

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELLA SINDROME DI RETT

PREMESSA

La sindrome di Rett (RTT) è una grave patologia neurologica, che colpisce prevalentemente le femmine, con un'incidenza variabile tra 1:10000 e 1:15000. La patologia è stata descritta per la prima volta nel 1966 da parte del medico austriaco Andreas Rett, e successivamente resa nota a tutto il mondo dal neurologo infantile Hagberg nel 1983. E' caratterizzata da uno sviluppo psicomotorio apparentemente normale nei primi 6-18 mesi di vita seguito da arresto di sviluppo (I stadio) e successiva comparsa di una regressione improvvisa, con perdita delle abilità precedentemente acquisite (II stadio). In questa fase, inoltre, compaiono microcefalia, atteggiamenti autistici (isolamento, autolesionismo), stereotipie manuali (prevalentemente sulla linea mediana o movimenti mano-bocca) e bruxismo. Successivamente (III stadio) si manifestano disprassia/aprassia manuale, le stereotipie diventano continue nell'arco della giornata ed alterazioni EEGrafiche accompagnate da episodi convulsivi. La postura diventa cifoscoliotica e se la paziente è deambulante, il cammino è atassico. In questa fase si manifesta un interessamento del sistema neurovegetativo, con estremità fredde (fino alla cianosi), reflusso gastroesofageo, stipsi e disturbi del respiro (apnea, iperventilazione). Nello stadio 3 è presente un recupero della interazione sociale. Nel IV stadio l'atrofia muscolare e la spasticità diventano più importanti, al punto da determinare perdita della deambulazione, mentre le crisi convulsive si diradano.

Sulla base del fenotipo clinico, Hagberg (Hagberg BA, editor. Rett syndrome-clinical & biological aspects. London: McKeith Press 1993) ha identificato oltre alla forma classica alcune varianti: la forma frusta, la variante con regressione tardiva, quella maschile, una variante con insorgenza precoce delle convulsioni, la forma congenita caratterizzata da un periodo ridotto o assente di normalità perinatale ed infine la "preserved speech" oggi nota come variante di Zappella e caratterizzata da recupero del linguaggio successivo alla fase di regressione.

Dal punto di vista genetico, esiste una buona correlazione tra fenotipo clinico ed alterazione genetica responsabile. Infatti, circa l'80% delle pazienti con forma classica di sindrome di Rett presenta un'alterazione a carico del gene *MECP2*, primo gene descritto nella patogenesi della sindrome di Rett nel 1999. Solo il 50% delle pazienti con variante Zappella, invece, presenta una mutazione causativa nel suddetto gene. La variante con convulsioni ad esordio precoce con comparsa di numerosi spasmi infantili tra la prima settimana ed i primi 5 mesi di vita è determinata da una mutazione a carico del gene *CDKL5*. Recentemente il gene *FOXG1* è stato implicato nella variante congenita, caratterizzata da un periodo ridotto o assente di normalità perinatale.

Nella quasi totalità dei casi la mutazione ha insorgenza "de novo", con assenza della stessa nel DNA dei genitori. Vengono, tuttavia, riportati rari casi familiari di sindrome di Rett, nei quali è ipotizzabile la presenza di più ovociti o spermatozoi mutati (mosaicismo germinale). Non essendo indagabile tale meccanismo, il rischio di ricorrenza della patologia nella coppia con precedente figlia affetta viene considerato intorno all'1%.

La presa in carico è soprattutto sintomatica e si focalizza sull'ottimizzazione delle capacità del paziente. È efficace un approccio multidisciplinare (dietisti, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti e terapisti musicali). Sono meritevoli di particolare attenzione la scoliosi, lo sviluppo della spasticità e la realizzazione di strategie comunicative efficaci. È essenziale per le famiglie un sostegno psicosociale. Gli approcci farmacologici permettono di migliorare i disturbi del sonno e della respirazione, le crisi epilettiche, i movimenti stereotipati delle mani e lo stato di salute generale. I pazienti affetti da RTT rischiano di sviluppare aritmie pericolose per la sopravvivenza, che si associano a un allungamento dell'intervallo QT. Pertanto si raccomanda di astenersi dall'uso di farmaci che interferiscono con la ripolarizzazione.

