

Anno XVII, n. 68
Settembre 2014
Tariffa Associazioni
senza scopo di
luogo: "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

Vivirett

QUADRIMESTRALE DI INFORMAZIONE E ATTUALITÀ SULLA SINDROME DI RETT

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



ATTI DEL CONVEGNO NAZIONALE AIRETT

TRENTO, 9-10 maggio 2014

3 INFORETT	27 L'epilessia nelle pazienti con Sindrome di Rett in età adulta
4 LETTERA DEL PRESIDENTE	29 Sindrome di Rett: epilessia e strategie terapeutiche nelle bambine con mutazione MECP2
Cari associati	30 Riabilitazione e cammino: considerazioni a partire dalla ricerca e dall'esperienza clinica
5 SINTESI DEL CONVEGNO NAZIONALE AIRETT	34 La scoliosi nella Sindrome di Rett
Le sfide di ricercatori, clinici e riabilitatori per la Sindrome di Rett	36 Occhi che parlano: percorso di integrazione e partecipazione alla vita di classe
7 Programma del convegno	38 L'influenza di stimoli tridimensionali e multimediali negli indici mnestici
8 Terapia genica per la Sindrome di Rett	41 Linguaggio e respiro nella Sindrome di Rett. Uno studio preliminare
10 Il partenariato AIRett: un'occasione per fare ricerca sulla Sindrome di Rett, insieme	45 Metodologia eye-tracker con iPad: un programma di comunicazione dei bisogni
11 La stimolazione farmacologica di un recettore per la serotonina come potenziale terapia per la Sindrome di Rett	47 RICEVIAMO E PUBBLICHIAMO Aggiornamento situazione ASL - RETT
14 Una nuova strategia terapeutica per la RTT: risultati degli studi preclinici	48 ASSOCIAZIONE Responsabili regionali
15 Stress ossidativo nella Sindrome di Rett: dalle bimbe ai modelli murini	49 IL CONTATTO GIUSTO... LA RISPOSTA GIUSTA
11 Risultati del trial con EPI743 effettuata a Siena presso il Policlinico Le Scotte	50 SINDROME DI RETT DA LEGGERE E DA VEDERE
17 Metalloioneine: potenziali marker di stress ossidativo nella Sindrome di Rett	51 CENTRI CON ACCORDI DI COLLABORAZIONE CON AIRETT
20 Il Trust "Confidare per affidare"	52 PER ASSOCIARSI ALL'AIRETT
23 I Centri AIRett per l'eccellenza e le specializzazioni delle prestazioni cliniche	
26 Valutazione e trattamento della disfagia	

Direttore responsabile:
Marinella Piola - Lucia Dovigo

Redazione:
Via G. Sirtori 10 - 37128 Verona
e-mail: redazione@airett.it
Tel. 339.8336978 - www.airett.it

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

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

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

Stampa:
Tipografia Valsecchi - Erba

VIVIRETT - Periodicità quadrimestrale

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

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

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

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

- Ricezione materiale in formato digitale: redazione@airett.it
- Ricezione materiale cartaceo: Lucia Dovigo - Via G. Sirtori, 10 37128 Verona
- Cell. 339.8336978

CONSIGLIO DIRETTIVO AIRETT

Presidente:
Lucia Dovigo Dell'oro
Vicepresidente:
Nicola Sini

Consiglieri:
Ines Bianchi
Antonella Faleschini
Giuseppina Ludi
Isabella Motisi
Giuseppe Scannella

Collegio Revisori:
Presidente:
Giovanni Ampollini
Revisori:
Cristina Canciani
Andrea Vannuccini

COMMISSIONE SCIENTIFICA

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

INFORMAZIONI UTILI

QUOTE ASSOCIATIVE GENITORI:

Validità quota associativa:
dal 01/01 al 31/12 di ogni anno

Rinnovo quota associativa:
come da Statuto entro il 28 febbraio di ogni anno. Il pagamento della quota associativa compete al genitore associato che ha diritto a:

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

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

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

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

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



Gloria e Giulia

Che cos'è la Sindrome di Rett?

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

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

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



eccoci con il numero 68 di ViviRett interamente dedicato agli atti del nostro annuale convegno, quest'anno tenutosi a Trento.

Per l'ottima riuscita dell'evento sono da ringraziare molte persone, in particolare i referenti regionali Erido e Marisa, gli associati del Trentino Alto Adige, i volontari che si sono occupati in modo encomiabile delle nostre bimbe/ragazze nelle due giornate dei lavori, gli sponsors con il loro importante contributo economico ed i numerosi relatori che hanno sviluppato interventi variegati, nell'ambito della ricerca, della clinica e riabilitazione ma ci hanno anche dato consigli legali su come affrontare le problematiche del "dopo di noi".

Al termine dei lavori del nostro convegno si è tenuta l'assemblea ordinaria dell'Airett con all'ordine del giorno anche la nomina, per il prossimo triennio, del Consiglio Direttivo e Collegio dei Revisori.

Per il Consiglio Direttivo sono stati nominati due nuovi Consiglieri: Antonella Faleschini (responsabile Regionale del Veneto) e Giuseppina Ludi (responsabile regionale della Campania); entrano in sostituzione di Aldo Garzia e Cristina Tait, a cui vanno i nostri più sentiti ringraziamenti per lo spirito collaborativo sempre dimostrato.

Successivamente si radunava il Consiglio Direttivo che provvedeva a confermare nella carica di Presidente la sottoscritta, Vicepresidente il Consigliere Nicola Sini e Tesoriere Ines Bianchi, provvedendo poi alla suddivisione delle deleghe come riportato nella pagina riservata al Direttivo in fondo alla rivista.

Nel Collegio Revisori, in sostituzione dell'associato Giovanni Riva, che ringraziamo per il lavoro svolto, entra la Dott.ssa Cristina Canciani, commercialista; per la prima volta ed in ottemperanza alle norme del nuovo statuto, si tratta di un non associato iscritto all'albo dei revisori.

Un ringraziamento va ad Enrica Passerini e Rosanna Trevisan che hanno accettato di ricoprire il ruolo di Responsabile Regionale rispettivamente del Piemonte e del Veneto, due regioni di riferimento per la nostra Associazione.

Nel rinnovare i ringraziamenti a chi esce, per l'impegno profuso, auguro ai nuovi entrati ed ai riconfermati un buon lavoro.

L'Associazione è cresciuta molto e l'impegno per gestirla è sempre più gravoso, abbiamo per questo bisogno anche dell'aiuto di tutti Voi associati.

Gli obiettivi che ci siamo prefissati per il prossimo triennio sono veramente ambiziosi ed impegnativi.

Tante sono le iniziative ed i progetti che abbiamo in cantiere: dal protocollo nazionale, allo sviluppo e sostegno dell'Airett Research Team, al coordinamento ed avviamento dei cinque Centri di riferimento, all'avvio del progetto pilota "Passaporto clinico". A tutto ciò si aggiungono naturalmente le già collaudate attività, vedi "Campus", "Full Immersion", "Corso on line", etc.

Come evidenziato le idee sono molte, le buone intenzioni pure, ma abbiamo assoluto bisogno di risorse umane; se crediamo in AIRETT dobbiamo dare tutti il nostro contributo. L'appello è che ognuno faccia qualcosa nell'ambito delle proprie possibilità... Grazie!

Vi anticipo che nel prossimo numero della rivista cercheremo di dare informazioni più dettagliate sul futuro sviluppo di AIRETT.

Per il momento vi auguro buona lettura su quanto è stato trattato e discusso a Trento.

Un caro saluto a tutti.

Lucia Dovigo

Sintesi del Convegno Nazionale AIRett

Le sfide di ricercatori, clinici e riabilitatori per la Sindrome di Rett
TRENTO, 9-10 MAGGIO 2014

Edvige Veneselli - Ospedale Gaslini, Genova

Nella splendida cornice dell'Hotel Trento e con la cordiale accoglienza dei genitori trentini, ci siamo incontrati al nostro Convegno Nazionale annuale per la "sfida" negli ambiti della ricerca, della clinica e della riabilitazione nei confronti della Sindrome di Rett.

Le Autorità locali hanno aperto i lavori nell'auspicio che nuove acquisizioni possano cambiare la qualità di vita delle nostre bambine e delle loro famiglie.

La Presidente Lucia Dovigo ha ringraziato i numerosi partecipanti per la loro presenza ed ha sottolineato con orgoglio che erano con noi una cinquantina di bimbe e di giovani e circa duecento tra famiglie e professionisti, in una delle più alte percentuali rilevate nei convegni sinora effettuati. Ha introdotto i temi nel loro significato globale, la volontà di riunire: nella prima giornata il team dei ricercatori, affinché insieme si confrontino e stabiliscano alleanze costruttive, con la finalità appunto di pervenire ad acquisizioni significative nelle conoscenze della Sindrome; nella seconda giornata il team dei clinici e quello dei riabilitatori, per operare congiuntamente al fine di promuovere migliori condizioni di salute nelle nostre assistite. Ha ricordato anche l'importanza del confronto con esperti nazionali ed internazionali, realizzato attraverso il coinvolgimento di consulenti particolarmente qualificati nella sindrome ed in generale nel settore delle malattie rare e delle disabilità.

In tale prospettiva, ho avuto l'onore di presentare la lettura magistrale del prof. Silvio Garattini, personalità di elevato livello, direttore dell'I-

stituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri", promotore di azioni rilevanti sulle malattie rare (ricordo per inciso che si tratta di oltre 7.000 affezioni, definite da una frequenza minore di 5 casi su 10.000 soggetti nella popolazione generale, per un totale di oltre 3 milioni di soggetti in Europa) e sulla politica farmacologica, oltre che consulente dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Ci ha delineato come si sono svolte negli ultimi decenni le linee di ricerca sui cosiddetti "farmaci orfani", che si avvalgono di specifici fondi europei e per cui è attivo un iter complesso, con loro proiezione per 10 anni dall'invenzione; ci ha espresso quali sono le prospettive future in tale ambito.

Valérie Matagne, collaboratrice di Laurent Villard a Marsiglia, dopo l'introduzione esplicativa di Alessandra Renieri ed in integrazione con Silvia Russo, entrambe coinvolte nella traduzione del suo intervento, ci ha reso comprensibile la Terapia genica, assai interessante, anche se non a breve termine; ci ha delineato anche lo stato dell'arte dei trials terapeutici in corso sui farmaci per il controllo dei sintomi correlati alla Sindrome

Il team dei ricercatori italiani, finanziati da AIRett, sono stati coordinati da Maurizio D'Esposito, che ha introdotto il Partnerariato AIRett per la ricerca, strumento intensamente voluto dall'Associazione e attivo sotto l'egida dello stesso prof. Garattini. Ha esplicitato a tutti noi quali sono le novità dei loro studi di base, ben documentati e promettenti e ci ha presentato l'AIResearch Team, basato sul Con-



sorzio di: Irccs Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano (prof. Garattini, dr.ssa Borsello e dr. Invernizzi); Irccs Istituto Auxologico di Milano (dr. Russo); Istituto Superiore di Sanità di Roma (dr. Laviola); Cnr, Istituto di Neuroscienze di Pisa (dr. Pizzorusso); Università di Torino, Dipartimento di Neuroscienze (dr. Giustetto); Cnr, Istituto di Genetica e Biofisica (dr. D'Esposito); Università degli Studi di Siena, U.O.C. di Genetica Medica (prof.ssa Renieri); Associazione Italiana Rett (AIRett).

Sono seguiti quindi due contributi, rispettivamente di Josef Hayek e di Vergani e Maria Pintaudi, sulle ricerche a ricaduta assistenziale: la sperimentazione senese con EPI743, attualmente in corso e pertanto con risultati ancora non noti e lo studio collaborativo Genova-Milano-Siena sulle metallothioneine, marker del disfunzionamento ossidativo, risultato particolarmente significativo quando coesiste una scoliosi.

Per la prima volta si è dato spazio agli aspetti legali concernenti le nostre assistite e le loro famiglie, nell'ottica dell'empowerment dei familiari: l'avvocato Patrizia Cervesi ci ha esposto i principi del "Trust - Confidare per affidare", per la loro tutela secondo le attuali normative, anche "dopo di noi"; l'avvocato Elisa Pagliarani invece ci ha illustrato il fondamento della tutela attraverso

so la Legge 104/92. Entrambe ci hanno fornito preziosi suggerimenti per una crescita delle informazioni sui diritti sociali ed un loro utilizzo nelle realtà individuali.

Dopo gli intensi lavori della giornata, noi relatori, ospiti del Consiglio Direttivo, abbiamo continuato a discutere ed a fare progetti in un locale trentino tipico, tra le più prelibate proposte gastronomiche trentine, in un clima assai piacevole e costruttivo; siamo quindi rientrati facendo una bella passeggiata nelle animate vie della città, tra magnifici monumenti artistici.

Trento è apparsa, a noi come alle famiglie, una città molto vivibile, a misura di uomo ed anche di persona disabile: varie famiglie hanno potuto passeggiare tranquillamente in centro, senza incontrare barriere architettoniche, in un'atmosfera di grande rispetto e di serenità.

Il giorno successivo, per la sessione delle sfide dei clinici, ho riferito quanto ha realizzato il Consiglio Direttivo con l'individuazione di 5 Centri AIRett per l'eccellenza e le specializzazioni delle prestazioni cliniche: in ordine geografico, presso l'Ospedale San Paolo di Milano, l'Istituto Giannina Gaslini di Genova, il Policlinico Le Scotte di Siena, l'Ospedale Bambino Gesù di Roma ed il Policlinico Universitario di Messina sono stati individuati come riferimento sovrazonale, con l'obiettivo di un continuo avanzamento nelle cure. Ho presentato inoltre il progetto per la sicurezza della salute delle nostre bambine, che concernerà in via sperimentale una cinquantina di assistite, per valutare l'utilità di un sistema di supporto in caso di emergenza, basato su una documentazione informativa su "chiavetta" e su una rete assistenziale strutturata.

Abbiamo poi avuto la possibilità di ascoltare una nuova "voce", la foniatra Paola Castellini, che ci ha illustrato la disfagia, sovente disturbante le nostre bimbe, come valutarla e come affrontarla.

Nella tavola rotonda sull'epilessia, il prof. Bernardo Dalla Bernardina, attuale presidente della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'In-

fanzia e dell'Adolescenza, Raffaella Cusmai, ed Aglaia Vignoli hanno fatto il punto di tale disturbo nella Sindrome di Rett a seconda dei geni coinvolti, con particolare attenzione alle indicazioni ai nuovi farmaci antiepilettici.

La sfida dei riabilitatori ha avuto varie tematiche. Per il cammino, Marina Rodocanachi ci ha portato la sua preziosa esperienza, supportata dall'intervento di Mario Ceroli focalizzato alla presentazione di un ausilio per l'equilibrio. Nella tavola rotonda, Lotan Meir, Alessandro Casentino e Luca Colombo ci hanno esposto come attualmente viene affrontata la scoliosi dal punto di vista della riabilitazione, del trattamento ortesico e dell'approccio chirurgico.

Per l'inclusione a scuola, Gabriele Baldo ci ha ben documentato l'esperienza positiva del percorso attuato in classe, mentre per la comunicazione aumentativa ed il potenziamento cognitivo Rosa Angela Fabio ci ha presentato i risultati dei suoi studi, e l'ing. Giovanni Pioggia ci ha riferito come le nostre bambine possono comunicarci i loro bisogni con l'iPad.

Alcuni giovani ricercatori hanno avuto la possibilità di affiggere i poster con i risultati dei loro lavori di ricerca: ciò stimola la loro partecipazione e gratifica giustamente il loro impegno verso la Sindrome di Rett.

In quella che ormai è divenuta una tradizione del convegno nazionale, i nostri esperti si sono messi a disposizione dei familiari per rispondere alle loro domande, durante i dibattiti ed anche in incontri informali negli spazi a disposizione, modalità assai utile e gradita dai familiari stessi. Si tratta di opportunità importanti per entrambi, per la crescita dell'interazione reciproca, per fornire informazioni ulteriori ai genitori e per gli esperti per meglio orientare le proprie attività sugli effettivi bisogni dei familiari, nell'attuale ottica della Family Centered Care.

Una sessione "pratica" ha permesso di verificare la possibilità di nuovi suggerimenti gestionali e riabilitativi direttamente con le nostre assistite,

aspetto molto apprezzato dalle famiglie e... dalle bimbe stesse.

Il Convegno Nazionale, come già detto, ha avuto una partecipazione assai numerosa, ma mi fa particolare piacere sottolineare l'atmosfera di attenzione motivata e sostenuta che ha sotteso tutto il convegno, a testimonianza dell'interesse alle tematiche trattate ed alla qualità dei relatori.

Rimandiamo ai testi delle relazioni, che gli esperti hanno cortesemente messo a disposizione in questo numero di Vivirett, per i contenuti specifici. Ringraziamo gli autori per questo loro ulteriore contributo, che rende più fruibile quanto ascoltato al convegno e che lo mette a disposizione di quanti non hanno potuto partecipare.

Accanto ad un altro dovuto ringraziamento ai referenti AIRett locali, ringraziamo di cuore gli animatori, che hanno intrattenuto piacevolmente le nostre bimbe e che le hanno simpaticamente "decorate" (e non solo loro). Hanno fornito un servizio di estrema utilità, in una bella integrazione di doti umane ed artistiche.

Nel bilancio finale, concludiamo con soddisfazione che: abbiamo avuto ospiti nazionali ed internazionali con innovazioni significative, è decollato il Partneriato AIRett per la ricerca, sono stati individuati Centri Rett di eccellenza per la clinica, si stanno configurando gli specialisti di riferimento, alcuni dei quali ci hanno portato le loro esperienze, come per l'epilessia e la disfagia; si sta lavorando per la "chiavetta" di sicurezza, si sono configurate linee di indirizzo abilitativo motorio, psicomotorio e cognitivo, con particolare attenzione al problema della scoliosi ed all'eye tracker. Le due giornate sono state così parte integrante del proficuo percorso di crescita che l'Associazione ed il suo Comitato Scientifico offrono da anni, nella loro "sfida" per la Sindrome di Rett.

A tutti, un abbraccio caloroso per aver contribuito al successo globale della manifestazione! ■

PROGRAMMA DEL CONVEGNO

Venerdì 9 maggio 2014

CON CREDITI ECM

Ore 14.00	Apertura congresso e saluto delle Autorità (Lucia Dovigo, Presidente AIRett; Luciano Flor, direttore generale APSS Trento; Donata Borgonovo Re, Assessore alla salute e alla solidarietà sociale della Provincia di Trento; Annalisa Pedrolli, Centro malattie rare Trento)
	Moderatori: Alessandra Renieri, Silvia Russo
Ore 14.15	Farmaci e malattie rare - Silvio Garattini (Milano)
Ore 14.40	Gene therapy for Rett Syndrome - Valérie Matagne (Marsiglia)
Ore 15.20	Confronto degli esperti sulla terapia genica - Valérie Matagne, Alessandra Renieri, Silvia Russo (Marsiglia, Siena, Milano)
Ore 15.40	Coffee break
	Moderatori: Silvio Garattini, Ioannes Ugo Isaias
Ore 16.00	Il Partenariato AIRett: un'occasione per fare ricerca sulla sindrome di Rett, INSIEME - Maurizio D'Esposito (Napoli)
Ore 16.15	Tavola rotonda: Approcci terapeutici attualmente allo studio dell'AIReTT Research Team - Team AIRett
Ore 17.15	Risultati della sperimentazione con EPI743 nella RTT - Josef Hayek (Siena)
Ore 17.45	Metallotioneine e stress ossidativo: correlazioni clinico-genetiche e prospettive terapeutiche - Laura Vergani, Maria Pintaudi (Genova)
Ore 18.00	Il Trust <i>Confidare per affidare</i> - Patrizia Cervesi (Foro Rimini) Il fondamento della tutela attraverso la Legge 104/92 - Elisa Pagliarani (Foro Forli-Cesena)

Nella giornata di sabato i legali Patrizia Cervesi e Elisa Pagliarani saranno a disposizione per informazioni e delucidazioni, in forma privata, riguardanti gli argomenti trattati durante il loro intervento.

Sabato 10 maggio 2014

CON CREDITI ECM

	Moderatori: Michele Zappella, Maria Pintaudi
Ore 9.00	I Centri AIRett per l'eccellenza e le specializzazioni delle prestazioni cliniche Edvige Veneselli (Genova)
Ore 9.30	Valutazione e trattamento della disfagia - Paola Castellini (Genova)
Ore 10.00	Tavola rotonda: "Epilessia: quali farmaci?" - Raffaella Cusmai, Bernardo Dalla Bernardina, Aglaia Vignoli (Roma, Verona, Milano)
Ore 11.00	Coffee break
	Moderatori: Rosa Angela Fabio, Aglaia Vignoli
Ore 11.30	Riabilitazione e cammino: considerazioni a partire dalla ricerca e dall'esperienza clinica - Marina Rodocanachi (Milano)
Ore 11.45	Il Multilivello, un ausilio per l'allineamento e l'equilibrio del bambino - Mario Cerioli (Cremona)
Ore 12.00	Tavola rotonda: Sindrome di Rett e scoliosi: riabilitazione, trattamento ortesico e chirurgia. Gli esperti a confronto - Lotan Meir, Alessandro Cosentino, Luca Colombo (Tel Aviv, Verona, Milano)
Ore 13.00	Pausa pranzo
	Visione dei Poster - Marina Rodocanachi, Edvige Veneselli (Milano, Genova)
	Moderatori: Edvige Veneselli, Josef Hayek
Ore 14.00	Occhi che parlano: percorso di integrazione e partecipazione alla vita di classe - Gabriele Baldo, Barbara Bettini (Trento)
Ore 14.20	Realità virtuale e apprendimento, divertirsi imparando - Rosa Angela Fabio (Messina)
Ore 14.50	Metodologia eye-tracker con iPad, un programma di comunicazione dei bisogni - Giovanni Pioggia (Messina)
Ore 15.30	Gli esperti rispondono ai genitori *
Ore 16.00	Assemblea AIRett

Terapia genica per la Sindrome di Rett

Valérie Matagne (Marsiglia)

Sintesi dott.ssa Silvia Russo, Ricercatore dell'AIRETT Research Team



La sindrome di Rett (RTT), descritta per la prima volta nel 1966 dal prof. Andreas Rett, rappresenta la seconda causa più comune di disabilità intellettiva nelle bambine, con un'incidenza di 1/15000-20000 nati. Si manifesta tra i 6 e i 18 mesi di età, dopo un periodo di sviluppo normale, con l'arresto dello sviluppo e poi una vera e propria regressione, cioè la perdita delle capacità acquisite sia in ambito motorio, in particolare della abilità manuali (accompagnate dalla comparsa di movimenti stereotipati delle stesse), che del linguaggio. Tale fase di regressione è accompagnata da un rallentamento della crescita del cranio sino alla microcefalia e può protrarsi per diversi anni (1-4 anni). Segue una fase di stabilizzazione apparente o periodo pseudo stazionario, dai 4 ai 10 anni, in cui le bambine riescono a riacquistare la capacità di comunicare, migliorano il contatto visivo, la capacità di riconoscere, di memorizzare, e alcune capacità tipiche della relazione sociale, seppure in un quadro complessivo di grave disabilità. Il principale gene responsabile della sindrome è MECP2, localizzato sul cromosoma X: le bambine affette da RTT hanno una copia mutata di tale gene e quindi non o mal funzionante. Dalla scoperta del suo ruolo causativo nella sindrome, avvenuta nel 1999, la comunità scientifica si è concentrata nel tentativo di spiegare la funzione di tale gene, e il numero di pubblicazioni scientifiche in merito è aumentato in maniera significativa; nel 2007 si è scoperto che non solo l'assenza funzionale di una copia di del gene, ma anche la presenza

in duplice copia (duplicazione) su uno dei due cromosomi causa una fenotipo malfunzionante (sindrome da duplicazione Xq28 nei maschi) e che, mentre la delezione a livello di cellule in coltura di neuroni produce una ramificazione dendritica ridotta, la duplicazione in modelli di topo con MECP2 duplicato, porta ad una 'arborizzazione' dendritica e formazione di spine sinaptiche dendritiche esuberante, suggerendo che ci sia una sorta di 'continuum' nella patologia da alterazione di MECP2 (si parla di MECP2-patie) e che MECP2 giochi un ruolo chiave nel cervello per cui la sua funzionalità non possa essere alterata senza severe conseguenze.

Le terapie per tentare di curare la sindrome si sono esplicate attraverso due strategie: a) una strategia farmacologica indirizzata alla cura dei sintomi, b) "terapia genica" genetica, con l'obiettivo di ripristinare il corretto funzionamento di MECP2. La prima strategia si è indirizzata verso la identificazione di nuovi composti terapeutici. Fra questi a) **BDNF** (Brain Derived Neurotrophic Factor) un potente modulatore dello sviluppo, funzione e plasticità delle sinapsi dei neuroni, la cui espressione è disregolata in assenza di MECP2 correttamente funzionante; inoltre l'incrocio di topi che overesprimono BDNF con topi MECP2 mutante determina un notevole miglioramento della sintomatologia; b) **IGF1** (Insulin-like Growth factor 1), coinvolto nello sviluppo di diversi tessuti nel corpo e anch'esso in grado di attivare circuiti di controllo della funzione sinaptica, il cui pathway è modulato da MECP2; c) **modulatori del recettore del glutammato** (principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso dei mammiferi), in quanto nei modelli di topo MECP2 deficient è stata dimostrata

una distruzione dell'equilibrio fra trasmissione sinaptica eccitatoria (sostenuta dal Glutammato) ed inibitoria (sostenuta dal neurotrasmettitore GABA) dei neuroni; d) infine dei supplementi alimentari, quali gli **omega 3 acidi grassi polinsaturi** (ω -3 PUFAs) e la **curcumina**, che agiscono contrastando i danni provocati dall'aumentato stress ossidativo documentato nelle bambine Rett,. Sono stati eseguiti alcuni trials clinici, cioè direttamente sulle pazienti, per IGF1 (farmaco Mecasermina) in Italia, per BDNF (farmaco cisteamina) e per il farmaco **desipramina** in Francia, che agisce sul ridotto contenuto di norepinefina responsabile del pattern respiratorio anomalo delle pazienti.

La seconda strategia, volta al ripristino direttamente della funzione di MECP2, tuttora in fase sperimentale ha applicato diverse strategie.

