerofagia, malassorbimento (ad esempio in caso di morbo celiaco, intolleranza al lattosio, infezioni da Giardia lamblia, etc) e stipsi. Il meteorismo è a sua volta responsabile di aerofagia, eruttazione, distensione addominale, addominalgie di tipo crampiforme, meteorismo, diarrea e scarso appetito. La diagnosi si ottiene tramite la raccolta anamnestica unitamente ad indagini laboratoristiche su sangue e feci, radiografia addome, breath test all'idrogeno ed endoscopia con biopsia. Si tratta di una condizione clinica da trattare, in quanto è importante la prevenzione di eventuali complicanze, tra cui la più grave, seppur rara, è rappresentata dal

pneumoperitoneo. Il trattamento prevede:

- trattamento dietetico (ad esempio dieta priva di glutine per il morbo celiaco)
- terapia farmacologica a base di simeticone, antibiotici (come il metronidazolo), probiotici e lassativi.

5. Stipsi

La stitichezza o stipsi è un disturbo consistente nella difficoltà di svuotare in tutto o in parte l'intestino, espellendone le feci. Essa può essere secondaria a cause funzionali e strutturali (come stenosi, volvoli, ecc), neuromuscolari (come il morbo di Hirschsprung), endocrinologiche (come ipotiroidismo) e farmacologiche (codeina, fenitoina). La stipsi si manifesta con meno di 2 evacuazioni a settimana, modificazioni della consistenza delle feci (solitamente aumentata), sangue nelle feci, distensione e dolore addominale, meteorismo, infezioni delle vie urinarie, vomito e rifiuto del cibo. La diagnosi si ottiene attraverso la raccolta della storia anamnestica associata a radiografia dell'addome, manometria rettale, biopsia rettale e colonscopia. Il trattamento prevede:

- dieta ricche di fibre (frutta, verdura), frutta ricca di sorbitolo e probiotici
- terapia farmacologica a base di glicole polietilenico, supposte, enteroclistmi
- attività fisica.

6. Gastroparesi

7. Osteopenia

L'osteopenia, condizione clinica caratterizzata dalla presenza di un basso contenuto minerale scheletrico, tende a peggiorare con l'età e con l'aumento dei fattori di rischio per fratture. Questi ultimi includono magrezza, terapie anticonvulsivanti e immobilità/allettamento. Ai fini diagnostici occorre ricorrere alla densitometria ossea o esame DXA (Dual Energy X-Ray Absorptio-

metry), una tecnica attraverso la quale, utilizzando l'emissione a 2 livelli energetici di fasci di raggi X a bassissima dose di radiazioni, è possibile valutare la densità ossea. Le strategie terapeutiche comprendono la supplementazione di calcio e vitamina D nella dieta e la terapia con bifosfonati, che inibiscono il riassorbimento osseo.

Metodi di nutrizione alternativa e gestione del bottone gastrostomico

Metodiche nutrizionali alternative risultano indicate in caso di:

- scarso accrescimento ponderale
- BMI inferiore al 5° centile
- disordini di masticazione e deglutizione come aspirazione e rischio di polmoniti ab ingestis
- esigenze/ richieste familiari (ad esempio in caso di rifiuto di cibo, problemi di somministrazione di liquidi o farmaci).

Esistono diverse tipologie di tecniche per la nutrizione alternativa, tra cui:

- metodiche a breve termine (sondino nasogastrico o nasodigiu-nale)
- metodiche a lungo termine (gastrostomia o gastrodigiu-nostomia).

Nella gestione della gastrostomia occorre porre particolare attenzione ad eventuali:

- emorragie da tessuto di granulazione o da erosione gastrica
- eruzione cutanea da flogosi, allergia (ad esempio da terapia topica steroidea) o infezioni
- perdite
- malfunzionamento
- dislocazione.

I disturbi gastrointestinali sono molto comuni nelle pazienti affette da sindrome di Rett.

È di fondamentale importanza una loro corretta individuazione e diagnosi sia per favorire la remissione della sintomatologia sia a fini preventivi di eventuali complicanze. Pertanto, ogni sintomo che produca preoccupazione nei genitori di queste bambine vale la pena di essere indagato, allo scopo di non sottovalutare tali problematiche, fonte di disagio per le nostre pazienti.

Kathleen Motil, MD, PhD

Professore Associato di Pediatria e ricercatore nel USDA/AR Children's Nutrition Research Center del Baylor College of Medicine. Lavora inoltre come Pediatra Gastroenterologo nella Sezione di Gastroenterologia e Nutrizione del Texas Children's Hospital, Houston. La sua ricerca si focalizza sulla crescita e nutrizione dei pazienti pediatrici affetti da malattie rare, inclusa la sindrome di Rett. Ha condotto numerose ricerche sulla dieta e sulla richiesta proteica, sulle disfunzioni

delle abilità motorie orali e gastrointestinali e sulla gastrostomia nelle pazienti con Sindrome di Rett. Attualmente compie studi di ricerca sull'osteopenia e sul ruolo della dieta integrata con calcio nella normalizzazione della densità minerale ossea. Ha pubblicato oltre 120 articoli nel suo campo. Fa parte del Scientific Advisory Committees of the International Rett Syndrome Foundation e del National Foundation for Ectodermal Dysplasias e del Pediatric Advisory Committee for the U.S. Food and Drug Administration.

Terapie per la sindrome di Rett - Trials clinici passati e attuali e prospettive future

John Christodoulou AM MB BS PhD
FRACP FFS Sc FRCPA

Fino ad ora non esistono specifiche terapie curative disponibili per le pazienti affette da sindrome di Rett, ma è riconosciuta l'importanza del lavoro di un team multidisciplinare focalizzato sui bisogni fisici delle pazienti, che si articola in:

- terapia occupazionale
- logopedia
- fisioterapia
- trattamento dietetico
- terapia odontoiatrica.

La chiave per elaborare trattamenti malattia-specifici sta nell'arrivare a conoscere le basi biologiche della sindrome di Rett e ciò sarà possibile attraverso:

- studi su uomo
- studi su modelli animali
- studi dell'espressione genica
- studi su modelli di colture cellulari.

Esiste una sorta di sovrapposizione tra sindrome di Rett e i disordini della catena respiratoria mitocondriale, infatti le due entità cliniche hanno alcune caratteristiche comuni, tra cui:

1) caratteristiche cliniche

- compromissione neurologica, disabilità intellettiva, crisi epilettiche
- comportamenti autistici
- irregolarità respiratorie
- ritardo di crescita/ bassa statura (nonostante un buon appetito)
- miopatia scheletrica
- aritmie cardiache
- pseudo-ostruzione intestinale



La professoressa Edvige Veneselli e la dottoressa Silvia Russo a New Orleans

2. caratteristiche biochimiche:

- livelli ematici di lattato a volte elevati
- assenza di anomalie alla spettroscopia 31 P e 1H MRS.

