



Scheda Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

Sindrome di Rett / RF0040

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi <https://malattiarare.toscana.it/>)

Professionista Responsabile del PDTA ALESSANDRA RENIERI AOU Senese

1. Definizione

La sindrome di Rett (RTT, MIM# 312750) è un disordine neuroevolutivo con andamento progressivo che colpisce principalmente soggetti di sesso femminile con un'incidenza variabile tra 1:10000 e 1:15000. Inserita tra i Disturbi pervasivi dello sviluppo nel DSM-IV, non è stata più inclusa specificamente nel DSM 5, costituendo un possibile specificatore di malattia genetica concomitante nei Disturbi dello spettro autistico, che formano una categoria unica. L'evoluzione e la gravità della malattia sono molto variabili. Al fenotipo classico descritto inizialmente si aggiunge la variante Zappella, con linguaggio conservato. Sia la forma classica che la variante Zappella sono correlate a mutazioni nel gene *MECP2*, localizzato sul cromosoma X.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

La diagnosi di sindrome di Rett si pone qualora siano soddisfatti specifici criteri clinici ridefiniti da Neul et al. nel 2010 e venga, inoltre, individuata una mutazione patogenetica nel gene ad oggi correlato alla patologia. Le manifestazioni che portano a porre il sospetto clinico di sindrome di Rett sono principalmente: la microcefalia postnatale, una regressione nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio, di cui la perdita funzionale dell'utilizzo delle mani costituisce un aspetto clinicamente importante, la presenza di stereotipie manuali del tipo "mano-bocca" o "hand-washing" e l'epilessia, quest'ultima componente clinica è spesso presente, ma non essenziale per la diagnosi della forma classica. Il sospetto si pone dopo aver escluso la presenza di alterazioni strutturali del SNC di qualsiasi origine.

3. Criteri diagnostici

PREMESSA/INTRODUZIONE

La sindrome di Rett (RTT) è una grave patologia neurologica, che colpisce prevalentemente gli individui di sesso femminile, 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. È 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, comportamenti di regressione del comportamento sociale e comunicativo, emergenza di stereotipie della linea mediana e/o movimenti mano-bocca e bruxismo. Successivamente (III stadio) si manifestano disprassia/aprassia manuale e aprassia della marcia con riduzione/perdita delle funzionalità acquisite e progressione a base allargata. Le stereotipie diventano continue nell'arco della giornata e si manifestano alterazioni EEGrafiche che possono associarsi a manifestazioni di tipo epilettico. La postura diventa cifoscoliotica ed è presente aprassia della marcia, che compromette la possibilità di programmazione motoria e la deambulazione. In questa fase si manifesta un interessamento del sistema neurovegetativo, con estremità fredde (fino alla cianosi), reflusso gastroesofageo, stipsi e disturbi del respiro (apnea, breatholds o trattenimenti del respiro, iperventilazione, manovra di Valsalva). Nello stadio III 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 è stata successivamente identificata la “preserved speech” variant, oggi nota come variante di Zappella, caratterizzata da recupero del linguaggio successivo alla fase di regressione.

ELEMENTI CLINICI

La diagnosi di sindrome di Rett è primariamente clinica. Per un miglior inquadramento del paziente è necessaria l'interazione tra il genetista clinico, il neuropsichiatra infantile, il neurologo infantile e il pediatra che a seconda del quadro clinico orientano la diagnosi. I criteri diagnostici attualmente utilizzati sono stati elaborati da Hagberg e successivamente revisionati da Neul et al nel 2010.

RETT classica

Criteri necessari:

1. Periodo pre e perinatale normale
2. Sviluppo psicomotorio normale nei primi 6 mesi di vita
3. Circonferenza cranica 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. Deficit motorio con incoordinazione e note atassiche

Criteri di supporto:

1. Disturbi del respiro prevalentemente in veglia
2. Bruxismo in veglia
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; osteoporosi e fratture
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 Varianti (tra cui Variante Zappella)

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 o assente
5. Cifosi o scoliosi; osteoporosi e fratture
6. Amiotrofia arti inferiori
7. Piedi freddi, ipotrofici e cianotici
8. Disturbi del sonno
9. Episodi di urla o risa apparentemente immotivati
10. Diminuita sensibilità al dolore
11. Aggancio visivo conservato

STEREOTIPIE E DISTURBI DEL MOVIMENTO

Le stereotipie possono presentarsi con ampia variabilità ed essere anche molto complesse. È evidente una tendenza a diminuire e a semplificarsi con l'età ed infine a ridursi con il giusto trattamento riabilitativo.