Un approccio in fase di sperimentazione da molti anni è quello che mira al "**superamento dei codoni di STOP**". Il codone di STOP è creato in una posizione non corretta da una mutazione che viene riconosciuta dal sistema di lettura dei geni come un segnale anomalo che fa interrompere la traduzione dei geni in proteina in quel punto, portando alla produzione di una proteina tronca. La terapia con antibiotici aminoglicosidici, avrebbe lo scopo di consentire che laddove esista nella paziente una mutazione di STOP (ad es. fra le più frequenti: Arg168X, Arg 255X, Arg 270X e Arg294X), venga letta diversamente, come un normale aminoacido, facendo in modo che il sistema di lettura dei geni proceda sino al segnale corretto di stop e si produca una proteina di lunghezza normale. Nel modello murino si è osservato che tale strategia porta all'aumento dei livelli di espressione di MECP2 con un miglioramento generale dei

sintomi, ma ha la limitazione che non è applicabile per le mutazioni missenso, ha una efficacia variabile a seconda del tipo di mutazione e presenta tossicità renale.

Un secondo approccio trova invece spiegazione nel fatto che nei soggetti di sesso femminile in ogni cellula viene inattivato casualmente uno dei due cromosomi X ed ogni donna è quindi un mosaico di cellule che esprimono i geni di un cromosoma X o dell'altro; quindi il trattamento delle cellule con composti che riattivino i cromosomi X inattivi (inibitori delle DNA metiltrasferasi e attivatori delle istoneacetilasi), che al 50% portano il gene MECP2 non mutato, migliorerebbe i livelli di espressione del gene normale.

Infine un'ultima possibilità è data dalla **terapia genica**, cioè una tecnica sperimentale che usa i geni per trattare o prevenire la malattia invece di usare i farmaci o la chirurgia. Essa consiste nel trasferire il/i geni responsabili della malattia (in questo caso MECP2 non mutato), direttamente nelle cellule malate, o sostituire la copia 'malata' con una copia sana o inattivare un gene mutato che funziona impropriamente. Sebbene la terapia genica offra una possibilità di trattamento promettente per un buon numero di malattie (incluse malattie ereditarie, alcuni tipi di cancro e certe infezioni virali), la tecnica rimane rischiosa e sono in corso ancora studi per accertarsi che sia sicura ed efficace.

Attualmente la terapia genica è stata testata solo per il trattamento di malattie che non hanno altre cure. Il trasferimento del DNA all'interno delle cellule malate può essere eseguito sia con l'utilizzo di vettori virali, sia vettori non virali. I **vettori virali** (basati su adenovirus o lentivirus) cioè virus modificati contenenti al loro interno il frammento di DNA di interesse, sfruttano la capacità che hanno i virus di infettare le cellule umane ed hanno il vantaggio di entrare nella cellula con elevata efficienza, ma lo svantaggio principale di scatenamento di reazioni immunitarie avverse da parte dell'organismo che li riceve. D'altro canto è possibile invece

l'impiego di **vettori non virali**, cioè di liposomi, piccole vescicole a doppio strato lipidico contenenti il DNA, che sono in grado di integrarsi con la membrana lipidica, anch'essa a doppio strato, delle cellule e ivi rilasciare il loro contenuto, anche se ciò avviene con bassa efficienza e non è immune da possibile tossicità.

La terapia genica rappresenta una possibilità teoricamente proponibile in futuro per la cura della RTT, innanzitutto perché è stato dimostrato già nel 2007 con esperimenti in topo dal gruppo di Bird che la sindrome è reversibile. In tali esperimenti veniva generato un topo con un gene MeCP2 appositamente silenziato ma con la possibilità di essere riattivato condizionalmente (cioè in fasi diverse della sua vita) attraverso la somministrazione di un farmaco. I dati mostravano come gli animali prima del trattamento con il farmaco e la riattivazione del gene fossero immobili e con grossi problemi respiratori; dopo la cura, invece correvano per la gabbia ed erano praticamente indistinguibili da animali che hanno sempre avuto il gene funzionante. Inoltre l'attivazione di MeCP2 nei topi con MECP2 silenziato presintomatici preveniva completamente la comparsa dei sintomi, e l'attivazione di MeCP2 più tardiva nei topi già sintomatici revertiva la maggioranza dei sintomi, suggerendo quindi che il fenotipo Rett sia reversibile con terapia genica somministrata in qualsiasi fase della vita, indipendentemente dall'età del soggetto malato.

Ovviamente, poiché la RTT è una sindrome a compromissione prevalentemente neurologica, il vettore terapeutico utilizzato dovrà essere in grado di raggiungere tutto il sistema nervoso centrale. Se somministrato direttamente dovrà distribuirsi in tutte le aree del cervello, se iniettato più facilmente attraverso iniezione endovena, dovrà attraversare la barriera ematoencefalica (Blood Brain Barrier, BBB), cioè quella struttura istologica e funzionale che protegge il sistema nervoso centrale, composta da cellule endoteliali specializzate che rivestono il sistema vascolare cere-

brale. La BBB è di fondamentale importanza nel mantenimento della omeostasi di neuroni e cellule gliali, ma blocca l'accesso al cervello di sostanze tossiche endogene o esogene.

Ad oggi sono stati eseguiti due studi preclinici di terapia genica per la RTT; nello studio di **Gadalla et al. (2013)** si aveva un recupero del fenotipo ed un miglioramento dell'aspettativa di vita quando il vettore adenovirale era iniettato direttamente nel cervello di topi maschi neonati MECP2-deficient, mentre la iniezione direttamente endovena in topi maschi giovani adulti portava ad un recupero molto lieve della sintomatologia, con trasduzione del vettore nel cervello molto scarsa (solo nel 2-4% dei neuroni). Nello studio di **Garg et al. (2013)** invece, utilizzando il medesimo vettore adenovirale in grado di attraversare la BBB, la iniezione endovena portava alla infezione di numerosi tessuti e di numerosi tipi cellulari all'interno del SNC, ed un recupero consistente dei sintomi in topi maschi adulti deficitari di MECP2 ed anche e soprattutto in femmine adulte, che rappresentano un modello più simile alla sindrome nell'uomo.

In conclusione gli studi preclinici sui modelli animali hanno dimostrato la validità dell'approccio della terapia genica per la cura della RTT. Il passaggio alla fase clinica, cioè l'applicazione della terapia genica alle bambine con la sindrome richiederà innanzitutto la ottimizzazione della modalità di somministrazione (per via intra cerebro ventricolare o più facilmente intravascolare). Occorrerà inoltre minimizzare eventuali effetti collaterali, legati alla reazione immunitaria che può essere generata dalla iniezione di un vettore esogeno, e legati alla non selettività dell'organo target. Inoltre bisognerà dimostrare l'assoluta sicurezza e tollerabilità, ancora in fase preclinica, in modelli animali più vicini all'uomo, quali maiali e soprattutto primati. A tale proposito sono stati eseguiti dei primi studi su scimmia, che non sono ancora stati pubblicati. ■

Il partenariato AIRett: un'occasione per fare ricerca sulla Sindrome di Rett, insieme

Maurizio D'Esposito (Napoli)

Primo Ricercatore CNR Istituto di Genetica e Biofisica "A. Buzzati Traverso"

Group Leader, Laboratorio di Genomica ed Epigenomica, IRCCS Neuromed, Pozzilli (Is)

Coordinatore, Consorzio Europeo sulle patologie cromatiniche, "DISCHROM"

Ricercatore dell'AIRETT Research Team

Il 9 maggio scorso, per la prima volta, ricercatori italiani coinvolti nello studio della Sindrome di Rett si sono uniti in un gruppo che vuole collaborare su specifiche linee di ricerca focalizzate su questa patologia, condividere reagenti ed esperienza in svariati campi, che vanno dalla genetica ed epigenetica, dalla neurobiologia alla biochimica e biologia cellulare.

Un approccio MULTIDISCIPLINARE è fondamentale se si considera che sono già passati 15 anni dalla scoperta di MECP2 quale gene causativo. Voglio dire che, vista la complessità di questa patologia, la completa identificazione della cause molecolari, lo sviluppo di nuovi trattamenti per il miglioramento della vita delle bambine, NON può avvenire attraverso un approccio "singolo", per quanto brillante e unico possa essere.

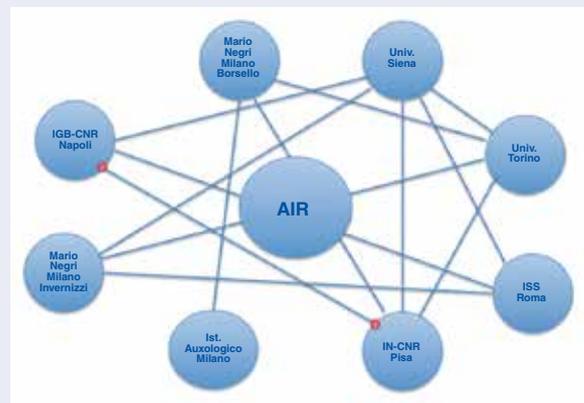
Per questo, la costituzione del partenariato (i cui membri, insieme alle loro interazioni scientifiche correnti sono illustrate nella fig. 1) rappresenta non solo una "filosofia" scientifica più attuale, ma anche il modo migliore per produrre risultati in maniera integrata e più rapida, traendo ognuno vantaggio dalle esperienze altrui.

La presenza di gruppi di differente provenienza **accademica** (CNR, ISS, IRCCS, Università) e **geografica** permetterà di applicare anche per progetti DEDICATI a determinate categorie di Istituti (ad es. Ricerca Corrente del Ministero della Salute, ERANET della UE, Programmi Cariplo etc.). Questo aumenterà le possibilità di finan-

ziamento della ricerca sulla sindrome di Rett, poichè senza ricerca non può esserci cura della malattia.

Dall'inaugurazione del partenariato, molti progetti comuni sono stati sottmessi ed alcune attività di beneficio comune sono state oppure stanno per essere attivate, quali la disponibilità di cellule iPS (modello di cellule umane della sindrome di Rett) e, presto, la disponibilità a tutto il gruppo di lavoro di specifici modelli animali, indispensabili per la comprensione della patogenesi molecolare della malattia.

Questo progetto ha AL CENTRO, l'AIRETT e le bambine, ed il suo miglioramento può solo nascere dal dialogo, dalla discussione e



dalla reciproca comprensione tra famiglie e ricercatori.

Concludo, parafrasando la famosa stella del basket americano, Michael Jordan: "Il talento ti fa vincere una partita. L'intelligenza e il lavoro di squadra ti fanno vincere un campionato".

Andiamo a vincere questo campionato. ■



Il dottor D'Esposito durante la presentazione dell'Airett Research Team

La stimolazione farmacologica di un recettore per la serotonina come potenziale terapia per la Sindrome di Rett

Bianca De Filippis e Giovanni Laviola - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Riceratori dell'AIRETT Research Team



Al Convegno di Trento, sono stati presentati in anteprima i risultati di uno studio sul modello animale per la Sindrome

di Rett, condotto da membri dell'Al-Rett Research Team (Giovanni Laviola e Bianca De Filippis, del Dipartimento di Biologia cellulare e Neuroscienze dell'Istituto Superiore di Sanità). Tale studio (*De Filippis et al., 2014*) dimostra il potenziale terapeutico di un trattamento farmacologico innovativo, basato sulla stimolazione di un recettore per la serotonina nel sistema nervoso centrale. Grazie all'integrazione di competenze multidisciplinari (neuroscienze comportamentali e neurobiologia), e per verificare la loro ipotesi, lo studio si è avvalso di LP-211, una molecola agonista selettivo del recettore 7 per la serotonina, recentemente sintetizzata dal gruppo di chimica-farmaceutica del Prof. M. Leopoldo dell'Università di Bari. I ricercatori sono riusciti a dimostrare come la somministrazione di LP-211 è in grado di ripristinare alcuni processi molecolari responsabili della plasticità e morfologia delle cellule nervose, deficitari nel cervello dei topi mutanti per *Mecp2*. Allo stesso tempo, sono stati contrastati efficacemente alcuni dei sintomi caratteristici della sindrome, come l'elevata emotività, i problemi cognitivi e i deficit di coordinazione motoria.

Studi recenti suggeriscono un ruolo chiave per l'insorgenza dei suddetti sintomi nell'incapacità delle

cellule del sistema nervoso di scambiarsi correttamente le informazioni. Ad attrarre in modo particolare l'attenzione dei ricercatori è stato il ruolo importante della serotonina nella regolazione di un ampio spettro di meccanismi neurofisiologici che appaiono alterati in sindromi dello spettro autistico e nella Rett.

1) Cos'è la serotonina e in che modo si collega con la Sindrome di Rett?

La serotonina (5HT), come altri neurotrasmettitori, veicola l'informazione tra specifici neuroni e svolge la sua azione legandosi a diversi recettori. La serotonina è coinvolta in un'ampia varietà di processi che avvengono nel sistema nervoso centrale, inclusi la regolazione del comportamento alimentare, il ritmo sonno-veglia, la socialità, il tono dell'umore, l'emotività e i processi cognitivi. È noto che esistono sette classi principali di recettori che mediano gli effetti della serotonina nel sistema nervoso. Il recettore 7 (5-HT7) della serotonina, quello identificato più di recente, è presente nel cervello con elevata densità nel talamo e nell'ipotalamo, così come nell'ippocampo e nella corteccia. È stato recentemente possibile stabilire una chiara relazione tra il recettore 5-HT7 e fenomeni neurofisiologici quali regolazione dei ritmi circadiani, sonno, il tono dell'umore e la termoregolazione. Il ruolo dei recettori 5-HT7 è attualmente studiato nell'ambito di diverse patologie neurologiche e psichiatriche. Inoltre, un numero crescente di studi ha evidenziato un ruolo chiave anche nei processi cognitivi, nella neurogenesi, nella

regolazione fine della morfologia neuronale e infine nella funzione e plasticità sinaptiche.

Studi recenti hanno dimostrato che la neurotrasmissione monoaminergica e della serotonina è deficitaria sia nei pazienti RTT che in modelli murini della malattia, suggerendo un nuovo bersaglio terapeutico per curare la Sindrome di Rett. I risultati presentati dimostrano che l'attivazione di un particolare sottotipo recettoriale della serotonina, il recettore 5-HT7, mediante l'utilizzo di un agonista selettivo, ripristina i difetti neuronali e comportamentali associati alla mutazione di *MeCP2*.

La stimolazione di questo specifico recettore attiva una serie di processi intracellulari, tra cui anche le GTPasi della famiglia Rho. L'attivazione farmacologica di queste vie molecolari nella cellula ha come conseguenza di promuovere la plasticità nervosa.

2) 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 con-

trollare 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 anche 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 alterazioni del funzionamento

delle RhoGTPasi. In particolare, in linea con le evidenze della letteratura, uno studio di De Filippis e colleghi, pubblicato nel 2012, dimostrava che la somministrazione intracerebrale della tossina batterica CNF1, attivava specificamente le RhoGTPasi cerebrali e contrastava efficacemente i deficit di apprendimento e la ridotta plasticità sinaptica presente in topi mutanti per Mecp2.

Per verificare la potenziale efficacia del trattamento con LP-211 nel contrastare alcuni dei sintomi caratteristici della RTT ci si è quindi avvalsi di un modello di topo transgenico per la RTT (Mecp2-308) in una fase pienamente sinto-

matica, sfruttando la conoscenza approfondita delle alterazioni neurobiologiche e comportamentali acquisita in precedenza, che si ritiene siano riconducibili ai sintomi mostrati dalle pazienti.

3a. Il comportamento

I risultati dello studio presentato hanno evidenziato, a seguito della somministrazione ripetuta con LP-211, un significativo miglioramento in diversi domini comportamentali. Il trattamento con LP-211 ha infatti significativamente alleviato gli elevati livelli di comportamento ansioso e migliorato i deficit di coordinazione motoria e di esploratività dei topi mutanti (Figura 1).

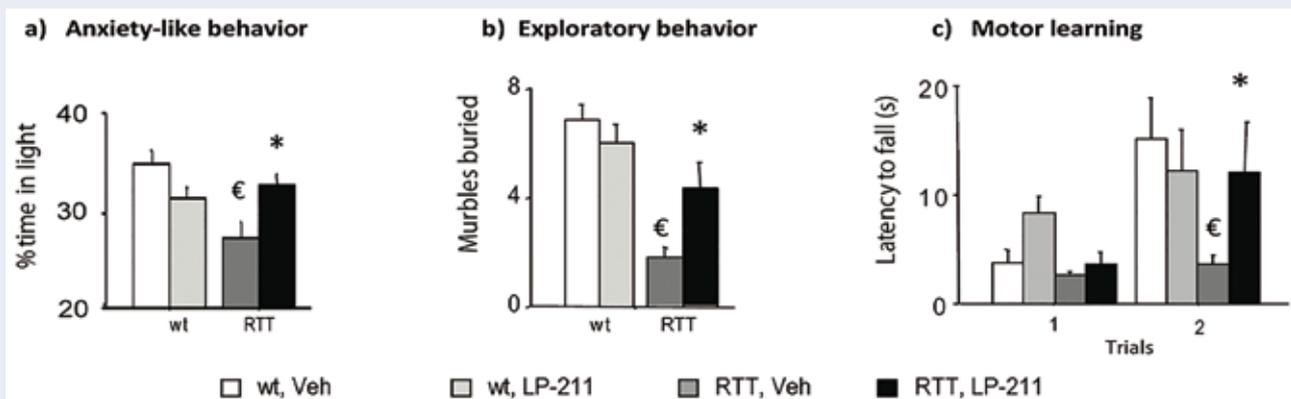


Figura 1. Effetti terapeutici della stimolazione del recettore 5-HT7 sul comportamento in topi transgenici con delezione 308 di MeCP2. (A) I soggetti mutanti trascorrono un tempo significativamente minore nel compartimento illuminato di un apparato a due compartimenti di cui uno è illuminato e potenzialmente avversivo, confermando un' accresciuto comportamento ansioso associato alla mutazione (RTT, barra grigia). Il trattamento con LP-211 (topi RTT, barra nera) ripristina i valori dei comportamenti riferibili all'ansia a livelli simili ai topi normali (wt). (B) I topi RTT presentano un comportamento esploratorio significativamente ridotto rispetto agli individui normali. Il trattamento farmacologico aumenta significativamente questo parametro. (C) Un test che valuta l'apprendimento motorio e misura la latenza a cadere quando posti su un'asticella orizzontale, a sezione ridotta. I topi RTT riescono a permanere per un tempo ridotto, cadendo ripetutamente. Quando posti successivamente sull'asticella non mostrano miglioramenti significativi nella capacità di procedere e mantenersi in equilibrio. Il trattamento con LP-211 ripristina una performance di cordinazione e apprendimento motorio simile ai soggetti normali.

Oltre ad esercitare effetti benefici sulle capacità motorie, LP-211 ha determinato una significativa influenza nel contrastare i deficit di abilità cognitive presenti nel modello per la RTT.

3b. La neurobiologia

La valutazione del ruolo del citoscheletro (struttura e morfologia della cellula) ha avuto recentemente un ampio sviluppo nello studio della eziopatogenesi della Sindrome di Rett. In questo am-

bito, l'analisi a livello cerebrale consentita, è importante in questa sede ricordarlo, dalla disponibilità di un modello animale per RTT, ha evidenziato una diminuzione nella densità del recettore 5-HT7 a livello della corteccia e dell'ippocampo nei topi RTT. Alterazioni importanti sono state inoltre evidenziate nei meccanismi molecolari responsabili per la morfologia e struttura della cellula e della plasticità sinaptica e già note per il loro coinvolgimento in diverse for-

me di disabilità intellettiva: PAK e rpS6, molecole coinvolte nella regolazione e nella sintesi delle proteine strutturali della cellula. Tali alterazioni di base hanno subito un drammatico miglioramento in seguito al trattamento con LP-211. Studi precedenti condotti *in vitro* hanno dimostrato il coinvolgimento attivo di questo recettore nella regolazione della morfologia della cellula nervosa e nella plasticità sinaptica. Tale azione si ritiene mediata dalla stimolazione selettiva

di alcuni attivatori molecolari della famiglia delle Rho GTPases, RhoA and Cdc42, che rivestono un ruolo importante nella regolazione della struttura della cellula (citoscheletro) nervosa. Alterazioni a livello delle Rho GTPases sono state evidenziate in diverse forme di disabilità intellettiva e danno luogo a deficit sia di connettività tra le aree cerebrali sia di capacità cognitive. Nonostante il ruolo critico svolto dalle Rho GTPases nella corretta funzionalità cellulare, al momento sono veramente poche le molecole farmacologiche disponibili per una loro modulazione terapeutica.

Conclusioni

Questi risultati suggeriscono che alcuni dei sintomi caratteristici della Sindrome di Rett possano essere efficacemente contrastati dalla stimolazione selettiva del recettore 7 della serotonina e la conseguente attivazione 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. LP-211 sembrerebbe inoltre rappresentare una molecola ad azione promettente, da sviluppare come farmaco, per il contrasto della grave sintomatologia che colpisce le pazienti in una fase avanzata della sindrome.

Nel quadro di questo studio, si ritiene che le scoperte relative alla reversibilità del fenotipo RTT aprano la prospettiva di una terapia di tipo non genico, suggerendo anche la possibilità che la plasticità neuronale e i deficit cognitivi possano essere migliorati attraverso dei trattamenti farmacologici che stimolino la connettività neuronale.

Data l'estrema complessità del quadro clinico e l'assenza di terapie mirate, anche effetti solamente parziali del trattamento con LP-211 sulla sintomatologia RTT sembrano di particolare rilevanza. Inoltre, poiché la stimolazione del recettore 5-HT7 induce l'attivazione a livello cellulare della famiglia

delle RhoGTPasi, ampiamente coinvolte nei fenomeni di plasticità, e 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.

I risultati ottenuti in questo studio, pubblicato nella prestigiosa rivista scientifica *Neuropsychopharmacology* (De Filippis et al. 2014), sono estremamente incoraggianti in quanto aprono la strada alla possibilità di un'applicazione terapeutica di questa nuova molecola nella Sindrome di Rett, ma anche in altre patologie altamente invalidanti della popolazione pediatrica, caratterizzate da deficit cognitivi e motori. Di nota ancora molta strada deve essere percorsa in questa direzione prima che questo potenziale approccio terapeutico possa essere valutato per la clinica.

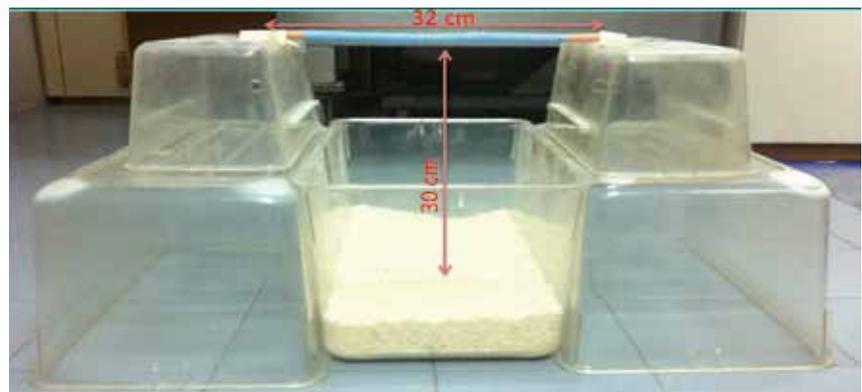
Al fine di identificare una soluzione per cercare di ridurre i difetti della traduzione proteica, abbiamo cercato la causa del danno alla base del suo malfunzionamento. Il risultato di questa ricerca è stato quello di individuare una via di processi del funzionamento della cellula quale causa diretta dei difetti neurologici. Sono infatti coinvolti la sintesi di nuove proteine, che regola le dimensioni e la for-

ma dei neuroni, così come la morfologia ed il funzionamento delle sinapsi, i parametri neurologici che sono alterati nella Sindrome di Rett. Il malfunzionamento nelle cellule nervose è noto in molte altre gravi patologie neurologiche dello sviluppo accompagnate da disabilità intellettiva grave come l'X-Fragile. Questi studi indicano che sono stati identificati meccanismi molecolari chiave per il corretto funzionamento dei circuiti nervosi e che cominciamo a modularli efficacemente, aprendo in qualche modo la via per scoprire delle cure efficaci contro il malfunzionamento presente non solo nelle bambine Rett ma anche in altre patologie del neurosviluppo.

Lo studio è stato finanziato parzialmente da AIRETT, Italia e dalla Fondation Jerome Lejeune, Francia. I ricercatori hanno già registrato un primo brevetto e sperano ora di trovare investitori che desiderino puntare sullo sviluppo ulteriore del farmaco, per poter arrivare nel minor tempo possibile alla sperimentazione sull'uomo. ■

Riferimento della pubblicazione e lista di tutti gli autori coinvolti nello studio

De Filippis B, Nativio P, Fabbri A, Ricceri L, Adriani W, Lacivita E, Leopoldo M, Passarelli F, Fuso A, and G Laviola. Pharmacological Stimulation of the Brain Serotonin Receptor 7 as a Novel Therapeutic Approach for Rett Syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 2014 May 9.



Una nuova strategia terapeutica per la RTT: risultati degli studi preclinici

Maurizio Giustetto - Università di Torino e Istituto Nazionale di Neuroscienze-Italy, Ricercatore dell'AIRETT Research Team

I gruppi di ricerca dell'AIRETT RESEARCH TEAM, il mio ed il gruppo del Prof. Pizzorusso, hanno scoperto che un fortissimo deficit di sintesi proteica è una delle possibili cause primarie alla base dei devastanti sintomi associate alla Sindrome di Rett. Questo perché, quando la regolazione della sintesi di nuove proteine diviene malfunzionante nelle cellule cerebrali, i neuroni, a farne le conseguenze sono sia la struttura anatomica di queste cellule sia il funzionamento dei loro contatti sinaptici, laddove sono scambiate le informazioni nervose. Questi danni neurologici portano ad anomalie del funzionamento del sistema nervoso tali da scaturire gravi sintomi come il ritardo mentale, l'incapacità di coordinare i movimenti, l'impossibilità di camminare e la perdita del linguaggio.

Al fine di giungere rapidamente ad una soluzione per cercare di ridurre i difetti della traduzione proteica, abbiamo cercato la causa del danno alla base del suo malfunzionamento. Il risultato di questa ricerca è stato quello di individuare una via metabolica cellulare, che viene chiamata dagli esperti *mTOR* (mammalian target of rapamycin), quale causa diretta dei difetti neurologici. Infatti, l'attività di *mTOR*, oltre a controllare la sintesi di nuove proteine, regola le dimensioni e la forma dei neuroni, così come la morfologia ed il funzionamento delle sinapsi, i parametri neurologici che sono alterati nella Sindrome di Rett. A rendere ancora più interessante questa scoperta, è stato rendersi conto che il malfunzionamento nelle cellule nervose di *mTOR* era già noto in molte altre gravi patologie neurologiche dello sviluppo accompagnate da ritardo mentale grave come il Fragile-X, la sclerosi

tuberosa e la sindrome di Phelan-McDermid. Questo infatti indica due cose: che *mTOR* è un processo chiave per il corretto funzionamento dei circuiti nervosi e che scoprire delle cure efficaci contro il malfunzionamento potrebbe essere utile non solo alle bambine Rett ma anche in molti altri casi.

