



Università degli Studi Messina

## ALLEGATO 1 - FOLLOW-UP CLINICO E ATTIVITA' DI RICERCA IN PAZIENTI CON SINDROME DI RETT

Vista la Delibera del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina n° 251 del 21/02/2020 (prot. n. 21239 del 24/02/2020) ed in particolare gli allegati F e H con la quale viene istituito il Centro di Eccellenza per il Percorso Diagnostico-Assistenziale nella Sindrome di Rett di cui è responsabile la Prof.ssa Gabriella Di Rosa c/o l'UOC di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario "Gaetano Martino" di Messina, in collaborazione con il CE.R.I.P.

### Background

La sindrome di Rett (RS) (MIM 312750) è un disordine severo del neurosviluppo causato, nella sua forma classica, da una mutazione a carico del gene MECP2. Oltre 100 mutazioni sono state descritte in associazione a notevole eterogeneità fenotipica (1). Si tratta di una sindrome genetica rara che colpisce soprattutto, ma non esclusivamente, le femmine, con un tasso di prevalenza di 1:10.000 nate. Si tratta di una patologia progressiva dello sviluppo neurologico, a trasmissione legata al cromosoma X, sovente ad insorgenza "de novo". Nella sua forma classica è caratterizzata da un arresto dello sviluppo tra i 6 e i 18 mesi, dalla regressione delle competenze precedentemente acquisite, perdita delle abilità linguistiche, stereotipie manuali, microcefalia, epilessia e ritardo mentale. Alcuni soggetti possono presentare forme atipiche o varianti, nelle quali sono presenti alcune caratteristiche cliniche principali ma non tutte. Vengono riconosciute tre varianti della sindrome: variante a linguaggio conservato, variante con epilessia ad esordio precoce e variante congenita. La diagnosi clinica di sindrome di Rett deve essere sospettata in età pediatrica in presenza di disturbi generalizzati dello sviluppo con o senza regressione psicomotoria, con decelerazione o arresto della crescita della circonferenza cranica post-natale, perdita dell'uso finalizzato delle mani e comparsa di stereotipie manuali, disritmie del respiro. Nelle sue forme varianti possono essere evidenti quadri di encefalopatia precoce o di ritardo di sviluppo psicomotorio ed epilessia, quadri di disabilità intellettiva e apnee in soggetti con sindrome di Klinefelter (2). Lo studio di neuroimmagine deve escludere patologie strutturali/metaboliche carico del sistema nervoso tali da giustificare il quadro clinico.

In presenza di un quadro suggestivo quale quello descritto sopra, il genere maschile non è da considerarsi criterio di esclusione.

### Criteri diagnostici

I criteri diagnostici per la sindrome di Rett sono stati recentemente rivisti a livello internazionale (1) ed includono: 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 compromessi e grave ritardo psicomotorio; 6. comparsa di movimenti stereotipati delle mani tipo hand washing; 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.

### Diagnosi genetica

La sindrome di Rett è causata da mutazioni a carico del gene MeCP2 (MethylCpGBinding protein, OMIM \*300005) responsabile della malattia in circa il 95% dei pazienti con fenotipo classico e mappato sul cromosoma X, in Xq28. Altri geni-malattia sono noti e causano forme varianti della sindrome (CDKL5 (Cyclin Dependent like 5 kinase, OMIM \*300203, in Xp22; e FOXG1(Forkhead box G1, OMIM \*164874, in14q13).

### Caratteristiche cliniche e tipologia di follow-up

Il protocollo di follow-up di una paziente con sindrome di Rett deve necessariamente essere di tipo multidisciplinare e deve tenere in considerazione le molteplici caratteristiche cliniche, sia generali, correlate alla malattia per se, che anche individuo-specifiche, legate alla variabilità fenotipica della sindrome (3). Come accaduto in altri disordini genetici, l'efficienza della diagnosi precoce delle patologie associate alla sindrome e la migliore efficienza delle strategie di trattamento, riabilitativo e farmacologico-sintomatico, l'aspettativa di vita delle pazienti con sindrome di Rett si è incrementata notevolmente, consentendoci di giungere alla quarta decade di vita in un numero crescente di pazienti. Questo, chiaramente, da un lato pone il clinico di fronte a sempre nuovi scenari clinici, età-correlati, prospettando una visione "lifespan" della malattia, dall'altro, di contro, ci impone la presa in carico e la gestione di problematiche multisistemiche, sempre in evoluzione (4).

Disturbi neurologici e psichiatrici

Il follow-up neuropsichiatrico infantile, deve avvalersi di attente valutazioni cliniche ma anche del supporto di indagini strumentali, neurofisiologiche o di neuroimmagine, tali da evidenziare la sintomatologia propria delle diverse fasi di malattia. Ai fini del follow-up è utile sapere che pur nell'ambito di una ampia eterogeneità individuale, classicamente la sintomatologia neuropsichiatrica della malattia evolve in 4 stadi nel corso di circa 2 decenni fino ad un globale deterioramento di tutte le funzioni neurologiche.

### **Stadiazione clinica**

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.

Sono inoltre presenti disturbi del comportamento caratterizzati principalmente da agitazione psicomotoria o da fluttuazioni del tono dell'umore, che risultano frequentemente di difficile controllo farmacologico. Nella sindrome di Rett possono essere presenti disturbi del sonno di diverso tipo. Sono stati descritti: risveglio durante la notte, urla, bruxismo, sonnambulismo, sonniloquio, episodi tipo "pavor". Da segnalare infine come frequente una irregolarità del ritmo sonno-veglia, caratterizzato da frequenti risvegli durante la notte, comuni soprattutto durante l'infanzia ma che possono manifestarsi anche in età adulta. Viene riportato inoltre un eccesso di sonnolenza durante il giorno. Studi polisomnografici hanno rilevato un'alterazione della macrostruttura del sonno nella sindrome di Rett ed una maggiore incidenza di anomalie respiratorie e di movimento periodico degli arti. I soggetti con sindrome di Rett classica presentano nel 70-90% dei casi una forma di epilessia. Le crisi hanno un esordio relativamente tardivo, in genere dopo la regressione psicomotoria; l'età media di esordio dell'epilessia è tra i 4-5 anni. Possono essere presenti differenti tipi di crisi, anche se le crisi tonico-cloniche generalizzate sono le più comuni, senza sostanziali differenze tra i diversi genotipi.

Gli episodi critici sono in genere preceduti da alterazioni EEG che possono essere evidenti già intorno ai 2 anni e sono caratterizzate dalla comparsa di un'attività theta ritmica sulle regioni fronto-centrali bilaterali, anomalie parossistiche tipo punta e punta-onda in genere posteriori, bouffées generalizzate di punta onda lenta maggiormente evidenti nel sonno ed un progressivo lento deterioramento dell'attività di fondo. In genere l'epilessia si presenta in maniera severa ed in circa il 50% dei casi è farmacoresistente e necessita di politerapia. Quando l'esordio dell'epilessia è più tardivo, le manifestazioni critiche possono essere più facilmente controllate dalla terapia farmacologica. Data la complessità clinica è importante un corretto inquadramento semeiologico degli episodi critici ed una differenziazione da manifestazioni parossistiche non epilettiche di tipo comportamentale o legate a problemi internistici, eventi peraltro molto frequenti.

### **Disturbi cardiovascolari**

Nelle pazienti con sindrome di Rett l'incidenza di morte improvvisa è maggiore rispetto alla popolazione generale. La mortalità totale nella sindrome di Rett è di circa 1,2 % per anno e la morte improvvisa ne è la causa in circa il 26% dei casi. Tra le cause di morte improvvisa l'instabilità elettrica del cuore svolge un ruolo primario. Molti recenti studi hanno dimostrato la presenza, nei pazienti con sindrome di Rett, di fattori di rischio per la comparsa di aritmie potenzialmente fatali (fibrillazione ventricolare e/o tachicardia ventricolare sostenuta) in particolare la presenza di alterazioni elettrocardiografiche quali un patologico aumento della durata dell'intervallo QT corretto (QTc, valori normali < 450 msec).

Disturbi dell'apparato gastroenterico

Nello specifico, le problematiche neuromotorie concorrono ad implementare il rallentamento dello svuotamento gastrico e colico con manifestazioni cliniche quali scialorrea, reflusso gastroesofageo, stipsi e problemi nutrizionali che spesso sono una conseguenza dei precedenti. Tali problematiche sono a loro volta incrementate dal fatto che le terapie (anticomiziali o neurolettiche) vengono quasi sempre "processate" (ossia assorbite ed eliminate) a livello del

sistema gastroenterico, pertanto possono sussistere pericoli di "accumulo" delle terapie farmacologiche le quali, a loro volta possono condizionare ulteriormente un peggioramento dell'attività peristaltica e quindi un ulteriore rallentamento del transito.