DIAGNOSI CLINICA:

La diagnosi di sindrome di Rett è primariamente clinica. I criteri diagnostici attualmente utilizzati sono stati elaborati da Hagberg e successivamente revisionati.

RETT classica

Criteri necessari:

1. Periodo pre- e perinatale normale
2. Sviluppo psicomotorio normale nei primi 6 mesi di vita
3. Circonferenza alla nascita normale
4. Decelerazione postnatale della crescita della circonferenza cranica
5. Perdita delle abilità manuali tra 6 mesi e 2 anni e mezzo
6. Stereotipie manuali
7. Difficoltà in interazione sociale, comunicazione, perdita del linguaggio acquisito e deficit intellettivo
8. Difficoltà di movimento

Criteri di supporto:

1. Disturbi del respiro prevalentemente in veglia
2. Bruxismo
3. Alterazioni dell'EEG nel sonno dalla prima infanzia
4. Tono muscolare alterato associato ad astenia e distonia muscolare
5. Disturbi vasomotori periferici
6. Cifosi o scoliosi progressive
7. Ritardo di crescita
8. Estremità fredde

Criteri di esclusione:

1. Segni di malattia di accumulo inclusa organomegalia
2. Cataratta, retinopatia o atrofia ottica
3. Storia di sofferenza cerebrale peri- o postnatale
4. Diagnosi di disordine congenito del metabolismo o malattia neurodegenerativa
5. Disordine neurologico acquisito causato da severo trauma cranico od infezione

RETT Variante

Criteri di inclusione:

1. Almeno 3 dei 6 criteri maggiori
2. Almeno 5 degli 11 criteri di supporto

Criteri maggiori:

1. Abilità manuale ridotta od assente
2. Linguaggio verbale ridotto od assente (compresa lallazione)
3. Stereotipie manuali
4. Capacità comunicative ridotte od assenti
5. Decelerazione della crescita della circonferenza cranica dalla prima infanzia
6. Regressione seguita dalla ripresa dell'interazione sociale

Criteri di supporto:

1. Disturbi del respiro
2. Aerofagia o meteorismo

3. Bruxismo
4. Deambulazione anomala
5. Cifosi o scoliosi
6. Amiotrofia arti inferiori
7. Piedi freddi, ipotrofici e cianotici
8. Disturbi del sonno
9. Episodi di urla o risa immotivati
10. Diminuita sensibilità al dolore
11. Aggancio visivo conservato

La variante di Zappella è correlata ad un miglior sviluppo psicomotorio, in particolare con recupero della capacità di linguaggio ma anche motorie e di prassia manuale. Nella variante con convulsioni ad esordio precoce gli spasmi infantili che compaiono nei primi giorni-mesi di vita maschera in parte il periodo di normalità perinatale. Con il controllo farmacologico delle crisi convulsive, a volte a distanza di anni, compaiono elementi clinici più o meno evidenti di sindrome di Rett con recupero dell'interazione sociale. La variante congenita è rara ed è caratterizzata da ritardo psicomotorio marcato fin dalla nascita senza una chiara storia di regressione. Per il riconoscimento delle varianti cliniche devono essere soddisfatti almeno 3 dei 6 criteri principali e almeno 5 degli 11 criteri di supporto tra quelli elaborati da Hagberg e Gillberg, 1993 e Hagberg e Skjeldal, 1994 e rivisti recentemente da Neul et al 2010:

Criteri maggiori

- Abilità manuali ridotte od assenti
- Riduzione o perdita del linguaggio
- Pattern monotono di stereotipie manuali
- Riduzione o perdita delle abilità comunicative
- Decelerazione della crescita della circonferenza cranica dal I anno di vita
- Stadio di regressione seguito da recupero dell'interazione e lenta regressione neuromotoria