Alcuni studi su modelli di topo dimostrerebbero che le anomalie della funzione mitocondriale possono contribuire alla progressione di malattia nella sindrome di Rett.

In un esperimento un topo è stato posto in un ambiente arricchito con oggetti di varia struttura, dimensione, forma e colore; quindi è stato sottoposto a stimolazioni sensoriale, motoria e cognitiva.

È stato possibile dimostrare che tale arricchimento ambientale aveva l'effetto di ritardare l'insorgenza e la progressione di malattia. In un topo eterozigote non esposto ad un ambiente arricchito e stimolante veniva invece notata una perdita del miglioramento della coordinazione motoria. Questi risultati indicano che la precoce attuazione di un arricchimento ambientale (che include musicoterapia e altre terapie) nelle bambine con sindrome di Rett può portare un notevole beneficio. Tale scoperta enfatizza l'importanza del riconoscimento sia dei fattori genetici che dei fattori ambientali alla base dei disordini neurologici. (Nithianantharajah J, Hannan AJ., 2006: Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system).

Possibili trattamenti a livello del gene Mecp2

In uno studio è stata dimostrata la reversibilità fenotipica per la sindrome di Rett: infatti la riattivazione di Mecp2 nei neuroni con sostituzione del gene difettoso ha portato alla reversibilità delle anomalie motorie e comportamentali e ad un notevole miglioramento nella sopravvivenza.

Prima della riattivazione il topo Rett mostrava tremore, inerzia, iperestensione e modesta adduzione degli arti inferiori. In seguito alla



riattivazione, 4 settimane dopo, lo stesso topo non manifestava più tali sintomi.

Simili modalità di approccio hanno dimostrato la reversibilità fenotipica solo quando la riattivazione di Mecp2 veniva condotta a livello degli astrociti.

In uno studio condotto più recentemente la reversibilità fenotipica è risultata secondaria al trapianto di midollo osseo in aggiunta alla normale microglia, a dimostrazione del fatto che la microglia svolge un ruolo essenziale nella fisiopatologia della sindrome di Rett (Derecki NC, Cronk JC, Lu Z, Xu E, Abbott SB, Guyenet PG, Kipnis J., 2012: Wild-type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett syndrome).

Riparazione del gene Mecp2 danneggiato

Il 30% all'incirca delle mutazioni di Mecp2 sono nonsense e determinano una versione più corta della proteina Mecp2 in grado o meno di produrre una proteina stabile.

Alcune cellule farmacologicamente "truccate" possono servire a produrre una versione più o meno normale della proteina. È stato infatti dimostrato che una translettura di mutazioni nonsense del

gene Mecp2 può essere ottenuta mediante trattamento con gentamicina e con nuovi amino glicosidi NB30, NB54 e NB84. Questi ultimi sembrano essere più efficaci della gentamicina e pertanto promettenti candidati per il trattamento dei pazienti con sindrome di Rett (Brendel C, Belakhov V, Werner H, Wegener E, Gärtner J, Nudelman I, Baasov T, Huppke P., 2011: Readthrough of nonsense mutations in Rett syndrome: evaluation of novel aminoglycosides and generation of a new mouse model).

Possibili trattamenti volti alle proteine target di Mecp2

IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1) è un fattore di crescita con molteplici effetti, tra cui la promozione dell'integrità neuronale, sopravvivenza, maturazione e plasticità sinaptica. Inoltre ha un ruolo nei disordini della crescita e della regolazione della glicemia, è in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica e ha le seguenti azioni biologiche:

- stimola la stessa via di BDNF nel promuovere il potenziamento sinaptico;
- regola le interazioni tra Mecp2 e altre proteine leganti IGF1.

In uno studio è stato dimostrato

che il trattamento di topo *Mecp2* mutanti con un frammento peptidico attivo di IGF-1 ha degli effetti positivi, tra cui il prolungamento della sopravvivenza, miglioramento della funzione locomotoria e della regolarità del ritmo cardiaco e respiratorio.

Misurazioni multiple supportano l'ipotesi che nella sindrome di Rett ci sia deficit di maturazione sinaptica nel cervello: topi *MeCP2* mutanti hanno spine dendritiche sparse e ridotto PSD-95 nei neuroni piramidali della corteccia motoria, ridotta ampiezza sinaptica nei neuroni stessi, e prolungata plasticità corticale in vivo. Il trattamento con IGF-1 sembra ripristinare parzialmente la densità della colonna vertebrale e l'ampiezza sinaptica e aumentare la PSD-95.

I risultati suggeriscono quindi l'IGF-1 come candidato per il trattamento farmacologico della sindrome di Rett e potenzialmente di altri disordini del sistema nervoso centrale causati da ritardata maturazione delle sinapsi. (Tropea D, Giacometti E, Wilson NR, Beard C, McCurry C, Fu DD, Flannery R, Jaenisch R, Sur M., 2009: Partial reversal of Rett Syndrome-like symptoms in *MeCP2* mutant mice).

Un altro potenziale candidato per il trattamento della sindrome di Rett è la *Desipramina*, un antidepressivo triciclico con effetti di potenziamento sinaptico e di blocco sulla captazione della noradrenalina. Infatti questo farmaco somministrato ai topi Rett *Mecp2* nulli ha portato ad un prolungamento della sopravvivenza e al miglioramento del ritmo respiratorio, nonostante tuttavia abbia potenziali effetti collaterali avversi, tra cui il rischio di morte improvvisa.

Altro potenziale candidato per la terapia della sindrome di Rett è il *Destrometorfano*, farmaco antitussivo ad azione centrale che blocca i recettori NMDA per il Glutammato, che risultano invece aumentati



nei pazienti affetti da sindrome di Rett.

Ipossia e anomalie mitocondriali conducono allo stress ossidativo. Nella sindrome di Rett è stata dimostrata la presenza di un maggior stress ossidativo espresso da perossidazione lipidica.

Acidi grassi polinsaturi hanno un effetto antiossidante e hanno il vantaggio di non avere effetti avversi. In uno studio pilota è stata somministrata a 20 pazienti con sindrome di Rett in stadio I una supplementazione orale con ω -3 PUFA contenente olio di pesce per un totale di 6 mesi.