Alle problematiche funzionali dell'apparato gastroenterico (in particolare stipsi e ritardato svuotamento dell'ampolla rettale) sono strettamente correlati problemi di tipo infettivo delle basse vie urinarie (quali cistiti recidivanti) che necessitano trattamenti specifici mirati (spesso difficilmente eseguibili per incontinenza). Un altro aspetto molto importante dell'opportuna conoscenza e del trattamento delle patologie funzionali dell'apparato gastroenterico è legato ad episodi di inalazione di materiale alimentare/salivare o di provenienza gastrica a livello delle prime vie respiratorie, condizionanti importanti problemi clinici quali polmoniti ab-ingestis. Alterazioni a carico del microbiota intestinale sono inoltre state descritte nella sindrome di Rett (5).

### **Disturbi respiratori**

Sono spesso presenti anomalie del ritmo respiratorio caratterizzate da apnee, sia diurne che notturne e/o da iperventilazione, specie in situazioni di intensa emotività. Le apnee possono essere dovute sia ad un'alterata coordinazione centrale, sia ad irrigidimento e distonia dei muscoli della cassa toracica. Tali problematiche respiratorie, unitamente alla postura obbligata di queste pazienti che spesso non deambulano autonomamente, inducono facilmente a infezioni respiratorie ricorrenti. Questi quadri clinici riguardano soprattutto le ragazze più grandi. È necessaria una continua mobilizzazione e l'esecuzione ininterrotta di una buona riabilitazione respiratoria.

### **Problematiche posturo-motorie associate alla sindrome di Rett**

Le competenze motorie generalmente si assestano sulle acquisizioni presenti al momento dell'arresto dello sviluppo; le bambine che avevano acquisito il cammino autonomo lo perdono solo nella fase più tardiva. Nella fase di malattia apparentemente stazionaria, si avvia un processo lento di compromissione neuromotoria, con la comparsa di spasticità agli arti inferiori (mentre il tono muscolare, spesso anche nella fase precedente la regressione, è modestamente ridotto), aumento dei riflessi osteotendinei, riduzione della forza muscolare e comparsa di disturbi extrapiramidali di tipo distonico, riportati in una elevata percentuale di casi di sindrome di Rett (>50%) di tipo generalizzato o focale, con coinvolgimento degli arti superiori ed inferiori (frequentemente la regione crurale). È stato osservato che le pazienti con mutazioni troncanti presenterebbero un decorso delle distonie più rapidamente progressivo. Inoltre la distonia è spesso asimmetrica, tanto che è stato ipotizzato che la scoliosi che spesso compare nelle pazienti in età pre-adolescenziale/adolescenziale, sia la conseguenza di posture asimmetriche. La presenza di distonia segmentaria agli arti inferiori invece può determinare la perdita della deambulazione autonoma.

In età più avanzata si può manifestare un quadro di parkinsonismo con ipomimia, bradicinesia e rigidità, che può arrivare a compromettere in particolare il cammino e l'equilibrio posturale. Alcune pazienti mostrano una particolare andatura a base allargata e rigida, associata a una contrazione anomala dei muscoli addominali, un'iperestensione delle gambe, con oscillazione alternata del tronco, inclinando la spalla verso il lato di appoggio. Alcuni soggetti presentano difficoltà ad iniziare la marcia o durante il cammino presentano improvvisi arresti (freezing).

È inoltre possibile, in una considerevole percentuale di pazienti (fino a 1/3), la comparsa di mioclono che può interessare il capo, il tronco o i segmenti distali degli arti. Studi neurofisiologici hanno rilevato uno specifico pattern di mioclono corticale riflesso. Può essere importante eseguire una registrazione EEG- poligrafica per differenziare sintomatologia di tipo epilettico.

### **Problematiche ortopediche**

La scoliosi nella sindrome di Rett compare in oltre l'80% dei casi; in considerazione della fisiopatologia della sindrome, essa è di tipo neuromuscolare. L'insorgenza è giovanile (3-10 anni) ed è indispensabile un attento controllo clinico fin dai primi anni di vita. Inoltre, secondo le linee guida pubblicate da Downs e coll. Nel 2009 per il management della scoliosi nelle pazienti con sindrome di Rett, il follow-up clinico va affiancato a controlli radiografici seriali. La scoliosi si presenta a singola curva toraco-lombare ad ampio raggio; è possibile anche un quadro di cifoscoliosi con deviazioni sul piano sagittale. La storia naturale della curva è evolutiva; sono soprattutto i fattori biochimici e posturali unitamente a quelli neuromuscolari, a determinare un continuo peggioramento negli anni, con un picco al menarca, quando vi è il periodo di accrescimento più rapido della colonna vertebrale. Le evidenze scientifiche oggi a nostra disposizione sono tutte concordi nel sostenere, a fini preventivi, l'utilità del trattamento conservativo con corsetti (di vario tipo); i corsetti di nuova generazione infatti, permettono al paziente comunque di svolgere attività motorie e sono risultati strumenti validi nel contenere la degenerazione della curva scoliotica in questa sindrome. Altre problematiche ortopediche: 1) Contratture muscolo-tendinee: sono tra i problemi più frequenti, in particolar modo a carico degli arti inferiori. Una volta instauratesi fanno sì che le capacità motorie vengano a ridursi progressivamente nel tempo fino alla perdita completa dell'autonomia. La spasticità inizialmente compromette la deambulazione autonoma, mentre a lungo termine favorisce le retrazioni muscolo tendinee e la rigidità a carico delle varie articolazioni, con successive deformità importanti che compromettono ulteriormente la deambulazione autonoma. I gruppi muscolari maggiormente colpiti sono quelli degli arti inferiori, in particolar modo rigidità e aumento del tono degli adduttori, spasticità dei retti femorali, rigidità dei flessori del ginocchio; 2) Anca: frequentemente si osserva, come conseguenza della spasticità, la dislocazione dell'anca; sub lussazione o lussazione completa compromettendo la crescita ossea, provocando nel tempo dolore e sbilanciamento del bacino e quindi del corretto assetto della colonna. L'approccio chirurgico in fase precoce è basato su allungamenti muscolotendinei. La

lussazione franca è una condizione che spesso provoca dolore, disabilità funzionale e riduzione della motricità dell'anca, asimmetria del bacino con effetti negativi sulla colonna. In questo caso, la chirurgia diventerà più invasiva con osteotomia di ricostruzione di bacino e/o centratura della testa femorale; 3) Ginocchio: l'aumento del tono muscolare dei flessori (mediali/laterali) può portare alla progressiva flessione delle ginocchia; 4) Piede: l'ipertono a carico dei muscoli gemelli dà luogo al piede equino che a sua volta, per i pazienti deambulanti, comporta la graduale flessione delle ginocchia e delle anche per poter mantenere la stazione eretta. Inoltre, in presenza di uno sbilanciamento degli altri muscoli che agiscono sul piede (tibiale anteriore e/o posteriore oppure dei muscoli peronei) possono determinarsi deformità del piede in varo-supinazione o in valgo-pronazione.

### **Alterazioni immuno-infiammatorie**

Dati di letteratura hanno mostrato, negli ultimi anni, evidenze suggestive di uno status infiammatorio cronico nella sindrome di Rett, e, d'altro canto, una maggiore suscettibilità ad eventi infettivi intercorrenti, in particolare malattie respiratorie, e mutamenti della morfologia eritrocitaria tali da influenzare gli scambi gassosi ematici e secondariamente, anche le alterazioni del ritmo del respiro, tipiche della patologia (6, 7). Evidenze crescenti sono state riportate relativamente alla disfunzione immunitaria associata a mutazioni del gene MECP2, e, la correlazione etiopatogenetica con malattie autoimmuni riscontrate nelle pazienti con sindrome di Rett, quali ad esempio la sindrome di Sjögren, il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide e la sclerosi sistemica (6). Recentemente, elevati livelli di autoanticorpi di classe IgM anti-N-glicosilazione (N-Glc; anti-CSF114(N-Glc) IgMs) sono stati riscontrati in un numero statisticamente significativo di pazienti con sindrome di Rett. Gli effetti dello stress ossidativo sono stati anche correlati alle problematiche cardiovascolari associate alla sindrome e tentativi di trattamento con supplementazione con acidi grassi polinsaturi sono stati effettuati (8). La proteina HMGB1 (High Mobility Group Box 1), nota in precedenza come anforina, è una proteina strutturale di 216 residui, 30 kD, non istonica, della cromatina, codificata dal gene omonimo (13q12), che riveste un ruolo chiave nei meccanismi trascrizionali e di regolazione omeostatica nucleare. HMGB1 è una potente molecola immunostimolatoria con duplice ruolo: è infatti capace di promuovere la risposta infiammatoria e l'eliminazione degli agenti microbici scatenanti la stessa, di contro, tuttavia, appare anche in grado di contribuire al danno tissutale che si verifica laddove la risposta immune assume caratteri di patogenicità, per eccessiva durata o entità. HMGB1 è capace di interagire con plurime citochine coinvolte nella risposta infiammatoria e con fattori di regolazione genica e di comunicazione cellula-cellula. Un ruolo complesso, dunque, ma cruciale nella regolazione di processi in qualche modo correlati al decorso clinico e funzionale di diversi disordini cronici, in particolare a carico del Sistema Nervoso Centrale. HMGB1 inoltre, è in grado di interagire con la proteina prodotta dal gene MECP2 (9), entrambe aventi ruolo di regolazione sull'espressione genica.