Criteri di supporto

- Disordini del respiro
- Aerofagia
- Bruxismo
- Deambulazione anomala
- Scoliosi/cifosi
- Amiotrofia degli arti inferiori
- Piedi freddi, cianotici, di solito iposviluppati
- Disturbi del respiro comprendenti accessi di urla notturne
- Scoppi di risa/pianto
- Diminuita risposta al dolore
- Aggancio visivo intenso

DIAGNOSI MOLECOLARE:

L'analisi genetica molecolare permette di confermare un sospetto diagnostico clinico e permette di valutare il rischio di ricorrenza di patologia nella famiglia. Sulla base del fenotipo clinico è possibile avviare l'analisi molecolare di uno dei 3 geni finora associati a sindrome di Rett: *MECP2*, *CDKL5* e *FOXG1*. Nel caso di una sindrome di Rett classica o di una variante Zappella, è indicato avviare l'analisi molecolare del gene *MECP2*; nella variante con convulsioni ad esordio precoce si procede con analisi molecolare del gene *CDKL5*, mentre nella forma congenita si predilige iniziare lo screening del gene *FOXG1*.

Il gene *MECP2* (methyl CpG-binding protein 2) è situato sul cromosoma X ed è costituito da due maggiori domini funzionali: il methyl-binding domain (MBD), che si lega specificamente alle regioni metilate CpG del DNA, ed un dominio di repressione trascrizionale (TRD), che è responsabile del reclutamento di altre proteine che mediano la repressione trascrizionale. Sebbene sia noto che l'integrità del gene sia necessaria per la maturazione dei neuroni, il meccanismo patogenetico non è chiaramente noto. Ad oggi sono conosciute circa 200 mutazioni patogenetiche a carico del gene, quasi totalmente insorte *de novo* al momento del concepimento. In tale condizione il rischio di ricorrenza della patologia è basso (1%) ma non nullo perché sono stati descritti casi di mosaicismo germinale, con più di una figlia affetta. Una volta identificata la mutazione patogenetica è possibile proporre alla coppia lo screening prenatale in caso di future gravidanze.

Il gene *CDKL5* è anch'esso situato sul cromosoma X e la sua funzione non è perfettamente nota. La proteina codificata ha un'espressione nel cervello che si sovrappone a quello di *MECP2* durante la maturazione neurale e la sinaptogenesi. Ad oggi circa 14 mutazioni sono state riportate in letteratura. Per quanto riguarda il rischio di ricorrenza della patologia vale quanto espresso per le mutazioni di *MECP2*.

Il gene *FOXP1* è situato, a differenza dei precedenti, sul cromosoma 14 e codifica per un fattore di trascrizione con attività repressoria. Ad oggi sono state riportate una decina di mutazioni.

Per quanto riguarda il rischio di ricorrenza della patologia vale quanto espresso per le mutazioni di *MECP2*.

PERCORSO ASSISTENZIALE OTTIMALE:

L'assistenza deve essere gestita da un team multidisciplinare, per la gestione delle diverse problematiche: neuropsichiatra, ortopedico, gastroenterologo, radiologo, fisioterapista e genetista. Particolare attenzione deve essere rivolta ai seguenti aspetti: nutrizione, osteoporosi, epilessia e riabilitazione.