Utilizzando nei nostri laboratori un nuovo composto farmacologico in grado di bloccare l'azione di una molecola (*phosphatase and tensin homolog, PTEN*) che funziona normalmente da freno dell'azione di *mTOR* e dell'efficacia della sintesi proteica, abbiamo osservato un sensibile miglioramento dei segni patologici della malattia. Dai nostri primi risultati emerge che già poche ore dopo una singola iniezione sono normalizzati i livelli metabolici di *mTOR* nei topolini modello per la malattia, alcuni importanti deficit motori prodotti dalla RTT così come l'eccessiva carica ansiogena associata alla patologia. Inoltre, il trattamento cronico con questa sostanza è in grado di determinare un miglioramento a lungo termine dei comportamenti motori nel topo mutante per *Mecp2*.

Visto l'esito così promettente di questi esperimenti preliminari, stiamo studiando in dettaglio se l'inibizione farmacologica dell'attività di *PTEN* possa indurre un miglioramento delle alterazioni neuronali e molecolari tipiche della RTT analizzando il sistema nervoso di modelli murini della patologia. Inoltre, in collaborazione con la Dott.ssa I. Meloni e la prof. A. Renieri dell'Università di Siena, stiamo studiando se tale trattamento possa essere efficace in cellule neuronali umane che verranno derivate da cellule staminali pluripotenti riprogrammate dai pazienti. Infine, stiamo valutando gli effetti del trattamento sulle anomalie comportamentali, cognitive e motorie mostrate dai modelli murini di RTT.

In conclusione, dopo avere scoperto che la mutazione di *Mecp2* potrebbe disturbare il normale funzionamento delle cellule nervose ponendo un eccessivo peso su un agente che potrebbe limitare il metabolismo cellulare, stiamo arricchendo il numero dei risultati che sembrano indicare che togliere questo è in grado di portare giovamento nel topolino Rett. ■



Maurizio Giustetto, Tommaso Pizzorusso e Alessandra Renieri in un momento del convegno

Stress ossidativo nella Sindrome di Rett: dalle bimbe ai modelli murini

Joussef Hayek¹, Cinzia Signorini², Silvia Leoncini^{1,2}, Gloria Zollo^{1,2}, Alessio Cortelazzo^{1,2}, Giuseppe Belmonte³, Claudia Sticozzi⁴, Alessandra Pecorelli^{1,2}, Giuseppe Valacchi⁴, Marcello Rossi⁵, Lucia Ciccoli², Claudio De Felice⁶

¹ U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Policlinico "Le Scotte" Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

² Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università degli Studi di Siena, Siena

³ Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena, Siena

⁴ Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara

⁵ U.O.C. Fisiopatologia Respiratoria e Riabilitazione, Policlinico "Le Scotte" Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

⁶ U.O.C. di Terapia Intensiva Neonatale, Policlinico "Le Scotte" Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Nonostante varie evidenze riportate in letteratura su molecole di potenziale interesse *in vivo* o *in vitro* (IGF-1, curcumina, un derivato idrosolubile della vitamina E, colina, fattore 1 necrotizzante con effetto citotossico di origine batterica CNTF1, un agonista del recettore 7 della serotonina 5-HT7R) [1-6], finora la ri-espressione del gene è risultata l'unica terapia definitiva (=reversibilità) della sindrome di Rett, per lo meno in un modello animale della malattia [7]. Purtroppo invece una cura definitiva della sindrome di Rett umana ancora non esiste nonostante sforzi internazionali consistenti diretti ad una terapia genica o sostitutiva che, al momento, appaiono ancora lontane nel tempo [Prof. Stuart Cobb, comunicazione personale, Bologna 26 Aprile 2014]. Per tutti questi motivi negli ultimi 6 anni (2009-2014) ci siamo focalizzati su alcuni degli effetti "downstream" della mutazione *MECP2*, non riconosciuti in precedenza. In questo percor-

so esplorativo abbiamo dimostrato che il deficit funzionale di MeCP2 si associa ad uno sbilanciamento fra molecole ossidanti (radicali liberi dell'ossigeno) e sistema antiossidante cellulare che produce stress ossidativo nelle pazienti affette sia dalla sindrome di Rett sia in forma classica [8] che nella variante CDKL5 [9,10,11]. Lo stress ossidativo è un processo comune di malattia implicato in differenti condizioni che vanno dalle malattie neurodegenerative come l'Alzheimer, all'ipossia, alle malattie infiammatorie, all'invecchiamento [12,13]. Recentemente il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato la presenza di stress ossidativo e di importanti anomali ultrastrutturali (reticolo endoplasmatico dilatato, accumulo di materiale elettrondenso in vacuoli citoplasmatici, alterata co-localizzazione del collagene) anche in fibroblasti cutanei in coltura primaria ottenuti dalle pazienti affette dalla sindrome di Rett classica [14]. Abbiamo dimostrato per la prima volta



la presenza di uno stato di ipossia cronica moderata [8] associato ad una patologia infiammatoria polmonare che negli aspetti radiologici ricorda la Respiratory Bronchiolitis - Interstitial Lung Disease (RB-ILD) del fumatore [15,16] e ad una forma (leptocitosi) e struttura anomala degli eritrociti circolanti [17,18].

Recentemente abbiamo evidenziato una risposta di fase acuta subclinica nelle pazienti affette dalla forma classica della Sindrome di Rett [19]. Per tale motivo abbiamo anche esplorato il pattern plasmatico dei mediatori infiammatori con particolare riferimento alle citochine pro- e anti-infiammatorie e alle chemochine. I risultati preliminari indicano la presenza di uno stato proinfiammatorio nella sindrome di Rett classica con significative differenze nel pattern citochinico rispetto alla Rett CDKL5 [20]. Abbiamo evidenziato per la prima volta la presenza di ipercolesterolemia nelle pazienti Rett [21], dato poi confermato su un modello murino della malattia [22]. Abbiamo inoltre valutato gli effetti clinici di molecole antiossidanti (ac. grassi polinsaturi omega 3; EPI-743) in due trial te-



Un momento del convegno

rapeutici di fase 2 in doppio cieco randomizzati e placebo-controllati attualmente in fase molto avanzata di svolgimento e di cui avremo presto i risultati. Per quanto riguarda il trial EPI-743 abbiamo completato lo studio già dal dicembre 2013, ma siamo in attesa del completamento delle rigorose procedure legali-amministrative della Food and Drug Administration (FDA) per l'apertura del cieco. I meccanismi molecolari precisi che portano dalla mutazione *MeCP2* (o *CDKL5*) allo stress ossidativo sono per il momento sconosciuti. In particolare, finora non era chiaro se il danno ossidativo riscontrabile nelle pazienti Rett sia un evento causale (=rapporto di causa-effetto) o piuttosto un epifenomeno associato alla malattia (=semplice correlazione). Per questo motivo abbiamo valutato la presenza di stress ossidativo nel cervello di numerosi modelli murini di sindrome di Rett. Questi modelli consentono di valutare aspetti chiave della malattia altrimenti non valutabili sulle pazienti. Per la prima volta, dopo oltre due anni di

indagini che hanno coinvolto 118 topi (59 *Mecp2*-mutanti e 59 wild type) e autorevoli centri di ricerca Italiani (DIBIT-CNR, Napoli; ISS, Roma) e stranieri (Wellcome Trust Centre, Edinburgo; Institut des Biomolécules Max Mousseron IBMM, Montpellier), è stato possibile dimostrare che il danno ossidativo cerebrale precede e accompagna

lo stato di malattia ed è del tutto reversibile dopo ri-espressione selettiva del gene *Mecp2* nel tessuto cerebrale [23]. Questa nuova scoperta, che dimostra per la prima volta un nesso di causalità fra sindrome di Rett e stress ossidativo, apre nuove prospettive sulla patogenesi e sulla strategia terapeutica nella sindrome di Rett. ■

Bibliografia:

1. Khwaja OS et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 111:4596-601; 2014.
2. Panighini A et al., PLoS One. 2013 8:e64863.
3. Janc OA and Müller M. Front Cell Neurosci 8:56 ; 2014.
4. Schaevitz L et al. Neurosci Biobehav Rev. 2014 In press.
5. De Filippis B et al., Neuropsychopharmacology 37:1152-63 ; 2012.
6. De Filippis B et al. Neuropsychopharmacology. 2014 In press.
7. Guy J et al., Science. 2007;315:1143-7.
8. De Felice C et al., Free Radic Biol Med. 2009;47:440-8.
9. Leoncini S et al., Redox Rep. 2011;16:145-53.
10. Signorini C et al., Clin Chim Acta 2011;412:1399-406.
11. De Felice C et al., Ann N Y Acad Sci. 2012;1259:121-35.
12. Miller E et al., Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:572491.
13. Venkataraman K et al., Int J Mol Sci. 2013;14:17897-925.
14. Signorini C et al., Oxid Med Cell Longev 2014; 2014:195935.
15. De Felice C et al., Mediators Inflamm. 2014;2014:560120.
16. De Felice C et al., Chest. 2010;138:386-92.
17. Ciccoli L et al., Biochim Biophys Acta. 2012; 1820:511-20.
18. Cortelazzo A et al., PLoS One. 2014 Mar 26;9:e93181.
19. Cortelazzo A et al., Mediators Inflamm. 2014;2014:480980.
20. Leoncini S et al., Convegno Nazionale AIR Trento 8-9 Maggio 2014.
21. Buchovecky CM et al., Nat Genet. 2013;45:1013-20.
22. Sticozzi C et al., FEBS Lett. 2013 587:2199-204.
23. De Felice C et al., Neurobiol Dis. 2014;68C:66-77.

La ricerca è stata finanziata dalla fondazione Toscana Life Sciences (Siena), dalla Regione Toscana oltre che da una donazione anonima per l'acquisto di alcuni modelli murini.

Risultati del trial con EPI743 effettuata a Siena presso il Policlinico Le Scotte

Finalmente La Edison Pharmaceuticals (Mountain View, CA, USA) ha rilasciato una comunicato stampa ufficiale per i media USA. Come è corretto in ricerca scientifica, non potevamo conoscere i risultati finali del trial in quanto la sperimentazione è stata eseguita in doppio cieco (né il medico né la famiglia potevano conoscere se stesso somministrando il farmaco attivo - EPI 743 - o il placebo). Il contenuto del messaggio si può sintetizzare in *"grande successo nel trattamento della sindrome di Rett"*. I risultati in effetti indicano un aumento medio della circonferenza cranica (COF) di 0,75 cm nel gruppo trattato rispetto a 0,25 cm nel gruppo di controllo in cui è stato somministrato un placebo. Viene segnalata inoltre la tendenza ad un miglioramento della pressione parziale dell'ossigeno (PaO₂). L'aumento della velocità di crescita della COF indica che la massa cerebrale ha continuato a crescere in maniera regolare o aumentata nelle bambine trattate con EPI 743 rispetto al gruppo non trattato con farmaco. La microcefalia è una caratteristica praticamente costante nella Sindrome di Rett e quindi il risultato è da considerare notevole e inatteso.

Certamente è da notare che la gravità clinica generale durante i 6 mesi del trial non è variata in modo significativo. Tuttavia, il miglioramento (indiretto) della crescita encefalica e il trend di miglioramento dell'ossigenazione del sangue suggeriscono fortemente che l'EPI 743 abbia un effetto importante e quantificabile sull'evoluzione della Sindrome di Rett per la quale - è giusto ricordare - non esiste ancora una cura definitiva. Questi dati a nostro avviso incoraggiano l'uso di questa sostanza antiossidante per periodi più prolungati ad un numero maggiore di pazienti. Mentre i dati scientifici verranno sottomessi al processo editoriale per pubblicazione non appena possibile, i dirigenti responsabili della società Edison, fortemente incoraggiati da questi risultati preliminari, hanno preso con noi l'impegno di riprendere prima possibile il trial in modalità multicentrica in vari paesi del mondo.

Joussef Hayek¹, Claudio De Felice², Roberto Canitano¹, Silvia Leoncini¹, Cinzia Signorini³, Alessandra Pecorelli¹, Gloria Zollo¹, Lucia Ciccoli³

¹UOC Neuropsichiatria Infantile, AOUS, Siena, ² UOC Terapia Intensiva Neonatale, AOUS, Siena, ³Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo

Metallotioneine: potenziali marker di stress ossidativo nella Sindrome di Rett

Laura Vergani¹, Maria Pintaudi²

¹ Sezione di Fisiologia, Dipartimento di Scienze della Terra, dell'Ambiente e della Vita, Università degli Studi di Genova

² Università degli Studi di Genova, DINOGMI. U.O Neuropsichiatria infantile, Genova



INTRODUZIONE

Viene presentata la conclusione dello studio sulle metallotioneine nella Sindrome di Rett i cui risultati preliminari

erano stati anticipati nel precedente convegno.

La Sindrome di Rett, come è noto, è caratterizzata da una discreta eterogeneità del quadro clinico, in termini di gravità, età di comparsa e regressione dei sintomi. Tale variabilità è stata ipotizzata essere associata al tipo di gene e di mutazione, ma tale correlazione mostra ancora punti controversi [Scala et al. 2007; Bebbington et al. 2008]. Pertanto è stato ipotizzato che differenze a livello di altri parametri, quali lo stress ossidativo, intervengano nel modulare la gravità della patologia [De Felice et al. 2012]. Lo stress ossidativo è una condizione patologica causata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico fra produzione/eliminazione di specie chimiche ossidanti. Tra i più comuni ossidanti ricordiamo i radicali liberi, ossia molecole/ atomi estremamente reattivi che innescano reazioni a catena danneggiando le strutture cellulari, e le specie reattive dell'ossigeno (ROS). Gli organismi presentano due classi di sistemi di difesa dagli agenti ossidanti:

- (i) gli antiossidanti enzimatici (Superossido Dismutasi-SOD, catalasi-CAT, Glutazione Perossidasi-GPx);
- (ii) gli antiossidanti non-enzimatici quali glutazione (GSH) e metallotioneine (MT).

È noto che il sistema nervoso è estremamente sensibile agli agenti ossidanti a causa dell'elevato consumo di ossigeno, dei bassi livelli di antiossidanti enzimatici e dell'alta concentrazione di acidi grassi polinsaturi (PUFA) nelle membrane dei neuroni.

Negli ultimi anni, vari lavori hanno evidenziato come una condizione di stress ossidativo caratterizzi la sindrome di Rett [Sierra et al., 2001, Battisti et al., 2004, De Felice et al., 2009]. In particolare, a livello ematico si sono valutati l'attività di alcuni enzimi antiossidanti (SOD, catalasi) [Sierra et al., 2001], il livello di perossidazione lipidica e di marker di stress ossidativo [De Felice 2011] nei pazienti RTT rispetto al gruppo di controllo (soggetti normali sani).

A tale riguardo, la nostra ipotesi è che le metallotioneine, che rappresentano il principale meccanismo antiossidante non enzimatico

a livello cellulare insieme al GSH, possano essere un marker accurato e sensibile della condizione di stress ossidativo ematico associato alla sindrome di Rett. Le MT sono proteine a basso peso molecolare (6-7 kDa), caratterizzate da un'alta affinità per i metalli [Coyle et al., 2002]. Sono pressoché ubiquitarie negli organismi e ben conservate attraverso la scala evolutiva, a riprova della loro importanza nei processi biologici [Vergani in "Metallothioneins and Related Chelators", 2009]. La funzione primaria svolta dalle MT è quella di deposito/distributore di zinco all'interno della cellula e dell'organismo in generale, di protezione da metalli pesanti [Vergani et al. 2007], ma agiscono anche nella difesa dei tessuti dal danno ossidativo [Lanza et al. 2009; Vergani et al. 2005]. Nell'uomo sono state identificate al momento 17 isoforme, e quelle maggiormente espresse nella



Anna, Giulia e Maria Chiara con gli animatori

maggioranza dei tipi cellulari sono MT-1A, MT-1E e MT-2A. Studi recenti hanno mostrato come le MT siano coinvolte in diverse malattie del sistema nervoso centrale, ad esempio in patologie neurodegenerative quali morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, Sclerosi Multipla e Sclerosi Laterale Amiotrofica [Lanza et al., 2009; Penkowa et al., 2009; Vergani et al., 2011; Uccelli et al. 2012; Giunti et al. 2012].

Alla luce dello sbilanciamento ossidativo osservato nelle pazienti RTT, rilevabile anche a livello del sangue periferico, il nostro studio ha analizzato l'espressione di tre principali isoforme di MT e l'eventuale correlazione con la condizione di stress ossidativo ematico in una coorte di 27 bambine RTT rispetto a bambine sane omogenee per età e numero.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha coinvolto due gruppi sperimentali:

- (i) 27 bambine RTT di età <12 anni (età media 6.8 ± 2.9 anni);
- (ii) 27 bambine di controllo di età omogenea (età media 6.7 ± 3.2 anni).

Tutte le pazienti reclutate nello studio presentano mutazioni nel gene *MECP2* e sono state arruolate dall'Unità di Neuropsichiatria Infantile dell'Istituto G. Gaslini di Genova, dal Centro Epilessia dell'Ospedale San Paolo di Milano, dal Centro Malattie Metaboliche Rare del Policlinico di Catania e dall'ambulatorio di Genetica Medica dell'Istituto Auxologico Italiano di Milano, dove è stata anche effettuata la diagnosi molecolare delle pazienti.

La diagnosi di Sindrome di Rett è stata formulata in base ai New Rett Diagnostic Criteria (Neul et al. 2010).

Tutte le pazienti hanno effettuato valutazioni cliniche - neurologiche e per ciascun soggetto è stato identificato il fenotipo clinico, il genotipo e un punteggio di gravità in base alle scale Kerr (Kerr et al.



Un momento del convegno

2001) e al CSS – Clinical Severity Score (Neul et al 2008).

La scala Kerr prevede la valutazione di 20 parametri caratteristici della Sindrome: circonferenza cranica, sviluppo psicomotorio, peso e altezza, tono muscolare, postura colonna vertebrale, contratture articolari, funzionalità motoria, stereotipie manuali, movimenti involontari, utilizzo delle mani, difficoltà oro-motorie, deficit intellettuale, linguaggio, epilessia, ritmo respiratorio da svegli, circolazione periferica, disturbi dell'umore, disturbi del sonno. Il punteggio varia per tutti gli item da 0 a 2.

Il CSS, invece, prende in considerazione 13 parametri: età di inizio della regressione, crescita somatica, crescita della circonferenza cranica, postura seduta, deambulazione, utilizzo delle mani, scoliosi, linguaggio, comunicazione non verbale, disfunzioni respiratorie, sintomi autonomici, esordio delle stereotipie e di crisi epilettiche. Il punteggio di ogni item può variare da 0-4/0-5 (0: meno grave).

Campioni di sangue (2-5 ml) sono stati prelevati dalle bambine e sono stati raccolti in tubi contenenti appropriati anticoagulanti, sono stati processati tramite centrifugazione su gradiente Ficoll-Hypaque (Histopaque®-1077) per separare le diverse frazioni: plasma, eritrociti (RBC) e globuli bianchi (WBC).

Un'altra parte dello studio, condotto dalla dott.ssa Russo dell'Istituto Auxologico di Milano ha valutato la correlazione fra lo stress ossidativo e il profilo di metilazione genica: MeCP2 lega il DNA metilato e una ipo-metilazione del genoma insieme al deficit di MeCP2 potrebbe alterare espressione genica nelle bambine RTT.

Campioni analizzati:

- bambine RETT (n=8) della coorte reclutata nello studio;
- controlli pediatrici di età <12 anni (n=15);
- controlli adulti di età >25 anni (n=112).

A livello di ogni singola CpG è stato effettuato un confronto fra ogni paziente Rett vs un controllo adulto (numericamente grande) e un controllo pediatrico (numericamente piccolo) per individuare loci genici con CpG epimutate (iper- e ipo-metilate).

Elaborazione dati e analisi statistica: l'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando il tramite test non parametrico di Wilcoxon-Mann-Whitney.

RISULTATI

Le pazienti Rett presentavano in 19 casi una forma classica, in 2 una forma variante a linguaggio conservato, in 5 una forma congelata e in un caso una forma frusta.

Le mutazioni Mecp2 sono state classificate in: troncanti precoci (perdita del dominio TRD e/o MBD); troncanti tardive (perdita della regione C-terminale) e missenso.

In Figura 1A e B viene riportato lo score clinico medio (\pm SD) valutato tramite la scala di Kerr per i gruppi di mutazioni analizzate.



Figura 1A

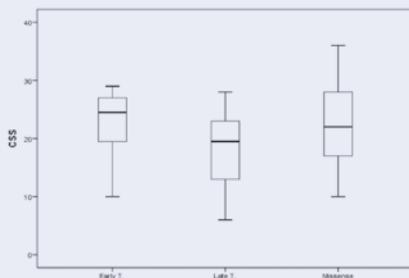


Figura 1B

Si osserva che, come noto, le mutazioni precoci sono associate ad un decorso clinico più severo, rispetto alle tardive ed alle missenso.

La misura dello stress ossidativo ematico è stata eseguita misurando la perossidazione lipidica e l'attività degli enzimi antiossidanti. Il livello di TBARS nel gruppo Rett è risultato essere significativamente superiore ($p < 0.001$) rispetto a quanto misurato nel gruppo di controllo.

Inoltre due isoforme di Metalloioneine (MT1A e MT2A) risultano significativamente più espresse nel gruppo Rett rispetto al gruppo di controllo.

Correlazioni significative sono anche emerse fra alcuni parametri clinici misurati con le scale Kerr e CSS e il livello di MT1A, TBARS e Catalasi.

Per quanto riguarda la correlazione fra lo stress ossidativo e il

profilo di metilazione genica, non è stato evidenziato nessun locus genico con epimutazioni significative correlabile con la sindrome di Rett e lo stress ossidativo.

CONCLUSIONI

Nel nostro studio le bambine RTT presentano una condizione di stress ossidativo (quantificato in termini di incremento della perossidazione lipidica negli eritrociti) superiore rispetto alle bambine di controllo. Inoltre le bambine RTT hanno livelli di espressione di MT1A e MT-2A significativamente superiori ai controlli. Viene quindi confermato che le metalloioneine

e MT-1A in particolare, rappresentano un marker di stress ossidativo nella sindrome di Rett, rilevabile a livello ematico. Non è stata invece evidenziata nessuna correlazione fra il profilo di metilazione e lo stress ossidativo.

Inoltre sono state identificate correlazioni specifiche fra alcuni parametri clinici misurati con le scale Kerr e CSS e il livello di stress ossidativo. Questo potrebbe consentire un utilizzo più mirato di approcci terapeutici basati sulla modulazione dello stress ossidativo e aprire la strada a studi di efficacia che tengano in considerazione i parametri clinici più coinvolti. ■

Bibliografia:

- Battisti C, Formichi P, Tripodi SA, Meloni I, Mangiacchi P, Zappella M, Federico A. Lymphoblastoid cell lines of Rett syndrome patients exposed to oxidative-stress-induced apoptosis. *Brain Dev.* 2004 Sep;26(6):384-8.
- Bebbington A, Anderson A, Ravine D, Fyfe S, Pineda M, de Klerk N, Ben-Zeev B, Yatawara N, Percy A, Kaufmann WE, Leonard H. Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set. *Neurology.* 2008 Mar 11;70(11):868-75.
- Chomczynski, P. and Sacchi, N. (1987). Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical Biochemistry.* 162,156-159.
- Coyle, P., Philcox, J.C., Carey, L.C., Rofe, A.M. (2002). Metallothionein: the multipurpose protein. *Cellular Molecular Life Science.* 59,627-637.
- De Felice C, Ciccoli L, Leoncini S, Signorini C, Rossi M, Vannuccini L, Guazzi G, Latini G, Comporti M, Valacchi G, Hayek J. Systemic oxidative stress in classic Rett syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2009 Aug 15;47(4):440-8.
- De Felice C, Signorini C, Durand T, Oger C, Guy A, Bultel-Poncé V, Galano JM, Ciccoli L, Leoncini S, D'Esposito M, Filosa S, Pecorelli A, Valacchi G, Hayek J. F2-dihomo-isoprostanes as potential early biomarkers of lipid oxidative damage in Rett syndrome. *J Lipid Res.* 2011 Dec;52(12):2287-97.
- De Felice C, Signorini C, Leoncini S, Pecorelli A, Durand T, Valacchi G, Ciccoli L, Hayek J. The role of oxidative stress in Rett syndrome: an overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1259:121-35.
- Giunti D., B. Parodi, C. Usai, L. Vergani, S. Casazza, S. Bruzzone, G. Mancardi, A.Uccelli "Mesenchymal Stem Cells Shape Microglia Effector Functions Through the Release of CX3CL1" *Stem Cells Sep*;30(9), pp. 2044-53, 2012
- Iguchi H, Kojo S, Ikeda M. *Lipid peroxidation and disintegration of the cell membrane.* *J Appl Toxicol* 1993 13, 269.
- James, S.J., Cutler, P., Melnyk, S., et al. (2004). Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *American Journal of Clinical Nutrition.* 80,1611-1617.
- Lanza, C., Morando, S., Voci, A., et al. (2009). Neuroprotective mesenchymal stem cells are endowed with a potent antioxidant effect in vivo. *Journal Neurochemistry.* 110,1674-1684.
- Neul JL, Fang P, Barrish J, Lane J, Caeg EB, Smith EO, Zoghbi H, Percy A, Glaze DG. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology.* 2008 Apr 15;70(16):1313-21.
- Penkowa, M., Sorensen, B.L., Nielsen, S.L., Hansen, P.B. (2009). Metallothionein as a useful marker in Hodgkin lymphoma subclassification. *Leukemia and Lymphoma.* 50,200-210.
- Russo S, Marchi M, Cogliati F, Bonati MT, Pintaudi M, Veneselli E, Saletti V, Balestrini M, Ben-Zeev B, Larizza L. Novel mutations in the CDKL5 gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics.* 2009 Jul;10(3):241-50.
- Scala E, Longo I, Ottimo F, Speciale C, Sampieri K, Katzaki E, Artuso R, Mencarelli MA, D'Ambrogio T, Vonella G, Zappella M, Hayek G, Battaglia A, Mari F, Renieri A, Ariani F. MECP2 deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Dec 1;143A(23):2775-84
- Sierra C, Vilaseca MA, Brandi N, Artuch R, Mira A, Nieto M, Pineda M. Oxidative stress in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001 Dec;23 Suppl 1:S236-9.
- A. Uccelli, M. Milanese, MC. Principato, S. Morando, Bonifacino T., L. Vergani, D. Giunti, A. Voci, E. Carminati, F. Giribaldi, C. Caponnetto and GB Bonanno "Intravenous Mesenchymal Stem Cells Improve Survival and Motor Function in Experimental Amyotrophic Lateral Sclerosis" *Molecular Medicine,* Jul 18;18, pp.794-80 2012
- Uchida, Y., Takio, K., Titani, K., Ihara, Y., Tomonaga, M. (1991). The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron.* 7,337-347.
- Vergani L, Grattarola M, Borghi C, Dondero F, Viarengo A. Fish and molluscan metallothioneins. *FEBS J.* 2005 Dec;272(23):6014-2
- Vergani L., Lanza C., Borghi C., Scarabelli L., Panfoli I., Burlando B., Viarengo A., Gallo G. "Effects of growth hormone and cadmium on the transcription regulation of two metallothionein isoforms" *Molecular and Cellular Endocrinology* 2007 Jan, 15;263(1-2), 29-37
- Vergani L. "Metallothioneins in aquatic organisms: fish, crustaceans, molluscs and echinoderms" in *Metal ions in life sciences Vol 5* (eds A. Sigel, H. Sigel, and R.K.O. Sigel), Royal Society of Chemistry Publishing, Cambridge, UK, ISSN 1559-0836, 199-233 2009
- Vergani L., Lanza C, Rivaro P, Abelmoschi M, Gentì S, Veneselli E, Minniti G, Grasselli E, Canesi L, Voci A "Metals, metallothioneins and oxidative stress in blood of autistic children" *Research in Autism Spectrum Disorders* 2011

Il Trust “Confidare per affidare”

Patrizia Cervesi, avvocato Foro Rimini



L'amore che ci lega ai nostri figli ci coinvolge così profondamente da farci desiderare di poterli accudire, curare e tutelare

per sempre e sebbene ciò non ci sia concesso dalla natura umana potremmo tentare, perlomeno, di utilizzare tutti quegli strumenti che ci permettono di farlo.