Tale studio ha dimostrato che tali acidi grassi determinano un miglioramento delle abilità motorie, abilità manuali, comunicazione non verbale e disfunzione respiratoria, oltre che una riduzione dei livelli dei marcatori biochimici dello stress ossidativo. Nel gruppo non trattato di controllo tali effetti non sono stati osservati (De Felice C, Signorini C, Durand T, Ciccoli L, Leoncini S, D'Esposito M, Filosa S, Oger C, Guy A, Bultel-Poncé V, Galano JM, Pecorelli A, De Felice L, Valacchi G, Hayek J., 2012: Partial rescue of Rett syndrome by

ω -3 polyunsaturated fatty acids oil).

Conclusioni

Sono tante le possibili vie per il trattamento della sindrome di Rett e un approccio multidisciplinare include:

- trattamento di specifiche problematiche cliniche
- correzione di mutazioni specifiche
- aumento dell'espressione dell'allele normale di *Mecp2*
- modifica dell'espressione di specifici target genetici di *Mecp2* o dei loro effetti.

Tuttavia al fine di attuare un trattamento multidisciplinare occorre una migliore conoscenza delle basi biologiche della sindrome di Rett.

John Christodoulou AM MB BS PhD FRACP FFSc FRCPA

Professore presso l'Università di Sidney, specializzato in Pediatria e Genetica Medica e soprattutto sulla diagnosi e gestione dei pazienti pediatrici con errori congeniti del metabolismo. È direttore di un laboratorio di analisi attivo in programmi di ricerca sulla sindrome di Rett e su altri disordini metabolici genetici, come la fenilchetonuria e i disordini della catena mitocondriale. Attualmente è Direttore del Western Sidney Genetics Program e Professore in Disciplines of Paediatrics and Child Health and Genetic Medicine, Sidney Medical School, University of Sidney. ■

Settimo Congresso Mondiale sulla Sindrome di Rett “Translational & Pre-Clinical Research Symposium”

Maurizio Giustetto

Dipartimento di Neuroscienze e Istituto Nazionale di Neuroscienze, Università di Torino

Le sessioni dedicate ai genitori così come agli specialisti dell'assistenza ai pazienti si sono svolte dal 22 al 24 Giugno sotto la guida del prof. A. Percy dell'Università di Birmingham, Alabama. Il mattino del 24 giugno si sono aperti i lavori del primo dei due simposi dedicato alla ricerca scientifica, quello dal titolo “**Translational & Pre-Clinical Research Symposium**” che è stato diretto dal prof. Jeffrey L. Neul. Come detto dallo stesso prof. Neul nel corso dell'introduzione, questo simposio ha preso spunto dal fatto che i progressi della scienza di base hanno dimostrato che la sindrome di Rett è reversibile e hanno indicato un buon numero di potenziali opzioni di trattamento. Per proseguire, è necessario mettere a punto metodi per valutare sistematicamente queste opzioni in studi pre-clinici sui modelli animali e per decidere su quali concentrare le enormi risorse necessarie per condurre una sperimentazione di tipo clinico.

La prima sessione è stata composta da interventi sui trial pre-clinici in corso ed è stata aperta dall'intervento del dott. James Leiter. Il dott. Leiter ha spiegato che è possibile, nei modelli animali della malattia, utilizzare una tecnica che utilizza la stimolazione ad alta frequenza dei circuiti nervosi di aree discrete del cervello, stimolazione cerebrale profonda, per migliorare alcuni aspetti della patologia. La stimolazione dei nuclei della base con microelettrodi ha permesso di migliorare, almeno in parte, alcuni caratteri patologici degli animali MeCP2-KO come il coordinamento

motorio, la performance neuromuscolare, il peso e la longevità. Al contrario, questo trattamento non è stato in grado di migliorare i difetti respiratori. Il dott. J-C. Roux (Marsiglia, Francia) ha proseguito la sessione riportando i dati di un lavoro recentemente pubblicato sui difetti di traffico intracellulare a carico di proteine chiave (es. la neurotrofina BDNF) riscontrato nei neuroni di topi *Mecp2*-KO, difetti che alterano le normali funzioni delle cellule neuronali. Questi dati hanno indicato l'utilizzo di molecole, in particolare della cisteamina, in grado di alleviare questi difetti molecolari e che utilizzati negli animali mutanti per *Mecp2* si sono mostrati in grado di migliorarne i sintomi motori e di allungarne la durata della vita. In particolare la cisteamina è una molecola già approvata come farmaco.

In modo interessante, il successivo intervento del dott. J. Neul (USA) ha mostrato i risultati del trattamento di mutanti per *Mecp2* con una versione modificata di un farmaco utilizzato in trial clinici, la proteina IGF1 aggiunta di PEG al fine di migliorarne la specificità degli effetti ed aumentarne l'emivita nel sangue. I risultati mostrati hanno tuttavia evidenziato che a dosi basse il trattamento non esercitava effetti positivi mentre a dosi più elevate era responsabile di una diminuzione della vita media degli animali trattati, inducendo quindi a concludere che questa versione modificata del farmaco, se verrà utilizzata in trials clinici su pazienti, dovrà essere impiegata con cautela.

Altra comunicazione di notevole



interesse è stata quella del dott. Deogracias (del gruppo del Prof. I. Barde, Svizzera) durante la quale è stato mostrato il trattamento con il farmaco Fingolimod, un composto in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, legarsi a specifici recettori ed elevare i livelli del BDNF, migliorando alcune alterazioni comportamentali mostrate dagli animali mutanti e prolungandone la vita media. L'aspetto interessante è che questo farmaco è disponibile commercialmente ed è già utilizzato per il trattamento della sclerosi multipla.

Il dott. S.J. Gray ha poi mostrato le potenzialità e gli ostacoli della terapia genica in esperimenti diretti a ripristinare i livelli di espressione del gene *Mecp2* in animali KO per questo gene. Una singola iniezione i.v. a 4-5 settimane di un vettore virale (AAV) sviluppato nel laboratorio di questo ricercatore è sorprendentemente in grado di aumentare di circa il 50% la vita media degli animali KO nonostante il

virus possa raggiungere appena il 2-4% dei neuroni. Nonostante i livelli di espressione siano coerenti con un'azione efficace della terapia (massimo 1.5 volte il normale), la diffusione del virus a tessuti non nervosi come il fegato e la relativa tossicità così come il basso numero di neuroni raggiunti sono alcuni degli ostacoli da superare prima di poter considerare questo approccio utile all'uomo.

Infine, il dott. Bissonette (Oregon, USA), specialista della fisiologia respiratoria, ha mostrato che il trattamento con Sarizotan, un agonista dei recettori serotoninergici e dopaminergici utilizzato nella cura delle discinesie indotte dal trattamento con L-dopa, è estremamente efficace nella cura delle apnee e delle irregolarità respiratorie dei topi mutanti per *Mecp2*.