- **NUTRIZIONE:** Fattori che ostacolano l'alimentazione sono la tosse durante e dopo i pasti, l'aspirazione di liquidi, la difficoltà a masticare, i rigurgiti e l'"hyper gag". Quest'ultimo consiste in un anomalo riflesso dovuto ad una disfunzione orofaringea, per la quale il soggetto spalanca la bocca e presenta conati di vomito, in risposta ad uno stimolo della cavità orale. Spesso le pazienti non avvertono lo stimolo della sete e possono trattenere a lungo i liquidi in bocca, con possibilità di penetrazione in laringe, con conseguente stimolo della tosse. E' pertanto fondamentale correggere la posizione in cui vengono nutrite: piedi e gomiti devono fare da perno in posizione seduta oppure si può prediligere la posizione antigravitaria (semisdraiata). La paziente può frequentemente rifiutare l'alimentazione, spesso a causa di una sintomatologia dolorosa, provocata ad esempio da reflusso, oppure correlato al fatto che non avvertono la sensazione di appetito. Indispensabile risulta il riconoscimento di un eventuale reflusso ed il suo trattamento con terapia medica. E' importante stabilire i fattori scatenanti dell'"hyper gag", per es. cibi freddi, per modificarli o per desensibilizzare, per es. tramite massaggio della cavità orale con lo spazzolino. Gestire un'adeguata alimentazione, preferendo in caso di necessità, il sondino naso-gastrico solo per trattamenti a breve termine, ed utilizzare in alternativa la gastrostomia (PEG). Le eventuali alterazioni dell'alvo, in particolare la stipsi, devono essere trattate con adeguata idratazione, introduzione di fibre, attività fisica e stazione eretta e se necessario con l'introduzione di lassativi. Inoltre, per quanto riguarda l'aspetto nutrizionale, deve essere considerato il notevole dispendio energetico correlato a spasticità, stereotipie e altri movimenti involontari per cui si può ritenere opportuno arricchire la dieta con vitamine e calcio.

- **OSTEOPOROSI E PROBLEMATICHE SCHELETRICHE:** Circa il 75% dei casi di sindrome di Rett sono associati ad osteoporosi. In questi casi aumenta l'incidenza delle fratture e il 25% delle pazienti Rett ha almeno un episodio di frattura nel corso della vita. E' stato valutato che in queste pazienti vi è una riduzione dei valori di Vit. D e che nelle pazienti in terapia antiepilettica, in particolare con acido valproico, aumenta l'incidenza di osteoporosi e fratture. Inoltre in queste pazienti, l'incapacità nella deambulazione, aumenta l'incidenza di fratture poiché non favorisce la

mineralizzazione ossea. Tale condizione si può presentare nelle pazienti con una sintomatologia dolorosa cronica che causa disturbi del sonno e agitazione, può ridurre la motilità spontanea e l'appetito. per ridurre il rischio di fratture può essere utile l'utilizzo dei difosfonati, la supplementazione di calcio, vit. D e sull'attività fisica.

- **EPILESSIA:** La prevalenza dell' epilessia nelle pazienti con sindrome di Rett classica è circa del 70%. L'età media di esordio delle crisi è intorno ai 4 anni, mentre molto raro è l'esordio tardivo. La clinica delle crisi è molto eterogenea (crisi generalizzate, crisi parziali, assenze atipiche) e l'EEG spesso evidenzia un rallentamento dell'attività di fondo, con anomalie multifocali che tendono ad attivarsi durante il sonno. La terapia è inizialmente farmacologica, principalmente con acido valproico e carbamazepina in monoterapia, ma utili sono le associazioni farmacologiche con etosuccinamide e levetiracetam nei casi resistenti.

Ogni piano terapeutico deve, in ogni caso, essere personalizzato. Nelle epilessie farmaco-resistenti può essere impiegata la chirurgia tramite: trattamento chirurgico ablativo del focus epilettogeno o tramite impianto di uno stimolatore del nervo vago (VNS).

L'efficacia clinica dello stimolatore vagale continua a migliorare per tutto il primo anno dall'impianto, per stabilizzarsi dopo il secondo anno, suggerendo un effetto accumulo della stimolazione. I primi dati pubblicati evidenzerebbero una tollerabilità ed un profilo di efficacia dello stimolatore superiore nei bambini rispetto all'età adulta

- **“DISTURBI CARDIORESPIRATORI:**

La popolazione RTT può essere suddivisa in tre gruppi fenotipici corrispondenti alle forme Flebili, Forzate ed Apneustiche. Il tipo flebile consiste in respirazioni superficiali ed apnee; il forzato include l' iperventilazione, la tachipnea ed inspirazioni esagerate seguite da espirazioni altrettanto potenti. Il tipo apneustico è caratterizzato da breath holds. Questi tre pattern costituiscono altrettanti fenotipi cardiorespiratori con differenti livelli gassosi nel sangue, tono vagale, caratteristiche ponderali e complicazioni cliniche, risposte idiosincrasiche a farmaci. Ciascun fenotipo richiede specifici approcci razionali al trattamento (Julu POO et al, 2008).