Possono inoltre essere presenti bruxismo ed episodi di iperpernea/apnea. Anche il tremore può manifestarsi, con caratteristiche sia di tipo posturale che correlato al movimento. Le competenze motorie generalmente si assestano sulle acquisizioni presenti al momento dell'arresto dello sviluppo. Nella fase di malattia apparentemente stazionaria, si avvia un processo lento di compromissione neuromotoria con la comparsa di spasticità agli arti inferiori, aumento dei riflessi osteotendinei e riduzione della forza muscolare. In età più avanzata si può manifestare un quadro caratterizzato da ipomimia, bradicinesia e rigidità, che può arrivare a compromettere in particolare il cammino, che diventa più rigido e con scarso bilanciamento delle braccia.

ALTERAZIONI DEL COMPORTAMENTO

Si può manifestare iniziale perdita dell'interesse e della partecipazione ambientale, perdita del linguaggio ma generalmente conservazione del contatto visivo. Dopo una prima fase così strutturata, generalmente si verifica un recupero dell'interesse per il mondo esterno, un parziale intento comunicativo esplicitato mediante l'utilizzo dello sguardo. Sono inoltre possibili disturbi del comportamento con agitazione psicomotoria o depressione del tono dell'umore.

DISTURBI DEL SONNO

Sono stati descritti diversi tipi di disturbi del sonno come riso 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.

EPILESSIA

I soggetti con sindrome di Rett presentano epilessia nella maggior parte dei casi.

Nella forma classica le crisi hanno un esordio relativamente tardivo: l'età media di esordio dell'epilessia è tra i 4-5 anni. 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 APPARATO GASTROENTERICO

Le problematiche neuromuscolari che condizionano un incremento della spasticità concorrono nel causare ed 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. Alle problematiche funzionali dell'apparato gastroenterico (in particolare stipsi e ritardato svuotamento dell'ampolla rettale) sono strettamente correlati problemi di tipi infettivo delle basse vie urinarie (quali cistiti recidivanti) che necessitano trattamenti specifici mirati. Un altro aspetto molto importante è legata 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.

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, in correlazione ad altra sintomatologia gastro-intestinale e manifestazioni epilettiche. Tali problematiche respiratorie, unitamente alla postura obbligata di queste pazienti, che spesso non deambulano autonomamente, inducono facilmente infezioni respiratorie ricorrenti nelle pazienti più grandi. L'utilizzo di adeguati presidi permette di migliorare tale sintomatologia.

PROBLEMATICHE APPARATO DENTARIO

Il bruxismo ed il reflusso gastro-esofageo possono alterare lo smalto dei denti. Inoltre spesso la scarsa collaborazione delle pazienti non permette un'adeguata igiene orale inducendo la formazione di lesioni cariose multiple. È raccomandabile, pertanto, istruire i genitori per una adeguata igiene orale dei figli. Sono talvolta necessari periodici interventi di bonifica dentaria.

PROBLEMATICHE ORTOPEDICHE

La scoliosi nella sindrome di Rett compare in più della metà delle ragazze ed è di tipo neuromuscolare. L'insorgenza è giovanile (3-10 anni), ed è indispensabile un attento controllo clinico fin dai primi anni di vita. La storia naturale della curva è evolutiva, sono soprattutto i fattori biochimici e posturali unitamente a quelli neuromuscolari (ipotonia assiale), 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 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. L'aumento del tono muscolare può portare alla progressiva flessione delle ginocchia. L'ipertono dà luogo al piede equino che a sua volta, per i pazienti deambolanti, comporta la graduale flessione delle ginocchia e delle anche per poter mantenere la stazioneeretta.

Per entrambe le problematiche ortopediche sopracitate l'utilizzo di appositi presidi può portare ad un miglioramento della sintomatologia.

PROBLEMATICHE CARDIOVASCOLARI

Nelle pazienti con sindrome di Rett l'incidenza di morte improvvisa è maggiore rispetto alla popolazione generale. Tra le cause di morte improvvisa l'instabilità elettrica del cuore svolge un ruolo primario. Molti recenti studi hanno dimostrato la presenza, nelle pazienti con sindrome di Rett, di fattori di rischio per la comparsa di aritmie potenzialmente minacciose per la vita (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).