Infine, il gruppo della prof.ssa A. Renieri (Univ. di Siena) ha presentato in un poster uno studio in cui sono state analizzate due coppie di sorelle Rett con identica mutazione di MECP2 che presentano però un fenotipo discordante: classico e Zappella. Lo studio ha stabilito che possono esistere varianti genetiche a carico di altri geni in grado di modulare la gravità del fenotipo Rett. Sfruttando la conoscenza di queste varianti genetiche sarà possibile stabilire se alterandone in modo appropriato i livelli in animali mutanti per MeCP2 i difetti patologici potranno essere alleviati.

Nella sessione successiva, incentrata sulle misure di esito della patologia, G. DeGregorio (Boston, USA) ha mostrato che poiché i potenziali visivi evocati (VEPs) sono alterati nei pazienti, questi potrebbero essere impiegati come un biomarcatore delle funzioni corticali durante la progressione della patologia per valutare gli effetti di un intervento terapeutico.

Nella sessione dedicata ai clinical trials in corso, guidata dal dott. P. Huppke (Germania) era attesa la



comunicazione della dott.ssa E. Ho (Children's Hospital di Boston, USA) incaricata di relazionare sugli sviluppi del trattamento con IGF1 su 12 bambine con mutazione per *MECP2*. I risultati mostrati indicano che in queste pazienti non si sono presentati fenomeni di ipoglicemia oppure altre gravi reazioni indesiderate al farmaco. Queste indicazioni mostrano che il farmaco è ben tollerato oltre che sicuro ed indicano che sarà possibile incominciare un trial con placebo in doppio cieco per testare le effettive proprietà terapeutiche di IGF1 nell'uomo. Tuttavia, sempre sull'utilizzo dell'IGF1, un poster del gruppo del Prof. Lucas-Pozzo Miller (Alabama, USA) ha indicato che l'applicazione di questo farmaco su fettine di cervello ottenute da animali mutanti *Mecp2-KO* non è in grado di attenuare le alterazioni sinaptiche presenti nell'ippocampo di questi animali.

Due ricercatrici francesi, la prof.ssa J. Mancini e la dott.ssa N. Bahi-Buisson hanno aggiornato i presenti sugli studi clinici in corso con due sostanze la desipramina e la fluoxetina, rispettivamente. La prof. Mancini ha annunciato che, dopo un periodo di attesa dovuto a problemi tecnico-organizzativi, sono in corso trials clinici per la desipramina, una sostanza che attiva i circuiti noradrenergici che si è mostrata efficace nel migliorare i difetti respiratori nei topi *Mecp2-KO*, in cinque diversi sedi sul territorio francese. La dott.ssa Bahi-Buisson ha spiegato che nonostante la fluoxetina, un inibitore del re-uptake della serotonina, potrebbe potenzialmente giocare un ruolo positivo dal punto di vista terapeutico per la malattia, il suo impiego su pazienti in un trial aperto ha causato o nessun miglioramento oppure una serie di effetti indesiderati che hanno suggerito l'interruzione di questi studi. ■

Settimo Congresso Mondiale sulla Sindrome di Rett “Basic Research Symposium”

Maurizio Giustetto - Silvia Russo
Dipartimento di Neuroscienze e Istituto Nazionale di Neuroscienze, Università di Torino

La sera del 24 giugno è stato inaugurato il “**Basic Research Symposium**” che è stato organizzato e diretto dalle prof.sse G. Mandel (Oregon, USA) e H.Y. Zoghbi (Texas, USA).

Come riportato durante l'intervento inaugurale dalle organizzatrici di questo Simposio, negli ultimi anni hanno abbiamo assistito a grandi cambiamenti nel modo in cui pensiamo a questa malattia. Nonostante le basi neurobiologiche della malattia stiano diventando sempre più chiare, rimangono ancora domande fondamentali a cui rispondere, come ad esempio quale sia il vero ruolo della proteina MeCP2 nello sviluppo e nel funzionamento del sistema nervoso centrale e quali sono le *pathways* (specifici circuiti di molecole che interagiscono tra di loro) che sono alterate dalla patologia. Solo acquisendo continuamente nuove conoscenze sperimentali, hanno concluso le due ricercatrici, sarà possibile da parte del mondo scientifico risolvere l'eziologia cellulare e molecolare della patologia Rett e testare sempre nuove cure farmacologiche o terapie innovative.

La prima sessione di questo simposio era dedicata agli aspetti neurobiologici di base del ruolo della proteina MeCP2 ed ha visto come primo relatore colui che ne ha scoperto la sua funzione, il dott. A. Bird (Edinburgh, UK). Dopo avere ricapitolato i molteplici aspetti sulle recenti scoperte dedicate alla funzione neuronale di MeCP2, il dott. Bird ha esposto nuovi dati che riguardano l'interazione tra MeCP2 ed il complesso NCoR/SMRT nella regolazione dell'espressione di nuovi geni (fig.1). Secondo i dati

presentati, la mutazione di MeCP2 andrebbe a perturbare quest'interazione scaturendo così in un processo patologico che potrebbe essere fondamentale per l'insorgere della sindrome di Rett.

Il secondo intervento è stato presentato dal dott. D. Ebert (del gruppo del prof. Greenberg, Boston, USA) collegandosi a quanto appena descritto da A. Bird. Il dott. Ebert ha mostrato infatti i meccanismi molecolari fin attraverso cui la proteina MeCP2 è in grado di legarsi al complesso di NCoR per modulare la trascrizione e quali potrebbero essere le cause dell'alterazione di tale legame. Gli studi mostrati indicano che la corretta fosforilazione sull'aminoacido treonina 308 di MeCP2 possa abolire l'interazione della proteina con il complesso NCoR-HDAC3 danneggiando la capacità di MeCP2 di funzionare da repressore trascrizionale giocando un ruolo fondamentale per la patologia. Si portano evidenze che la fosforilazione della T308 regoli le arborizzazioni dendritiche in neuroni piramidali dell'ippocampo.