Mi rendo conto che è un argomento difficile da affrontare e da accettare, ma occorre essere forti, realisti ed a volte estremamente pratici e pragmatici per far sì che i nostri “*desideria*” sulla tutela dei nostri figli si realizzino e sia loro garantito un futuro sereno.

Senza la speranza è impossibile trovare l'insperato. (Eraclito)

Un'ipotesi di strumento a nostra disposizione è il **TRUST**, un istituto duttile, non economicamente troppo dispendioso e fortemente adeguato allo scopo per poter così “*confidare per affidare*”.

LA LEGISLAZIONE ITALIANA

La legge n. 6/2004 ha modificato radicalmente le norme esistenti in materia di protezione delle persone prive, in tutto o in parte, di autonomia.

Il quadro legislativo nazionale, europeo ed internazionale è oggi interessato alla tutela delle persone che compongono la famiglia, dei singoli individui.

È ben vero che l'art. 408 C.C. prevede la possibilità di applicazione di un amministratore di sostegno per i soggetti deboli ma, non si può non rilevare, come ciò non sia adeguatamente tutelante in quanto manca totalmente la disciplina dei beni nell'ambito della sua durata e, soprattutto, la possibilità di

impartire direttive per la cura, assistenza e gestione quotidiana del soggetto da tutelare.

Accanto a ciò non dimentichiamo:

- Legge n. 482/1968 Permessi;
- Legge n. 18/1980 Indennità di accompagnamento;
- Legge n. 13/1989 Superamento/eliminazione barriere;
- Legge n. 4/1992 Assistenza;
- Legge quadro n. 328/2000 Servizi Sociali;
- D. Lgs. n. 151/2001.

A mio parere si tratta di tutele meritorie che la nostra legislazione ha fornito ma che risultano a volte insufficienti.

Ed è in questo quadro normativo che il Trust, con la sua finalità specifica e dettagliata, ci permette di completare la tutela dei soggetti con quelle modalità che solo i familiari e le persone di fiducia sono in grado di predisporre e portare a compimento nel rispetto della riservatezza e del controllo diretto.

- Convenzione de L'Aja dell'1 luglio 1985.
- Legge 16 ottobre 1989 n. 364 in vigore dall'1 gennaio 1992.

STRUTTURA DEL TRUST

Il Trust è una figura giuridica del diritto anglosassone che consente, molto semplicisticamente, di isolare parte di beni (denaro – immobili – mobili – azioni – ecc.) trasferendoli ad un altro soggetto in un patrimonio distinto con uno **scopo** determinato.

In Italia manca una legge che disciplini questo istituto ma l'art. 2 della Convenzione sulla legge applicabile ai Trust e sul loro riconoscimento, adottata a l'Aja nel 1985 e ratificata dall'Italia con la Legge 6 ottobre 1989 n. 364, contiene la nozione dell'istituto: “**Per Trust si intendono i rapporti giuridici istituiti da una persona, il Disponente – con atto tra vivi o mortis**

causa – qualora dei beni siano stati posti sotto il controllo di un Trustee nell'interesse di un Beneficiario o per un fine specifico”.

Molto semplicisticamente possiamo quindi individuare nella struttura del trust i seguenti soggetti:

- **II DISPONENTE** del Trust – **Settlor** – spesso un familiare, genitore o altro congiunto, che delinea il programma e trasferisce le proprie posizioni giuridiche (beni e diritti) al Trustee.

- **II TRUSTEE** persona/e fisica o giuridica (società) che riceve i beni per amministrarli, gestirli e destinarli al soddisfacimento del soggetto o dei soggetti, nel nostro caso soggetto debole.

Tale funzione può essere assunta anche da più soggetti aventi ciascuno caratteristiche specifiche per garantire dal punto di vista qualitativo le prestazioni da effettuarsi per il soggetto o quelle prettamente tecnico/amministrative.

Il Trustee non confonde il suo patrimonio personale con quello del Trust essendo il patrimonio del Trust “segregato”.

Il Trustee può identificarsi anche nella persona del Disponente (Trust auto-dichiarato) con previsione di successivi soggetti.

- **II BENEFICIARIO** delle utilità – reddito – servizi: chiaramente sarà il soggetto debole, che può essere affiancato da altri soggetti, per tutta la durata della sua vita.

- **II BENEFICIARIO FINALE/I** del fondo in Trust: raramente il destinatario finale della proprietà dei beni sarà il soggetto debole. Pertanto il Beneficiario/i finali potranno essere gli stessi familiari disponenti, i loro eredi o in mancanza associazioni o terze persone.

- **II GUARDIANO – Protector** – è il ruolo che ben può essere assunto dal familiare disponente e successivamente da un soggetto (anche un professionista) di fiducia, o società o, ancora, associazione.

Al Guardiano possono essere attribuiti oltre ai compiti di consulenza, rilascio pareri, controllo operato del Trustee e sua sostituzione, anche compiti specifici per la gestione quotidiana del soggetto, vale a dire compiti di cura del soggetto debole.

Tali funzioni dovranno chiaramente essere evidenziate nell'atto: es. *“si renda conto dello stato del soggetto assistito, dell'assistenza che gli viene prestata ...”, “sorveglianza sull'esatto adempimento delle obbligazioni del Trustee e nel contempo individua con precisione i bisogni, morali e materiali, in modo che al medesimo Beneficiario sia garantito il mantenimento secondo l'attuale tenore di vita, il diritto alla abitazione nella casa familiare, la cura, l'assistenza di persone qualificate idonee a consentirgli il mantenimento delle attuali abitudini di vita, ...”*

Il Guardiano vigila sul Trustee e risponde nei confronti del Beneficiario.

LA COSTITUZIONE DEL PATRIMONIO

Per costituzione del patrimonio del Trust si intende l'atto con cui il Disponente trasferisce beni al Trust (la proprietà, la nuda proprietà, ecc.).

Il trasferimento può avvenire:

- contestualmente all'istituzione del Trust;
- successivamente all'istituzione tramite atti di dotazione cadenzati nel tempo;
- con successione.

PATRIMONIO DEL TRUST – Trust Fund

I beni del Trust sono inaggregabili dai creditori personali di tutti i soggetti e quindi anche del Trustee e del *Settlor*.

Da ciò deriva che i beni del Trust sono attingibili solo dai “creditori del Trust” cioè quelli nei cui confronti il Trustee abbia assunto obbligazioni proprio nell'intento di gestire i beni del Trust stesso.

Possiamo dire che i beni del Trust siano “marchiati” da un vincolo di destinazione e scopo e pertanto indenni per cause estranee rispetto agli scopi.

Questa deroga al principio della responsabilità patrimoniale (art. 2740 C.C.) implica che il Trust sia conoscibile da parte dei creditori e quindi dovrà applicarsi la disciplina pubblicitaria delle trascrizioni.

L'INIZIO DEL TRUST E LA SUA EFFICACIA

Il Trust può essere stipulato con atto pubblico tra vivi o istituito attraverso il proprio testamento (art. 2 Convenzione de L'Aja).

Nel caso di Trust *inter vivos* è possibile prevedere l'attivazione dello stesso con la successione (cd. Trust dormiente).

In questo caso il Disponente istituisce il Trust completo in ogni suo contenuto quindi soggetti, scopi e finalità, senza trasferire alcun bene in quanto il fondo verrà costituito al momento della morte del disponente che nominerà il Trust come proprio erede.

Il Trust, attesa la sua “malleabilità” può essere proficuamente adoperato all'interno della famiglia sia dal punto di vista di Trust solutori in una famiglia in crisi, sia di garanzia degli obblighi di mantenimento ed abitative, sia di tutela e protettivo dei minori di età e dei soggetti in situazioni di debolezza.

Sostanzialmente attraverso l'istituzione del Trust si destinano un complesso di beni e/o diritti ed i relativi redditi al soddisfacimento dei bisogni della famiglia o dei soggetti specifici assicurando loro piena tutela.

La flessibilità del Trust, inoltre, permette di tutelare interessi non rigidamente patrimoniali bensì di carattere personale quali:

- assistenza infermieristica,
- assistenza scolastica,



- assistenza psicologica,
- salvaguardia abitudini di vita e delle necessità.

Insomma una protezione che va ben al di là del patrimonio e degli interessi economici del soggetto “debole” comprendendo la sua persona in senso totale e globale, comprendendo anche la dimensione di cura in senso stretto ma anche affettiva ed emotiva, sociale e culturale.

È evidente, ma non può certo essere sottaciuto, che il Trust debba avere sempre una causa lecita e che sia funzionale a realizzare e preservare la raggiungibilità dello scopo.

Da qui la necessità di ricomprendere nel Trust i benefici – tutti – destinati ai soggetti assistiti e predisporre la durata del Trust stesso sulla vita dei soggetti interessati.

Tentiamo insieme di schematizzare un Trust idoneo alle nostre esigenze.

RIASSUMENDO

- In primo luogo i genitori e/o altri soggetti dovranno indicare le FINALITÀ/lo SCOPO del Trust, scandirne i tempi ed i modi di realizzazione, individuare i soggetti coinvolti attribuendo i ruoli, indicare i beni da conferire.
- ATTO ISTITUTIVO
 - Individuato il Disponente e/o i Disponenti.
 - Individuato il soggetto da assistere e/o i soggetti.
 - Individuato il fondo in Trust, vale a dire i beni che si intendono vincolare.

- Individuato il Trustee cioè la persona di fiducia che impiegherà il fondo con le modalità indicate.
- Individuato il Guardiano che controllerà ed al quale si potranno dare compiti.

Nell'Atto istitutivo è possibile descrivere le attività di cura ed assistenza della/e persona/e che dovranno essere assicurate dal Trustee ed in particolar modo:

- quantum e modus corrispondenza degli emolumenti,
- modalità reimpiego utili,
- modalità cura,
- modalità assistenza.

QUESTIONI PARTICOLARI

LETTERA DI DESIDERI

Il Disponente può attraverso questo tipo di atto consegnare al Trustee delle vere e proprie linee guida onde garantire ed assicurare la continuità di vita in tutte quelle sfaccettature che solo un genitore può conoscere. Il Trustee si assumerà l'obbligazione giuridica fiduciaria di realizzarle.

Tale lettera di desideri può essere sviluppata descrivendo anche in maniera dettagliata la giornata del Beneficiario, le sue abitudini, i suoi cibi preferiti, le attività svolte, gli abiti che indossa, insomma ogni piccola o grande abitudine per far sì che tutto venga rispettato e che le abitudini ed il tenore di vita vengano garantiti.

LA POSIZIONE DEI LEGITTIMARI

Come già accennato il Trust è ammesso per Testamento e non può essere lesivo delle disposizioni testamentarie.

È evidente che se il Trust potrebbe resistere per motivi etici e morali (spesso i legittimari sono indicati come Beneficiari finali) potrebbe comunque resistere anche per ragioni di diritto per i seguenti motivi:

- 1) le norme in materia di legittima non sono norme imperative inderogabili;
- 2) i legittimari avranno la possibilità di agire con l'azione di ridu-

zione ma potranno anche non farlo;

3) indicare i legittimari quali Beneficiari del patrimonio eventualmente residuo comporterebbe che:

- a. la lesione della legittima sarebbe temporanea;
- b. i legittimari (es. fratelli) vedrebbero la quota riservata a loro solo ridotta in anticipo in quanto sarebbe loro richiesta per legge (art. 315 e 433 C.C.) la cura, l'assistenza ed il mantenimento del loro congiunto.

[Le quote di eredità riservate sono le seguenti: 1/3 solo ascendenti; 3/4 ascendenti e coniuge; 1/2 un solo figlio; 2/3 più figli; 1/2 solo coniuge; 2/3 coniuge ed un figlio; 3/4 coniuge e più figli].

AUTORIZZAZIONE GIUDIZIALE

Nell'Atto istitutivo del Trust costituito a beneficio di un soggetto debole può essere inserita validamente una clausola che esoneri il Trustee dalla richiesta di autorizzazioni giudiziali previste per il compimento di atti di straordinaria amministrazione.

IMPOSIZIONI FISCALI

Occorre specificare che il Trust non può e non deve essere interpretato come istituto idoneo ad evadere imposizioni fiscali di alcun genere.

Sebbene sia materia dedicata ai dottori commercialisti possiamo accennare che:

- La costituzione dei beni nel Trust è soggetta all'applicazione dell'imposta sulle successioni e donazioni, conseguentemente con riferimento alle aliquote d'imposta relative al rapporto di parentela tra Disponente e Beneficiario.
- I trasferimenti di beni immobili e diritti reali saranno soggetti altresì alle imposte ipotecarie e catastali.
- Saranno applicabili le agevolazioni e le esenzioni se previste.
- In ogni caso è opportuno valutare caso per caso e chiedere consiglio al Notaio anche per un'eventuale tassazione con imposte fisse.
- Da valutarsi, anche, la tassazione del Beneficiario dei redditi o diritti costituiti nel Trust. ■



Il Grand Hotel Trento, sede del convegno

I Centri AIRett per l'eccellenza e le specializzazioni delle prestazioni cliniche

Edvige Veneselli

U.O e Cattedra Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Scienze Materno-Infantili, Istituto G. Gaslini, Università di Genova

Il Consiglio Direttivo di AIRett ha avviato il **Progetto gestionale "Identificazione e promozione di centri di eccellenza nel trattamento di problematiche specifiche neurologiche e non nella Sindrome di Rett"**. In tale ambito ha identificato 5 Centri di eccellenza per la presa in carico della Sindrome di Rett, costituiti, in ordine di sede geografica a partire dal più settentrionale, da:

- **Ospedale San Paolo, Milano** – Centro Regionale per l'Epilessia, Direttore Prof.ssa Maria Paola Canevini, Referente Dr.ssa Aglaia Vignoli;
- **Istituto Giannina Gaslini, Genova** – UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Prof.ssa Edvige Veneselli;
- **Policlinico Le Scotte, Siena** - UO di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Dr. Joussef Hayek;
- **Ospedale Bambino Gesù, Roma** - UO di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Dr. Federico Vigevano, Referente Dr.ssa Raffaella Cusmai;
- **Policlinico Universitario, Messina** - UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Prof. Gaetano Tortorella, Referente Dr.ssa Gabriella Di Rosa.

A tali Centri il C.D. ha richiesto di operare in **Team multidisciplinare** con il coinvolgimento di diversi **specialisti** per attuare un'assistenza a carattere avanzato e con un **referente** e/o **team di riferimento** e di impegnarsi all'effettuazione di una formazione interattiva e all'avvio di una collaborazione



programmatica sui casi. A questo scopo ho elaborato una **scheda per ogni Centro**, che possa ben strutturare il team di esperti a disposizione sulle principali problematiche che affliggono le nostre bambine, neuropsichiatriche ed epilettologiche, gastroenterologiche e nutrizionali, respiratorie e cardiologiche, ortopediche, endocrinologiche e ginecologiche.

Il Progetto gestionale, già presentato nel precedente numero di Vivirett, prevede in sintesi, un **primo Modulo** che ha per principale obiettivo in ogni sede, già definita per la competenza neurologica-neuropsichiatrica, la **"promozione" di uno o più ambiti specialistici** per la presa in carico di una peculiare problematica non neurologica, con identificazione del referente, e la collaborazione interattiva in questo contesto.

Un **operatore parasanitario** si porrà in contatto con i centri, con il ruolo di **"facilitatore"** del percorso assistenziale e del rapporto famiglia-

ospedale, e sarà a disposizione delle famiglie per fornire informazioni su bisogni assistenziali complessi.

Si potrà quindi costituire così una **rete di consulenza tra i centri** per la crescita delle conoscenze, attraverso il confronto, finalizzata a fornire risposte assistenziali avanzate e sempre più idonee.

Per l'attuazione del progetto, l'Associazione intende finanziare **una borsa di studio ad ogni centro** per professionista che si occupi di gestione ed organizzazione della presa in carico dei soggetti che accedono al servizio e per il lavoro di rete locale e nazionale.

Nel **secondo Modulo** il target è assai complesso e prevede la promozione di una **Rete nazionale con altre strutture impegnate per la Sindrome di Rett e con quelle locali**, per pervenire alla stesura di un elenco delle sedi di riferimento per ogni Regione ed alla promozione della continuità assistenziale tra tali strutture. Date le esigenze delle famiglie, si intende inoltre darci il difficile compito di **sviluppare la continuità assistenziale anche ri-**



Edvige Veneselli con Michele Zappella

spetto all'età, oltre i 18 anni, con ulteriori strutture di riferimento, oltre al D.A.M.A. dell'Ospedale San Paolo di Milano.

Allo scopo di **uniformare il livello di assistenza in ambito nazionale** e di allinearli agli standard più elevati, ai 5 Centri viene inoltre richiesto di **elaborare il Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) per la Sindrome di Rett** a partire dal documento base della Regione Lombardia, curato da A. Vignoli e M. P. Canevini (ritrovabile nei siti del Centro Malattie Rare dell'Istituto Mario Negri e della Regione Lombardia). Per questo obiettivo si prevede di rivalutare i contributi degli esperti italiani riportati nel libretto "Sindrome di Rett: dalla diagnosi alla presa in carico" a cura di E. Veneselli e M. Pintaudi, edito da Al-



rett, e di effettuare un'attenta analisi dei dati di letteratura sulle

Linee Guida

per la gestione delle differenti problematiche presentate dalle bambine con RTT. Occorrerà poi un confronto tra esperti italiani per pervenire ad un consensus sulle procedure da attivare e sulla loro tempistica di realizzazione.

Accanto alle problematiche sanitarie, si intende anche: **sviluppare l'ambito riabilitativo**, con programmi riabilitativi motorio, psicomotorio, comunicativo, affettivo-relazionale; identificare le sedi in cui sono possibili **terapie particolari**, come ad esempio la Tossina botulinica, ovvero **cicli di interventi semintensivi-intensivi**, o ancora la **prescrizione di sussidi ed ausili**, per una corretta informazione delle famiglie in questi settori e per il loro orientamento.

In una prospettiva di ampio respiro, sarà utile avere contributi informativi e consulenze su **aspet-**

ti sociali ed avviare **iniziative di supporto alle famiglie**, anche con maggiore attenzione ai fratelli.

Nella prospettiva del lavoro che ci attende, **nella nostra sede** stiamo da tempo sviluppando un programma strategico aziendale a favore delle Disabilità Complesse, il **"Progetto interdipartimentale di miglioramento dell'assistenza di pazienti affetti da disabilità complesse/multihandicap"**. Con esso, come UO di Neuropsichiatria Infantile, abbiamo vinto il 1° Premio Qualità 2012 dell'Istituto G. Gaslini, con Commissione ministeriale.

Per la Sindrome di Rett, che ne fa parte e per noi ne costituisce il prototipo, abbiamo elaborato un **programma di presa in carico globale**, che propongo come spunto per il lavoro dei nostri Centri.

Esso è articolato in differenti prospettive:

- 1) per prevenzione di disturbi che possono insorgere,
- 2) su indicazioni cliniche, in risposta a problemi specifici,
- 3) in ottica di riabilitazione,
- 4) per ricerca in corso nel centro.

Tra le cure preventive generiche, come per tutti i bambini consigliamo soprattutto di effettuare una **valutazione odontoiatrica periodica** ed una **valutazione di vista e udito** nei primi anni di vita, mentre **per le cure preventive specifiche** riteniamo prioritarie il **bilancio nutrizionale**, l'attenzione agli **aspetti gastrointestinali, ortopedici e cardiologici**.

Per la gestione delle problematiche cliniche, riportiamo alcune indicazioni, che si pongono in continuità con le cure preventive e che pertanto riportiamo congiuntamente.

Rispetto alle **cure odontoiatriche**, accanto alla valutazione odontoiatrica periodica già riportata, occorre agire con costanza **sull'igiene dentaria** e considerare con lo specialista curante l'opportunità di una **profilassi con Fluoro**. È

necessario sottoporre le bambine a terapie con **odontoiatri con esperienza di assistenza a soggetti disabili** o ricorrere a Centri specifici, affinché tutte le cure siano praticate vicino a casa, con le modalità e con i tempi che le nostre bimbe richiedono per ottenerne la dovuta collaborazione. Qualora comunque in alcune condizioni particolarmente difficili si rendesse necessario un intervento di **"bonifica" di carie multiple in sedazione**, abbiamo organizzato presso il nostro Istituto, dopo la visita odontoiatrica del dr. Roberto Servetto per valutare l'effettiva indicazione, la possibilità di un breve ricovero: nel 1° giorno con le visite preliminari, inclusa l'anestesiologica, nel 2° l'intervento in sedazione, nel 3° la visita di controllo e la dimissione. Per chi fosse interessato a ciò, ne può fare richiesta via mail a neuropsichiatria@ospedale-gaslini.ge.it.

In caso di **deficit di crescita**, alquanto frequente, occorre un lavoro con il Pediatra curante che inizi con una dieta arricchita e che può comportare poi il supporto di integratori, sino a procedere all'esclusione di un malassorbimento intestinale e ad una consulenza del Nutrizionista per una dieta mirata. In alcuni casi può essere bene escludere un Deficit di GH (ormone della crescita), del tutto raro, ma da noi osservato anche in bambine Rett. Qualora il BMI (Indice di massa corporea, derivato dal rapporto tra peso corporeo e altezza) scenda progressivamente sotto il 5%, si può intervenire con la nutrizione parenterale per un certo periodo e, se necessario, alla Gastrostomia Endoscopica Percutanea o PEG.

Nelle persone con Sindrome di Rett è bene anche effettuare una valutazione per una possibile **Osteopenia** (che precede la vera e propria Osteoporosi, più rara) specie se non sono deambulanti, hanno basso peso e maggiore età. Si procede quindi al bilancio del Calcio, allo studio radiologico, alla

DEXA (densitometria assiale a raggi X), per poi intervenire con una dieta arricchita con Calcio, una particolare attenzione ad aumentare l'attività motoria, supporto di Vitamina D o terapia con Bifosfonati.

Per i **Disturbi gastroenterologici**, le recenti Linee Guida internazionali sottolineano la rilevanza di una presa in carico integrata dei problemi che frequentemente si associano nelle nostre assistite e che si influenzano negativamente tra loro. Ne abbiamo già trattato nel precedente numero di Vivirett. Ricordiamo unicamente in sintesi i suggerimenti principali.

Per la **Stipsi** occorre innanzitutto aumentare l'apporto idrico e l'attività motoria, evitare i cibi fermentanti, somministrare polietenglicoli, effettuare clisteri evacuativi. In caso di **Meteorismo** sono utili il simeticone ed il magnesio solfato. In caso di **Disfagia** è fondamentale il corretto posizionamento ai pasti, accanto all'uso di cibi tritati, fluidi addensanti e dispositivi di supporto. Per il **Reflusso gastroesofageo (RGE)**, l'alimentazione migliore è a base di pasti piccoli e frequenti, decisamente contenuti alla sera, con pochi cibi grassi o acidi, che sono a lenta digestione; è bene tenere una posizione sollevata dopo il pasto e alla notte ed evitare l'eccessivo aumento di peso. Qualora ciò non sia sufficiente, si possono somministrare gli Inibitori di pompa protonica o gli H2-antagonisti, nei casi resistenti, intervenire chirurgicamente con la Funduplicatio secondo Nissen in laparoscopia (cioè con tre piccoli forellini anziché il taglio chirurgico, con ovvi benefici per il soggetto).

Nell'area cardiologica, alla diagnosi e almeno dopo i 5 anni è consigliabile eseguire un EKG annuale/ogni 2 anni ed evitare i farmaci a rischio di Torsione di Punta. Nella nostra esperienza le nostre assistite **esprimono sovente il loro disagio o un dolore fisico** con un esordio improvviso o insi-

dioso di **problemi comportamentali**, sia minori come i disturbi del sonno e dell'appetito, l'eccessivo pianto, la debolezza, l'irritabilità, una minor partecipazione ambientale, la comparsa di iperattività, sia maggiori quali l'accentuazione delle stereotipie, una maggiore apatia, una particolare tristezza. È quindi fondamentale capire ciò che le disturba ed in prima istanza escludere l'esistenza di disturbi medici, ricercando la possibilità di allergie, sinusiti, otiti, RGE, crisi, fratture ed altro ancora. Qualora non si evidenzino eziologie suscettibili di specifici trattamenti, si interviene con strumenti comportamentali, una maggiore attenzione ad aumentare la comunicazione, musicoterapia, proposte di tecnologie computerizzate, video, ausili, guantini.

Ma i 5 Centri hanno un ulteriore importante obiettivo da perseguire prossimamente, del tutto innovativo, un **Progetto per una maggiore sicurezza della salute** delle pazienti Rett, specie in caso di **urgenze mediche**, proposto dalla Presidente e dal Consiglio Direttivo, la verifica dell'utilizzo di un **braccialetto con "chiavetta"**. Tale strumento conterrà i **dati clinici dell'assistito** adeguatamente protetti, espressi con una relazione



clinica aggiornata e gli esami più significativi, unitamente ai **consigli dello specialista** curante e ad **informative sulla Sindrome di Rett**. Sarà **attivabile via web** con un sistema specifico, che permetterà l'identificazione dell'Utente e l'accesso ai suoi dati medici sul luogo dell'emergenza, senza necessità di connessione alla Rete.