Nei disturbi del neurosviluppo, il ruolo dell'HMGB1 è emergente. Nei disturbi di spettro autistico è stata riportata l'associazione con uno stato infiammatorio cronico e, lo stesso, appare in molti studi correlato con la gravità di malattia. Il nostro gruppo, è stato recentemente coinvolto in una collaborazione con l'UO di genetica del ns Policlinico, in uno studio di valutazione di alcuni biomarkers infiammatori, tra cui l'HMGB1, in pazienti affetti da sindrome di Down (10). I dati biochimici sono stati correlati ai dati neuropsicologici mostrando una variazione inversa con i valori di quoziente intellettivo.

In considerazione della complessa espressività fenotipica multisistemica della sindrome di Rett è necessario che un'equipe plurispecialistica venga coinvolta nel follow-up delle pazienti.

### **Programma follow-up clinico multidisciplinare pazienti Rett**

Semestrali: esame emocromocitometrico, indici di flogosi, funzionalità epatica e renale, elettroliti plasmatici, calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, coagulazione, indici nutrizionali (dosaggio vitamina D e paratormone, acido folico, vitamina B12, proteine totali ed elettroforesi, colesterolo e trigliceridi), funzionalità tiroidea e/o esami endocrinologici di altro tipo (FSH, LH, progesterone, estradiolo, IGF1 etc), dosaggio dei farmaci anti-epilettici (se assunti).

Mineralometria ossea computerizzata (MOC) (annuale dopo la pubertà in base alla valutazione dello specialista e agli esami di laboratorio)

Visita cardiologica, elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni, (se presente un allungamento dell'intervallo QT (QT c >450 msec), una volta all'anno)

ECG Holter (anche ogni 2 anni)

Ecocardiogramma (su indicazione dello specialista)

Video EEG poligrafia in veglia e sonno (semestrale/annuale, o, in relazione al quadro clinico)

Visita fisiatrica/ortopedica (semestrale/annuale)

Radiografia (RX) rachide (se presente scoliosi clinica, primo controllo ad un anno dal riscontro e successivi controlli in base alla valutazione clinica)

RX anca (come screening a partire dai 6 anni, con monitoraggio annuale se displasia o immaturità del tetto acetabolare previa valutazione dello specialista fisiatra/ortopedico)

Ecografia addome completo e pelvi (semestrale/annuale) previa consulenza gastroenterologica e/o endocrinologica

Valutazione e counseling nutrizionale

Profilo di funzionamento e progetto individuale attraverso i programmi di potenziamento

Il profilo di funzionamento è redatto secondo i criteri del modello bio – psico – sociale dell'ICF adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ai fini della formulazione del progetto individuale di cui all'art. 14 della Legge 328/2000, nonché per la predisposizione dei programmi di potenziamento.

Il piano generale che va dall'assessment ai programmi di potenziamento e di intervento è costituito da quattro fasi sintetizzate nella figura 1.

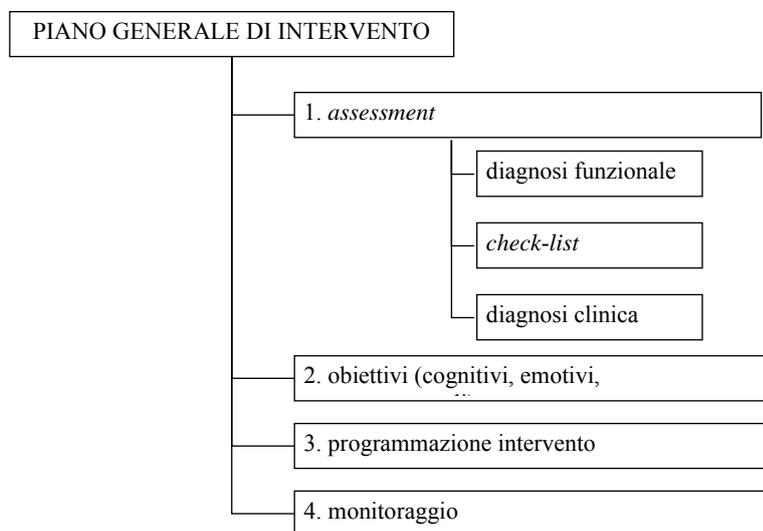


figura 1 - Schema del piano generale di intervento

L'assessment ha inizio con la redazione del profilo di funzionamento: tale procedura è una valutazione dinamica delle "funzioni" presenti nel repertorio comportamentale delle persone e può quindi essere vista come un buon base-line per gli interventi educativi.

Il secondo step sono le check-list: l'assessment infatti può essere usato per stabilire gli obiettivi dell'intervento. Si parte cioè da ciò che una bambina sa fare e si fissa l'obiettivo immediatamente successivo nella scala delle check-list. Segue l'impostazione dell'intervento di riabilitazione vero e proprio e infine si applicano dei monitoraggi allo sviluppo.

Il profilo di funzionamento è una valutazione dinamica delle "funzioni" presenti nel repertorio comportamentale delle persone. Come precisa Villa (1999), la valutazione funzionale presenta le seguenti caratteristiche. Tale procedura è individualizzata e specifica; esula da definizioni generali e quindi precisa come funziona l'individuo in un certo ambiente; mette in luce le aree di potenzialità e non solo i danni; parte dall'esigenza di dare risposte ai bisogni; suggerisce modalità e tecniche specifiche di intervento; è dinamica, soggetta per sua natura a modifiche periodiche; è uno strumento interdisciplinare.

La **redazione del profilo di funzionamento** per l'integrazione scolastica, comprende una serie di aree, illustrate nella figura 2 e di seguito analizzate.

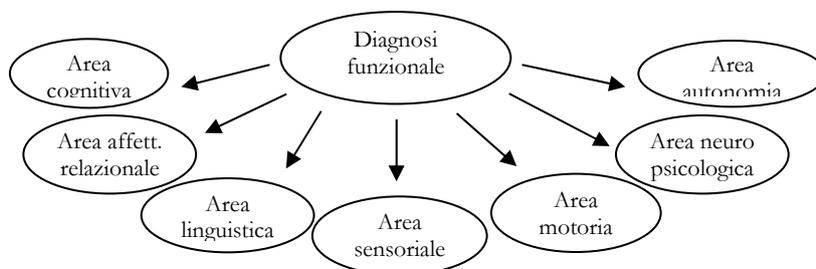


figura 2 - Schema delle aree della diagnosi funzionale.

### **Area cognitiva**

Nell'area cognitiva viene solitamente riassunto il livello generale di funzionamento intellettivo delle persone o con indici legati al q*i* o con indici legati alle tassonomie piagetiane. La valutazione sintetica è effettivamente molto difficile a causa dell'aprassia delle bambine Rett. Lindberg (1988) – come detto – ha collocato le bambine nello stadio senso motorio (da 0 a 24 mesi, più precisamente al quarto stadio, cioè entro i 18 mesi) o al massimo nella fase di transizione tra l'intelligenza sensomotoria e l'intelligenza preoperatoria. Demeter (2000) in una rassegna relativa ai livelli evolutivi delle bambine con sindrome di Rett presenta ben 37 lavori sperimentali che individuano l'età mentale delle bambine da 5 a 18 mesi.

### **Area affettivo-relazionale**

I parametri importanti da rilevare con le bambine con sindrome di Rett sono la capacità di mantenere un buon contatto oculare, la risposta del sorriso in presenza di coccole o di stimolazioni sociali (come il dire: «Brava!»), l'attenzione condivisa. Più in generale attraverso l'osservazione diretta si può rilevare la maggior parte delle emozioni di base come felicità, rabbia, paura, tristezza.