Nella sindrome di Rett, nonostante il difetto genetico sia presente già nelle cellule germinali, la malattia esordisce nei primi anni di vita dopo un periodo di normalità, con peculiare stadio di regressione. La motivazione di ciò non è ancora chiara. Partendo da un precedente studio che mostrava come se nel topo adulto si impediva la produzione di MeCP2 si aveva la malattia, la dott.ssa Ballas ha creato due modelli di topo che differiscono per il momento in cui viene inibita la produzione della proteina MeCP2. In un topo a) MeCP2 smette di es-



sere prodotto a 5 settimane di vita, periodo che corrisponde all'insorgenza della regressione e primi sintomi, e b) nel secondo smette di essere prodotto a 10 settimane, età considerata adulta. Sono stati studiati modelli animali di entrambi i sessi. Si è riscontrata un'identica evoluzione della malattia, con una differenza tra i maschi che sviluppano immediatamente la sindrome appena MeCP2 viene a mancare e le femmine che la sviluppano alla 20 settimana come avviene nelle mutazioni germinali. Lo studio dimostra (Fig. 2) come, venendo a mancare MeCP2 sia nell'età tardo giovanile sia nell'età adulta, la malattia evolve in modo simile a quando MeCP2 manca da sempre. Nel modello sano il cervello continuerebbe a crescere dopo la nascita e i neuroni raggiungerebbero una maggiore complessità, processo che coinvolge l'interazione di 2 tipi di cellule, i neuroni e la glia. In assenza di MeCP2 sia nelle cellule germinali, sia a partire da periodi successivi, i neuroni e gli astrociti assumono una struttura semplificata, non crescono e la massa

del cervello appare restringersi con una maggiore densità cellulare. L'osservazione che la mancata funzione di MeCP2 dall'embrione, piuttosto che in epoca giovanile o adulta conferiscano sempre un sindrome di Rett classica, fanno presupporre che la regressione che si osserva nelle bambine Rett, sia conseguenza di una reale riduzione delle caratteristiche funzionali ed anatomiche del cervello. Queste conoscenze sono importanti perché fanno luce sulla plasticità di questo periodo e sulle possibilità di revertire i sintomi della malattia. Lo studio ha inoltre evidenziato che il numero di specifiche proteine sinaptiche è ridotto, un risultato che potrebbe indirizzare verso nuovi potenziali target per l'intervento terapeutico.

Nell'intervento successivo la dottoressa Donohoe del Burke Medical Research Institute, si basa sulla osservazione che la proteina MeCP2 condivide molte caratteristiche con gli istoni (proteine che interagiscono direttamente con il filamento di DNA intercalandosi con una geometria molto precisa), è ricca di aminoacidi che possono essere modificati dopo che la proteina è stata prodotta (modificazioni post-traduzionali, PMT), ma a parte l'effetto della fosforilazione che può

variare la sua capacità di legarsi al DNA, non erano state identificate ad oggi molecole capaci di modificazioni post-traduzionali di MeCP2. La dott. Dohnoe ha indagato se un particolare gruppo di proteine SUMO (small ubiquitin modifiers) capaci di PMT e coinvolte nell'interazione delle molecole con il DNA e nel suo riparo, interagissero con MeCP2 e in che modo. Lo studio della dott.ssa Donhoe ha dimostrato che questa interazione esiste, è dipendente dall'attività neurale ed è mediata da una molecola RanBP2. Quindi MeCP2 viene sumoilito e modifica la sua attività trascrizionale. In particolare questo permette di aggiungere qualche tassello alla relazione tra MeCP2 e un gruppo di molecole (L1, long interspersed nuclear element 1) che sono importanti durante lo sviluppo del cervello e influenzano l'espressione genica e le funzioni neuronali.

Nell'intervento successivo la dott.ssa Shatz della Stanford University affronta un argomento piuttosto nuovo, ossia la relazione tra plasticità neuronale e sistema immunitario. Il sistema immunitario e quello nervoso possono condividere lo stesso linguaggio. Le molecole che agiscono sul sistema immunitario, MHC di classe I, sono presenti nel

sistema nervoso, come dimostrato in passato dalla stessa Shatz, e possono influenzare la capacità dei neuroni di evolvere in seguito a nuove esperienze. È possibile che l'espressione di MHC1 sia aumentata nel topo MeCP2 difettivo e che immunitario questo tipo di alterazione molecolare durante lo sviluppo possa avere dirette conseguenze sulla maturazione delle sinapsi. Nella sessione sulle basi neurobiologiche della sindrome, durante il suo intervento il Dr. Heintz riferisce sull'importanza della sesta base, idrossimetilcitosina. Quando si parla di metilazione del DNA ci si riferisce alle Citosine (una delle basi del DNA) metilate (metilcitosine), esiste però una variante, appunto l'idrossimetilcitosina, ed il rapporto tra idrossimetilcitosina e m-citosina fornisce una misura dell'accessibilità del DNA stesso. Secondo i dati di Heintz, MeCP2 interagisce direttamente con le idrossimetilcitosine, legandosi all'interno dei geni neuronali di cui regola la trascrizione. Sempre parlando di metilazione, il dott. Song riporta esperimenti di sequenziamento di tutte le regioni metilate del DNA con un approccio di nuova generazione che sequenzia base per base, rivelando il ruolo della metilazione non CpG nel cervello del mammifero adulto.

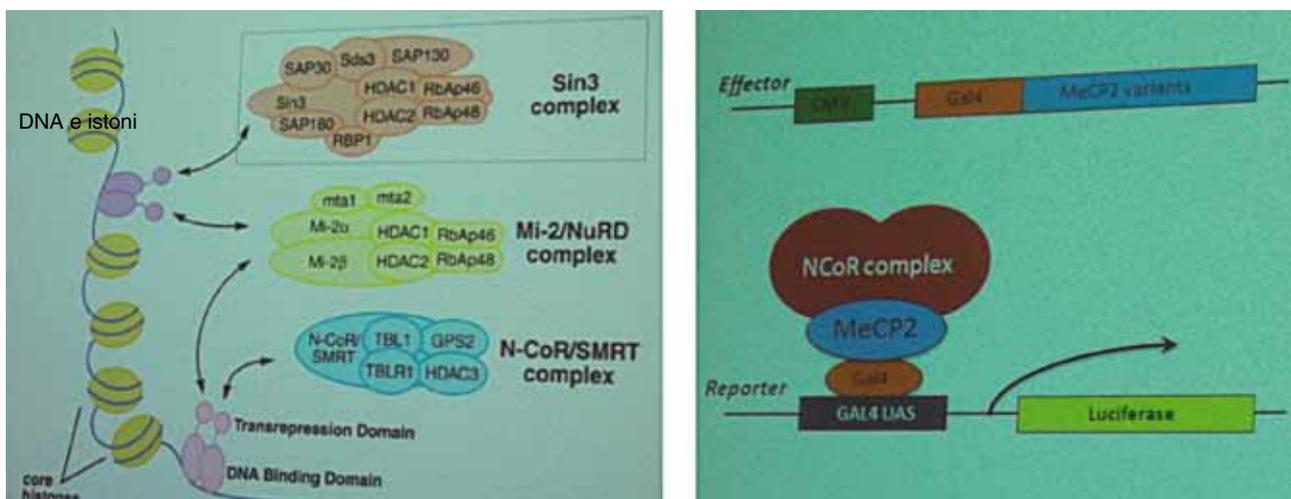


Fig. 1 - I complessi proteici di corepressori, come NCoR, contengono le iston-deacetilasi (HDAC) e vengono poi reclutati dalle proteine che legano il DNA. MeCP2 è un mediatore globale della repressione trascrizionale dipendente dalle HDAC, fonde da ponte legandosi da un lato al DNA e dall'altro al complesso proteico.