- **STEREOTIPIE:** Nei soggetti con stereotipie predominanti ed incontrollabili possono essere impiegati dei tutori per il controllo delle stesse.

- **RIABILITAZIONE:** Gli interventi riabilitativi si concentrano sulle problematiche delle anomalie muscolo scheletriche e della scoliosi, sostenendo la necessità di un modello di lavoro integrato. Nel momento in cui viene individuata un'asimmetria posturale, deve essere attivato un programma quotidiano che comprende una seduta asimmetrica attiva, stimolazione delle reazioni d'equilibrio, cammino per 2 ore al giorno, manipolazione e mobilizzazione della colonna, della postura nelle ore notturne e nel riposo diurno. Questo insieme di accorgimenti permette un contenimento o arresto dell'asimmetria in scoliosi. Non meno degni d'attenzione sono i trattamenti per le disprassie manuali, l'atassia, i disturbi della deglutizione. L'approccio bio-psico-sociale deve produrre un progetto riabilitativo globale che tenga conto delle necessità educative e di integrazione sociale o scolastica e delle ricadute psicologiche che la malattia determina sullo stato emotivo della famiglia)

- **NUOVE TERAPIE:** Un recente trial clinico diretto dal dr. Khwaja del Children's Hospital di Boston sta studiando gli effetti dell'utilizzo per via sottocutanea del farmaco Increlex (mecasermina), fattore di crescita insulino-simile, impiegato normalmente nel trattamento dei bambini con deficit di accrescimento. Tale studio si basa sulla conoscenza che IGF-1, fattore di crescita insulino-simile, è fisiologicamente espresso nel SNC e promuove la maturazione sinaptica. Studi recenti hanno dimostrato che il deficit di IGF-1 contribuisce alla sintomatologia della sindrome di Rett, e pertanto una sua supplementazione potrebbe determinare un miglioramento del quadro clinico. I criteri di inclusione al trial clinico sono:

mutazione nota nel gene MECP2, criteri clinici soddisfatti per sindrome di Rett, età >2 anni, stadio di Tanner < o = a 4, età ossea < o = a 12. Non potranno essere arruolate pazienti che abbiano precedentemente effettuato trattamento con IGF-1 o con GH, pazienti affette da diabete mellito o da un disordine dell'ossidazione degli acidi grassi. Sulla base degli effetti collaterali del farmaco, si raccomandano un attento monitoraggio di glicemia (possibile ipoglicemia), velocità di crescita e di

sviluppo della scoliosi, audiometria, esame del fondo oculare, ECG, ecocardiografia. Uno studio sulla tollerabilità e sicurezza del farmaco è stato compiuto presso l'ospedale Versilia su sei bambine con risultati positivi (Pini G, et al. in atti del XXV Congresso SINPIA, Pisa 2011).

Nel modello murino risultati incoraggianti sono stati ottenuti presso l'Istituto Superiore della Sanità tramite l'impiego della proteina CNF1, che ha determinato un miglioramento delle proprietà cognitive.

Presso il gruppo diretto dal Dr. Villard di Marsiglia sono stati raggiunti risultati interessanti per il fenotipo respiratorio con l'utilizzo della Desipramina e per il fenotipo motorio con l'utilizzo di L-DOPA.

In Germania ed in Israele si sta studiando l'utilizzo di aminoglicosidi, che inducono un errore nella lettura della sequenza di DNA, "saltando" la mutazione a carico del gene alterato.

La terapia genica, che permetterebbe di introdurre nella cellula, in particolare in quella nervosa, il gene *MECP2* funzionante, non è ancora in sperimentazione nell'uomo.