Ancora in quest'area sono importanti gli eventi e le situazioni che nelle bambine suscitano emozioni positive e quelli che suscitano emozioni negative. Molte bambine ad esempio amano l'acqua e il rapporto con essa, moltissime amano l'ascolto della musica. Al contrario, associano emozioni negative ai suoni acuti e improvvisi: le reazioni possono essere di trasalimento ma qualche volta anche di tensione e rabbia.

### **Area linguistica**

Si sa che le bambine con sindrome di Rett hanno una comprensione prevalentemente contestuale e globale, il che significa che riescono a decodificare il messaggio comunicativo sulla base di un insieme che si compone del tono di voce, delle espressioni emotive, dei gesti che accompagnano la comunicazione verbale (Villa, 1999). Per discriminare in modo sottile la capacità di comprensione verbale e non verbale della bambina possiamo operare un'analisi delle componenti della comunicazione: si propongono dei messaggi inizialmente molto semplici (ad esempio, «Guarda la mamma») e si valuta se la bambina orienta il contatto oculare o il corpo nella direzione indicata. È opportuno inizialmente comunicare dei messaggi senza accompagnarli a un gesto (che di per sé ha la funzione di facilitatore) per comprendere se la bambina esegue la consegna in assenza di aiuti. Successivamente ci si può aiutare con il gesto.

Un'altra area importante è la comprensione delle emozioni. In questo senso si valutano le risposte della bambina di fronte alle manifestazioni comunicative connotate da forte emotività. Ad esempio, se la mamma è arrabbiata, si valuta come reagisce la bambina (di solito con rigidità o con comportamenti di contrazione muscolare), mentre se la mamma sorride contenta si può valutare il rilassamento muscolare e la risposta del sorriso condiviso.

Per quanto riguarda la produzione linguistica, alcune bambine presentano dei suoni o fonemi, altre bambine emettono delle brevi parole. È importante da questo punto di vista esaminare l'intenzionalità dell'espressione verbale e la presenza di taluni fonemi.

### **Area sensoriale**

Di solito le bambine non presentano disfunzionalità specifiche in quest'area. È probabile che le modalità di reazione agli stimoli uditivi dipendano dal livello di attivazione del soggetto: ad esempio, talvolta le bambine presentano un'ipersensibilità uditiva (suoni anche lievi possono provocare una reazione di trasalimento); talvolta, invece, anche dopo continui richiami a voce alta possono non reagire. Questa modalità sembra essere connessa non tanto ai livelli di arousal (stato di attivazione fisiologica) quanto ai livelli di activation (mantenimento nel tempo dell'attivazione).

A livello visivo è importante valutare se la bambina guarda in modo fisso gli oggetti oppure se utilizza uno sguardo tangente e intermittente, rilevando le differenze fra oggetti conosciuti e sconosciuti, insignificanti e motivanti. Come sottolinea Villa (1999), è importante valutare se alcune stimolazioni visive sono particolarmente attraenti per la bambina, per esempio un netto contrasto fra figura e sfondo oppure stimoli luminosi, o colori particolari. Un'altra informazione importante è se la bambina è in grado di seguire con lo sguardo oggetti in movimento.

### **Area motorio-prassica**

Per quanto riguarda la motricità globale, Villa (1999) evidenzia l'importanza della valutazione del controllo del capo e del tronco, la capacità di effettuare passaggi posturali, di stare seduta autonomamente, le risposte di equilibrio e di protezione, la capacità di stare in piedi e di camminare autonomamente.

Se la bambina è in grado di mantenere la stazione eretta e di deambulare autonomamente, è importante osservare se sa guardare dove sta andando, camminare su qualsiasi superficie, salire o scendere le scale.

Per quanto riguarda la motricità fine e l'uso funzionale delle mani, bisogna distinguere quello che la bambina è capace di fare con oggetti altamente motivanti da quello che sa fare con oggetti neutri. Per quanto concerne gli oggetti motivanti, bisogna valutare l'efficacia della presa: se la bambina prende, trattiene bene in mano e rilascia quando vuole. Infine bisogna controllare la coordinazione oculo-motoria: spesso le bambine prima guardano e poi toccano senza più guardare l'oggetto, oppure lo guardano con lo sguardo periferico e poi lo toccano.

### **Area neuropsicologica**

L'area neuropsicologica comprende i seguenti processi neuropsicologici: attenzione; memoria; orientamento spaziale; orientamento temporale.

Attenzione - Per quanto riguarda il primo processo neuropsicologico, è da tenere presente che le dimensioni dell'attenzione sono diverse. Ne presentiamo tre: l'arousal, l'attenzione selettiva e l'attenzione sostenuta.

L'arousal è lo stato fisiologico di attivazione di un organismo (uno stato di attivazione protratto nel tempo viene denominato activation). L'attenzione selettiva è la capacità di selezionare gli stimoli significativi nell'ambiente scartando quelli che non sono rilevanti. L'attenzione sostenuta è l'abilità di mantenere nel tempo l'attenzione selettiva.

Le bambine con sindrome di Rett presentano spesso un'alternanza fra un arousal iperattivato e un arousal ipoattivato. L'arousal iperattivato porta l'organismo a vivere in uno stato continuo di allerta generalizzato, a sentire gli stimoli dell'ambiente esterno come un "bombardamento". L'arousal ipoattivato porta al contrario l'organismo a vivere in uno stato di ipotonia generalizzata, a percepire poco gli stimoli dell'ambiente. In questo senso si può osservare che talvolta le bambine con sindrome di Rett si girano e hanno una reazione di allerta anche di fronte a uno stimolo lieve, altre volte non mostrano reazioni neanche di fronte a uno stimolo forte (per esempio richiamo continuo) (Fabio, 2001; Fabio et al., 2001; Fabio, Mussini, 2001).

È probabile che tali comportamenti di tensione siano parzialmente leniti o scaricati nelle continue stereotipie emesse con le mani. Purtroppo, però, tali stereotipie, pur svolgendo questa funzione, creano un feedback interno a livello di informazione che arriva al sistema nervoso centrale (il corpo interagisce con se stesso) e pertanto creano una barriera rispetto all'accesso delle informazioni dall'esterno, determinando deficit dell'attenzione selettiva e conseguenti deficit cognitivi. Perciò l'attenzione selettiva, e soprattutto l'attenzione sostenuta, possono risultare gravemente deficitari. È importante quindi valutare quali e quante sono le stereotipie emesse dalla bambina, quali stimolazioni le permettono di mantenere l'attenzione per tempi sufficienti, per quanti secondi (o minuti) questa si mantiene e quali sono i tempi di latenza (tempo che intercorre fra uno stimolo e l'emissione della risposta a quello stimolo).

Memoria - Secondo Villa (1999), la memoria di queste bambine è prevalentemente di tipo associativo, e comunque le bambine ricordano meglio le esperienze significative dal punto di vista emotivo. Bisogna quindi valutare che cosa la bambina ricorda meglio, e la capacità di trattenere il ricordo nel tempo.

Orientamento spaziale e temporale - Per quanto riguarda l'orientamento spaziale, le bambine sono in grado di orientarsi all'interno di luoghi conosciuti. L'orientamento spaziale è principalmente legato all'esperienza quotidiana e diretta. Per l'orientamento temporale, invece, bisogna valutare quali condizioni permettono alla bambina di realizzare una comprensione del "prima e dopo".

### **Area dell'autonomia**

Per quanto riguarda quest'area, una buona scala di valutazione è quella del Portage (Zappella, 1990) che si effettua con un'intervista semistrutturata ai genitori o a educatori che hanno un'affidabile conoscenza della bambina con lo scopo di identificare in quale modo essa riesce a rispondere alle richieste dell'ambiente.

Relativamente all'alimentazione, Villa (1999) propone di controllare: abilità del distretto mio-orale (masticare, inghiottire, mordere, leccare, succhiare e soffiare); preferenze per alcuni tipi di cibo; grado di autonomia nell'alimentazione nonché grado di aiuto necessario (per esempio: uso di posate con impugnatura facilitata, uso di addensanti per favorire la deglutizione di liquidi).

Per quanto riguarda il controllo sfinterico occorre infine verificare la capacità della bambina di trattenere feci e urine per un certo intervallo temporale (quindi la possibilità di levare il patello per determinati periodi), la capacità di urinare o defecare quando messa sul water, la capacità di segnalare quando ha bisogno di andare al bagno o di essere cambiata.

### **Altri esempi di strumenti per la valutazione: Le procedure di check-list**

Naturalmente la valutazione dinamica delle "funzioni" presenti nel repertorio comportamentale delle persone può essere un buon base-line per gli interventi educativi. Ma quali sono i contenuti specifici ai quali tali interventi educativi vanno diretti? Per poter rispondere a questa domanda è necessario impiegare delle scale che valutino esattamente che cosa il bambino sa fare nelle diverse aree, in modo che quello possa essere il punto di partenza per la strutturazione dei programmi di potenziamento cognitivo, emotivo e comportamentale. Tale procedura di valutazione viene compiuta con le scale di valutazione dei prerequisiti e delle abilità le quali sono strutturate gerarchicamente (dall'abilità più semplice all'abilità via via più complessa).