La chiamata di emergenza ad un numero preimpostato potrà essere effettuata con uno smartphone

dotato di tecnologia NCF ad un servizio di emergenza. Il Medico dell'emergenza potrà accedere così ai dati contenuti nella chiavetta ed agire ben conoscendo le condizioni cliniche della paziente, la sua storia precedente, gli accertamenti eseguiti ed i loro referti. Il genitore non dovrà riferire nuovamente ad un ulteriore professionista tutte le problematiche della figlia, né portare con sé le documentazioni cliniche. Il Medico dell'emergenza potrà anche sapere chi è lo specialista del Centro di riferimento e dove opera, fruire delle sue segnalazioni e dei suoi suggerimenti, oltre che delle principali informazioni sulla Sindrome di Rett. Ciò gli permetterà di orientarsi nella specifica condizione con "cognizione di causa".

I **dati, protetti** secondo le normative italiane della **Privacy**, saranno custoditi in un **database centralizzato in AIRett** e saranno fruibili dall'Associazione e dai medici autorizzati dei 5 Centri.

Il sistema sarà attivato da parte di AIRett nel prossimo autunno e prevederà un **Progetto pilota su numero delimitato di casi**, con predisposizione dei dati sanitari da parte dei 5 Centri, che dovranno predisporre il materiale da inserire nella "chiavetta" e seguire la fase pilota, per ottimizzare la funzionalità del sistema, verificarne l'utilità e collaborare con il Consiglio Direttivo per il bilancio definitivo del Progetto pilota stesso.

I risultati attesi concerneranno un numero limitato di eventi, rivolti alle condizioni di emergenza, ma si presentano come assai promettenti rispetto all'utilità per l'assistita e per la sua famiglia. L'uso maggiore delle nuove tecnologie va perseguito continuativamente, anche con un aggiornamento impegnativo, per un pronto adeguamento pratico ed una soddisfacente fruizione delle opzioni fornite.

Quindi... buon lavoro ai Centri AIRett! ■

Valutazione e trattamento della disfagia

Paola Castellini - Dirigente Medico U.O.S. Dip. di Foniatria, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST Istituto Nazionale per la ricerca sul cancro, Genova

Il foniatra è il laureato in medicina e chirurgia che si occupa dei problemi della fisiologia e della patologia della comunicazione umana o più comunemente della voce, della parola, del linguaggio, dell'udito, della comunicazione non verbale, della deglutizione e degli apprendimenti (Unione Foniatri Europei, 1992).

Nella Sindrome di Rett il foniatra può intervenire nell'ambito del linguaggio, della comunicazione non verbale e nei disturbi di deglutizione.

La disfagia è qualsiasi disagio nel deglutire (aspetto soggettivo del paziente) o qualsiasi disfunzione deglutitoria obiettivamente rilevabile direttamente o indirettamente per le sue conseguenze.

La disfagia non è quindi una malattia, ma è un sintomo o un segno clinico a seconda che sia avvertita dal paziente o dal clinico.

Le conseguenze più frequenti della disfagia sono malnutrizione, disidratazione, polmoniti da *ab ingestis* attraverso l'aspirazione, ossia il passaggio nelle vie respiratorie di liquido e cibo.

Molte sono le cause di disfagia: nel bambino ricordiamo cause strutturali, neurologiche, comportamentali, disturbi cardio-circolatori e metabolici.

Dati di letteratura riportano che l'80% delle bambine con la RTT possono presentare un disturbo di deglutizione.

Più precisamente possiamo evidenziare: disfunzioni orofaringee e gastroesofagee.

Tra le disfunzioni orofaringee possiamo ricordare: inadeguata chiusura delle labbra, compromissione della masticazione, scarsa motilità linguale e debolezza nella

retropulsione linguale, riduzione dei tempi di transito orale e faringeo e della *clearance*.

In alcuni casi è possibile osservare penetrazione (liquidi e solidi tra le corde vocali o subito sotto con rimozione degli stessi con un colpo di tosse) nel corso della deglutizione.

In altri casi è possibile osservare aspirazione ossia il passaggio di ingesti nelle vie respiratorie.

Altri fattori che possono influenzare la disfunzione orofaringea sono le alterazioni posturali a livello del rachide cervicale e dorsale alto, una rigidità muscolare del cigolo scapolare (identificabile nel caratteristico sollevamento delle spalle), iperestensione del collo accompagnata spesso da spinta linguale, alterato *gag reflex*, incapacità a tossire ed ipersensibilità peri/intraorale.

L'approccio diagnostico alla disfagia è caratterizzato dalla raccolta dati e anamnesi generale e specifica, dalla valutazione diretta, non strumentale, delle strutture oro-faringo-laringee coinvolte nella deglutizione, dalla valutazione strumentale (con videorinofaringo-laringoscopia a fibre ottiche flessibili e videofluorografia digitale se necessaria).

Gli obiettivi della valutazione clinico-strumentale da parte del foniatra sono: identificare la natura e l'entità del disturbo, scegliere la modalità alimentare più sicura, la posizione in cui il paziente deve alimentarsi ma anche come deve essere alimentato, modalità di igiene riguardanti la bocca, denti e protesi, come assumere l'eventuale terapia farmacologica, adozioni di eventuali ausili, fornire indicazioni terapeutiche e riabilitative, modificare le indicazioni sulla



base dell'evoluzione del quadro clinico attraverso *follow-up* per la verifica del raggiungimento degli obiettivi riabilitativi.

L'iter terapeutico e il successivo intervento è mirato, quindi, ove possibile, ad un'alimentazione per bocca adeguata quali/quantitativamente, sicura ed efficace il più a lungo possibile.

L'intervento riabilitativo, abilitativo, educativo, a seconda dei casi, è effettuato dal logopedista che attuerà, a seconda dei casi, sia un trattamento diretto (tecniche riabilitative) atto a sviluppare la coordinazione dei movimenti orali ai fini alimentari e non, per permettere alle bambine di avere adeguate esperienze sensoriali, sia un trattamento indiretto (tecniche di gestione), attraverso le varie tipologie di alimenti, posture del capo, prese facilitanti, l'utilizzo di ausili per nutrizione o per migliorare la postura del capo, l'igiene orale. Inoltre verrà effettuato anche un counselling in quanto il contesto ambientale-parentale è anch'esso «oggetto di cure» e «soggetto di attività».

In conclusione: poiché la gestione del paziente disfagico è complessa è necessaria una presa in carico foniatrica-logopedica precoce ed inoltre è fondamentale il lavoro di équipe. ■

L'epilessia nelle pazienti con Sindrome di Rett in età adulta

Agliaia Vignoli, Centro Epilessia, AO San Paolo, Dipartimento Scienze della Salute, Università di Milano



L'epilessia è una delle problematiche di maggiore impatto clinico nelle pazienti con Sindrome di Rett. Generalmente viene riportato che nella storia naturale della sindrome, nelle pazienti adulte le crisi epilettiche tendono a diminuire e/o a scomparire.

Recenti studi su ampie casistiche di pazienti con Sindrome di Rett confermano queste ipotesi: uno studio condotto da medici australiani su 685 pazienti dimostra che nelle pazienti di età superiore ai 17 anni solo il 40% ha ancora crisi, il 23% a frequenza settimanale. Per quanto riguarda una possibile correlazione genotipo-fenotipo le mutazioni con maggior rischio di farmacoresistenza sono risultate: p. T158M e Large deletions. I farmaci più utilizzati in questa ampia casistica erano: acido valproico (47%), carbamazepina (39%), lamotrigina (30%), levetiracetam (24%), topiramato (19%) (Bao et al., 2013).

Un altro studio sull'epilessia condotto in Israele su 97 pazienti, ha individuato come criterio prognostico favorevole sul controllo delle crisi, un'età di esordio più tardiva (dopo i 5 anni) (Nisserkon et al., 2010).

I dati dei colleghi americani sulla storia naturale dell'epilessia nella Sindrome di Rett in 360 pazienti confermano che dopo la pubertà la ricorrenza delle crisi tende a diminuire e il 36% delle pazienti è libera da crisi. La mutazione associata a maggior rischio di epilessia è T158M, a minor rischio R255X e

R306C (Glaze et al., 2010).

Anche nella casistica italiana, l'epilessia dopo l'adolescenza tende a essere meglio controllata: il 41% delle pazienti infatti risulta libera da crisi, tra queste nel 7% dei casi è stato possibile sospendere la terapia; in coloro che ancora hanno crisi il 16% ha crisi sporadiche, mentre il 36% crisi farmacoresistenti (Vignoli et al., 2011).

I dati provenienti dalla popolazione Rett dell'Olanda (37 pazienti seguite nel tempo) dimostrano che in età adulta il 54% delle pazienti è libera da crisi, con una stabilizzazione e/o miglioramento dell'epilessia fra 20-30 anni. Inoltre viene segnalato un miglioramento delle funzioni cognitive con l'età (Halbach et al., 2013).

Abbiamo voluto caratterizzare meglio dal punto di vista epilettologico la casistica seguita presso l'Azienda Ospedaliera San Paolo di Milano; dal 2005 ad oggi, sono state seguite 92 pazienti con Sindrome di Rett, di cui 60 bambine

(12 mesi-17 anni) e 32 adulte (19-42 anni).

Delle pazienti adulte, 25 presentano una Sindrome di Rett classica, 4 la variante a linguaggio preservato, 2 la variante con convulsioni precoci, 1 la forma congenita. Tutte hanno eseguito indagine genetica per MECP2 ed in 28 è stata trovata la mutazione (87%).

Per quanto riguarda le caratteristiche strettamente epilettologiche, 28/32 hanno una diagnosi di epilessia, mentre una paziente ha presentato un unico episodio critico in febbre.

L'età di esordio più frequentemente riportata era fra i 2 e i 9 anni, 4 pazienti hanno esordito nei primi 18 mesi di vita, 5 in età adolescenziale, una sola in età adulta (20 anni) (Figura 1).

Le caratteristiche delle crisi all'esordio erano così distribuite: 13 crisi focali, 8 crisi generalizzate tonico-cloniche, 3 assenze atipiche, 2 crisi toniche, 1 crisi miocloniche ed in 1 spasmi (Figura 2).

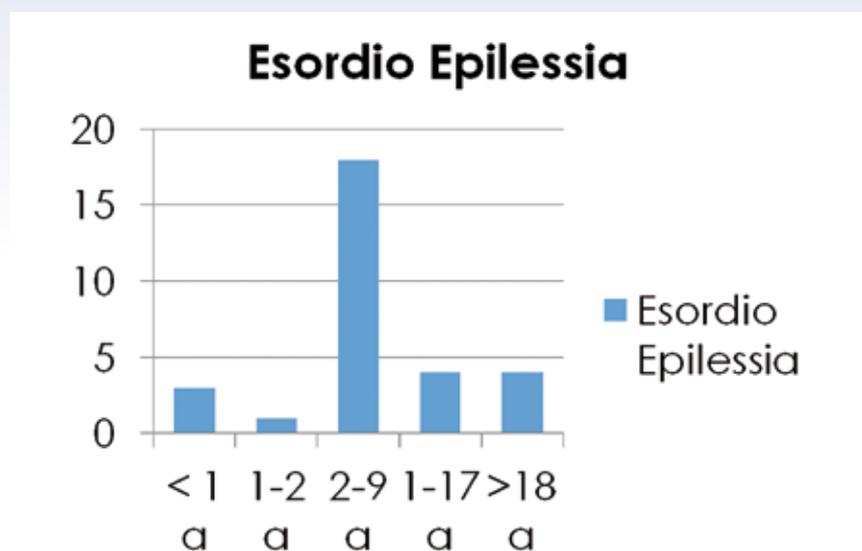


Figura 1: età di esordio delle crisi

Mentre al follow-up, solo il 50% delle pazienti aveva ancora crisi attive, in 4 pazienti a frequenza sporadica, mentre 10 pazienti hanno una epilessia farmacoresistente che richiede una politerapia (acido valproico, lamotrigina, carbamazepina, levetiracetam).

Le caratteristiche delle crisi al follow-up mantengono una prevalenza di crisi focali come all'esordio (Figura 3).

La restante metà del campione (14 pazienti) era libera da crisi (10 pazienti da più di 5 anni), in 3 casi le pazienti hanno sospeso terapia; in 11 proseguono una monoterapia (acido valproico, lamotrigina, carbamazepina).

Esaminando invece le caratteristiche neurologiche e comportamentali del campione, abbiamo rilevato che 15 camminano autonomamente, 10 con sostegno, le restanti hanno perso questa abilità. Per quanto riguarda le prassie delle mani: 6 pazienti hanno conservato un parziale utilizzo delle mani (toccano, afferrano, portano alla bocca); tutte le pazienti presentano delle stereotipie anche se meno intense rispetto all'infanzia.

Rispetto alle manifestazioni osteoarticolari: tutte presentano scoliosi e rigidità articolare.

Frequenti sono i disturbi del comportamento (in genere crisi di agitazione psicomotoria): 10 pazienti assumono per questa indicazione

una terapia farmacologia (Risperidone, acido valproico, Trittico); inoltre 11 pazienti hanno un disturbo del sonno (insonnia, risvegli frequenti).

In conclusione, sia i dati della letteratura internazionale, sia la nostra esperienza personale confermano che l'epilessia nella Sindrome di Rett generalmente tende a stabilizzarsi in età adulta. Per tale motivo può essere utile in accordo con la famiglia, dopo valutazione attenta, riconsiderare la terapia antiepilettica assunta per eventuali modifiche e/o sospensione. Al di là del dato epilettologico, i disturbi del sonno e problemi comportamentali si mantengono in età adulta.

D'altra parte migliorano le funzioni cognitive (attenzione, intenzionalità/competenze relazionali e comunicative), forse anche in relazione al miglior controllo delle crisi. ■

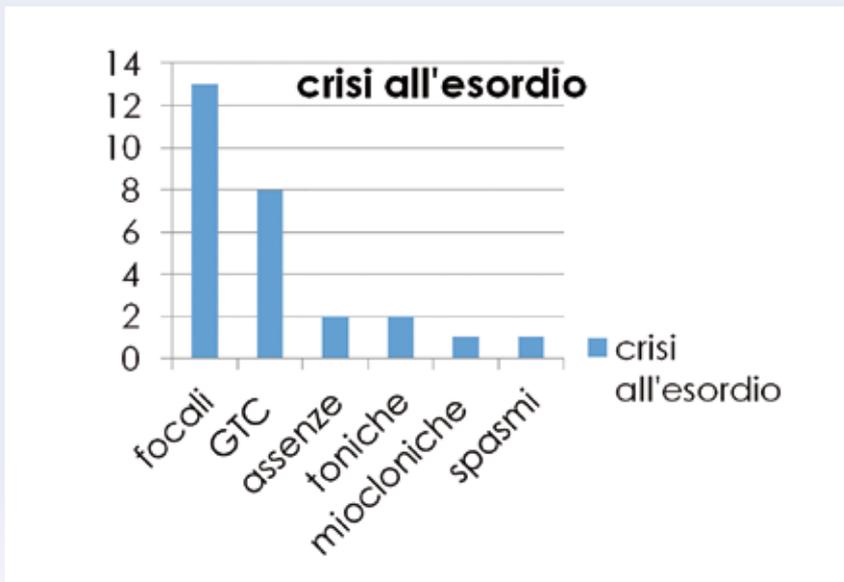


Figura 2: caratteristiche delle crisi all'esordio

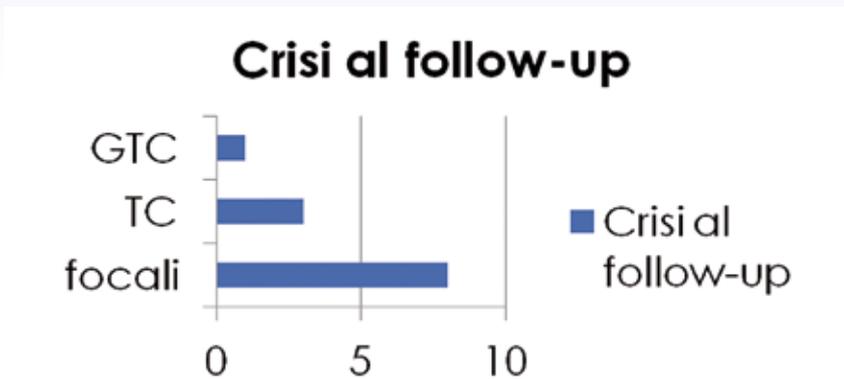


Figura 3. Caratteristiche delle crisi al follow-up

Bibliografia:

- Bao X, Downs J, Wong K, Williams S, Leonard H. Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jun;55(6):553-8. doi: 10.1111/dmcn.12093. Epub 2013 Feb 19. PubMed PMID:23421866.
- Glaze DG(1), Percy AK, Skinner S, Motil KJ, Neul JL, Barrish JO, Lane JB, Geerts SP, Annesse F, Graham J, McNair L, Lee HS. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology*. 2010 Mar 16;74(11):909-12. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b852.
- Halbach NS, Smeets EE, Steinbusch C, Maaskant MA, van Waardenburg D, Curfs LM. Aging in Rett syndrome: a longitudinal study. *Clin Genet*. 2013 Sep;84(3):223-9. doi: 10.1111/cge.12063. Epub 2012 Dec 7. PubMed PMID: 23167724.
- Nissenkorn A, Gak E, Vecsler M, Reznik H, Menascu S, Ben Zeev B. Epilepsy in Rett syndrome—the experience of a National Rett Center. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1252-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02597.x. Epub 2010 May 13.
- Vignoli A, La Briola F, Peron A, Turner K, Savini M, Cogliati F, Russo S, Canevini MP. Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study. *Am J Med Genet A*. 2012 Jan;158A(1):13-8. doi: 10.1002/ajmg.a.34367. Epub 2011 Dec

Sindrome di Rett: epilessia e strategie terapeutiche nelle bambine con mutazione MECP2

Raffaella Cusmai, Claudio Cini - Divisione di Neurologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù



L'epilessia è un sintomo frequente ed è presente in circa l'80% delle pazienti. Nonostante l'alta prevalenza

dell'epilessia in queste bambine rimane difficile predire all'esordio l'evoluzione e quindi la prognosi delle crisi epilettiche. In generale un esordio precoce delle crisi, la presenza di più tipi di crisi, di stati di male o di crisi prolungate possono concorrere all'instaurarsi di una epilessia con caratteristiche di farmaco resistenza. Al contrario un esordio dopo i cinque anni di età sembra essere un fattore prognostico favorevole per un buon controllo delle crisi e dunque per una evoluzione più favorevole.

La semeiologia delle crisi è polimorfa. Le crisi epilettiche assumono l'aspetto sia di crisi generalizzate che focali. L'età di esordio è compresa tra due e cinque anni; in una piccola percentuale di pazienti compare dopo i dieci anni. Le crisi epilettiche tendono a diminuire con l'età in particolare dopo l'adolescenza. In circa il 50% delle pazienti l'epilessia è controllata dai farmaci antiepilettici, mentre in un 29% le crisi epilettiche sono farmacoresistenti (Pintaudi et al. 2010, *Epilepsy and Behavior*). In uno studio del 2010, Vignoli et al. (*Epilepsy and Behavior*) in 18 pazienti con esordio dell'epilessia nell'infanzia, descrivono nella loro casistica la presenza sia di crisi focali che generalizzate. I farmaci maggiormente utilizzati sono il valproato di sodio e la lamotrigina. Nella nostra casistica di 12 bambine seguite con un follow-up minimo di 7 anni,

le crisi epilettiche con un'età media di esordio di circa 4 anni, sono sia focali che generalizzate. L'epilessia è ben controllata nel 66,6% delle pazienti e farmaco resistente nel 33,4%. Nei pazienti responders i farmaci utilizzati prevalentemente in monoterapia sono il valproato, il levetiracetam e la lamotrigina.

Le crisi più frequenti in queste bambine sono di tipo parziale complesso, tonico-cloniche e miocloniche; possono essere presenti sia crisi focali che crisi generalizzate senza una chiara prevalenza delle une sulle altre.

Dai dati della letteratura non emergono delle linee guida sulla terapia antiepilettica e la scelta del primo farmaco antiepilettico 'ideale' rimane appannaggio dell'esperienza clinica. Inoltre poiché l'epilessia può essere severa e non controllata dai farmaci antiepilettici è necessario in questi casi una politerapia.

In uno studio recente, Dolce et al. (2013 *Pediatric Neurology*) analizzando l'uso dei farmaci antiepilettici nelle varie casistiche dal 1993 al 2011 mette in evidenza come il tipo di terapia nei differenti studi è estremamente eterogeneo ed il numero dei pazienti limitato. Poiché le crisi possono essere sia focali che generalizzate i farmaci più utilizzati in letteratura sono quelli che hanno un ampio spettro di efficacia, come il valproato e la lamotrigina. La dieta chetogena e l'impianto dello stimolatore del nervo vago possono costituire una terapia alternativa ai farmaci ma i dati della letteratura ed il numero dei pazienti sono insufficienti.

È probabile che la presenza di crisi epilettiche sia sovrastimata perché è noto che le pazienti possono presentare anche dei fenomeni paros-

sistici non epilettici. La non corretta diagnosi porta ad una pseudofarmacoresistenza con uso di farmaci inutili. La registrazione video-EEG consente di formulare una diagnosi corretta e di evitare delle politerapie considerando farmaco resistenti delle pazienti che presentano altri tipi di manifestazioni.

Una corretta terapia antiepilettica deve tenere conto del tipo di crisi, dell'età della paziente e delle condizioni cliniche generali. Il sodio valproato, la lamotrigina ed il levetiracetam rappresentano delle opzioni terapeutiche. L'uso del topiramato va riservato a quelle pazienti che non presentano una diminuzione dell'appetito e le benzodiazepine devono essere usate con cautela in quelle che presentano problemi respiratori. Il goal della terapia antiepilettica è, come in tutti i pazienti con epilessia, l'efficacia sulle crisi epilettiche con il minor numero di effetti collaterali. Per raggiungere questi obiettivi bisogna conoscere bene la paziente, la sua storia clinica, la condizione medica internistica, il tipo di crisi e l'eventuale farmaco resistenza. Non sempre è possibile ottenere il controllo totale delle crisi epilettiche ed una politerapia può avere importanti effetti collaterali senza comunque raggiungere lo scopo. La terapia antiepilettica è sintomatica e va individualizzata ed adattata alla singola bambina. Infatti un obiettivo importante è salvaguardare la qualità della vita attraverso la conoscenza della paziente e l'ascolto dei genitori, della famiglia, della scuola e dei terapisti. L'approccio multidisciplinare e multi 'care' è necessario soprattutto in queste bambine che presentano sintomi differenti in relazione alle diverse età della vita. ■

Riabilitazione e cammino: considerazioni a partire dalla ricerca e dall'esperienza clinica

Marina Rodocanachi, IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - Centro Peppino Vismara, Milano



Nella Sindrome di Rett al momento dell'insorgenza dei primi sintomi non sempre il cammino autonomo è già stato acquisito.

L'arresto/regressione dello sviluppo può pertanto iniziare sia quando la bambina non ha ancora imparato a camminare sia in una fase in cui il cammino autonomo è già stato acquisito.

Rispetto ad altri sintomi classici della prima fase, o fase di regressione, come l'arresto di crescita della circonferenza cranica, la perdita dell'uso delle mani con comparsa di stereotipie, la regressione dell'uso del linguaggio, l'impatto dell'esordio della malattia sul cammino sembra avere un andamento differente.

Se il cammino è già stato acquisito difficilmente viene perso nelle prime fasi della malattia, subisce piuttosto una modifica nell'organizzazione del passo, con passaggio dalla marcia normale tacco/punta ad un avanzamento tramite sbilanciamento latero-laterale del bacino, strategia che consente l'avvio del passo divenuta difficoltosa. In caso il cammino non sia ancora stato acquisito lo sviluppo di un cammino autonomo è a volte ancora possibile.

Gli studi clinici sul cammino nella Sindrome di Rett non sono tuttavia frequenti e mancano del tutto studi di correlazione tra cammino ed intervento riabilitativo.

Downs e coll. (2008) segnalano la presenza di abilità motorie mi-

gliori nelle bambine con mutazione p.R133C, p.R294X o p.R255X rispetto a quelle con mutazione p.R270X o con delezione ampia.

Segawa (2005) ipotizza un meccanismo neurofisiologico ad insorgenza precoce che determina un'ipofunzionalità dei neuroni aminergici del tronco che regolano i generatori spinali del passo e che sono anche responsabili dell'interlimb coordination. Molti autori riportano alterazioni dei neurotrasmettitori bioaminergici ed un disturbo della sinaptogenesi alla base della regressione e della disregolazione del movimento (Johnston e coll. 2005; Roux e Villard, 2010).

Uno studio recente finanziato da AIRETT (Isaias e coll. 2014) analizzando il meccanismo di inizio del cammino ha evidenziato l'assenza nelle bambine Rett deambulanti dell'imbalance phase, lo sbilanciamento posteriore che precede l'avvio del passo.

L'esperienza clinica di osservazione di oltre 100 bambine/adolescenti/adulte con Sindrome di Rett presso il Centro Vismara a partire dal 2007, ci ha consentito di effettuare alcune osservazioni relative al cammino nelle diverse fasce di età.

Esordio della malattia

- Se all'esordio della malattia il cammino non è ancora stato acquisito la sua acquisizione successiva non è frequente. Nelle nostre osservazioni non è mai stata osservata un'acquisizione del cammino nelle bambine che ancora non deambulavano all'esordio dei primi sintomi nelle forme caratterizzate da marcata ipotonia. In quelle invece caratterizzate da spasticità distale abbiamo osservato, in alcune valutazioni effettuate presso il Centro Vismara in bambine seguite con controlli periodici e progetto riabilitativo mirato, una acquisizione del cammino au-



Un momento del convegno

tonomo successiva all'esordio della malattia. In altre bambine l'utilizzo di ausili appropriati (plantari, tutori, scarpe) ha permesso di osservare un miglioramento della stazione eretta o del cammino con appoggio.

Seconda infanzia e preadolescenza

- Se il cammino era stato acquisito o era presente fin dall'inizio della malattia molto difficilmente abbiamo osservato la perdita della deambulazione in questo periodo. In alcuni casi abbiamo riscontrato dei miglioramenti qualitativi, meno frequentemente qualche lento peggioramento. In questa fase è estremamente importanti il monitoraggio delle anomalie muscolo-scheletriche, data la frequente e rapida insorgenza di accorciamenti muscolo-tendinei agli arti inferiori o di anomalie del carico sui piedi (deviazione in valgo-pronato, in varo-supinato, asimmetrie di lunghezza degli arti inferiori con sbilanciamento del carico). Occorre anche tener presente la possibilità di una sublussazione/lussazione misconosciuta dell'anca. È fondamentale in questo periodo una corretta valutazione ortesica e degli ausili per la deambulazione. Molto importante, ai fini della prevenzione di una regressione del cammino, il ruolo della famiglia e dei caregivers per mantenere attiva la funzione deambulatoria.
- Se il cammino in questa fase è assente generalmente non viene più acquisito, è possibile in alcuni casi un'acquisizione di un cammino con sostegno.