PROBLEMATICHE DEL METABOLISMO OSSEO

Nella RTT è presente una riduzione della massa ossea nell'infanzia e nell'età adulta e un incremento del rischio di fratture periferiche e vertebrali. È stato riportato che il 25-40% delle pazienti ha esperienza di una frattura nel corso della vita. Secondo le linee guida pubblicate nel 2016 (PLoS One. 2016; 11(2): Feb 5. doi: Clinical Guidelines for Management of Bone Health in Rett Syndrome Based on Expert Consensus and Available Evidence) nei soggetti con RTT è presente una ridotta massa ossea ed un incremento di fratture. Le fratture da fragilità possono insorgere anche in pazienti con una BMD con valori di Z-score oltre -2SD. Pertanto diventa di fondamentale importanza un'adeguata valutazione del metabolismo osseo, il mantenimento di ottimali valori di vitamina D, un adeguato introito di calcio e il trattamento con bisfosfonati, oltre che un'adeguata esposizione ai raggi solari ed una regolare attività fisica. Studi



istomorfometrici dell'osso hanno riportato che nelle pazienti RTT possono essere presenti deficit nella BMD conseguenza della diminuzione della formazione ossea piuttosto che dell'aumento del riassorbimento osseo perché il numero di osteoblasti e la loro attività metabolica sono diminuiti, sebbene il numero di osteoclasti possa essere normale o diminuito poiché i bisfosfonati aumentano la densità ossea inibendo gli osteoclasti riducendo il riassorbimento dell'osso esistente possono avere un effetto meno positivo sulla massa ossea in RTT rispetto alla popolazione generale. Tuttavia con la crescita, si verifica un accrescimento osseo continuo, che insieme al ridotto riassorbimento osseo, aumenta lo spessore osseo corticale e il numero di osso trabecolare. Durante i primi 12 mesi di terapia con bisfosfonati nei casi pediatrici con osteoporosi la BMC e la BMD della colonna vertebrale tendono ad aumentare significativamente. A causa della scarsità di dati nella RTT, è raccomandata una nuova valutazione dopo un anno di trattamento.

DATI LABORATORISTICI

Anche se non ci sono esami specifici che permettono una valutazione del rischio di frattura, gli esami ematochimici sono utili per la valutazione dei livelli di calcio e vitamina D e per un controllo dei markers di turnover osseo utili nel follow-up dei pazienti per comprendere la risposta alla terapia.

Gli esami consigliati sono: Calcio, calciuria, fosforo, fosfatemia, 25 OH vitamina D, PTH, fosfatasi alcalina ossea, β -CTX.

ELEMENTI STRUMENTALI

Esami utili o necessari nel percorso diagnostico terapeutico possono essere: Elettroencefalogramma (EEG), EEG dinamico, Elettrocardiogramma (ECG) ed ECG-Holter; Risonanza magnetica cerebrale per valutazione presenza di alterazioni compatibili con patologie che rientrano nei criteri di esclusione; Potenziali evocati acustici e visivi; Neuroscopio basato sulla valutazione contemporanea e videoregistrata di EEG, ECG, P02, PC02 transcutanea; Respirazione con analisi computerizzata simultanea dei parametri cardiorespiratori e del tono vagale, per meglio definire alcuni aspetti cardiorespiratori; Valutazione emogasometrica; Valutazione dietetica in caso di basso BMI; Densitometria ossea (DXA), Rx rachide dorsale e lombosacrale