L'assessment individuale è un processo particolarmente rilevante per i genitori perché, mentre una diagnosi è un fatto più caratterizzato tecnicamente, sia per gli strumenti, sia per la persona, sia per il luogo in cui si svolge, l'assessment non può fare a meno dei dati che vengono riportati da tutte le persone che ruotano attorno al bambino, e i genitori sono naturalmente in prima fila. Il termine assessment indica l'insieme delle procedure utilizzate per identificare, valutare e analizzare gruppi significativi di risposte o comportamenti di un soggetto e dei fattori che li influenzano allo scopo di comprenderli e modificarli.

Caratteristica fondamentale del processo di assessment è la continuità fra il momento diagnostico-valutativo e la progettazione di cambiamenti nei gruppi significativi di risposte o comportamenti del soggetto, in modo tale che possano essere mantenute le abilità che saranno acquisite durante la fase rieducativa della terapia.

L'assessment è quindi complementare, non alternativo, alla fase diagnostica: una volta che sia stata riconosciuta con ragionevole certezza l'appartenenza di un soggetto alla classe generale della sindrome di Rett, vi sono numerosi e diversi strumenti individuali che possono servire alla valutazione individuale del soggetto, cioè alla valutazione del punto di sviluppo delle aree e delle competenze che sono state identificate come critiche per l'autismo.

Nelle check-list di riferimento criteriale le competenze sono descritte in maniera da simulare, nel modo più naturale possibile, il percorso cognitivo, verbale, sociale, motorio dello sviluppo del bambino.

Come sottolineano Schopler, Reicler e Lansing (1997), quando falliscono gli sforzi degli osservatori per sottoporre i bambini ai test, essi vengono definiti “non esaminabili”. Ciò significa che, alla richiesta di compiere una certa azione, si sono rifiutati, hanno pianto, gridato o ruscato l’adulto. Se ne è dedotto che fossero troppo spaventati, arrabbiati, ribelli, ostinati o anche “rinchiusi in se stessi” per agire su richiesta. Tale giudizio è in genere ingiusto e presuntuoso.

Le direttive, in particolare quelle verbali, sono spesso troppo difficili o complicate perché il bambino le capisca e l’esaminatore dovrebbe spiegare la richiesta in modi più semplici o non-verbali. Alternativamente, il compito richiesto potrebbe anche essere al di là delle capacità possedute dal bambino. Quando il bambino può capire la richiesta dell’adulto e quando gli si fornisce la possibilità di rispondere, allora la reazione è ben diversa. Un errore significativo nella valutazione del bambino si produce quando l’esaminatore assume che il bambino oppositivo potrebbe eseguire il compito “se volesse” invece di assumere che la resistenza si verifica o perché il compito è troppo difficile o perché confonde il bambino. È importante con le bambine Rett non incorrere negli stessi errori.

Esistono numerose scale di assessment (Kozloff, 1974; Feuerstein et al., 1993; Zappella, 1990), di seguito se ne presentano alcune.

### Metodo Portage

La check-list del Metodo Portage (Zappella, 1990) è costituita di cinque aree di sviluppo più una sezione sulla stimolazione del bambino piccolo.

Le aree non sono separate le une dalle altre, ma c’è una necessaria sovrapposizione. I comportamenti già esibiti in una o più aree di sviluppo servono da preparazione: sono prerequisiti che consentono al bambino di raggiungere una nuova abilità in un’altra area di sviluppo.

La seguente descrizione delle cinque aree di sviluppo (più la sezione delle stimolazioni infantili) serve a definire le aree e a spiegare su quale base siano stati inclusi in ciascuna i comportamenti elencati.

L’area delle stimolazioni infantili dà alcune indicazioni circa attività e materiali adatti a evocare risposte appropriate da parte della bambina. Ella ha bisogno di informazioni significative dall’ambiente, prima ancora che ci si possa aspettare da lei una qualche risposta; perciò molti degli item elencati si riferiscono a comportamenti che i genitori abitualmente usano con la propria bambina.

I comportamenti elencati in questa sezione possono servire per bambini tra 0 e 6 mesi, come per bambini più grandi, funzionalmente simili. Le schede aiutano, con suggerimenti pratici, a stimolare precocemente la bambina e creare le condizioni che ne preparino il futuro apprendimento.

La prima area è quella della socializzazione: le abilità sono espresse in questo campo da comportamenti che riguardano l’interazione con altre persone. L’acquisizione delle prime abilità sociali permette al bambino di scoprire che può indurre modificazioni nell’ambiente. Grazie a un’appropriata interazione sociale è possibile dare avvio e consolidare le abilità nelle altre aree di sviluppo. Sebbene molte capacità sociali – come sorridere, eseguire comandi, collaborare ad attività di gruppo – siano comuni a più culture e a più sistemi di valori, alcune possono non ritenersi appropriate in relazione al particolare ambito familiare di alcuni soggetti. Il bambino apprende le prime abilità sociali all’interno della famiglia, potendo quindi con fiducia rapportarsi agli altri e andare incontro alle loro aspettative, impegnarsi in gruppi sociali più ampi, pronto a generalizzare tali capacità.

La seconda area è quella del linguaggio: nei primi sei anni di vita una delle maggiori conquiste è rappresentata dallo sviluppo del linguaggio. In questo arco di tempo il bambino passa dalla totale ignoranza della lingua nativa a una competenza paragonabile a quella dell’adulto. Nonostante l’ampia variabilità individuale, la maggior parte dei bambini segue un modello sistematico di sviluppo linguistico. La check-list tratteggia tale modello di sviluppo: il piccolo impara a parlare nel suo ambiente, ascoltando inizialmente parlare gli altri e osservando la situazione in cui ciò si verifica. Inizia a produrre suoni, poi balbettii, infine compaiono le parole complete. Non appena il bambino si impadronisce di un repertorio lessicale, inizia a combinare le parole in frasi e periodi.

La check-list non precisa quale vocabolario debba essere sviluppato; focalizza l’attenzione sul contenuto del linguaggio e sulla forma usata dal bambino per esprimere tale contenuto. Date le strette relazioni intercorrenti tra sviluppo linguistico e sviluppo cognitivo, è inevitabile una certa sovrapposizione tra le due sezioni. Nella sezione cognitiva sono elencati molti comportamenti che, a buon diritto, potrebbero essere inclusi tra le abilità linguistiche di tipo recettivo.

La terza area è quella dell’autonomia: questa sezione riguarda i comportamenti che permettono al bambino di aver cura di sé in settori quali nutrizione, abbigliamento, pulizia e igiene. Lo sviluppo dei comportamenti autonomi aiuta il bambino nello sforzo di divenire membro indipendente della sua famiglia e della comunità, aiuta la famiglia a vivere più agevolmente con il bambino e permette maggior indipendenza reciproca. I comportamenti descritti in questa area seguono, come già in altre, un modello evolutivo sequenziale. Le sequenze sono state individuate sulla base di tappe giudicate appropriate per lo sviluppo di una certa abilità, con particolare riguardo all’attuale livello di comprensione del bambino.

La quarta area è quella del livello cognitivo: riguarda l’abilità a ricordare, vedere o sentire somiglianze e differenze e stabilire relazioni fra le idee e le cose. La cognizione si situa “all’interno” del bambino, perciò possiamo misurarla solo attraverso ciò che il bambino dice o fa. La memoria è il bagaglio di informazioni per ricordo o riproduzione. Il bambino ricorderà e nominerà oggetti, disegni, forme e simboli prima che possa identificare lettere e parole. Inizialmente le risposte della bambina sono imitazioni rammentate di altre risposte. Più tardi darà risposte “migliori”,

nuove o recuperate a partire da un'informazione nota e riportata alla memoria. Notare somiglianze e differenze, individuare relazioni fra le idee implica l'abilità a separare una unità o una sottocategoria da un gruppo intero o da una categoria più ampia (come per esempio dividere le posate in cucchiaini, forchette, coltelli) e l'abilità a mettere insieme più parti in un intero (per esempio mettere insieme le figure di oggetti usati in cucina o gli animali della fattoria). Nell'area cognitiva sono incluse attività che spaziano dall'iniziale consapevolezza di sé e dell'ambiente circostante fino alla consapevolezza dei concetti numerici, alla capacità di ripetere storie e di effettuare confronti.