Adolescenza ed età adulta

- Se è presente un cammino autonomo o con sostegno è possibile che in adolescenza o in età adulta si verifichi un peggioramento con a volte la perdita della funzione (passaggio da cammino autonomo a cammino con sostegno o da cammino con sostegno a spostamento in carrozzina).

- Se il cammino è assente difficilmente è acquisibile in questa fascia di età.

Fattori di facilitazione e barriere

Tra i fattori che si ritengono essere di facilitazione per il mantenimento e la non regressione delle abilità motorie in stazione eretta e del cammino vi sono:

- l'attività motoria quotidiana;
- una corretta valutazione ortesica;
- la valutazione delle anomalie muscolo-scheletriche;
- un buono stato di salute generale, l'assenza di osteoporosi;
- la motivazione delle bambine, dell'ambiente, della famiglia.

Appare invece dubbia la relazione tra gravità della scoliosi e presenza del cammino. Il dato non è stato studiato in letteratura. In una casistica di 46 bambine con Sindrome di Rett visitate al Centro Vismara, il 75% della bambine con scoliosi era in grado di camminare autonomamente o con sostegno. Andando a verificare nel gruppo studiato le forme ipotoniche tuttavia abbiamo evidenziato che nessuna delle 13 bambine ipotoniche con scoliosi era in grado di camminare, né autonomamente né con sostegno. L'ipotonia nella Sindrome di Rett sembra pertanto correlare sia con la presenza di scoliosi che con l'assenza di cammino, mentre nelle forme con spasticità distale o rigidità, la scoliosi non sembra avere influenza sul cammino.

Altri fattori che potrebbero influenzare negativamente il cammino vanno ricercati nella presenza di anomalie muscolo-scheletriche agli arti inferiori. Nella casistica osservata al Vismara le anomalie muscolo-scheletriche erano presenti nell'80% delle bambine maggiori di 13 anni. Erano inoltre presenti anomalie muscolo-scheletriche nel 92% delle bambine/adulte che camminavano con sostegno, ma soltanto nel 55% di quelle con autonomia del cammino conservata.

Quale Riabilitazione per il cammino?

Uno dei problemi più seri nell'approccio riabilitativo al cammino nella Sindrome di Rett consiste nella difficoltà di ottenere strumenti per misurare i cambiamenti dovuti alla riabilitazione ed all'assenza di studi clinici controllati. Sfuggono pertanto le correlazioni tra riabilitazione e movimento, non è chiaro quali siano in fattori in grado di influenzare l'organizzazione motoria ed è difficile ottenere un'evidenza scientifica a partire dalla prassi clinica.

In assenza di studi specifici tuttavia alcuni dati sperimentali sull'animale ci indicano l'importanza e la validità di un approccio al disturbo del movimento attraverso proposte che arricchiscano l'esperienza motoria in modo non casuale, ma favorendo l'apprendimento di abilità motorie. In particolare è importante citare lo studio di Kondo e coll. (2008) condotto su topoline con mutazione Mecp2. Gli autori, studiando il comportamento motorio di topoline con mutazione Mecp2 poste in un ambiente che consentiva loro di effettuare esperienze motorie diversificate, rispetto a topoline poste in gabbie prive di possibilità di fare esperienze motorie, evidenziano una significativa differenza tra i due gruppi e concludono che l'arricchimento ambientale migliora la coordinazione motoria nelle femmine con mutazione Mecp2 e permette alcune forme di apprendimento motorio ed un miglioramento della coordinazione.

Questo studio avvalorava i principi di base della riabilitazione che vengono normalmente applicati nella riabilitazione motoria nella Sindrome di Rett (approccio ecologico, motor learning, esercizio terapeutico, training motorio del cammino). Per rendere più precise e pertinenti le proposte riabilitative è tuttavia importante approfondire le basi neurofisiologiche del disturbo del movimento e trovare degli indici di outcome che riescano a misu-

rare i cambiamenti ottenuti con la riabilitazione e a dare un'evidenza scientifica della prassi riabilitativa.

Strumenti per misurare il cambiamento

Non vi sono molti strumenti in grado di misurare il cambiamento della funzione motoria nella Sindrome di Rett. La Scala R.A.R.S. (Rett Assessment Rating Scale – Fabio, 2005), scala che viene somministrata direttamente alle famiglie e che misura la gravità della Sindrome tenendo conto di tutti gli aspetti, contiene alcuni items relativi al movimento, la cui valutazione è tuttavia legata alla soggettività del familiare che la compila.

Il gruppo australiano (Downs e coll. 2008) ha delineato, attraverso registrazioni video, un profilo della funzionalità motoria differenziando funzioni motorie semplici e funzioni motorie complesse e rilevando il livello di assistenza richiesto nello svolgimento di differenti compiti motori. Non si tratta tuttavia di una scala di valutazione, piuttosto di un'indagine volta a differenziare le abilità motorie nelle differenti fasce di età e le caratteristiche motorie nelle differenti tipologie di mutazioni genetica.

Lotan sta conducendo una ricerca sugli esiti di un programma riabilitativo individualizzato, caratterizzato da un certo numero di propo-

ste motorie, individuate dal terapeuta a seconda delle caratteristiche individuali, della fase di sviluppo e delle aspettative delle famiglie. Le attività motorie vengono svolte a casa durante l'arco della giornata e fatte fare dai familiari su proposta specifica del terapeuta. Vengono utilizzati questionari mirati per verificare i risultati ottenuti.

Proposta di una scala di valutazione motoria

L'esperienza maturata attraverso l'osservazione clinica, l'ascolto della famiglie, la definizione del percorso riabilitativo ed il lavoro portato avanti assieme al dr. Isaias presso il laboratorio LAMB di analisi del cammino, ci hanno spinto a predisporre uno strumento di valutazione sufficientemente sensibile per poter misurare dei cambiamenti nella funzione motoria nel corso del tempo ed in relazione ad interventi di riabilitazione motoria e che possa essere correlabile al quadro posturale ed alle anomalie muscolo-scheletriche presenti.

È stata così definita una prima bozza di una Scala di Valutazione Motoria nella Sindrome Rett (Scala Rodocanachi-Isaias SVMSR) ed è stata redatta una griglia per il rilievo delle anomalie muscolo-scheletriche e delle asimmetrie posturali da valutare contestualmente alla somministrazione della scala.

In una prima fase la scala è stata applicata clinicamente sia sul campione di bambine che ha partecipato allo studio del cammino presso l'ambulatorio Lamb con il dr. Isaias, sia su un campione di bambine/adulte viste al Centro Vismara. Alcune osservazioni fatte dalle famiglie e una verifica sul campo delle varie prove somministrate hanno consentito di rivedere alcuni items o di integrarli con funzioni motorie che le famiglie ci segnalavano di maggiore utilità per la loro realtà quotidiana. È stato ad esempio aggiunto l'item "mettersi seduto su una sedia a partire dalla stazione eretta". Questa prima parte della stesura della scala è stata oggetto di una tesi di laurea (Francesca Grange: Tesi di Laurea in terapia della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva, 2012 – Università degli Studi di Milano – *Approccio riabilitativo nella Sindrome di Rett: batteria di scale e approccio riabilitativo*).

In una seconda fase è stata concepita una "versione anamnesticca" della scala, cioè una spiegazione precisa di come rilevare i vari items della scala da parte delle famiglie. Tale valutazione fatta dalle famiglie ci era sembrata importante perché non sempre nel corso delle valutazioni cliniche le bambine erano disponibili ad eseguire le varie prove. Inoltre in una patologia rara in cui le persone affette sono distribuite lungo tutto il territorio nazionale sembrava importante poter ottenere uno strumento attendibile, ma che potesse essere compilato dalle famiglie. In questa fase la Scala motoria è stata data ad un campione di famiglie le cui figlie erano state valutate con la scala anche clinicamente. È stato chiesto alle famiglie un feedback circa la spiegazione scritta data loro per la valutazione delle diverse competenze motorie allo scopo di correggere eventuali spiegazioni poco chiare. Questa seconda fase è stata oggetto di due tesi di laurea (Giusy Ottinà - Laurea magistrale in Farmacia,



Anna e Giulia con due animatrici

2014, Università degli Studi di Milano: «Approccio non farmacologico alla Sindrome di Rett» e Alberto Romano - Laurea in Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva, 2014, Università degli Studi di Pavia: «Valutazione della motricità nella Sindrome di Rett ed approccio riabilitativo»).

Sul limitato campione è stata valutata la concordanza tra scala motoria clinica ed anamnestica (fig. 1 e fig. 2).

Si rende a questo punto necessario avviare una terza fase: valutare su una popolazione più ampia l'equivalenza tra giudizio del clinico e giudizio della famiglia nella Scala di Valutazione Motoria Sindrome di Rett Rodocanachi – Isaias (SVMSR) nella sua ultima e definitiva redazione con la spiegazione per la famiglia, integrata a partire dalle osservazioni del primo campione testato.

La possibilità di confrontare i dati relativi all'applicazione della scala da parte di un'équipe clinica dedicata ed esperta, con quelli raccolti dalle famiglie entro il mese successivo alla valutazione della scala clinica (scala anamnestica) consentirà di verificare l'equivalenza delle valutazioni e di ottenere uno strumento di facile utilizzo ad uso delle famiglie, con possibilità per il riabilitatore di controllare nel tempo gli obiettivi del trattamento riabilitativo e di confrontare a livello di ricerca le relazioni tra diversi parametri clinico-funzionali su una popolazione ampia, contenendo i costi legati ad una somministrazione della scala esclusivamente da parte di personale tecnico esperto.

Questa fase di studio, per la quale è stato redatto un protocollo di ricerca, verrà avviata presso il Centro Vismara a partire da Settembre

2014, contestualmente con il progetto di valutazione clinico-riabilitativa ambulatoriale delle bambine/adulte Rett da parte dell'équipe Rett del Vismara, progetto supportato da AIRETT.

Assieme alla compilazione della scala motoria verranno raccolti, in modo uniforme, diversi dati clinici (tono, deformità ed anomalie muscolo-scheletriche, asimmetrie posturali, scala abilità manuali, questionari sullo stress parentale e sulla percezione delle cure) per un'analisi delle possibili correlazioni tra i vari dati, l'età e la genetica.

Con l'obiettivo finale di una migliore comprensione e di un intervento riabilitativo più appropriato. ■

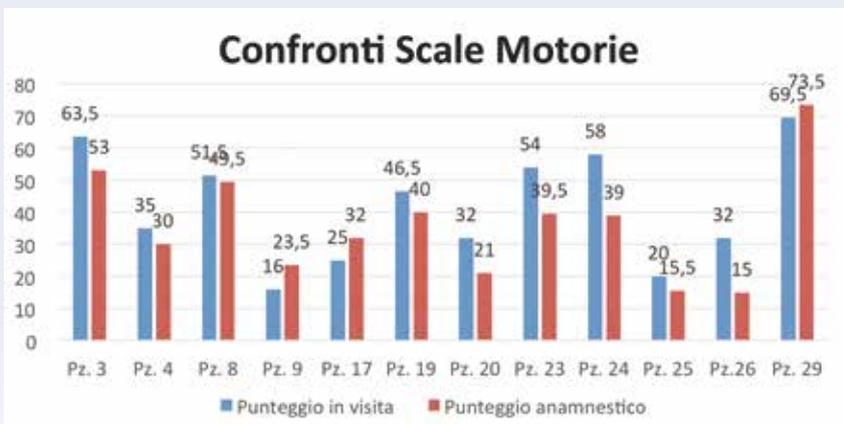


Fig. 1. Confronto tra scala motoria Rett (SVMSR) clinica e anamnestica in 12 soggetti

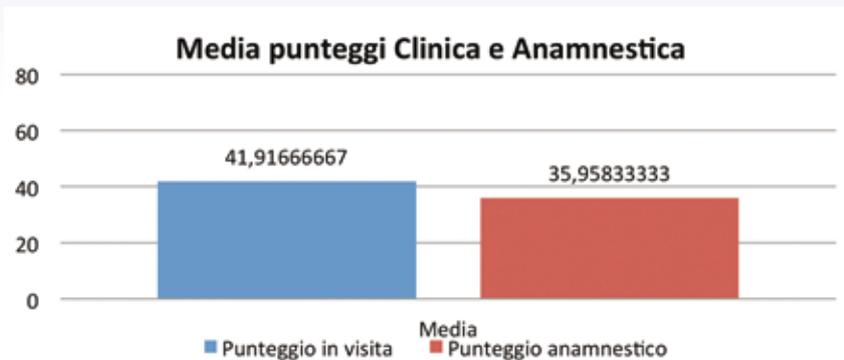


Fig. 2 Media dei punteggi tra scala motoria Rett (SVMSR) clinica ed anamnestica in 12 soggetti

Bibliografia:

- Downs JA, Bobbington A, Jacoby R, et al. Gross motor profile in Rett syndrome as determined by video analysis. *Neuropediatrics* 2008; 39: 205-10.
- Fabio RA, Martinazzoli C, Antonietti A. Costruzione e standardizzazione dello strumento "R.A.R.S." (Rett Assessment Rating Scale). *Ciclo Evol Disabil* 2005; 8: 257-81.
- Grange F. Approccio riabilitativo nella Sindrome di Rett: batteria di scale e approccio riabilitativo
- Tesi di Laurea in terapia della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva, Università degli Studi di Milano 2012.
- Isaias IU, Dipaola M, Michi M, Marzegan A, Volkmann J, Rodocanachi Roidi ML, Frigo CA, Cavallari P. Gait initiation in children with Rett syndrome. *PLoS One*. 2014 Apr 17;9(4):e92736. doi: 10.1371/journal.pone.0092736. eCollection 2014.
- Johnston e coll. Rett syndrome and neuronal development. *J Child Neurol*. 2005
- Kondo M, Gray LJ, Pelka JG, et al. Environmental enrichment ameliorates a motor coordination deficit in a mouse model of Rett syndrome – MPCP2 gene dosage effects and BDNF expression. *Eu J Neurosci* 2008; 27: 3342-350.
- Lotan M. Rett Syndrome. Guidelines for intervention. *Scientific World Journal* 2006; 6: 1504-16.
- Ottinà G. : «Approccio non farmacologico alla Sindrome di Rett». Laurea magistrale in Farmacia, Università degli Studi di Milano: 2014.
- Rodocanachi ML, Cozzi F. Physiotherapy in Rett Syndrome: collecting and analyzing data in 46 young patients. 2nd European Conference on Rett Syndrome, Edinburgh 2010. Abstract Book.
- Romano A. «Valutazione della motricità nella Sindrome di Rett ed approccio riabilitativo» Laurea in Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva, Università degli Studi di Pavia: 2014
- Roux e Villard, Biogenic Amines in Rett Syndrome. *Behav. Genet*. 2010.
- Segawa M. Early motor disturbances in Rett syndrome and its pathophysiological importance. *Brain Dev*. 2005; 27(suppl 1):S54 – S58.

La scoliosi nella Sindrome di Rett

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 di Giulia Gagliardini - Ospedale Gaslini, Genova

La scoliosi è una comorbidità comune nella Sindrome di Rett. La chirurgia spinale è considerata nelle forme di scoliosi progressiva quando l'angolo di Cobb è compreso tra 45 e 50 gradi e, sebbene sia utile nel migliorare la simmetria spinale e alcune abilità funzionali, è una procedura lunga e associata ad effetti collaterali. Le famiglie hanno difficoltà a prendere la decisione di sottoporre la propria figlia all'intervento chirurgico correttivo data la complessità dell'intervento, per paura delle conseguenze.

L'effetto degli interventi conservativi di fisioterapia sulla progressione delle curve minori non è ancora ben stabilito per la scarsità degli studi in proposito.

Prevenire la progressione della scoliosi era uno degli aspetti principali nella presa in carico della malattia di cui le famiglie presenti alla terza edizione del congresso sulla Sindrome di Rett a Maastricht nel 2013 sentivano il bisogno.

Un regime di terapia fisica mirata si è dimostrato efficace nel ridurre la scoliosi in cinque ragazze con RTT, ma i miglioramenti dovrebbero essere studiati in un campione più ampio per capire se questo metodo può effettivamente ridurre la progressione della scoliosi e la necessità dell'intervento chirurgico correttivo.

La scoliosi rappresenta la maggiore comorbidità ortopedica nella Sindrome di Rett.

Se tradizionalmente la prevalenza della scoliosi nelle bimbe con Sindrome di Rett era compresa tra il 64% e l'87%, studi più recenti suggeriscono una prevalenza complessiva del 53% nella popolazione affetta, con un interessamento nell'85% dei casi di ragazze di età superiore ai 16 anni. In un campione di 231 soggetti del Database Australiano della Sindrome di Rett, è stato stimato che l'età media di insorgenza è di 9.8 anni, con un 25% di soggetti affetti dall'età di sei anni e circa il 75% affetto dall'età di 13 anni. Complessivamente gli studi dicono che la maggioranza delle ragazze con Sindrome di Rett svilupperà scoliosi e che tale evenienza si verificherà, in una percentuale non trascurabile di casi, entro l'adolescenza.

La scoliosi nella RTT è di origine neurogena in origine e può portare a dolore, perdita della capacità di stare sedute, peggioramento nella deambulazione e nelle abilità motorie e allo sviluppo di un progressivo peggioramento della funzionalità respiratoria. Ci sono molteplici effetti avversi sulla salute, sul funzionamento e sulla qualità di vita di queste ragazze e delle loro famiglie.

Compromissione precoce dello sviluppo, motilità ridotta già a 10 mesi di vita e mancata acquisizione della deambulazione sono associate a sviluppo di scoliosi in età precoce. C'è una considerevole variabilità clinica nella Sindrome di Rett e un ampio campione di studi che investiga la relazione tra genotipo e fenotipo ha dimostrato che le mutazioni di p.R168X, p.R255X o R270X sono correlate con l'espressione di un fenotipo relativamente severo di scoliosi, mentre le ragazze con mutazioni di p.R294X e p.R133C hanno forme più moderate.

Il tasso di progressione nella Sindrome di Rett è tuttora poco conosciuto, in letteratura sono infatti ad oggi riportati solo tre casi.

Ker et al. hanno riportato i casi di otto pazienti con scoliosi con una curva media di progressione di 21° su una durata media di 6 anni e 7 mesi ed è stata notata una progressione accelerata della curva ad un'età media di 13 anni e 2 mesi.

Harrison & Webb hanno descritto 12 casi di ragazze che hanno effettuato controlli radiografici seriati nell'arco di oltre due anni, e dopo gli otto anni di età il tasso medio di progressione era di 14° per anno. Esaminando le radiografie spinali di 79 soggetti con la Sindrome di Rett, si è visto che l'angolo di Cobb

aumenta con l'età e una progressione maggiore di 15° per anno è stata trovata in 10 soggetti con la scoliosi più grave. Comunque le dimensioni dei campioni in questi studi sono ridotte e non sufficientemente rappresentative del totale della popolazione Rett con scoliosi. Mentre il miglioramento della mobilità può contribuire a una migliore prognosi della scoliosi, la progressione relativamente rapida della curva è comune nella Sindrome di Rett e la chirurgia spinale è da considerare se l'angolo di Cobb è maggiore di 45°-50°. I risultati dell'intervento comprendono riduzione degli angoli di Cobbs e della obliquità pelvica, miglioramento nel mantenimento della posizione seduta con ridotto uso di dei sostegni durante il giorno, miglio-



Marina Rodocanachi e Lotan Meir

ramento del benessere globale e della funzionalità respiratoria e digestiva. I punteggi delle attività quotidiane misurate dalla "Wee-FIM Scale" sono migliorati nelle paziente che utilizzavano la sedia posturale, e ciò ci suggerisce che un miglioramento della simmetria posturale può potenzialmente essere vantaggioso anche per chi è affetto da forme più severe.

Ad ogni modo, l'intervento chirurgico correttivo per scoliosi è una procedura complessa e lunga, associata a rischi operatori e seguita da un lungo periodo di riabilitazione.

Ci sono potenziali effetti avversi, inclusi quelli legati all'anestesia e alla necessità di ventilazione assistita, e la decisione di procedere con l'intervento chirurgico è difficile per le famiglie, a causa della preoccupazione su ciò che potrebbe succedere alle loro figlie. Sebbene ci siano esiti positivi conseguenti alla chirurgia spinale, sarebbe auspicabile che tali traguardi, come il mantenimento di una buona flessibilità spinale si verificassero con metodi non invasivi.

Gli interventi conservativi includono osservazione e monitoraggio clinico, tutori, posizione seduta supportata, idroterapia, ippoterapia, stretching e attività fisica. I tutori spinali sono scarsamente sopportati e verosimilmente non riducono la progressione della scoliosi ma possono essere presi in considerazione per favorire una posizione più corretta o per posticipare la necessità di intervento chirurgico. Un supporto nella posizione seduta è utile per migliorare la comodità e il benessere globale della bambina, pur non essendo in grado di ridurre la progressione della scoliosi. Gli esperti concordano nell'affermare che tali sforzi potrebbero comunque essere utili per mantenere la capacità di deambulazione e per aumentare il tempo di cammino e la distanza percorsa. Ad ogni modo, la capacità del trattamento fisico sia di prevenire che di ridurre la progressione della scoliosi, non è stata scientificamente provata.

Un regime di terapia fisica specifica comprensivo di un programma

intensivo di posizioni posturali è stato recentemente sviluppato in un nostro studio che ha descritto l'uso di equipaggiamento e strategie posizionali per contrastare la curva scoliotica durante il giorno e un programma da attuare durante il cammino e/o per il mantenimento della stazione eretta. Questo regime è stato utile in una ragazza per ridurre la progressione della sua scoliosi a breve termine. Tuttavia ad oggi non c'è ancora una prova scientifica in merito alla validità di questo trattamento. Se dimostrato da studi più rigorosi, questo programma di terapia fisica potrebbe ridurre la progressione della scoliosi nelle ragazze con Sindrome di Rett e potenzialmente evitare la necessità di intervento chirurgico spinale.

Manierismi delle mani e scoliosi

Uno dei sistemi sensoriali maggiormente colpiti nella sindrome di Rett è il sistema propriocettivo. Il processo sensoriale distorto che coinvolge la ricezione dei messaggi in entrata obbliga le paziente con Rett a basare le proprie abilità motorie e il controllo posturale su un'interpretazione sbagliata dei segnali provenienti dal proprio corpo. Gli esperti nel campo della Rett credono che questi messaggi distorti conducano a: sbagliato schema motorio, aprassia, posture sedute anomale, difficoltà nel raggiungimento della posizione eret-

ta, difficoltà nella deambulazione e scoliosi. Le nostre conoscenze sull'apprendimento motorio, oltre che i progressi significativi nella terapia fisica e i principi di neuroriabilitazione dimostrano che, per la costruzione di un buono schema corporeo, dovrebbero essere eseguiti movimenti ripetitivi. Uno dei più continui feedback propriocettivi in tutte le pazienti con RTT è rappresentato dalle stereotipie motorie manuali che vengono eseguite durante il 30-80% delle ore del giorno. Ricevendo un feedback sensoriale ambiguo dal resto del corpo, la persona con Rett si sintonizzerà chiaramente sui messaggi sensoriali continui che arrivano al cervello a partire dalle mani, cambiando così gradualmente il suo allineamento posturale in sintonia con la direzione delle mani. L'ipotesi più probabile è quindi che ci sia una connessione tra la direzione dei manierismi motori delle mani e lo sviluppo della scoliosi.

Quindi una prevenzione precoce che passi attraverso la modificazione delle stereotipie manuali, potrebbe influenzare (posticipare, ridurre la severità o eliminare) lo sviluppo della scoliosi.

Sono stati progettati futuri programmi di ricerca per stabilire la validità di questa ipotesi e aumentare il numero di interventi appropriati. ■



Occhi che parlano: percorso di integrazione e partecipazione alla vita di classe

Gabriele Baldo, Psicologo-Psicoterapeuta - ODFlab-Università di Trento, Cooperativa Il Ponte-Rovereto
Barbara Bettini, educatrice - Cooperativa Il Ponte-Rovereto.

Intendiamo raccontare un'esperienza che vede al centro una bambina di dodici anni, Stefania, percorrendo le tappe decisive di un iter ancora in corso e che fino ad ora ha avuto successo. L'intenzione non è soltanto quella di divulgare una buona prassi, ma di delineare e chiarire ciò che l'ha resa tale: dalla rete istituzionale che fa da sfondo a tutto il progetto, all'approccio fortemente relazionale dell'intervento educativo, alle particolari metodologie adottate.

Il percorso di integrazione scolastica di Stefania va situato all'interno di una cornice progettuale più ampia, ossia quella del Progetto Autismo. Il Progetto Autismo è nato nel 2010 con lo scopo di gestire l'inserimento e la partecipazione alla vita scolastica di soggetti con disturbo dello spettro autistico e patologie correlate, soggetti che hanno un funzionamento mentale diverso per quanto riguarda le aree della percezione, dell'associazione e della connessione, oltre ad avere delle diversità nell'elaborazione ed espressione di stati emotivi.

Il Progetto Autismo ha visto la collaborazione tra vari soggetti istituzionali:

- *La provincia Autonoma di Trento*: è stato il soggetto richiedente, si è occupato del coordinamento operativo alle scuole e in merito a procedure e assegnazione delle risorse.
- *IPRASE (ex Centro Formazione Insegnanti)*: in collaborazione con l'Università di Trento, si è occupato del coordinamento

e della formazione degli insegnanti, coordinando anche l'intervento pedagogico.

- *Università degli Studi di Trento (Laboratorio di Osservazione Diagnosi Formazione-Dipartimento di Psicologia e Scienze Cognitive)*: soggetto che ha garantito la supervisione scientifica dell'intero progetto, seguito insegnanti e operatori, curato le valutazioni degli interventi, fornito gli esperti esterni a supporto delle istituzioni scolastiche e degli operatori, formato gli insegnanti e le risorse umane.
- *Cooperativa Il Ponte – Rovereto*: in stretta collaborazione con il Laboratorio di Osservazione Diagnosi e Formazione, ha messo a disposizione le risorse umane a supporto delle istituzioni scolastiche.