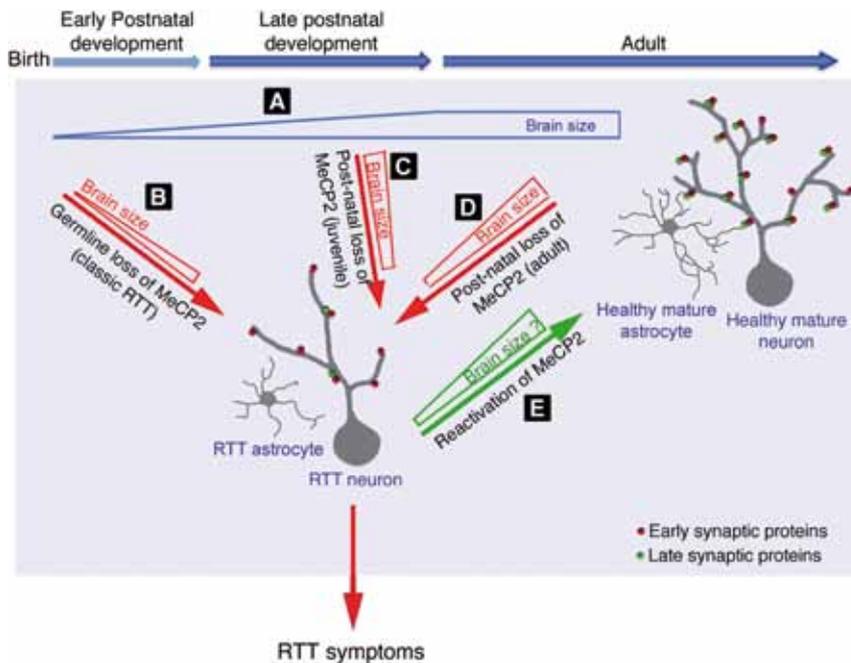


Fig. 2 - Modello della funzione di MeCP2 durante il periodo critico dello sviluppo postnatale del cervello e nel cervello maturo.

L'osservazione importante di questo studio è che la metilazione di specifici geni neuronali viene modificata dall'attività.

In un altro interessante intervento, il dott. M. Green (Boston, USA) ha mostrato le potenzialità terapeutiche di alcune sostanze che sarebbero in grado di riattivare l'espressione dell'allele sano del gene MeCP2, allele che in circa il 50% delle cellule nelle femmine eterozigoti viene a trovarsi in un naturale stato di silenziamento. Con il suo studio identifica 13 molecole non prodotte da geni sul cromosoma X che contribuiscono al processo di inattivazione del cromosoma X e riporta esperimenti per riattivare in modelli cellulari di topo e uomo, il gene Mecp2.

La dott.ssa K. Krishnan del laboratorio del dott. J. Huang (Cold Spring Harbor, USA) ha mostrato che i circuiti corticali che sottendono alle funzioni visive maturano più in fretta negli animali *Mecp2*-KO e ne ha spiegato nei dettagli le cause alla base. Se questo tipo di difetto nello sviluppo delle connessioni nervose fosse esteso a tutte

le aree corticali, questo potrebbe spiegare le alterazioni di tipo sensoriale associate alla patologia.

Nella giornata di martedì 26, dedicata alle scoperte più nuove provenienti dalla ricerca sulla sindrome di Rett, la prima presentazione della dott.ssa Abdala Sheik era incentrata sul problema delle apnee che possono ridurre la saturazione dell'ossigeno nelle pazienti a livello patologico. Sono stati studiati modelli di topo *Mecp2* +/-, femmine

quindi, esplorando l'ipotesi che le aritmie del respiro abbiano inizio in una regione precisa, il nucleo Kolliker-Fuse (KF), coinvolto nel controllo della fase post-inspiratoria, quella che è alterata nelle pazienti Rett. Partendo dall'ipotesi che l'inibizione del KF dipendesse da un'insufficienza dei recettori GABA e fosse la causa delle anomalie respiratorie nelle pazienti Rett, hanno fatto risalire i valori di GABA nelle femmine di topo Rett e in effetti le anomalie respiratorie miglioravano; viceversa bloccando i recettori GABA in animali normali le apnee comparivano. Questo risultato dimostra che il deficit respiratorio nella Rett non deriva da una permanente distruzione del sistema nervoso centrale e apre spiragli per la cura di questo importante sintomo.

Nella comunicazione successiva il Dr. Kpinis riporta l'aggiornamento dei risultati recentemente pubblicati ed in parte riportati sul sito di AIRETT, che evidenziano come le cellule della glia ed alcune cellule della linea mieloide siano importanti nello sviluppo della sindrome di Rett. Il trapianto di midollo nel modello di topo *Mecp2* difettivo sia in maschi sia in femmine determina un sostanziale miglioramento dei sintomi della malattia. ■



Consulenze psico-pedagogiche Anno scolastico 2012-2013

Lucia Dovigo, Presidente AIRETT

Gent.me Famiglie e Gent.mi Associati, anche per quest'anno scolastico, visto il gran numero di adesioni avute lo scorso anno, AIRETT e l'equipe pedagogica e psicologica nelle persone della Dott.ssa Rosa Angela Fabio e della Dott.ssa Samantha Giannatiempo hanno deciso di riattivare un pacchetto formativo on-line che possa aiutare insegnanti e terapisti ad acquisire competenze teoriche e pratiche sulla Sindrome di Rett e sulle relative modalità di intervento.