Strategie terapeutiche future potranno essere studiate direttamente su neuroni delle pazienti ottenute da refertazione genetica di cellule staminali pluripotenti indotte (iPS). Tali cellule vengono ottenute dai fibroblasti da biopsia cutanea di pazienti affette, successivamente messe in coltura e differenziate in neuroni tramite vettori virali. Oltre ad osservare le alterazioni conformazionali dei neuroni e delle sinapsi nervose che rispecchiano la situazione a livello del sistema nervoso delle pazienti, sarà possibile valutare l'effetto di farmaci nella coltura.

LA CONSULENZA GENETICA:

La consulenza genetica (counseling) deve sempre essere richiesta prima di iniziare l'iter diagnostico-molecolare che necessita di consenso informato firmato dai genitori o dal tutore. La consulenza genetica rappresenta un momento di affinamento della diagnosi clinica con specifico riferimento alla differenziazione tra la forma classica e le varianti. In base all'indirizzo clinico più probabile viene scelto il test genetico da effettuare. In particolare viene scelto quale gene testare (*MECP2*, *CDKL5* o *FOXP1*) e quale tipo di test effettuare per primo (analisi di mutazioni puntiformi versus analisi di delezioni). Ad esempio, nel caso di paziente con caratteristiche fortemente indicative di variante congenita, in presenza di determinate caratteristiche faciali peculiari verrà scelto di effettuare il test genetico su *FOXP1* attraverso l'analisi di delezioni (invece che mutazioni puntiformi). Per ulteriori informazioni sulla consulenza genetica visitare il sito web http://www.ao-siena.toscana.it/Dip_terapia_intensiva_anestesia/genetica_medica.htm

L'analisi molecolare permette di confermare un sospetto clinico. Solo in casi eccezionali l'analisi molecolare nega una diagnosi clinica. Nel caso di test genetico negativo, il caso va rivalutato sul piano clinico in modo da decidere se non procedere con altri test genetici e accontentarsi della diagnosi clinica o se procedere con altri test genetici per gli altri geni. Per ulteriori informazioni sul test genetico visitare la pagina web

http://www.aosiena.toscana.it/Dip_servizi/genetica_medica2.html e cliccare su "sindrome di Rett".

La ricerca della specifica mutazione nei genitori permette di accertarne l'insorgenza *denovo*, determinando uno specifico rischio di ricorrenza alla coppia ed ai familiari. L'identificazione della mutazione costituisce, inoltre, il prerequisito fondamentale per una eventuale diagnosi prenatale in successive gravidanze della coppia parentale.

La diagnosi prenatale precoce è possibile in Italia su DNA da villi coriali (11-13° settimana di gestazione) o da liquido amniotico (15-18° settimana) e può essere proposta solo ai genitori di una precedente figlia affetta, con mutazione nota.

TRADUZIONE DEI PERCORSI NELLA RETE DEI PRESIDI

Nella nostra Regione le pazienti con sindrome di Rett hanno la possibilità di essere valutate nella diagnosi e nei follow-up assistenziali presso varie strutture. Tra queste, l'AOU Senese e l'ASL 12

di Viareggio rappresentano i centri con maggior esperienza. In particolare la consulenza neuropsichiatrica viene eseguita presso la UOC Neuropsichiatria Infantile della AOUS e presso la UOC Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale di Viareggio, come da delibera della RT n° 1066 del 2008. La consulenza genetica e il test genetico specifico vengono eseguiti presso la UOC di Genetica Medica della AOUS, struttura certificata ISO9001, ISO15189 e SIGUCERT. I tre suddetti poli sono in collegamento con tutte le altre strutture di neuropsichiatria e di genetica medica della Toscana (Pisa e Firenze) presso le quali potrà essere effettuato parte del percorso (prima diagnosi, consulenza neuropsichiatrica, consulenza genetica) che verrà poi raccordato con il centro di riferimento.

ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI

A Siena ha sede l'Associazione Italiana Rett (AIR), che unisce i genitori di bambine affette da Sindrome di Rett (<http://www.airett.it/>). L'associazione può essere contattata a direttivo@airett.it. In Toscana esiste anche la Fondazione TIAMO www.fondazionetiamo.it che ingloba l'associazione di genitori toscani con bambine con S di Rett (l'albero delle bimbe) e in Italia la pro-Rett che è l'associazione nazionale per la ricerca www.prorett.org. Le due organizzazioni possono essere contattate a info@fondazionetiamo.it e a info@prorett.org rispettivamente.