È osservazione condivisa che la Sindrome di Rett è caratterizzata da fasi con caratteristiche peculiari: dopo una prima fase in cui si assiste a un rallentamento dello sviluppo psicomotorio e ad una fase successiva in cui vi è una rapida regressione di acquisizioni e un aggravamento del quadro clinico, si assiste (a partire dai 3 anni e poi anche a 10 anni) ad una attenuazione dei "sintomi autistici" e ad una maggior apertura al mondo circostante. Questa fase di apertura va considerata con la massima attenzione da un punto di vista educativo e pedagogico. Essa non è il momento in cui poter finalmente allentare la presa degli interventi o attendere tranquillamente che vi siano altri miglioramenti. Al contrario, essa va considerata come una sorta di breccia nella quale si può piano piano en-



Barbara Bettini e Gabriele Baldo

trare, una finestra che si apre, una possibilità da sfruttare al massimo, con rispetto ma con decisione, per aiutare la bambina ad acquisire competenze comunicative e socio-relazionali. È proprio come se, dopo tanto tempo, la bambina aprisse una piccola finestra sul mondo, e questo mondo non deve farsi trovare impreparato: deve accogliere, supportare, accompagnare, garantire la partecipazione. Il primo passo, fondamentale, è quello di **creare una relazione di base**. L'educatore che all'interno della scuola si prende cura della bambina deve cercare di ritagliarsi dei momenti in cui sia possibile stare assieme senza il fare, in una dimensione intima, caratterizzata dalla calma e da uno scambio intersoggettivo fondante una relazione capace di generare sicurezza e calore. È la fase in cui edu-

catore e bambina si conoscono, si "annusano", si percepiscono e si ascoltano. L'educatore può sintonizzarsi sulla bambina e osservare la relazione che si crea, provando a interagire partendo prima di tutto dagli interessi della bambina, creando situazioni piacevoli di scambio, sfruttando anche le routine e gli elementi comportamentali e situazionali con creatività. In questa fase, che può durare anche qualche settimana, si cerca di supportare l'intenzionalità, facendo cogliere alla bambina la sensazione di essere ascoltati e capiti e

che le proprie azioni anche involontarie possono trovare una significazione da parte dell'altro.

Dopo un primo periodo finalizzato alla creazione di una relazione di base e in cui l'osservazione dell'educatore è generalizzata, **si passa ad una fase in cui l'osservazione è centrale, diventando più sistematica e focalizzata**. Questo tipo di osservazione, che può essere anche guidata e supportata da personale specializzato, comprende numerose aree del funzionamento neuropsicologico, come riportato nella tabella sottostante. ■

Aree	Funzioni
<i>Funzionamento cerebrale</i>	<i>Sensorialità, percezione, tono, motricità</i>
<i>Relazione</i>	<i>Contatto, interazione, comunicazione e linguaggio</i>
<i>Cognizione</i>	<i>Associazione, attenzione, imitazione e attenzione</i>
<i>Regolazione</i>	<i>Emozione, istinto, regolazione, autonomia</i>

Un momento del convegno



L'influenza di stimoli tridimensionali e multimediali negli indici mnestici

Rosa Angela Fabio, Diletta Michelin-Salomon, Emilia Troise - Dipartimento di Scienze Cognitive dell'Università degli Studi di Messina

Le persone con Sindrome di Rett, che presentano disabilità fisiche, sensoriali e mentali possono trarre grande vantaggio dall'uso di tecnologie informatiche avanzate. Da questo punto di vista l'utilizzo della Realtà Virtuale e delle rappresentazioni tridimensionali immersive e semi-immersive possono risultare di deciso interesse nella realizzazione di strumenti che consentano la riabilitazione delle funzioni mnestiche nella Sindrome di Rett.

L'utilizzo di rappresentazioni tridimensionali aggiunge motivazione e stimola l'attenzione, consentendo a persone con disturbi nella capacità di concentrazione di rimanere più a lungo su un soggetto (Iso-Markkue Liesel, 1999). Alcuni studi hanno indagato il ruolo attivo dell'esplorazione di immagini tridimensionali e l'influenza sulle abilità mnestiche; in particolare nello studio di Liu e coll. (2010) è stato indagato il ruolo dell'esplorazione attiva di volti tridimensionali sui processi di riconoscimento dei volti. Il campione di soggetti era stato suddiviso in due gruppi: un primo gruppo doveva effettuare, durante la fase di training l'esplorazione attiva (mediante il mouse o joystick) di volti presentati in

sequenza; mentre invece un secondo gruppo era sottoposto ad una condizione passiva, in cui i partecipanti dovevano solo visualizzare la sequenza dei volti. I risultati hanno evidenziato che l'esplorazione attiva degli stimoli determinava un riconoscimento più efficace rispetto alla condizione passiva. Lo studio ha fornito una prima prova che l'esplorazione attiva degli stimoli facciali 3D possa influenzare un più efficace riconoscimento dei volti.

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di indagare come le bambine con SR si interfaccino alla realtà virtuale e se la presentazione di immagini tridimensionali e multimediali agevoli i loro apprendimenti e migliori gli indici mnestici e di scelta. L'indagine sugli indici mnestici è stata svolta a seguito della presentazione di stimoli 3 D (per il primo studio) e della presentazione di un filmato, molto gratificante, in 2 D.

In entrambi gli studi:

- Sono state valutate le potenzialità di base dei partecipanti mediante le seguenti scale: le Scale Vineland e la Scala RARS; la prima volta a valutare il com-

portamento adattivo delle bambine, la seconda indicativa del diverso livello di gravità della sindrome.

- È stato somministrato un test d'intelligenza: il Test di Raven modificato, con lo scopo di poter appaiare i gruppi per età mentale.

PRIMO STUDIO:

Lo scopo della prima ricerca era indagare se i fattori strutturali e contenutistici, come la presentazione degli indici 3D, o fattori legati alla presentazione di ipermedia migliorasse gli indici mnestici e di apprendimento.

Soggetti

Il campione dello studio è composto da 38 bambine di cui 23 bambine con Sindrome di Rett (gruppo sperimentale) con un range di età di 4-34 anni (età media 14,6) e 15 bambine con sviluppo tipico (gruppo di controllo) con un range di età di 3-6 anni (età media 6,5).

Materiali e Procedura

Sia all'interno del gruppo sperimentale che del gruppo di controllo sono state presentate ad alcune bambine delle immagini in 3D e ad altre delle immagini in 2D. L'obiettivo era verificare se vi fossero differenze negli indici di apprendimento in base alle differenti caratteristiche dimensionali dei fotogrammi presentati.

Per questo studio è stato utilizzato lo strumento Eye Tracker che ha fornito tre indici cognitivi quali:

- la lunghezza delle fissazioni (FL);
- il tempo dalla prima fissazione (TFF);
- il numero delle fissazioni (FC).

Il piano della ricerca è suddiviso in due fasi:



Mario Cerioli, Rosa Angela Fabio e Aglaia Vignoli

1. Presentazione degli stimoli;
2. Indici di scelta.

Durante la prima fase sono state presentate due tipologie di stimoli: tridimensionale (fig. 1) e bidimensionali (fig. 2). A ciascuna bambina era data la consegna di guardare attentamente le immagini presentate perché successivamente le avremmo chiesto di ricordarle.



La particolarità dell'immagine 3D che è divisa in due parti bidimensionali, che vengono trasmesse ad alta frequenza per rendere visibile l'immagine da ogni posizione. A questo punto è il nostro cervello che riunirà i frame – che si stanno muovendo molto velocemente – dentro la nostra testa e ci darà l'impressione di osservare un vero e proprio oggetto tridimensionale. La seconda fase (di scelta) consisteva nella presentazione dicotomica gli stimoli target (presentati in precedenza) associati ad altri stimoli distrattori (fig. 3) a ciascuna

Fig. 3 target e distrattore



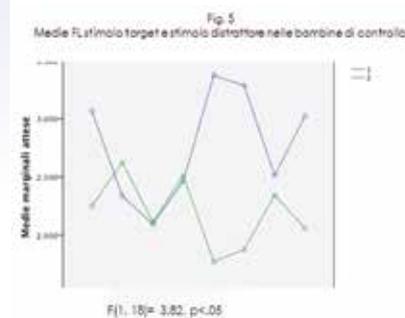
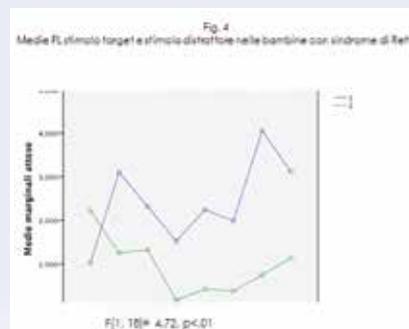
na bambina. Durante questa fase, veniva chiesto di guardare solo l'immagine che aveva visto in precedenza.

Sia nella fase di presentazione che nella fase di scelta sono stati registrati i parametri dell'eye tracker FL, FC, TFF per ciascun fotogramma presentato.

Durante queste due fasi non sono stati forniti rinforzi dallo sperimentatore in modo da non influenzare l'esplorazione dell'immagine, ma è stato applicato il contenimento delle stereotipie per aiutare la bambina nella focalizzazione dell'attenzione.

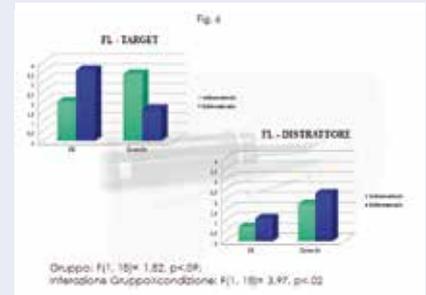
Risultati

I dati sono stati analizzati mediante il programma SPSS e si è riscontrato che, in riferimento al parametro FL ed in relazione al target e al distrattore sia nel gruppo sperimentale (fig. 4) che nel gruppo di controllo, (fig. 5) le bambine guardano per più tempo il target rispetto al distrattore.

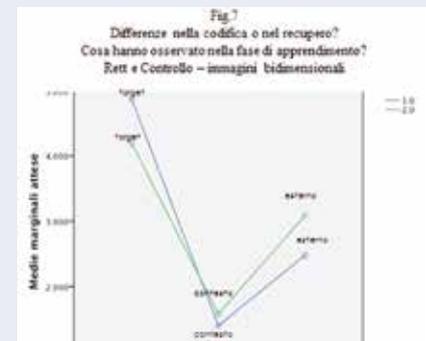


In relazione al target si osserva che le bambine con Sindrome di Rett guardano meno gli stimoli 3D presentati, rispetto alle bambine del gruppo di controllo; le bambine con sviluppo tipico ottengono punteggi più alti in relazione al

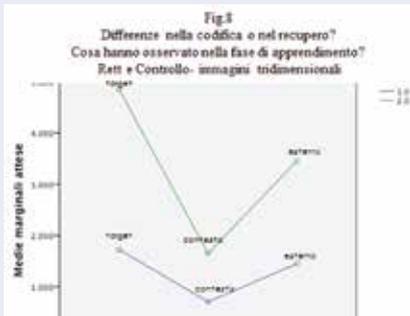
parametro FL per le immagini 3D. Si è riscontrato che le bambine SR sono più brave nel guardare il target presentato in 2D, ottenendo punteggi simili al gruppo di controllo per le immagini 3D (fig. 6).



In relazione al distrattore le bambine del gruppo sperimentale rispetto al controllo guardano meno il distrattore sia che esso sia in 3D che in 2D ed entrambi i gruppi guardano meno il distrattore quando questo è in 3D piuttosto che in 2D (fig. 7).



Analizzando la differenza nella codifica fra i due gruppi in relazione al 2D, le bambine con SR codificano più velocemente il target bidimensionale rispetto al gruppo di controllo. Mentre invece in relazione alle immagini 3D, le bambine del gruppo di controllo guardano più velocemente il target rispetto allo sperimentale. E che nello specifico nelle immagini 2D entrambi i gruppi guardano di più e più velocemente il target rispetto al contesto e all'esterno del fotogramma. Mentre invece per le immagini 3D le bambine SR sembrerebbero non distinguere in maniera significativa il target dal contesto e dall'esterno del fotogramma (fig.8).



SECONDO STUDIO:

Nel secondo studio l'obiettivo era indagare lo span mnestico delle bambine con SR in riferimento all'età cronologica e all'età mentale. Il secondo obiettivo era indagare se il miglioramento di questi indici fosse dovuto all'età delle bambine o ad altre variabili intervenienti come il quoziente di intelligenza e il locus specifico del gene MecP2.

Soggetti

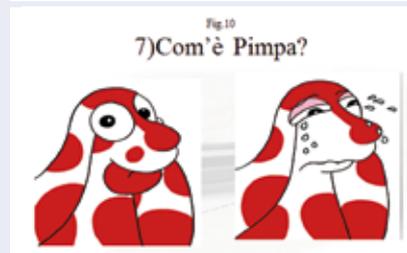
Hanno partecipato alla ricerca 68 bambine di cui 53 con Sindrome di Rett con un range di età di 4 - 34 anni (età media 14,6), che facevano parte del gruppo sperimentale, e 15 bambine con sviluppo tipico con un range di età di 3 - 6 anni (età media 5,5), che costituivano il gruppo di controllo. Le bambine del gruppo di controllo, come nel primo studio, sono state appaiate per età mentale con le bambine con SR mediante il test modificato di Raven.

Materiali e Procedura

È stato tarato e registrato un filmato della serie "Pimpa" della durata di 4 minuti e sono stati individuati 8 indici mnestici significativi da una giuria di 5 osservatori indipendenti.

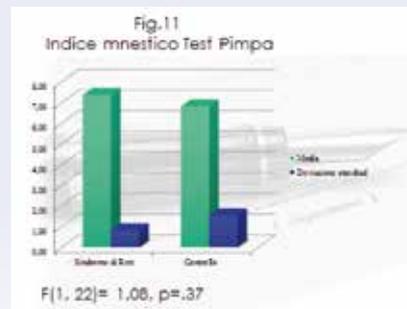
In un primo momento le bambine sono state poste davanti al pc per la visione del filmato. Successivamente è stato somministrato un test costruito ad hoc, che consisteva nel porre 8 domande relative al filmato visionato. Le domande sono state poste mediante la metodologia della scelta binaria presentando a ciascuna bambina 8 coppie di stimoli relativamente ai personaggi, alle azioni, ai colori,

agli oggetti, alle emozioni presenti nella storia (fig. 9 e fig. 10).



Esempio di item del test: "Chi hai visto nella storia?", "Com'è Pimpa felice o triste?".

I risultati della ricerca hanno mostrato che le bambine con SR sottoposte ad un'attività molto gratificante quale la visione di un cartone animato ottengono punteggi assimilabili a quelli delle bambine con sviluppo tipico (fig. 11).



CONCLUSIONI

In riferimento al primo studio si è riscontrato che le bambine con SR sono più abili nella discriminazione di immagini bidimensionali piuttosto che tridimensionali, inoltre dallo studio è emerso che la spiegazione funzionale di questa preferenza è correlata alla fase di input. Le bambine con SR guardano per più tempo e più velocemente i target in 2D, rispetto alle bambine con sviluppo tipico.

Nel secondo studio è emerso che è possibile apprendere divertendosi e che le bambine Rett mediante un'attività gratificante, quale la visione di un cartone animato ottengono punteggi uguali al test sugli indici mnestici rispetto alle bambine del gruppo di controllo con pari età mentale.

All'interno del gruppo sperimentale è stato indagato se il diverso locus della mutazione sul gene Mecp2 influenzasse sulla prestazione cognitiva delle bambine e i dati, ancora in fase di elaborazione, mostrano che bambine con una mutazione in prossimità del nucleo della cellula presentano un quadro clinico più severo rispetto alle bambine con mutazioni in prossimità del codone. I fattori che pertanto intervengono nel determinare le prestazioni di apprendimento di scelte e mnestiche sono sia di natura genetica, sia relative all'età mentale. ■

Bibliografia:

Antonietti A., Castelli I., Fabio R.A., Marchetti A. (2003). Rett syndrome: perspectives and instruments for intervention, Carocci.

Fabio R.A. (2003). Augmentative and Alternative Communication in Rett syndrome.

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

Fabio R.A., Antonietti A., Marchetti A., Castelli I. (2009). Attention and communication in Rett Syndrome in "Research in Autism Spectrum Disorders", 3, pp. 329-335.

Iso-Markku, P. & Seiler, O. 1998, Virtual Reality in special Needs Education; Computers in Special Needs Education Seminar at the Department of Computer Science, (1998, April, 27 - last update), <http://www.cs.helsinki.fi/~isomarkk/vrml.html> [1999, Oct. 13].

Liu C. H.; Ward, James; Markall, Helena (2010). Active Exploration of 3D Stimuli enhances Recognition Memory

Schaevitz L.R., Moriuchi J.M., Nag N., Mellot T.J., Berger-Sweeney J. (2010). Cognitive and social functions and growth factors in a mouse model of Rett syndrome in "Physiology & Behavior", 100, p.p. 255-263

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

Wood L., Shepherd G.M.G. (2010). Synaptic circuit abnormalities of motor-frontal layer 2/3 pyramidal neurons in a mutant mouse model of Rett syndrome" in Neurobiology of Disease", 38, p.p.281-287

Linguaggio e respiro nella Sindrome di Rett. Uno studio preliminare

Alessandra Falzone¹, Rosa Angela Fabio¹, Paola Pennisi²

¹Cognitive Sciences, Educational and Cultural Studies Dipartiment, University of Messina

²CNR-IFC, Messina

Le manifestazioni cliniche principali nella Sindrome di Rett includono alterazioni significative nelle abilità motorie e linguistiche, considerate tra i principali criteri di inclusione diagnostica (Neul et al., 2010).

Le capacità linguistiche nella RTT sono molto variabili a seconda della severità dell'alterazione genetica. Mentre alcune pazienti perdono completamente la capacità di produrre suoni verbali funzionali alla comunicazione, altre invece conservano in gradi variabili la funzione linguistica (Budden, 1997; De Bona et al. 2000, Zappella et al., 2001) Tipicamente i deficit linguistici insorgono subito dopo la fase della regressione rapida: le bambine con RTT sono caratterizzate, infatti, da uno sviluppo del linguaggio vicino a quello normale prima del periodo di regressione: babbling e abbinamento fonologico non risultano seriamente compromessi prima dell'insorgenza se non nelle varianti a insorgenza precoce o congenite. I livelli di competen-

ze linguistiche residuali sembrano correlati positivamente con lo stadio di avanzamento dell'acquisizione linguistica precedente alla regressione (Marschik et al., 2012a).

Altri studi, inoltre, hanno utilizzato lo sviluppo delle capacità linguistiche residuali come predittori dell'*outcome* della sindrome dopo la fase di regressione: maggiori sono le capacità di produzione verbale prima della fase di regressione, più aumentano le possibilità di riacquisire o mantenere la produzione verbale funzionale alla comunicazione e all'interazione.

Esistono varianti del fenotipo linguistico di base della RTT, come per esempio la variante a linguaggio conservato individuata da Zappella e collaboratori circa venticinque anni fa (cf. Ranieri et al., 2009). Tale variante presenta caratteristiche simili a quella tipica (come ad esempio, età di insorgenza, stadi, stereotipie delle mani), ma mostra di norma sintomi secondari di minore gravità come uno sviluppo delle dimensioni del cranio regolare e una riduzione significativa degli episodi epilettici e delle alterazioni del respiro.

È noto, infatti, che nella RTT sono presenti alterazioni nella respirazione (Katz et al., 2009): le pazienti Rett si presentano con un fenotipo respiratorio complesso che può includere periodi di ipoventilazione, iperventilazione, apnea, trattenimento del respiro che a volte vengono interrotte solo tramite la manovra di Valsava. È probabile che siano le alterazioni nei

nuclei sottocorticali che regolano i ritmi respiratori (Wong-Riley & Liu, 2005) e nelle strutture troncoencefaliche.

Questi disturbi possono riflettere la dis-regolazione degli input aminergici, perptidici e neurotrofine-mediati rispetto ai feedback sensoriali e alle richieste di cambiamento comportamentale, così come la maturazione postnatale dei pattern motori della respirazione (Gargaglioni et al., 2008). È, inoltre, ormai accertato che il fenotipo linguistico della respirazione RTT dipenda dallo stato, cioè i deficit possono essere esacerbati dall'*arousal* comportamentale (Katz, 2009).

La relazione tra l'alterazione delle capacità di produzione verbale nelle RTT e le alterazioni nel controllo motorio e della coordinazione del respiro sembrano, dunque, dovute all'alterazione delle stesse basi neurologiche: sia il controllo respiratorio che la coordinazione tra organi fonatori per la produzione del linguaggio, infatti, sono controllati dagli stessi nuclei del troncoencefalico e risultano alterati nella RTT (Ogier e Katz, 2008; Ramirez et al., 2013).

Dai dati derivanti da studi condotti su pazienti neuropsicologici e normali (chirurgici), d'altro canto, è possibile individuare un coinvolgimento dei nuclei sottocorticali che paiono coinvolti anche nel controllo della coordinazione respiratoria-articolatoria (gangli basali, nuclei della formazione reticoale attivante, sostanza nera, GPA, etc.



Maria Chiara con Emilia

(Deguchi et al., 2000; Saito et al., 2001), così come del sistema nervoso periferico.

Sebbene molti studi abbiano già dimostrato che l'integrità funzionale del network respiratorio troncoencefalico sia alterata (Trevvarthen & Daniel, 2005; Katz et al., 2009; Ogier & Katz, 2008), ad oggi non sono stati condotti studi che analizzino questo aspetto per il linguaggio articolato.

In questo studio preliminare abbiamo voluto indagare la correlazione tra aspetti motori del controllo della respirazione e le capacità residuali di linguaggio nella RTT.

L'idea che ha guidato il nostro lavoro è che le alterazioni della respirazione e quelle delle capacità verbali residuali siano correlate e in particolare che le difficoltà di produzione articolata nelle pazienti con RTT dipendano parzialmente anche dalle difficoltà di controllo dei muscoli articolatori e respiratori.

Sulla scorta dei precedenti studi relativi alle capacità linguistiche residuali nelle pazienti con Sindrome di Rett cui abbiamo accennato sopra e sulla base delle valutazioni relative alle capacità comunicative in generale (sia di produzione che di comprensione, linguistiche e non linguistiche) che le pazienti continuano a mostrare dopo la fase di regressione (cf. Fabio et al., 2009) abbiamo costruito una ipotesi sperimentale che considera il linguaggio come capacità da poter potenziare in quelle pazienti in cui le abilità motorie e linguistiche sono regredite.

La possibilità di migliorare la produzione verbale articolata si inquadra all'interno di quegli studi che puntano sulle capacità comunicative residuali al fine di rendere più agevole l'interazione tra i pazienti e i familiari in generale o i *caregivers*. L'uso della comunicazione verbale, nonostante le difficoltà motorie generali nella RTT, risulta comunque un obiettivo prioritario

proprio per migliorare l'interazione parentale e consentire l'espressione dei bisogni nelle pazienti con RTT. L'uso dei gesti funzionali alla comunicazione, infatti, non si è mostrato sempre adeguato. In particolare Marschik e collaboratori (2012b) hanno dimostrato che lo sviluppo del repertorio gestuale dopo la fase di regressione non può essere considerato come un meccanismo compensatorio rispetto al linguaggio verbale, in quanto tipicamente l'intero repertorio gestuale, anche quando non completamente compromesso, è caratterizzato da un uso non funzionale e poca flessibilità.

Per ottenere risultato prefissato si è reso necessario, in una prima fase del lavoro che qui descriviamo, accertare le abilità produttive di base tramite un test di valutazione dell'articolazione (test di Fanzago). Una volta valutata la capacità di produzione spontanea dei fonemi, è stata valutata la presenza di alterazioni del respiro in stato di riposo e durante la somministrazione di un compito cognitivo semplice e complesso. L'ipotesi che abbiamo voluto testare prevedeva che all'aumentare dell'*arousal*, crescessero anche le difficoltà respiratorie (come dimostrato in letteratura, cfr. sopra) e che al crescere delle difficoltà respiratorie diminuisse la capacità di produrre suoni linguistici. L'*arousal*, in sostanza, determinerebbe un incremento delle alterazioni del respiro e il mancato controllo del respiro impedirebbe la possibilità di produrre suoni verbali.

Materiali e Metodo

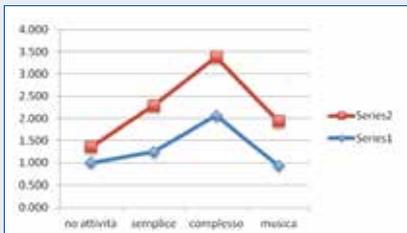
In questo studio preliminare sono state coinvolte 19 pazienti con RTT di cui 8 di età inferiore a 14 anni e 11 di età superiore a 14 anni. Questa soglia di età è stata scelta sulla base dello sviluppo ontogenetico normale del linguaggio che raggiunge la stabilizzazione dal punto di vista della *competence* tra i 12 e i 14 anni. È anche considerata la soglia massima del



periodo sensibile durante il quale è possibile acquisire il linguaggio articolato (cfr. Chomsky, 1966). Ogni paziente è stata valutata dal punto di vista delle abilità cognitive tramite RARS (Fabio et al., 2005), matrici di Raven modificate, Vineland.

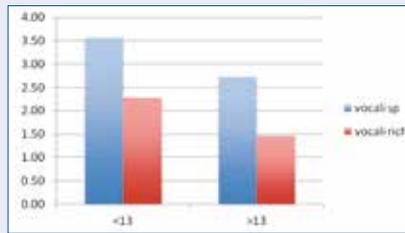
Durante l'*assessment*, è stata posizionata sulle partecipanti la fascia splotismografica, una fascia dotata di un dispositivo in grado di stimare le variazioni di volume del tronco tramite la misura del movimento di alcuni punti del torace. Questa strumentazione è *gold standard* per la valutazione dei movimenti respiratori e per la rilevazione delle eventuali alterazioni.

Tramite le misurazioni pletismografiche e quelle comportamentali sono state valutate la presenza e la frequenza delle seguenti alterazioni del respiro: iperventilazione (aumento del ricambio di aria nell'apparato respiratorio, dovuto ad atti respiratori più profondi e ravvicinati tra loro; ipoventilazione (riduzione della ventilazione polmonare - alveolare - con conseguente diminuzione della pressione alveolare dell'ossigeno e aumento di quella dell'anidride carbonica), apnea (interruzione del respiro per più di 20 secondi, seguita da iperventilazione di recupero), sospensione del respiro (interruzione del respiro per periodi inferiori ai 20 secondi). Tutte le pazienti mostravano alterazioni del respiro, nessuna tale da richiedere la manovra di Valsava, ma in



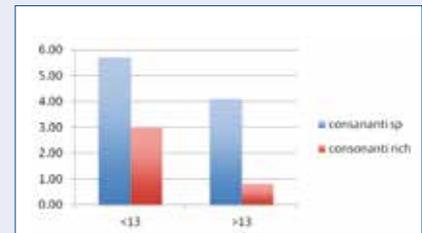
$F(3, 51) = 5,76, p < .002$

Figura 1: Medie delle alterazioni della respirazione in risposta a quattro condizioni: a riposo, compito cognitivo semplice, compito cognitivo complesso, musica



$F(1, 16) = 8,35, p = .011$

Fig. 2 Medie delle produzioni di vocali spontanee e su richiesta



$F(1, 16) = 10,6, p < .005$

Fig. 3 Medie delle produzioni di consonanti spontanee e su richiesta

alcuni casi è stato utile interrompere le apnee per dirigere l'attenzione delle pazienti al compito da svolgere.