DIAGNOSI MOLECOLARE

La diagnosi molecolare di sindrome di Rett deve essere preceduta da una consulenza genetica. Classicamente nell'iter diagnostico si procedeva con il sequenziamento del gene *MECP2*, poiché la maggior parte delle pazienti con forma classica di sindrome di Rett presenta un'alterazione a carico del suddetto gene, descritto nella patogenesi della sindrome di Rett nel 1999. Mutazioni di tale gene si ritrovano anche in pazienti con diagnosi clinica di variante Zappella. Attualmente, tuttavia, con l'avanzamento delle tecnologie e per la presenza sempre più nota di overlapping fenotipico è preferibile utilizzare pannelli NGS multi-genici. Nella maggior parte dei casi le mutazioni sono puntiformi, ma esiste una minor percentuale di casi in cui si riscontrano delezioni, per cui queste ultime dovrebbero essere considerate nell'iter diagnostico. Il pannello NGS dovrebbe includere almeno i geni *MECP2*, *CDKL5* e *FOXG1*, questi ultimi sono infatti classicamente noti per essere associati a condizioni che una parte della letteratura scientifica ritiene responsabili di varianti della sindrome di Rett (Si veda per questo il paragrafo "ULTERIORI ELEMENTI"). Nello stesso pannello o in un pannello di approfondimento dovrebbero essere inclusi i geni associati a quadri clinici Rett-like, come *MEF2C*, *IQSEC2* e quelli dei recettori del GABA (da segnalarsi che nel caso specifico di *MEF2C*, gene correlato ad un quadro clinico Rett-like, in realtà le delezioni rappresentano circa il 90% dei casi diagnosticati).

L'analisi genetica molecolare permette di confermare un sospetto clinico e permette di valutare il rischio di ricorrenza di patologia nella famiglia. È sempre opportuno indagare i genitori al fine di verificare l'origine *de novo* della mutazione individuata che, in rari casi, è ereditata dalla madre. A causa del mosaicismo germinale (presenza di più ovociti o spermatozoi che presentano la mutazione) descritto in casi di mutazioni in *MECP2* è opportuno presentare alla coppia in consulenza genetica la possibilità di un rischio di ricorrenza, seppur pari solo all'1%, per discutere l'eventualità della diagnosi prenatale in caso di future gravidanze.



ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Da citare nella diagnostica differenziale i casi correlati a mutazioni del gene *CDKL5*, caratterizzati da un esordio precoce delle convulsioni, tra la prima settimana ed i primi cinque mesi di vita, ritardo dello sviluppo psicomotorio, assenza dell'aggancio visivo e del linguaggio e stereotipie manuali ed i casi correlati a mutazioni del gene *FOXG1* o delezioni della regione 14q12 in cui è compreso il suddetto gene, che si presentano con ritardo psicomotorio, epilessia, distonie, stereotipie manuali e linguali. Ad oggi nella letteratura scientifica sulla materia è dibattuta la loro classificazione in varianti della forma classica della sindrome di Rett, come avviene, ad esempio, nei criteri diagnostici attualmente in uso (vedi paragrafo "ELEMENTI CLINICI") o la loro classificazione come entità distinte. Sono stati individuati più recentemente casi di pazienti con fenotipo Rett-like e mutazioni in altri geni. Tra questi è opportuno citare i pazienti in cui si riscontrano mutazioni di *IQSEC2*, i quali possono presentare ipotonia, ritardo dello sviluppo psicomotorio, grave deficit intellettivo e del linguaggio, movimenti stereotipati delle mani e deficit nel loro utilizzo, microcefalia, epilessia (talvolta farmaco resistente), difficoltà di alimentazione e disturbi del sonno, in particolare apnee notturne.

Le nuove tecnologie hanno permesso di individuare numerosi altri geni responsabili di quadri clinici Rett-like da considerare nella diagnosi differenziale in assenza di caratteristiche facciali peculiari. Per tale motivo è auspicabile considerare, come segnalato nel paragrafo della diagnostica molecolare, un approfondimento tramite analisi di questi geni.

Altre patologie che rientrano classicamente in diagnosi differenziale con la sindrome di Rett sono sindrome di Angelman, sindrome di Pitt-Hopkins e sindrome di Kleefstra. Le condizioni sopracitate sono tutte caratterizzate dalla presenza di grave ritardo psicomotorio ed epilessia a cui si associano, a differenza della sindrome di Rett, caratteristiche facciali peculiari. In particolare nella sindrome di Angelman si evidenziano grave deficit intellettivo, assenza del linguaggio, crisi di riso immotivato, movimenti stereotipati delle mani, microcefalia, prognatismo, atassia e crisi epilettiche associate ad anomalie specifiche all'elettroencefalogramma (attività delta trifasica con picchi nelle regioni frontali). La sindrome di Pitt-Hopkins è invece caratterizzata da deficit intellettivo, alterazioni del ritmo del respiro, miopia, e caratteristiche facciali peculiari tra cui rime palpebrali upslanting, ponte nasale alto e bocca grande. La sindrome di Kleefstra si manifesta con deficit cognitivo, ipotonia infantile, grave ritardo del linguaggio espressivo e caratteristiche facciali peculiari tra cui brachi-microcefalia, ipoplasia mediofaciale, sinofria, atteggiamento con lingua protrusa e prognatismo.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Condizioni correlate alla diagnosi di sindrome di Rett possono essere il reflusso gastroesofageo, l'osteoporosi, l'allungamento del tratto QT, il deficit visivo corticale e lo strabismo.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI/ DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/ DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO

AOU Meyer Neurologia Pediatrica

AOU Pisana Genetica Molecolare

AOU Senese Genetica Medica

AOU Senese Neuropsichiatria Infantile

IRCCS Fondazione Stella Maris Dipartimento di Neuroscienze dell'età evolutiva (Diagnosi Clinica)

IRCCS Fondazione Stella Maris Laboratorio Neurofisiologia (Diagnosi strumentale)

IRCCS Fondazione Stella Maris Laboratorio di Neuroimaging con valutazioni morfostrutturali e funzionali in ambito clinico e di ricerca (ALS, DWI/DTI, Brain Morphometry, Spettroscopia) (Diagnosi strumentale)

IRCCS Fondazione Stella Maris UOC Medicina Molecolare (Diagnosi molecolare)

AUSL Toscana Nord Ovest Viareggio Neuropsichiatria Infantile



ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO
NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

AOU Meyer Neurologia Pediatrica

AOU Pisana Genetica Molecolare

AOU Senese Genetica Medica

AOU Senese Neuropsichiatria Infantile

IRCCS Fondazione Stella Maris Dipartimento di Neuroscienze dell'età evolutiva

AUSL Toscana Nord Ovest Viareggio Neuropsichiatria Infantile

4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Il trattamento della RTT è di tipo sintomatico ed è fondamentale che gli interventi terapeutici farmacologici e riabilitativi siano individualizzati sulla base delle specifiche problematiche cliniche del paziente e formulati da un team multidisciplinare.

L'intervento farmacologico relativo alle problematiche neuropsichiatriche si basa sul controllo dei disturbi del comportamento, dei disturbi del sonno, dell'epilessia, della scialorrea, della spasticità e di eventuali disturbi extrapiramidali. Non essendo al momento disponibili farmaci specifici per la RTT, le condotte terapeutiche sono sostanzialmente comuni a quelle utilizzate in altri quadri sindromici caratterizzati dalla associazione variabile di disabilità intellettiva/ disturbo dello spettro autistico/ disturbi del comportamento/ epilessia/ disturbi extrapiramidali/ spasticità.

In genere, per i disturbi del comportamento vengono utilizzati risperidone o altri antipsicotici atipici. Per i disturbi del sonno, sono indicati melatonina e, nel paziente adulto, ipnoinducenti come lo zolpidem.

L'impostazione della terapia farmacologica dell'epilessia nella RTT può essere complessa a causa della frequente farmaco-resistenza. Ai fini prognostici, se possibile, è importante ottenere un buono e precoce controllo delle crisi, per cui è importante che il paziente venga seguito presso un centro di epilettologia con esperienza nella RTT. Possono essere utilizzati tutti gli antiepilettici attualmente in commercio, eventualmente in combinazione.

La presenza di retrazioni tendinee può portare a valutare una eventuale inoculazione di tossina botulinica.

Le problematiche dell'apparato gastroenterico necessitano spesso della combinazione di lassativi, procinetici, gastroprotettori, inibitori della pompa protonica e consigli nutrizionali.

I pazienti affetti presentano spesso importanti problematiche di deglutizione, per cui è importante una presa in carico dal punto di vista dietetico-logopedico per instaurare una dieta adeguata dal punto di vista della consistenza e del bilancio nutrizionale e un trattamento logopedico mirato per la gestione della deglutizione e della scialorrea.

La dieta dovrebbe essere volta anche a evitare alimenti che facilitano il reflusso gastroesofageo (RGE) o che rallentano il transito intestinale.

È da notare che la disfagia può essere aggravata da un RGE grave, spesso presente in questi pazienti e che eventualmente va trattato.

Può essere necessario il posizionamento di una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)/digiunostomia.