INFORMAZIONI UTILI DA COMUNICARE AI PAZIENTI

In seguito alla diagnosi clinica o genetica di sindrome di Rett o varianti è possibile richiedere presso un presidio di rete il modulo di esenzione per patologia (RF0040).

INFORMAZIONI UTILI PER PROFESSIONISTI

E' stata effettuata una raccolta dati (database) relativa a pazienti con sindrome di Rett. Tale raccolta è confluita nella realizzazione di un ampio network che coinvolge ad oggi 17 stati europei ed extra-europei. Il network, coordinato dalla Prof. Alessandra Renieri è accessibile all'indirizzo web <http://www.rettdatabasenetwork.org/>, e include attualmente i dati relativi a 1842 pazienti di cui 463 seguite in Regione Toscana, rispettivamente 357 a Siena e 106 a Viareggio. Il network il cui accesso è protetto da password prevede la raccolta di 282 informazioni cliniche e 16 dati molecolari per ciascun paziente che vengono uniformati in fase di raccolta ed ha lo scopo di collezionare informazioni sulla sindrome di Rett sia con finalità sia assistenziali che di ricerca.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

- Ariani F, Hayek G, Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, Pollazzon M, Buoni S, Spiga O, Ricciardi S, Meloni I, Longo I, Mari F, Broccoli V, Zappella M, Renieri A. FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008 Jul;83(1):89-93.
- De Bona C, Zappella M, Hayek G, Meloni I, Vitelli F, Bruttini M, Cusano R, Loffredo P, Longo I, Renieri A. Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2000 May;8(5):325-30.
- Hagberg BA and Skjeldal OH. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol.* 1994 Jul;11(1):5-11.
- Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome: comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6:293-7.
- Mari F, Azimonti S, Bertani I, Bolognese F, Colombo E, Caselli R, Scala E, Longo I, Grosso S, Pescucci C, Ariani F, Hayek G, Balestri P, Bergo A, Badaracco G, Zappella M, Broccoli V, Renieri A, Kilstrup-Nielsen C, Landsberger N. CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Hum Mol Genet.* 2005 Jul

15;14(14):1935-46.

-Julu POO, Witt Engerström I, Hansen S, Apartopoulos F, Engerström B, Pini G, Delmont RS, Smeets EJ. Clinical update addressing the cardiorespiratory challenges in medicine posed by Rett syndrome: The Fras declaration. *The Lancet*: 2008; **371**:1981-1983

- Pini G, Tropea D, Scusa MF, Felloni B, Congiu L, Benincasa A, Frati R, Bottiglioni I, Di Marco P, Borelli P, Bonuccelli U. Trattamento sperimentale con IGF1 in 6 bambine Rett. in atti del XXV Congresso SINPIA, Pisa maggio 2011.

- Daniela Tropea. IGF1 as possible treatment for Rett syndrome: animal studies and safety issues", IRSF annual symposium , Virginia, June 2011 - Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, Leonard H, Bailey ME, Schanen NC, Zappella M, Renieri A, Huppke P, Percy AK; RettSearch Consortium.

Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature.

Ann Neurol. 2010; 68:944-50.

- Pini G, Bigoni S, Witt Engerström I, Calabrese O, Felloni B, Scusa MF, Di Marco P, Borelli P, Bonuccelli U, Julu POO, Bieber Nielsen J, Morin B, Hansen S, Gobbi G, Visconti P, Pintaudi M, Veneselli E, Romanelli A, Bianchi F, Casarano M, Battini R, Cioni G, Ariani F, Renieri A, Benincasa A, Delamont RS, Zappella M. VARIANT OF RETT SYNDROME AND CDKL5 GENE: CLINICAL AND AUTONOMIC DESCRIPTION OF 10 CASES. In corso di pubblicazione in *Brain & Development* (2011):

Manuscript Number: BRADEV-D-11-00082R1