La quinta area riguarda il livello motorio: si riferisce ai movimenti coordinati a livello grosso e fino-motorio. Esempi di attività grosso-motoria sono: camminare, correre, sedersi, nuotare, tirare una palla, ecc. Le attività motorie fini invece sono l'espressione raffinata della capacità motoria grossolana.

PEP - Un altro strumento assai usato per le valutazioni di base è il pep (Schopler, Reichler, Lansing, 1997), e cioè il Profilo Psicoeducativo. Il pep è un elenco di comportamenti e abilità designati per identificare modelli d'apprendimento irregolari e idiosincratici. Viene usato appropriatamente con bambini che manifestano un funzionamento mentale tipico del livello prescolastico, con un'età cronologica che va fino ai 12 anni. Il pep valuta la funzione di sviluppo del bambino in sette aree: imitazione, percezione, attività fino-motorie, attività grosso motorie, integrazione occhio-mano, prestazione cognitiva e prestazione cognitiva verbale.

Illustriamo due esempi di check-list tratte da Feuerstein et al., (1993) e da Kozloff (1974).

scheda 1 - Tassonomia dei concetti base (Feuerstein, Minter, Ben-Sbuchar, Cohen, 1993)

A. Concetti di base e loro uso: Colori; Forma; Misura; Posizione (organizzazione nello spazio); Numero e quantità; Tempo; Relazioni di causa ed effetto; Sentimenti e stati d'animo; Il corpo umano (parti del corpo e loro funzioni).

B. Comportamenti di adattamento in attività di vita quotidiana e abilità di base: Abilità motorie (abilità di motricità grossa e fine); Vestirsi; Pulizia personale; Mangiare e comportamento a tavola; Orientamento nello spazio; Indipendenza e aiuto nelle attività domestiche; Attività sociali; Conoscenza generale.

All'interno di ognuna delle aree indicate nella scheda ci sono delle sottoaree che presentano i vari passaggi per raggiungere l'obiettivo, ad esempio l'area numero tre presenta i concetti riportati di seguito:

scheda 2 - Area numero 3: concetti di misura (Feuerstein, Minter, Ben-Sbuchar, Cohen, 1993)

grande, largo, piccolo, stretto; molto grande; più grande, più piccolo; stesso, diverso, differente, simile il più grande, il più piccolo; quasi, pressappoco; alto, lungo, corto; ampio, enorme, minuscolo; spesso, fine grasso, magro; misura; medio

scheda 3 - Behavior Evaluation Table (bet) (Kozloff, 1974)

Area prerequisiti per l'apprendimento; Contatto oculare spontaneo; Contatto oculare su richiesta; Risponde al proprio nome; Collabora mediante semplici richieste verbali; Si siede per lavorare; Si avvicina agli altri; Sorride agli altri; Risponde alle lodi

Gli strumenti presentati sono utili sia per la valutazione delle abilità di base, sia per fissare gli obiettivi educativi che seguono la valutazione stessa. Ogni fase dell'assessment non ancora raggiunta dalle bambine può rappresentare l'obiettivo educativo. Tali obiettivi sono analoghi a quelli dei soggetti normali. La possibilità per un certo soggetto di raggiungere un determinato obiettivo non va tuttavia stabilita a priori, o sulla base della norma comune per quell'età o per quella classe, ma in base a un attento esame delle sue attuali competenze (Perini, 1988). L'assessment cognitivo-comportamentale assume un ruolo-guida fondamentale per stabilire il punto di partenza, le priorità e i ritmi di insegnamento. Si deve cioè prevedere quale tipo di materiale utilizzare, in quale modo presentarlo, quali domande proporre, quali risposte considerare corrette, per quante volte dovranno essere ripetute e così via.

Una volta accertato con precisione il livello di funzionamento base, sarà più facile individuare il percorso didattico e metodologico più rapido e agevole per quel determinato soggetto.

### **Dal profilo di funzionamento al progetto individuale attraverso i programmi di potenziamento.**

Il programma di lavoro proposto consiste nella redazione del progetto individuale specifico per quella paziente attraverso training di potenziamento svolti su più fronti (area cognitiva, motorio-prassica, linguistica ecc.) il cui fine ultimo è costruire con queste bambine e ragazze una strada per la comunicazione non-verbale, per il benessere e l'inserimento in un contesto di vita più adattivo.

Restando sempre nell'ottica dell'intervento, il focus si allarga anche all'ambiente che circonda le bambine con sindrome di Rett: scuola e famiglia sono le due agenzie educative maggiormente investite dal farsi carico di tale lavoro. Pertanto le indicazioni operative dell'attuazione del programma di potenziamento coinvolgeranno anche loro.

### **Bibliografia**

Borghi E, Borgo F, Severgnini M, Savini MN, Casiraghi MC, Vignoli A. Rett Syndrome: A Focus on Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2).

Budden, S. S. Management of Rett syndrome: a ten-year experience. *Neuropediatrics.* 1995; 26(02):75-77.

Cass H, Reilly S, Owen L, Wisbeach A, Weekes L, Slonims V, Wigram T, Charman T. Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2003; 45(5):325-37