Le fratture da fragilità possono insorgere anche in pazienti con una BMD con valori di Z-score oltre -2SD. Pertanto diventa di fondamentale importanza il mantenimento di ottimali valori di vitamina D, un adeguato introito di calcio e il trattamento con farmaci che riducano il rischio di frattura (Bisfosfonati).



Alcuni esempi di terapia sono riportati in Tabella.

DISTURBI NEUROPSICHIATRICI/NEUROLOGICI

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Melatonina	1-6 mg /die in unica dose serale; dosaggio individualizzato in base ad età, peso, entità del disturbo.	Alterazione del ritmo sonno-veglia	Efficacia terapeutica; intolleranza
Zolpidem	Da usare in pazienti di età > 18 anni - 10 mg/die	Trattamento a breve termine dell'insonnia	Effetti collaterali
Trisifenidile cloridrato	Dosaggio da valutare su indicazione del neuropsichiatra/neurologo	Disturbi extrapiramidali Scialorrea	Effetti collaterali
Dopaminergici	L-dopa/Carbidopa Dosaggio da valutare su indicazione del neuropsichiatra/neurologo	Disturbi extrapiramidali	Valutazione specialistica Effetti collaterali
Farmaci antiepilettici	Tutti gli antiepilettici in commercio in mono/politerapia a seconda di tipologia delle crisi, età, risposta e caratteristiche del paziente, sulla base delle indicazioni dello specialista epilettologo	Epilessia	Valutazione specialistica Effetti collaterali
Neurolettici	Risperidone Quetiapina Dosaggio da valutare su indicazione del neuropsichiatra/neurologo	Disturbi comportamentali	Valutazione specialistica Effetti collaterali

DISTURBI GASTROINTESTINALI

Gastroprotettori	Pazienti >12 anni: esomeprazolo cp 40 mg, 1 cp/die prima di colazione in fase di riaccutizzazione; esomeprazolo cp 20 mg, 1 cp/die in fase di mantenimento. Pazienti 1-12 anni: esomeprazolo bustine 10 mg, dosaggio da calcolare in base al peso e all'indicazione clinica, fino a 20 mg/die.	Malattia da reflusso esofageo (fase acuta/mantenimento)	Valutazione specialistica
Lassativi ad azione osmotica	Macrogol, olio di vaselina, lattulosio a seconda del quadro clinico	Stipsi cronica/ostinata	Risoluzione della stipsi
Clisteri evacuativi	A seconda del quadro clinico, massimo 2 volte/die	Stipsi ostinata	Risoluzione della stipsi



DISTURBI DEL METABOLISMO OSSEO

Neridronato	Pediatrico: 2 mg/ kg di peso ogni 3 mesi per via e.v.	BMD con Z-score \geq -2SD Fratture	Effetti collaterali
Pamidronato	0,75 mg/kg per 2 gg consecutivi per via e.v. ogni 3 mesi	BMD con Z-score \geq -2SD Fratture	Effetti collaterali
Zoledronato	0,04 mg/kg ogni 6 mesi per via e.v	BMD con Z-score \geq -2SD Fratture	Effetti collaterali

TRATTAMENTI INTEGRATIVI

Integratori alimentari	Acido folico, carnitina, calciferolo, fermenti lattici, omega-3-6, integratori vitaminici	Carenze nutrizionali	Valutazione specialistica
------------------------	---	----------------------	---------------------------

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Presso alcuni dei Centri di riferimento, possono essere attuati trials terapeutici sperimentali. I pazienti con RTT hanno una incidenza aumentata di morte improvvisa, spesso dovuta a situazioni predisponenti la comparsa di aritmie cardiache gravi, come un aumento patologico della durata dell'intervallo QT corretto (Qtc). Bisogna quindi prestare particolare attenzione a questo aspetto in quanto alcuni farmaci psicotropi, fra cui i neurolettici, possono portare ad un allungamento dell'intervallo Qtc, in particolare se il paziente assume contemporaneamente per altre problematiche internistiche farmaci che alterano l'intervallo Qtc. È buona norma inoltre valutare l'interazione metabolica dei farmaci progressivamente introdotti in terapia per evitare interferenze con quelli già in uso, in particolare con gli antiepilettici.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