Alle pazienti è stato valutato il respiro in condizione neutra (a riposo), durante lo svolgimento di un compito cognitivo semplice, durante lo svolgimento di un compito cognitivo complesso, e durante l'ascolto di un brano musicale (condizione di coinvolgimento emotivo).

A tutte le pazienti è stato somministrato il test di Fanzago (1983), uno strumento utile per la valutazione delle capacità di articolazione. Tale test è basato sulla denominazione, spontanea o su ripetizione, di 114 figure raggruppate in 22 tavole. In questo test viene specificata la posizione del fonema nella parola, che può essere

iniziale, intervocalica o in gruppo consonantico. Accade spesso, infatti, che un bambino sia in grado di produrre un fonema correttamente se questo si trova in posizione iniziale, mentre emergono difficoltà se il fonema fa parte di un gruppo consonantico.

Tutti i fonemi sono raggruppati per modo di articolazione (occlusive, fricative, affricate, nasali, laterali, vibranti) e vengono proposte sulla base dello sviluppo ontogenetico normale: prima vengono elicitati i suoni verbali più semplici da articolare e che per tale ragione si presentano prima nello sviluppo (vocali e consonanti come /p/ /n/ /b/ /m/) e poi quelli più complessi (/r/ /z/ e i nessi consonantici). Si tratta di uno strumento rapido e in grado di dare immediatamente un quadro dello sviluppo fonetico.

Risultati

Le misurazioni sulla alterazione del respiro nelle pazienti con RTT confermano i dati presenti in letteratura: in entrambi i gruppi (età inferiore a 14 anni e età superiore a 14 anni) le alterazioni del respiro aumentano quando le pazienti sono impegnate in compiti cognitivi semplici e in maniera significativa durante i compiti cognitivi complessi e dunque il livello di *arousal* cognitivo è direttamente correlato con le difficoltà respiratorie. È interessante notare che, invece, la condizione "emotivamente attivante" non produce nessuna alterazione significativa nelle capacità respiratorie: questo dato potrebbe essere interpretato come l'esito di una risposta individuale alla musica o ancora con il fatto che l'*arousal* emotivo non influisce sulle capacità di controllo respiratorio (fig. 1).

Per quanto riguarda la valutazione delle capacità articolatorie, mentre non è possibile individuare una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, la media dei residui linguistici consiste nell'emissione di 3/4 vocali (fig.2) e 4/5 consonanti (fig. 3) ed è inoltre inversamente correlata con le alterazioni del respiro (vedi fig. 4, pag. 44): all'aumentare dell'*arousal* cognitivo (difficoltà del compito) aumentano le difficoltà respiratorie e di conseguenza diminuiscono le emissioni di vocali e consonanti. Non è un caso, però, che, almeno nella produzione spontanea, il numero di vocali prodotte



Pausa pranzo al Grand Hotel Trento

		Correlazioni						
		compitosemplice	compitocompl	musica	vocali sp	conson sp	vocali rich	conson rich
no attività	Correlazione di Pearson	.637**	.631**	.309	-.365	-.360	-.179	-.104
	Sig. (2-code)	.003	.004	.198	.136	.142	.478	.680
	N	19	19	19	18	18	18	18
compitosemplice	Correlazione di Pearson		.865**	.733**	-.378	-.602**	-.496*	-.293
	Sig. (2-code)		.000	.000	.122	.008	.036	.239
	N		19	19	18	18	18	18
compitocompl	Correlazione di Pearson			.744**	-.364	-.529*	-.537*	-.339
	Sig. (2-code)			.000	.137	.024	.022	.169
	N			19	18	18	18	18
musica	Correlazione di Pearson				-.280	-.527*	-.592**	-.324
	Sig. (2-code)				.261	.025	.010	.189
	N				18	18	18	18
vocali sp	Correlazione di Pearson					.584*	.418	.470
	Sig. (2-code)					.011	.084	.049
	N					18	18	18
conson sp	Correlazione di Pearson						.685**	.585
	Sig. (2-code)						.002	.011
	N						18	18
vocali rich	Correlazione di Pearson							.854**
	Sig. (2-code)							.000
	N							18

Fig. 4 Schema delle correlazioni tra alterazioni del respiro in varie condizioni (neutra, compito semplice, compito complesso, condizione emotiva) e la produzione di vocali (spontanea/richiesta) e di consonanti (spontanea/richiesta).

risultato elevato perché da un punto di vista articolatorio, la produzione delle vocali avviene con il dotto sopralaringale completamente libero (se si esclude il movimento delle pliche vocali) e dunque la conformazione geometrica e muscolare per la produzione delle vocali è più semplice da ottenere e controllare.

Conclusioni

Dai dati esaminati è emerso che l'attività respiratoria nella RTT è influenzata dal compito cognitivo: più grande è lo sforzo cognitivo richiesto, maggiori sono le alterazioni respiratorie presenti. Un dato interessante è emerso anche in relazione alla condizione emotiva: in presenza di uno stimolo emotivamente coinvolgente come la musica, infatti, le pazienti con RTT non presentavano alterazioni del respiro e questo probabilmente è connesso o al fatto che la condizione emotiva è neutra o al fatto che le pazienti possano presentare una elevata variabilità individuale in relazione all'arousal emotivo.

L'analisi statistica dei dati raccolti, inoltre, consente di evidenziare una correlazione tra attività respiratoria e alterazioni del respiro:

se sono presenti alterazioni della respirazione già nella condizione neutra, queste sono maggiori durante la produzione di suoni linguistici sia spontanei (consonanti) che su richiesta (sia vocali che consonanti).

Ulteriori avanzamenti del presente lavoro potranno individuare un nesso causale tra fenomeni respiratori alterati e difficoltà di produzione del linguaggio al fine di migliorarne, ove possibile, l'articolazione. ■

Bibliografia:

Budden, S. (1997) Rett syndrome: habilitation and management reviewed. "European Child Adolescent Psychiatry", 6, Supplement 1., 103-107.

De Bona, C.; Zappella, M.; Hayek G.; Meloni I.; Vitelli F.; Bruttini M.; Cusano R.; Loffredo P.; Longo I.; Ranieri A. (2000) Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. "European Journal of Human Genetics", 8, 325-330.

Deguchi, K., Antalffy, B.A., Twohill, L.J., Chakraborty, S., Glaze, D.G., Armstrong, D.D., 2000. Substance P immunoreactivity in Rett syndrome. *Pediatr. Neurol.* 22, 259-266

Fabio, R. A., Antonietti, A., Castelli, I., & Marchetti, A. (2009). Attention and communication in Rett syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3, 329-335.

Fabio, R.A. Martinazzoli, C., Antonietti, A. (2005). Costruzione e standardizzazione dello strumento "R.A.R.S." (Rett Assessment Rating Scale). *Ciclo Evolutivo e Disabilità*, 8, 257-281.

Gargaglioni, L.H., Bicego, K.C., Branco, L.G., 2008. Brain monoaminergic neurons and ventilatory control in vertebrates. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 164, 112-122.

Marschik P.; Pini G.; Bart-Pokorny K.D.; Duckworth M.; Gugatschka M.; Vollmann R.; Zappella M.; Eispöler C. (2012a) Early speech-language development in females with Rett syndrome: focusing on the preserved speech variant. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54, 451-456.

Marschik P.B., Sigafos J., Kaufmann W.E., Wolin T., Talisa V.B., Bartl-Pokorny K.D., Budimirovic b, Ralf Vollmann B.D., Einspieler C. (2012b) Peculiarities in the gestural repertoire: An early marker for Rett syndrome? *Research in Developmental Disabilities* 33, 1715-1721

Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68: 944-50

Ogier M.; Katz D.M. (2008), Breathing dysfunction in Rett syndrome: Understanding epigenetic regulation of the respiratory network. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 164, 55-63.

Ramirez J.M., Ward C.S., Neul J.L. (2013) Breathing challenges in Rett Syndrome: Lessons learned from humans and animal models. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 189, 280-287.

Ranieri A.; Mari F., Mencarelli M.A.; Scala E., Ariani F., Longo I., Meloni I., Cevenini G., Pini G., Hayek G., Zappella M. (2009) Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant). *Brain & Development* 31, 208-216.

Saito, Y., Ito, M., Ozawa, Y., Matsuishi, T., Hamano, K., Takashima, S., 2001. Reduced expression of neuropeptides can be related to respiratory disturbances in Rett syndrome. *Brain Dev.* 23 (Suppl. 1), S122-S126.

Wong-Riley, M.T., Liu, Q., 2005. Neurochemical development of brain stem nuclei involved in the control of respiration. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 149, 83-98.

Zappella M, Gillberg C, Ehlers S. (1998) The preserved speech variant: a subgroup of the Rett complex: a clinical report of 30 cases. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 28: 519-26.

Zappella M.; Meloni I.; Longo I.; Hayek G.; Ranieri A. (2001) Preserved Speech Variants of the Rett Syndrome: Molecular and Clinical Analysis. *American Journal of Medical Genetics*, 104, 14-22.

Metodologia eye-traker con iPad: un programma di comunicazione dei bisogni

Massimo Bernava¹, Giulia Crifaci¹, Riccardo Pulvirenti¹, Lucia Billeci¹, Rossella Raso¹, Rosa Angela Fabio², Giovanni Pioggia¹

¹ Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa e Messina,

² Dipartimento di Scienze Cognitive e della Formazione dell'Università di Messina

Il nostro intervento si inserisce nell'ambito dei disturbi della comunicazione. Nasce dall'esigenza che i soggetti con la Sindrome di Rett hanno di comunicare e noi possiamo facilitare questo processo progettando software che, attraverso strumenti tecnologici, permettono la comunicazione in maniera semplice ed immediata. Passando in rassegna i lavori presenti in letteratura è possibile notare che esistono vari strumenti alternativi di comunicazione quali: CAA – Comunicazione Aumentata ed Alternativa, immagini o lettere, tavole con parole e/o concetti, sistemi controllati con gli occhi o con la testa, strumenti tattili e strumenti vocali. Gli obiettivi specifici sono appunto la comunicazione interattiva, la possibilità di fare scelte, la possibilità di indicare bisogni, connettersi con gli altri e migliorare la qualità della vita.

Gli strumenti esistenti di comunicazione aumentata ed alternativa richiedono una modalità di accesso, fra i metodi più comuni pointing verso qualcosa, tocco o presa di lettere, parole, frasi, simboli. I mezzi utilizzati dipendono ovviamente dalla severità dell'aprassia che limita i movimenti e questi possono essere una mano o un dito, la testa, gli occhi o i piedi.

Ci sono varie modalità attraverso le quali si può selezionare, fra le informazioni richieste, la propria preferenza, quali l'uso di un gesto o di un segnale, l'uso di interruttori oppure metodi di comunicazione alternativa con il computer, track ball, foot mouse, head tracking and eye tracking.

Il nostro lavoro è focalizzato su una specifica modalità di scelta: il pointing oculare e la tecnologia dell'eye tracking. Il pointing oculare si riferisce alla via di comunicazione tramite la quale le persone guardano ad un particolare oggetto o simbolo per indicare una scelta. La tecnica dell'eye tracking è il processo di misura del punto di mira visiva (dove si sta guardando) o il movimento di un occhio relativamente alla testa.

Esistono 2 categorie di sistemi che permettono alle bambine con la Sindrome di Rett di esprimere le loro preferenze attraverso il pointing oculare: a basso livello tecnologico, usati quando questa è l'unica via di ingresso alla comunicazione intenzionale (Etran, giochi per la discriminazione degli oggetti, ecc.) e ad alto livello tecnologico, che vengono usati quando altri metodi diretti di selezione non funzionano oppure quando una severa aprassia limita i movimenti.

Nelle modalità di comunicazione bisogna scegliere l'attività da compiere, come giocare, leggere storie, condividere foto, messaggi, email, fare chiamate e come attuare una scelta, ad esempio cosa dire, con chi parlare e quando fare le cose. È importante inoltre la modalità come sentire musica, guardare video, controllare oggetti in base alle preferenze specifiche.

Il lavoro presentato prende in considerazione sistemi ad alto livello tecnologico per il controllo e la scelta.

Piano della ricerca:

Da queste considerazioni nasce l'idea di realizzare un sistema di comunicazione semplice da usare ed economico. La scelta di utilizzare un iPad consente di ridurre i costi ma, soprattutto, di utilizzare uno strumento fruibile facilmente da tutta la famiglia non vincolato ad un hardware specifico. La bambina affetta da Sindrome



Giulia Crifaci, Massimo Bernava e Rosa Angela Fabio

di Rett comunicherà con lo stesso strumento su cui potrà giocare con il fratello o vedere un film con i genitori, quindi non solo una scelta “tecnologica” ma una scelta “familiare”. Inoltre un dispositivo come l'iPad può essere facilmente trasportato ed utilizzato al parco così come a casa dei nonni.

Per dare corpo a queste idee abbiamo realizzato un'applicazione per iPad dotata di un sistema di puntamento oculare basato sulla telecamera interna ed a questo abbiamo collegato un sistema per realizzare tramite script delle storyboard personalizzabili per la comunicazione. Ovviamente la stessa interazione è realizzabile, dove possibile, utilizzando il touchscreen dell'iPad.

L'applicazione in questione funziona anche in assenza di collegamento ad internet ma è nella connessione con i server del CNR che questa esprime tutta la sua potenzialità. La connessione, infatti, porta il vantaggio di avere un profilo utente aggiornabile via web. Questo profilo individualizzato, permette, ad esempio, di tenere traccia delle abitudini della bambina e calibrare l'interfaccia in modo che sia realmente personalizzata. Permette ad un genitore di modificare la storyboard utilizzando immagini e suoni familiari alla bambina.

Per quanto riguarda la parte relativa al puntamento oculare, l'applicazione procede per gradi:

- 1) rileva le coordinate del viso
- 2) e da queste la posizione degli occhi e del naso,
- 3) utilizzando l'analisi dei gradienti determina la posizione della pupilla
- 4) combinando tutte queste informazioni estrae la zona dello schermo dove la bambina guarda.

I punti 1 e 2 in letteratura (Viola, P., & Jones, M. (2001)) vengono realizzati addestrando opportuni algoritmi a riconoscere volti generici. Nel nostro caso questa operazione può essere personalizzata rendendo il riconoscimento del volto della bambina estremamente accurato. Per fare ciò è necessario disporre di una potenza di



Isabella

calcolo che non può essere quella dell'iPad, per questo risulta ancora una volta necessario il collegamento con i server.

Per la storyboard non è possibile ipotizzare che una sola storia, con le stesse immagini, gli stessi suoni e gli stessi percorsi siano compatibili con le esigenze di tutte le bambine Rett. Per questo abbiamo realizzato un sistema di script che permette anche ai non esperti di modificare il comunicatore in modo da permettere ad ogni genitore di poter contribuire con la propria esperienza a rendere il sistema il più possibile vicino alle reali esigenze della bambina.

Al fine di poter personalizzare l'intervento e creare una correlazione con il profilo della bambina è utilissimo acquisire ed in seguito analizzare alcuni segnali fisiologici quali il diametro della pupilla, il segnale elettrocardiografico e l'aritmia sinusale respiratoria.

Attraverso tali applicazioni è possibile monitorare ed acquisire segnali fisiologici che poi vengono analizzati a posteriori, con opportuni software, estratte le features significative e creati dei modelli fisiologici attraverso sistemi intelligenti di signal processing.

La dilatazione della pupilla è legata alla presenza di un carico

emotivo nell'immagine e viene calcolato il suo diametro relativo allo schermo nero (D_n). Attraverso un'accurata analisi del segnale elettrocardiografico (ECG) siamo in grado di valutare l'attività del sistema simpato-vagale, indice del grado di coinvolgimento verso il compito svolto, nel nostro caso la scelta di una preferenza.

Infine, l'Aritmia Sinusale Respiratoria (RSA) rappresenta una variazione naturale della frequenza cardiaca che si verifica durante un ciclo respiratorio. La frequenza cardiaca aumenta durante l'inspirazione e diminuisce durante l'espirazione. Un pattern tipico è caratterizzato da un'RSA a riposo alta che diminuisce durante uno stimolo forte ed implica la presenza di elevate performance cognitive. L'RSA potrebbe essere un possibile parametro fisiologico relativo al funzionamento sociale. ■

Bibliografia:

Antonietti A., Castelli I., Fabio R.A., Marchetti Viola, P., & Jones, M. (2001). Rapid object detection using a boosted cascade of simple features. In Computer Vision and Pattern Recognition, 2001. CVPR 2001. Proceedings of the 2001 IEEE Computer Society Conference on (Vol. 1, pp. 1-511). IEEE

Timm, F., & Barth, E. (2011, March). Accurate Eye Centre Localisation by Means of Gradients. In VISAPP (pp. 125-130).

Aggiornamento situazione ASL - RETT

Riteniamo utile pubblicare la lettera distribuita ai partecipanti al convegno di Trento, per aggiornare anche le famiglie non presenti sulla situazione in atto e dare loro alcuni spunti interessanti.

Ezio Toni, responsabile Transforma AS Italia

Ai partecipanti al convegno nazionale AIRett Trento 9-10 maggio 2014

Buongiorno a tutti e benvenuti, è bello ritrovarsi di nuovo dopo un anno, per passare due giornate assieme per raccontarci come è trascorso questo tempo e soprattutto per conoscere quali sono gli ultimi sviluppi e le prospettive scientifiche che nel frattempo sono maturate per alleviare i disagi di ogni famiglia alle prese con la Sindrome di Rett.

Da parte nostra vorremmo fare il punto della situazione sui rapporti con le ASL locali.

Per molti di voi, qui presenti, il problema è stato risolto positivamente, ma non per tutti.

Riceviamo continuamente lamentele di famiglie con problematiche Rett, le quali lamentano che le proprie ASL di competenza, alla loro richiesta di ottenere il prodotto della N.F.O., in particolare l'olio omega-3 liquido o le capsule, rispondono che non è possibile, perché non sono autorizzate a dispensarlo a carico del SSN. Se fosse veramente così, non sappiamo spiegarci come mai ad oggi sono ben 44 le ASL che in diverse regioni, lo consentono.

Per la precisione vi segnaliamo le Regioni e quante ASL per regione già lo fanno, così distribuite: Piemonte n. 1, Triveneto n. 6, Liguria n. 1, Emilia Romagna n. 5, Lazio n. 4, Campania n. 11, Umbria n. 3, Abruzzo n. 1, Puglia n. 8, Calabria n. 1, Sicilia n. 2, Repubblica di S. Marino n. 1.

Ci viene segnalato che nell'ambito della stessa Regione, ci sono comportamenti difforni da ASL ad ASL, cosa inspiegabile e che ci lascia molti perplessi e dubbiosi...

Ci segnalano una chiusura totale da parte delle ASL in particolare della Lombardia e Toscana. Per la Sardegna esiste un comportamento molto ambiguo, in un primo tempo era stato concesso ed ordinato, ma poi non distribuito per intervento, sembra, della Regione. A tal proposito vogliamo riportare qui alcune frasi del Ministro della Salute, 21.02.14: *"Non più procrastinabile l'avvio di interventi a favore delle persone con malattie rare"*, e ancora il 23.04.2014: *"Credo che in un Paese come il nostro dobbiamo essere in grado di dare risposte anche ai malati di malattie rare meno conosciute"*. Inoltre, secondo l'Istituto Superiore di Sanità Roma: *"Dopo aver ottenuto la diagnosi di malattia rara, il paziente può richiedere l'esenzione all'ASL di residenza, presentando il certificato di diagnosi di malattia rara rilasciato dal Centro di diagnosi e cura della Rete nazionale malattie rare, con diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA) ritenute efficaci ed appropriate per il trattamento e il monitoraggio della malattia e per prevenire ulteriori aggravamenti"*.

Vi consigliamo di presentare le domande in modo più completo possibile ed anche allegando documenti comprovanti la validità scientifica del prodotto, come studi di ricerca ed articoli di legge che ne prevedono la distribuzione a titolo gratuito.

A tal proposito vi suggeriamo di seguire le presenti istruzioni: predisporre il piano terapeutico; allegare la richiesta del prodotto da parte del medico con indicazione del codice Paraf (per l'olio è 930192152, per gli altri prodotti richiedetecelo o cercarlo sul sito www.oliodipescenorvegese.info); allegare copia dello studio scientifico effettuato dal Policlinico

Le Scotte di Siena, pubblicato sulla rivista ViviRett n. 61 del marzo 2012, che attesta la validità del prodotto stesso per la Sindrome di Rett, oltre alla copia della nostra lettera pubblicata sempre sulla rivista ViviRett n. 63 del dicembre 2012, nella quale precisiamo gli estremi della legge che ne prevede la dispensa da parte del SSN; inoltre allegare eventualmente un certificato rilasciato dal laboratorio di analisi del prodotto, da richiedere direttamente a noi, che invieremo prontamente ed anche la presente lettera.

Questo comportamento difforme da ASL ad ASL determina uno stato di ingiustizia sociale e disuguaglianza non spiegabile e profondamente ingiusto, non si spiega perché alcuni possono usufruire del servizio gratuito ed altri no. Il SSN è unico per tutti e non a discrezione di qualche dirigente ASL.

Non è più tollerabile questo comportamento discriminatorio, tutti hanno diritto di avere il prodotto a carico del SSN, diritto previsto dalla legislazione vigente (DM. Ministero della Sanità 18/05/2001 n. 279).

Ci auguriamo che da questo convegno possano evidenziarsi nuove scoperte importanti in ogni settore e compartimento neurologico, farmaceutico, assistenziale e legislativo, perché tutti possano trovare un miglioramento nella gestione della vita quotidiana con la Rett e cessino le discriminazioni legislative in atto, e porgiamo a tutti i nostri migliori auguri di buon lavoro. ■

Transforma AS Italia è la concessionaria esclusiva dei prodotti della Norwegian Fish Oil, integratori a base di solo olio 100% di pesce, per l'Italia e la Svizzera.
Sede: 47121 Forlì - Via A. Liverani, 2
Tel. 0543.035421 Fax 0543.1999875
E-mail: transformitalia@libero.it

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

■ **ABRUZZO:**

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

■ **BASILICATA:**

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

■ **EMILIA ROMAGNA:**

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

■ **LAZIO E CAMPANIA:**

Ludi Giuseppina
Seconda Traversa Arena 6, 80021 Afragola (NA)
Tel. 328.8498211
lazio@airett.it, campania@airett.it

■ **LIGURIA:**

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

■ **LOMBARDIA:**

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

■ **MARCHE:**

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

■ **MOLISE:**

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

■ **PIEMONTE E VALLE D'AOSTA:**

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

■ **PUGLIA:**

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

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

■ **SARDEGNA:**

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

■ **SICILIA:**

Maria Intagliata Tarascio
Via Luigi Spagna 84, 96100 Siracusa,
Tel. 0931.441396

Michele Marrapodi
Via Roma 188, Palermo
Tel. università 091.6560278, Cell. 340.5673778,
sicilia@airett.it

■ **TOSCANA E UMBRIA:**

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

■ **TRENTINO ALTO ADIGE:**

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

■ **VENETO E FRIULI VENEZIA GIULIA:**

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

Rosanna Trevisan
Via Ca' Orologio 8/a, 35030 Baone (PD)
Tel. 0429.51517 Cell. 348.7648685
veneto@airett.it

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
Antonella Faleschini - Consigliere -	Coordinamento referenti regionali nord Italia - Gestione pagina Facebook	antonella.faleschini@gmail.com 333.3232258 - 041.5745851
Giuseppe Scanella - Consigliere -	Magazzino materiale associativo - Contatti con spedizionieri	giuseppescannella74@gmail.com 0373.274640
Isabella Motisi - Consigliere -	da definire	isabellamotisi@tiscali.it 328.3872485
Giuseppina Ludi - Consigliere -	Coordinamento referenti regionali centro-sud Italia - Referente centri di riferimento centro/sud Italia	pina.ludi@libero.it 328.8498211
Collegio Revisori dei Conti		
		Recapiti
Giovanni Ampollini	Presidente	giovanniampollini@aliceposta.it 334.37.78.737 - 0521.96.92.12
Andrea Vannuccini	Revisore	v.and@tiscali.it 338.22.53.567- 0564.41.76.96
Cristina Canciani	Revisore	studio.canciani@cristinacanciani.it 338.3780037

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

redazione@airett.it

oppure all'indirizzo

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

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

IT64P020081 1770000100878449

novità

I nostri libri

Nicola Savino **LACRIME DI FRAGOLA**

Illustrato da Marta Monelli,
DD Editore

Offerta libera a partire da 10 €
+ spese di spedizione

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



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

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

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

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

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

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

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

Viola Giordano - **Cuori Spezzati**

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

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



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

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

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

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

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

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

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



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

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

allo scopo di promuovere un avanzamento della presa in carico delle bambine, ragazze, donne con Sindrome di Rett. Esso è dedicato ai Genitori, soprattutto di soggetti con nuova diagnosi, ai Pediatri di Famiglia, ai Medici di Medicina Generale e ai Medici Specialisti che hanno in cura tali assistite.

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

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

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



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

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

Il libro può essere ordinato scrivendo a: regali@airett.it



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

Costo € 15

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

milenadelvecchio@libero.it

Centri con i quali AIRETT ha accordi di collaborazione in corso

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 la redazione ha pensato di inserire in questa pagina soltanto i centri con i quali AIRETT ha in corso accordi di collaborazione. Per l'aggiornamento su centri di riferimento e presidi di rete vi invitiamo a consultare il sito del Ministero.

Centri con accordi di collaborazione con 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

OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ ROMA

Unità Operativa di Neurologia

direttore Prof. Federico Vigevano
rif. Dott.ssa Raffaella Cusmai
e-mail raffaella.cusmai@opbg.net

Neuropsichiatria Infantile dell'AOU
Policlinico G. Martino
Dipartimento Scienze Cognitive
Università Messina
Istituto Fisiologia Clinica CNR

Messina

rif. Dott.sse Emilia Troise e Diletta Michelin
tel. 3392712003 dal Lunedì al Giovedì

Centri con accordi di collaborazione con 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 Angela Fabio**
UNIVERSITÀ DI MESSINA
- **Dott.ssa Samantha Giannatiempo**
SPA UNIVERSITÀ CATTOLICA DI MILANO
tel. 393.9011192
e-mail formazione@airett.it

Centri con accordi di collaborazione con AIRETT ai quali ci si può rivolgere 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 accordi di collaborazione con 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.
- **Dott. W. Invernizzi e Dott.sa T. Borsello**
Istituto Farmacologico Mario Negri Milano
- **Dott.ssa B. De Filippis**
Istituto Superiore di Sanità Roma



Per associarsi

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

Nome Cognome

Via N°.....

Cap..... Città. Prov.

Tel. e-mail

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

I versamenti devono essere effettuati su:

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

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

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