Tale pacchetto (che verrà poi adeguato a seconda del livello di competenza della bambina e dell'insegnante e dal percorso già precedentemente effettuato) prevede:

1. L'invio di una lettera di presentazione delle attività di AIRETT e delle relative proposte, direttamente al Dirigente scolastico, alle insegnanti di classe e di sostegno delle bambine, in caso frequentassero la Scuola, oppure ai Direttori e agli educatori del Centro dal quale sono seguite, al fine di poter avere come interlocutori privilegiati direttamente gli specialisti di cui si richiede la collaborazione togliendo l'onere ai genitori di dover mediare con tali figure.
 2. Un pacchetto formativo on line con lezioni su Sindrome di Rett, principi di base di intervento del Potenziamento Cognitivo, Principi di base di Comunicazione Aumentativa Alternativa e **trattamento dei comportamenti problema**.
 3. Appuntamenti in videoconferenza o telefonici con l'equipe pedagogica per poter dibattere di eventuali dubbi o necessità.
 4. Un forum sempre aperto in modo tale da consentire una linea diretta con gli specialisti e condividere dubbi o necessità;
 5. L'invio ad insegnanti e terapisti della relativa documentazione sulla bambina con obiettivi raggiunti e nuovi obiettivi per l'anno scolastico; in corso.
 6. Pacchetti formativi individualizzati con la relativa spiegazione delle metodologie per poter raggiungere gli obiettivi prefissati.
 7. Preparazione e consegna della versione personalizzata del Software di Potenziamento Cognitivo .
 8. Consegna da parte di terapisti ed insegnanti di filmati in cui trimestralmente si attesta il lavoro fatto direttamente con le bambine.
 9. Continua possibilità durante l'anno scolastico di contattare l'equipe pedagogica dell'AIRETT attraverso appuntamenti in videoconferenza/telefonici in cui monitorare l'andamento del progetto e rinnovarlo in maniera tempestiva a seconda delle necessità.
 10. Consegna da parte degli specialisti di una relazione finale sull'andamento del Progetto e rilascio agli stessi del relativo attestato di formazione e partecipazione.
- Tale ipotesi di intervento per quest'anno scolastico consentirebbe quindi ad insegnanti e terapisti di avere oltre che una formazione continua, anche un rapporto diretto con l'equipe pedagogica da poter gestire autonomamente e a seconda della necessità; consentirebbe inoltre all'Equipe pedagogica dell'AIRETT di poter soddisfare le esigenze di tutte le famiglie interessate indipendentemente dalla loro possibilità di spostarsi per raggiungere il luogo di svolgimento degli incontri.

I genitori riceveranno trimestral-

mente una relazione sull'andamento del progetto e sui risultati raggiunti.

In caso fosse necessaria una valutazione iniziale della bambina al fine di stilare una diagnosi funzionale o un aggiornamento della diagnosi, o un incontro di verifica i genitori potranno prenotare direttamente una visita con l'Equipe pedagogica attraverso la compilazione del modulo allegato.

Chiediamo quindi ai genitori interessati di segnalare entro e non oltre il 20 Ottobre la loro adesione a partecipare e i nominativi e i relativi contatti (cellulare, indirizzo mail e recapiti della scuola o del centro in cui la bambina è seguita) degli insegnanti e dei terapisti delle loro bambine compilando il modulo allegato e spedendolo via Fax (0459239904) o via mail (formazione@airett.it) direttamente all'AIRETT.

Ciò consentirà all'Equipe pedagogica di poter agire nella maniera più veloce possibile.

Si ricorda che tale iniziativa è offerta in maniera del tutto gratuita solo ed unicamente a terapisti ed insegnanti delle bambine di famiglie Associate AIRETT e solo ed esclusivamente previa iscrizione e compilazione del modulo allegato entro i tempi segnalati.

Si informa inoltre che l'AIRETT è stata riconosciuta dal MIUR (Ministero Istruzione Università Ricerca) come ente accreditato per poter formare personale scolastico. Gli insegnanti hanno quindi diritto a poter ottenere l'esonero dal servizio per partecipare alle nostre attività formative.

Stiamo procedendo per poter ottenere crediti formativi anche per il Personale non scolastico (terapisti-psicologi-etc.). ■

PACCHETTO FORMATIVO ON-LINE

Modulo di iscrizione

(N.B. Si prega di compilare il modulo in stampatello e si ricorda che per poter rimanere in contatto con l'equipe è fondamentale disporre di un indirizzo mail a cui ricevere le varie informazioni).

>> Nome e cognome del genitore Associato

Recapiti del genitore:

Tel. E-mail

Indirizzo

Nome e cognome della bambina/ragazza

Data di nascita della bambina/ragazza e classe frequentata

>> Nome e cognome del Dirigente Scolastico o del Direttore del Centro

>> Recapiti della Scuola o del Centro

Nome.....

Tel. E-mail

Indirizzo

>> Recapiti dell'insegnante/educatore/terapista

Nome e Cognome

Tel. E-mail

Indirizzo

>> Recapiti dell'insegnante/educatore/terapista

Nome e Cognome.....

Tel. E-mail

Indirizzo

>> Recapiti dell'insegnante/educatore/terapista

Nome e Cognome.....

Tel. E-mail

Indirizzo

>> Si richiede la Diagnosi Funzionale?

si no

>> Indicare eventuali argomenti o problematiche che si desidera vengano affrontate durante il corso

.....

.....

.....

Ai sensi dell'art. 13 del decreto legislativo 30 giugno 2003 n. 196, recante il Codice in materia di protezione dei dati personali desideriamo informarLa che i dati personali da Lei volontariamente forniti saranno trattati, da parte dell' AIRETT adottando le misure idonee a garantirne la sicurezza e la riservatezza, nel rispetto della normativa sopra richiamata. Titolare del trattamento dei dati: AIRETT Viale Bracci - Policlinico Le Scotte c/o Neuropsichiatria infantile - 53100 Siena

Firma dei genitori

.....

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
Ludi Giuseppina
Seconda Traversa Arena 6, 80021 Afragola (Na)
Tel. 328.8498211
pina.ludi@libero.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 - Redattore Rivista ViviRett - Esame coordinamento nuovi progetti - Contatti con medici specialisti nazionali e internazionali - Contatti con Comitato scientifico AIRETT - Sito internet - Campagna SMS	direttivo@airett.it 339.83.36.978 - 045.92.30.493
Nicola Sini - Vicepresidente -	Contatti F.I.S.H. - Contatti UNIAMO - Spedizione rivista ViviRett - Poste Italiane - Organizzazione Campus	nicolasini@tiscali.it 328.91.29.069 - 031.52.42.59
Ines Bianchi - Consigliere -	Segreteria - Tesoriere - Piano conti - Registrazione/deposito logo	inesbianchi@villamariarimini.it 338.56.27.453 - 0541.38.59.74
Cristina Tait - Consigliere -	Ricerca news e divulgazione sul sito - Rapporti con altre associazioni	cristinatait@alice.it 0461.245378 - 339.3173318
Giuseppe Scanella - Consigliere -	Magazzino materiale associativo - Contatti con spedizioniere	giuseppescanella74@gmail.com 0373.274640
Isabella Motisi - Consigliere -	Coordinamento responsabili regionali - Gadgets - Marketing pubblicitario	isabellamotisi@tiscali.it 328.3872485
Aldo Garzia - Consigliere -	Contributo alla 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
occorrerà indicare il seguente **codice IBAN:**

IT30F050343394000000002000

I nostri libri



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.