- Castelli, I., Antonietti, A., Fabio, R.A., Lucchini, B., & Marchetti, A. (2013). Do rett syndrome persons possess theory of mind? Some evidence from not-treated girls. *Life Span and Disability*, 16(2), 157-168.
- Ciaccio C, Di Pierro D, Sbardella D, Tundo GR, Curatolo P, Galasso C, Santarone ME, Casasco M, Cozza P, Cortelazzo A, Rossi M, De Felice C, Hayek J, Coletta M, Marini S. Oxygen exchange and energy metabolism in erythrocytes of Rett syndrome and their relationships with respiratory alterations. *Mol Cell Biochem*. 2017; 426(1-2):205-213.
- Cianfaglione R, Clarke A, Kerr M, Hastings RP, Oliver C, Felce D. A national survey of Rett syndrome: age, clinical characteristics, current abilities, and health. *Am J Med Genet A*. 2015;167(7):1493-500.
- De Felice C, Leoncini S, Signorini C, Cortelazzo A, Rovero P, Durand T, Ciccoli L, Papini AM, Hayek J. Rett syndrome: An autoimmune disease? *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):411-6.
- Dintilhac, 2002 Lotan, M., Manor-Binyamini, I., Elefant, C., Wine, J., Saraf, E., & Yoshei, Y. The Israeli Rett Syndrome Center. Evaluation and transdisciplinary play-based assessment. *The Scientific World Journal*. 2006; 6:1302-1313.
- Downs J, Bebbington A, Jacoby P, Williams AM, Ghosh S, Kaufmann WE, Leonard H. Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(9):817-23.
- Downs J, Bergman A, Carter P, Anderson A, Palmer GM, Roye D, van Bosse H, Bebbington A, Larsson EL, Smith BG, Baikie G, Fyfe S, Leonard H. Guidelines for management of scoliosis in Rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(17):E607-17
- Downs J, Parkinson S, Ranelli S, Leonard H, Diener P, Lotan M. Perspectives on hand function in girls and women with Rett syndrome. *Developmental neurorehabilitation*. 2014;17(3):210-217.
- Downs JA, Bebbington A, Jacoby P, Msall M, Mcilroy O, Fyfe S, Bahi-Buisson N, Kaufmann WE, Leonard H. Mobility profile in Rett syndrome as determined by video analysis. *Neuropediatrics*. 2008;39(4):205.
- Fabio, R. A. (2019). Attention measures of patients with rett syndrome need to overcome the challenges in evaluating the oculomotor function using electronystagmography. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(2), 232. doi:10.1016/j.ejpn.2019.02.008
- Fabio, R. A., Martinazzoli, C. & Antonietti, A. (2005). Development and standardization of the "r.a.r.s" (rett assessment rating scale). Costruzione e standardizzazione dello strumento "R.A.R.S." (Rett Assessment Rating Scale). *Life Span and Disability*, 8(2), 257-281.
- Fabio, R.A., Antonietti, A., Castelli, I., & Marchetti, A. (2009). Attention and communication in Rett Syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3(2), 329-335.
- Fabio, R.A., Billeci, L., Crifaci, G., Troise, E., Tortorella, G., & Pioggia, G. (2016). Cognitive training modifies frequency EEG bands and neuropsychological measures in Rett syndrome, *Research in Developmental Disabilities*, 54, 73-85.
- Fabio, R.A., Capri, T., Lotan, M., Towey, G.E., & Martino, G. (2018). Motor abilities are related to the specific genotype in Rett Syndrome. In Kevin V. Urbano (Ed). *Advances in Genetics Research*. Volume 18. New York: Nova Science Publisher.
- Fabio, R.A., Castelli, I., Marchetti, A., & Antonietti, A. (2013). Training communication abilities in Rett Syndrome through reading and writing. *Frontiers in Psychology*, 4, 9-11.
- Fabio, R.A., Colombo, B., Russo, S., Cogliati, F., Masciadri, M., Foglia, S., Antonietti, A., & Tavian, D. (2014). Recent insights into genotype-phenotype relationships in patients with Rett syndrome using a fine grain scale. *Research in Developmental Disabilities*, 35(11), 2976-2986
- Fabio, R.A., Gangemi, A., Capri, T., Budden, S., & Falzone A. (2018). Neurophysiological and cognitive effects of Transcranial Direct Current Stimulation in three girls with Rett Syndrome with chronic language impairments. *Research in Developmental Disabilities*, 76, 76-87.
- Fabio, R.A., Giannatiempo, S., Antonietti, A., & Budden, S. (2009). The role of stereotypies in overselectivity process in Rett syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 1, 136-145.
- Fabio, R.A., Giannatiempo, S., Capri, T. (2019). Attention and identification of the same and the similar visual stimuli in Rett Syndrome. *Life Span and Disability*, 23(1), 113-127.
- Fabio, R.A., Giannatiempo, S., Oliva, P., & Murdaca, A.M. (2011). The Increase of Attention in Rett Syndrome: A Pre-Test/Post-Test Research Design. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 23(2), 99-111.
- Fabio, R.A., Gullà, I., & Errante, R. (2015). Emotions and eye movements: Eye tracker and mnestic parameters. *Memory Consolidation*, New York: Nova Science Publisher. pp. 235-258.
- Fabio, R.A., Magaudda, C., Capri, T., Towey, G.E., & Martino, G. (2018). Choice behavior in Rett Syndrome: The consistency parameter. *Life Span and Disability*, 21(1), 47-62.
- Fabio, R.A., Martino, G., Frutoni, A., Giacchero, R., Giannatiempo, S., Antonietti, A., La Briola, F., Canevini, M.P., Vignoli, A. (2018). LCPUFA supplementation in girls with Rett Syndrome minimally influences neurophysiological, neuropsychological and behavioural functions: a randomized placebo-controlled trial, *Asian Journal of Nutrition*, 2, 13-27.
- Falzone, A., Gangemi, G., & Fabio, R.A. (2015). Genotype-phenotype relationships in language processes in rett syndrome. In Kevin V. Urbano (Ed). *Advances in Genetic Research*. Volume 14. ( pp.153-170). New York: Nova Science Publisher.
- Gangemi, A., Capri, T., Fabio, R.A., Puggioni, P., Falzone, A. M. & Martino, G. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Cognitive Empowerment for the functional recovery of diseases with chronic impairment and genetic etiopathogenesis. In Kevin V. Urbano (Ed). *Advances in Genetic Research*. Volume 18. New York: Nova Science Publisher.
- Hagberg B. Rett syndrome: long-term clinical follow-up experiences over four decades. *J Child Neurol*. 2005;20(9):722-7.
- Larsson G, Engerström IW. Gross motor ability in Rett syndrome—the power of expectation, motivation and planning. *Brain and Development*. 2001; 23:S77-S81.
- Lotan M, Balali R, Schenker R, Wine J, Downs J. The Conductive Environment: Does It Enhance Function of Children with Rett Syndrome? a Pilot Study. *International Journal of Child Health and Human Development*. 2013; 6:4
- Lotan M, Gootman A. Regaining walking ability in individuals with Rett syndrome: a case study. *International Journal on Disability and Human Development*. 2012; 11(2):163-169.
- Lotan M, Hanks S. Physical therapy intervention for individuals with Rett syndrome. *The Scientific World Journal*. 2006; 6:1314-1338.
- Lotan M, Isakov E, Kessel S, Merrick J. Physical fitness and functional ability of children with intellectual disability: effects of a short-term daily treadmill intervention. *Scientific World Journal*. 2004; 4:449-57

- Lotan M, Itah D, Levi H. Scoliosis in Rett syndrome and the proprioceptive system – A direction for intervention. A poster presented at the bi-Annual national conference of the Israeli association for child development and rehabilitation. 16th November, 2010, Jerusalem.
- Lotan M, Merrick J, Carmeli E. Managing scoliosis in a young child with Rett syndrome: a case study. *The Scientific World Journal*. 2005;5:264-273.
- Lotan M, Roth D. The Effect of Hand Vibrators on the Hand Stereotypes and Function in Rett Syndrome - Two Case Studies. *Israeli Physiotherapy Quarterly*. 1996;52:23-26
- Lotan M, Sade SP, Sinuani BZ. Fear of movement in Rett syndrome and the proprioceptive system. Recent findings and suggestions for intervention. A presentation presented at the bi-Annual national conference of the Israeli association for child development and rehabilitation. 16th November, 2010, Jerusalem.
- Lotan, M. Alternative therapeutic intervention for individuals with Rett syndrome. *The Scientific World Journal*. 2007;7:698-714.
- Lotan, M. Regaining Walking Ability in Individuals with Rett Syndrome: A Case Study. *International Journal of Child Health and Human Development*. 2013; 6(4): 498.
- Maffei S, De Felice C, Cannarile P, Leoncini S, Signorini C, Pecorelli A, Montomoli B, Lunghetti S, Ciccoli L, Durand T, Favilli R, Hayek J. Effects of  $\omega$ -3 PUFAs supplementation on myocardial function and oxidative stress markers in typical Rett syndrome. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:983178.
- Manti S, Cutrupi MC, Cuppari C, Ferro E, Dipasquale V, Di Rosa G, Chimenz R, La Rosa MA, Valenti A, Salpietro V. Inflammatory biomarkers and intellectual disability in patients with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2018 Jan 19.
- McClure MK, Battaglia C, McClure RJ. The relationship of cumulative motor asymmetries to scoliosis in Rett syndrome. *American Journal of Occupational Therapy*, 1998, 52(3), 196-204.
- Neul JL, Kauffman WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, et al., Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology* 2010; 68:994-950.
- Sartori S, Di Rosa G, Polli R, Bettella E, Tricomi G, Tortorella G, Murgia A. A novel CDKL5 mutation in a 47,XXY boy with the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(2):232-6.
- Turner-Stokes, L. Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide. *Clinical rehabilitation*. 2009;23(4): 362-370.
- 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 and Behavior*, 17(4), 489-496.



Università degli Studi Messina

## **ALLEGATO 2 - ASPETTI ORGANIZZATI E LOGISTICI PER LA REALIZZAZIONE DI UN CENTRO DI ECCELLENZA PER IL PERCORSO DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALE NELLA SINDROME DI RETT**

Vista la Delibera del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina n° 251 del 21/02/2020 (prot. n. 21239 del 24/02/2020) ed in particolare gli allegati F e H con la quale viene istituito il Centro di Eccellenza per il Percorso Diagnostico-Assistenziale nella Sindrome di Rett di cui è responsabile la Prof.ssa Gabriella Di Rosa c/o l'UOC di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario "Gaetano Martino" di Messina, in collaborazione con il CE.R.I.P.

Con l'obiettivo di realizzare un Centro di eccellenza per l'espletamento del percorso diagnostico-terapeutico in stretta collaborazione con l'UOC di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario "Gaetano Martino" di Messina e con il Centro di Ricerca e di Intervento Psicologico (Ce.R.I.P.) dell'Università di Messina, l'Associazione Italiana Rett onlus AIRETT CF 92006880527, sede legale Viale Bracci 1 c/o Policlinico le Scotte – 53100 SIENA, sede operativa a Verona (37128) – Vicolo Volto San Luca 16, si impegna a supportare le strutture ospitanti sostenendo le spese per:

- il personale non medico adibito ad accompagnare le famiglie e le ragazze affette da RTT nel loro percorso diagnostico-terapeutico, finanziando con specifico accordo annuale attività di ricerca, sotto la supervisione della Prof. Fabio afferente al CeRIP. Tale personale verrà selezionato tramite un apposito bando pubblico.
- l'arredo di una "stanza delle famiglie" come punto di appoggio e di confort per pazienti e genitori/caregiver presso l'UOC di Neuropsichiatria infantile del Policlinico durante ricoveri ordinari, Day hospital, Day service o in attesa di effettuare visite ambulatoriali, tenendo conto che la medesima stanza potrà comunque essere utilizzata per le esigenze dell'UOC nei giorni in cui non siano presenti pazienti con Sindrome di Rett.
- una linea telefonica a supporto di tutte le attività di programmazione e prenotazione, nonché la comunicazione con le famiglie delle pazienti.

Il Centro di Eccellenza sarà coordinato dalla Prof.ssa Gabriella Di Rosa, in qualità di referente medico appartenente alla struttura, la quale sarà responsabile di tutte le attività clinico-diagnostiche nonché della gestione delle urgenze.