(N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

AOU Meyer Neurologia Pediatrica

AOU Senese Genetica Medica

AOU Senese Neuropsichiatria Infantile

IRCCS Fondazione Stella Maris Dipartimento di Neuroscienze dell'età evolutiva

AUSL Toscana Nord Ovest Viareggio Neuropsichiatria Infantile



INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di intervento	Indicazioni
Chirurgia del rachide, intervento di artrodesi	Scoliosi con curve maggiori di 40° Cobb
Interventi di allungamenti miofasciali, transfer miotendinei, osteotomia	Trattamento di retrazioni tendinee e deformità articolari
PEG/Gastrostomia con tecnica open o laparoscopica: intervento tecnicamente semplice. Spesso la prima scelta per permettere un'adeguata alimentazione dei pazienti e la somministrazione dei farmaci. Può peggiorare il RGE.	Grave malattia da reflusso gastroesofageo, difficoltà di alimentazione
PEG+ Funduplicatio: l'associazione della tecnica di funduplicatio riduce il rischio di peggioramento del RGE. Tuttavia, nei pazienti neurologicamente compromessi come i pazienti con sdr di Rett, la percentuale di fallimento va dal 12 al 45%. Le cause riconosciute sono le crisi convulsive, la costipazione, l'aerofagia, la dismotilità intestinale, tutti fattori che aumentano la pressione endoaddominale stressando la plastica. Il rischio di un secondo intervento è quindi molto elevato con una percentuale di fallimento che va dal 15 al 28%.	Grave malattia da reflusso gastroesofageo, difficoltà di alimentazione
Deconnessione esofago gastrica: Esphag/NASPGHAN riportano la DEG come prima scelta nel paziente neurologico compromesso con una buona aspettativa di vita. L'intervento, può essere eseguito con tecnica open o mininvasiva (VLS o robotica). Si tratta di un intervento importante che necessita di skills chirurgici e multidisciplinari oltre che di una buona compliance dei genitori. Il RGE viene eliminato al 100%	Grave malattia da reflusso gastroesofageo, difficoltà di alimentazione

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Si fa presente che qualora il paziente sia sottoposto ad intervento, è essenziale un programma riabilitativo specifico.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

IRCCS Fondazione Stella Maris Dipartimento di Neuroscienze dell'età evolutiva

IRCCS Fondazione Stella Maris UO Disabilità Gravi Età Evolutiva

IRCCS Fondazione Stella Maris UO Ortopedia Universitaria 1 AOUP

Équipe multiprofessionale (chirurgo ortopedico, medico riabilitatore, terapeuta) per la programmazione del timing e della tipologia degli interventi di chirurgia ortopedica funzionale.



*AOU Senese Clinica Chirurgica Pediatrica
AOU Senese Neurochirurgia Ospedaliera*

PIANO RIABILITATIVO

PREMESSA/INTRODUZIONE

Nell'impostazione del Progetto Riabilitativo Individuale è necessario valutare la complessità della RTT e le fasi di malattia con caratteristiche distinte. Gli interventi e gli obiettivi devono essere ridefiniti e monitorati ad intervalli regolari (inizialmente almeno semestrali; almeno annuali nelle fasi più avanzate) da una équipe composta da Neuropsichiatra Infantile, Logopedista, Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva, Fisioterapista, Terapista Occupazionale, Nutrizionista e Psicologo.

Il piano riabilitativo deve essere condiviso sia con la famiglia che con l'ambito educativo e adattato alle caratteristiche individuali del paziente, deve inoltre valutare le risorse presenti sul territorio.

Va sottolineato che in bambine con questa malattia il principale obiettivo è la qualità della vita, che in questi casi migliora sollecitando le loro aree predilette, indipendentemente dalle acquisizioni cognitive e scolastiche: tra le attività predilette la musica principalmente e poi l'interazione con altre persone di qualunque età, il creare delle situazioni varie e interessanti. È importante, tuttavia, che possano fare esperienza di tutte le attività quotidiane. La risposta agli stimoli viene spesso dallo sguardo e dal contatto tattile. Qualsiasi esperienza relazionale tra il terapeuta, il genitore ed il paziente può risultare significativa.