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.

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.



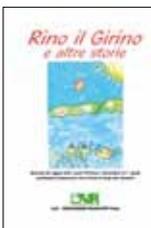
RINO IL GIRINO - Offerta libera a partire da Euro 10,00 + spese di spedizione (Il ricavato della vendita sarà devoluto all'AIRETT)

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. È 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**



Claudio Baglioni - L'INVENZIONE DEL NASO E ALTRE STORIE

- Offerta libera a partire da € 15

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

Chi fosse interessato può ordinare il libro scrivendo a regali@airett.it. GRAZIE CLAUDIO... DALLE BIMBE RETT.



CDRom "LA RIABILITAZIONE NELLA SINDROME DI RETT" - Dottoressa 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.

Centri con progetti di ricerca in atto finanziati da Airett

Spesso ci è stato fatto notare che i "Presidi di rete e centri di riferimento" pubblicati in questo spazio non erano corretti. Ce ne scusiamo ma ciò è dovuto, oltre che al gran numero di strutture elencate, alla periodicità della nostra rivista, che rende difficile rincorrere i continui aggiornamenti da parte del Ministero.

Per questa ragione, da questo numero la redazione ha pensato di inserire in questa pagina soltanto i centri con i quali AIRETT ha in corso una collaborazione con progetti di ricerca e di presa in carico. Per l'aggiornamento su centri di riferimento e presidi di rete vi invitiamo a consultare il sito del Ministero.

Centri con progetti di ricerca in atto finanziati da AIRETT ai quali ci si può rivolgere per la PRESA IN CARICO CLINICA

POLICLINICO "LE SCOTTE"

Viale Bracci 1, Siena

Reparto NPI

Primario Dott. Giuseppe Hajek
tel. 0577.586543

AZIENDA OSPEDALIERA SAN PAOLO POLO UNIVERSITARIO

Via D. Rudini, Milano

Centro Epilessia

Direttore Prof.ssa Maria Paola Canevini

Ambulatorio Malattie rare

Per richiesta appuntamenti:

- telefonare al n° di cellulare 366.1718741 il Lunedì o il Mercoledì dalle ore 10.00 alle ore 12.00

oppure

- inviare una e-mail a: silvia.guenzi@ao-sanpaolo.it

Per consulenza medica:

- telefonare al n° di cellulare della Dott.ssa Francesca La Briola 333.2375640 il martedì dalle ore 13.30 alle ore 14.30

ISTITUTO GIANNINA GASLINI UNIVERSITÀ DI GENOVA

Largo G. Gaslini Genova

U.O. Reparto Neuropsichiatria Infantile

Primario Prof.ssa Edvige Veneselli
tel. 010.5636432
e-mail neurosvi@unige.it

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

Centri con progetti di ricerca in atto finanziati da AIRETT al quale ci si può rivolgere per la consulenza o PRESA IN CARICO MOTORIA

ISTITUTO DON CALABRIA MILANO Centro Peppino Vismara

Via Dei Missaglia 117, Milano
Direttore Scientifico
Dott.ssa Marina Rodocanachi
tel. 02.893891
e-mail info@doncalabriamilano.it

Riferimento per approccio cognitivo, POTENZIAMENTO COGNITIVO E COMUNICAZIONE AUMENTATIVA ALTERNATIVA

- **Prof.ssa Rosa Aßngela Fabio** UNIVERSITÀ DI MESSINA
- **Dott.ssa Samantha Giannatiempo** SPAE UNIVERSITÀ CATTOLICA DI MILANO
tel. 339.1009444
e-mail formazione@airett.it

Centri con progetti di ricerca in atto finanziati da AIRETT ai quali ci si può rivolgere i per la DIAGNOSI MOLECOLARE

ISTITUTO AUXLOGICO ITALIANO Laboratorio di Genetica Molecolare

Cusano Milanino Milano
Dott.ssa Silvia Russo
tel. 02.619113038
e-mail s.russo@auxologico.it

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

Prof.ssa Alessandra Renieri
tel. 0577.233303

Centri e professionisti con progetti di ricerca in atto, finanziati da AIRETT

- **Dott. Ioannis Ugo Isaias**
Dipartimento di Fisiologia Umana
Università degli Studi di Milano
- **Dott. Paolo Cavallari**
Dipartimento di Fisiologia Umana
Università degli Studi di Milano
- **Dott. Carlo Frigo**
Associato di Biongegneria
Meccanica
Politecnico di Milano
- **Dott. Jianyi Lin**
Dipartimento di Matematica
Università degli Studi di Milano
- **Dott. Alberto Marzegan**
Dipartimento di Fisiologia Umana
Università degli Studi di Milano
- **Dott. Nardo Nardocci**
Divisione di Neuropsichiatria
Infantile, I.R.C.C.S. "C. BESTA"
Milano
- **Dott. Maurizio D'Esposito**
Istituto di Genetica e Biofisica
"A.Buzzati Traverso", CNR, Napoli
- **Dott. Giovanni Laviola**
Istituto Superiore di Sanità, Roma
- **Prof. Antonio Amoroso**
Genetica Medica; Dipartimento di
Genetica, Biologia e Biochimica,
Università degli Studi di Torino.
- **Prof.ssa Adriana Voci**
Università di Genova, Dip di
Fisiologia e Biofisica
- **Dott.ssa Laura Vergani**
Università di Genova, Dip di
Fisiologia e Biofisica
- **Prof. Tommaso Pizzorusso**
Istituto Neuroscienze CNR, Pisa
- **Prof. Maurizio Giustetto**
National Institute of Neuroscience-
Italy e Dipartimento Anatomia,
Farmacologia e Medicina Legale,
Università di Torino
- **Dott.ssa Noemi Morello**
National Institute of Neuroscience-
Italy e Dipartimento Anatomia,
Farmacologia e Medicina Legale,
Università di Torino.



Per associarsi

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

Nome Cognome

Via N°.....

Cap..... Città. Prov.

Tel. e-mail

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

I versamenti devono essere effettuati su:

- C/C postale n. 10976538 intestato a AIRETT - Viale Bracci, 1 - 53100 Siena che trovate allegato alla rivista
- C/C bancario intestato all'AIRETT IBAN IT30F050343394000000002000

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.