### **Attività generali del Centro:**

- Stesura PDTA Intraaziendale per la Sindrome di Rett;
- Programmazione delle visite di follow-up nelle pazienti affette da sindrome di rett secondo calendario previsto da PDTA e/o in relazione alle peculiarità cliniche delle stesse, e, su decisione del team medico, comunque, sempre secondo modalità e tempistiche che in nessun caso esuleranno da quelle previste da direttive aziendali (rispetto liste d'attesa, inserimento in agende informatizzate di controllo, normativa per mancata disdetta etc.);
- costituzione di un Team multidisciplinare con il coinvolgimento di diversi specialisti per assicurare continuità assistenziale ed elevata specializzazione nella gestione delle pazienti con Sindrome di Rett;
- continuità assistenziale per ragazze con RTT oltre i 18 anni, secondo le procedure e le normative ministeriali;
- Partecipazione a progetti di ricerca, in collaborazione e non, con gli altri centri di riferimento nazionali e internazionali;
- Organizzazione di eventi formativi (congressi e workshop) e divulgativi (incontri con le famiglie), open day.
- Fasce orarie prestabilite per richiedere telefonicamente prenotazioni di controlli, certificati, informazioni, ecc. Alla linea telefonica dedicata, risponderà il borsista, il quale si interfacerà con il medico referente settimanalmente, oppure anche giornalmente a seconda dell'urgenza delle richieste.

### **Più in particolare, le attività richieste saranno:**

per il borsista e/o altro personale all'uopo indicato:

- Seguire le pazienti con Sindrome di Rett, accertata o sospettata, durante il ricovero ordinario o Day Hospital o Day Service nel loro percorso assistenziale diagnostico e terapeutico, collaborando con il personale addetto e favorendo l'informazione e l'empowerment delle famiglie;
- Prenotare gli accertamenti indicati dal Medico per il ricovero ordinario o Day Hospital o Day Service o ambulatorio per le pazienti con Sindrome di Rett;
- Supportare il medico referente nella gestione del network multidisciplinare (ad es. nell'organizzazione di meeting con il team, gestire i contatti con i medici specialisti ed invio di mail informative, aggiornamento mailing list, etc);
- Seguire la tempistica/consegna per l'informativa sull'esito esami ancora non pervenuti al termine di un ricovero ordinario o Day Hospital o Day Service;
- Aggiornare il database del Centro e quello europeo;
- Collaborare all'attività clinica e scientifica di ricerca, con pubblicazioni da parte del Centro anche in collaborazione con altri Centri impegnati nella ricerca sulla Sindrome di Rett;
- Collaborare alla stesura del PDTA intraaziendale dedicato alla Sindrome di Rett;
- Fornire sostegno alle famiglie, con disponibilità a contatti telefonici nei giorni feriali ed in fasce orarie definite, per fornire ascolto delle richieste, individuazione delle risposte, informazioni su contatti per prenotazioni di visite esterne in regime ambulatoriale tramite sovracup provinciale;

- Comunicare, su indicazione del referente medico, nei giorni antecedenti al ricovero ordinario, Day Hospital, Day Service o visite ambulatoriali alla coordinatrice di sala dell'UOC di Neuropsichiatria infantile, la necessità di utilizzo della "stanza delle famiglie";
- Assicurare assistenza alle pazienti nella fase di prenotazione tramite CUP e accompagnamento per visite sanitarie per problematiche anche non strettamente connesse alla sindrome e limitatamente alle professionalità presenti presso il Policlinico Universitario "Gaetano Martino".

Per il referente medico:

- Programmare gli accertamenti per il ricovero ordinario o Day Hospital o Day Service o ambulatorio per le pazienti con Sindrome di Rett;
- Messa a punto del PDTA intraaziendale;
- Promozione dell'avanzamento del Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) nazionale, omogeneo e condiviso, e la sua applicazione in Italia, con aggiornamento continuo attraverso un confronto internazionale ed una verifica con i Centri italiani esperti di Genova-Istituto Gaslini, Siena-Policlinico Le Scotte, Ospedale San Paolo di Milano, Roma Bambino Gesù;
- Promuovere la rete di collaborazione tra tali Centri esperti per il Progetto organizzativo-gestionale richiesto da AIRETT e finalizzato all'applicazione del PDTA configurato, identificando un team di Consulenti specialisti dedicati alla gestione di specifiche problematiche (mediche generali, gastroenterologiche e nutrizionali, respiratorie e cardiologiche, epilettologiche, ortopediche, endocrinologiche e ginecologiche, interventi semintensivi-intensivi, programmi riabilitativo-motorio, psicomotorio, comunicativo, affettivo-relazionale, prescrizione di sussidi ed ausili vari, terapie peculiari), oltre che a supporti alle famiglie ed a informative sociali;
- Organizzare e gestire la prosecuzione del progetto pilota "Passaporto Clinico", già avviato presso l'UOC di Neuropsichiatria infantile a partire dal 2015, in collaborazione con gli altri centri di riferimento Rett collegati all'Associazione (Siena, Genova; Roma Milano) e aggiornamento dei dati clinici precedentemente inseriti sui token elettronici, già forniti alle famiglie;
- Coordinamento e programmazione delle visite delle pazienti reclutate nel trial clinico sperimentale avente come Principal Investigator la prof.ssa Di Rosa "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy and safety of cannabidiol oral solution in patients with Rett Syndrome" (GWP42003-P; CBD-OS) già approvato dal CE interaziendale-ME in data 29/10/2019 ed in fase di avvio.
- Coordinamento e programmazione delle visite delle pazienti in eventuali ulteriori trial clinici sperimentali;
- Organizzazione di eventi formativi (congressi e workshop) e divulgativi (incontri con le famiglie);
- Preparazione di articoli per la rivista Vivirett su tematiche di particolare interesse, anche con recensione di articoli di recente pubblicazione;
- Coordinamento dell'utilizzo della "Stanza delle Famiglie".

Si precisa che:

- Le famiglie di AIRETT avranno priorità nell'utilizzo della "stanza delle famiglie", che tuttavia potrà essere utilizzata anche per le esigenze dell'UOC nei giorni in cui le pazienti non si recheranno ai controlli. L'uso di tale stanza dovrà essere necessariamente comunicato nei giorni antecedenti e richieste di utilizzo immediate per il giorno stesso, senza preventiva comunicazione di presenza in UOC della famiglia con paziente con RTT, verranno soddisfatte solo sulla base della disponibilità della stanza. Sarà necessario attenersi, in ogni caso, al regolamento di reparto esposto in apposita procedura in fase di deliberazione da parte della Direzione Sanitaria dell'AOU Policlinico G. Martino, che prevede la presenza di un genitore o caregiver al di fuori dell'orario di visita o, salvo particolari necessità di accudimento, di massimo due genitori/caregiver per paziente.
- La linea telefonica dedicata non può essere utilizzata fuori dalle fasce orarie previste e debitamente comunicate. In nessun caso, si potrà garantire risposta al di fuori delle fasce orarie previste. Per le comunicazioni urgenti in merito ad interventi medici ad immediata decorrenza, le famiglie potranno continuare a contattare telefonicamente, come sempre hanno fatto, indipendentemente da giornate festive o feriali e dalla fascia oraria, il medico di riferimento, che, comunque, potrà anche trovarsi nell'impossibilità di rispondere nell'immediatezza, per le motivazioni più svariate. In tali frangenti, come da indicazioni generali, e tenendo conto che numerose famiglie provengono da diverse province della Sicilia, anche piuttosto distanti dal centro di riferimento, le pazienti dovranno rivolgersi alle strutture di pronto intervento più vicine, che avendo stabilizzato l'acuzie, eventualmente contatteranno successivamente il centro di riferimento.
- Nel caso di richieste di trasferimento per ricovero ordinario provenienti da PS o reparti di degenza di altri ospedali, verranno seguite le modalità previste in apposita procedura aziendale (in fase di deliberazione) e verranno accettate sempre in condizioni di disponibilità di posto letto in U.O.C di Neuropsichiatria infantile, come in tutti gli altri casi.
- Nel caso in cui le pazienti con Sindrome di Rett avessero necessità di prestazioni sanitarie per problematiche non strettamente connesse alla sindrome, dovranno richiedere apposita impegnativa al medico curante e non al Centro di riferimento. Sarà sempre cura del borsista assicurare eventuale assistenza nella fase di prenotazione tramite CUP e accompagnamento per visite sanitarie limitatamente alle professionalità presenti presso il Policlinico Universitario "Gaetano Martino".
- Per monitorare la buona riuscita del progetto saranno previsti degli incontri periodici con esponenti AIRETT regionali o nazionali.