Nell'ambito delle pratiche educative e riabilitative è importante:

1. facilitare la comunicazione sia quella mimica e, entro certi limiti, gestuale e, ove possibile, favorire la comunicazione con l'ausilio di immagini (comunicazione aumentativa e alternativa).
2. facilitare l'uso delle mani sia sostenendo il gomito e facendo così in modo che la posata e il boccone possano essere portati in bocca più facilmente, impastare la farina e altri materiali analoghi; premere degli ausili nei quali sia stata inserita una cassetta con frasi brevi (per es. 'voglio mangiare' o 'voglio uscire', ecc) sul tipo del Big Mack o in animali di peluche.
3. il progetto riabilitativo deve, in età evolutiva, prevedere un programma di integrazione scolastica.

INTEGRAZIONE SCOLASTICA.

In generale la scuola davanti a una malattia rara non ha precise idee né sulla natura del problema né sulle metodologie con cui affrontarlo. Ci sono, peraltro, delle modalità spontanee di rapporto e simpatia da parte dei coetanei/e che si rivelano soprattutto al nido e nella scuola materna che comprende sia una maggiore libertà di movimento dei bambini/e sia la presenza di musica in diversi momenti e di attività di gioco che costituiscono uno dei principali momenti dell'orario scolastico. Spesso abbiamo visto bambine Rett felici nella situazione di scuola sia che fossero deambulanti o che fossero in carrozzella: ricercate e abbracciate da altri compagni/e. Talvolta si rendono necessari orari ridotti di permanenza a scuola per la maggiore necessità di riposo dei pazienti.



Tipo intervento	Indicazioni
<p>Neuropsicomotorio Intervento sugli aspetti dello sviluppo psicomotorio</p>	<p>In fase precoce di malattia (I e II stadio) per favorire le competenze psicomotorie in termini di esplorazione dello spazio, conoscenza del proprio corpo, facilitazioni sensoriali, intenzionalità motoria, facilitazioni delle prassie manuali e competenze attentivo-relazionali.</p> <p>OBIETTIVI RIABILITATIVI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - migliorare la consapevolezza della posizione del proprio corpo nello spazio e armonizzare la risposta, agli stimoli motori e sensoriali, - fornire esperienze che facilitino l'equilibrio e la coordinazione motoria, - sviluppare l'utilizzo degli arti superiori con funzione di prensione, manipolazione e competenze prassiche, - favorire situazioni di gioco con i genitori, - favorire attività che aumentino i tempi di attenzione. <p>In fase successiva (II infanzia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - mantenere le competenze manipolative e prassiche laddove possibile, - favorire esperienze motorie e sensoriali in contesti più socializzanti, - favorire l'autonomia nelle attività di vita quotidiana. <p>MODALITÀ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - intervento continuativo con revisione costante (almeno semestrale) del progetto riabilitativo, o annuale nelle fasi successive - associazione di cicli intensivi di trattamento precoce e di cicli di mantenimento.
<p>Fisioterapia e idrokinesiterapia</p>	<p>In fase precoce di malattia (I e II stadio) per favorire lo sviluppo neuroevolutivo con facilitazioni neuromotorie e neurosensoriali che permettano l'apprendimento motorio attraverso esperienze significative come il gioco, lo sviluppo di competenze motorie attraverso strategie di insegnamento motorio, un miglior controllo posturo- motorio, facilitazioni degli aspetti percettivi, stimolazioni vestibolari, maggior variabilità e allineamento posturale; valutazione ed eventuale trattamento degli aspetti respiratori.</p> <p>OBIETTIVI RIABILITATIVI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - favorire attività a tappeto per lo spostamento orizzontale e variabilità posturale, - favorire il controllo assiale del capo e del tronco fino al raggiungimento della stazione seduta, - fornire strategie senso-motorie che facilitino la maturazione dei passaggi posturali (supina-seduta, seduta-in piedi, posizioni intermedie come quella in ginocchio o quadrupedica), le reazioni di equilibrio e di balance sia in statica che in dinamica, - favorire esperienze di raggiungimento-afferramento e manipolazione dell'oggetto, - facilitare esperienze di carico e spinta sugli arti superiori, - favorire lo spostamento verticale fino al raggiungimento, laddove possibile, del cammino con o senza aiuto, - favorire un allungamento muscolo-tendineo dei gruppi muscolari che tendono ad accorciarsi attraverso esercizi di stiramento passivo, - fornire una guida pratica al genitore sulle attività/gioco da svolgere anche a casa, sulle correzioni posturali nell'arco della giornata e sulle modalità di pulizia delle vie aeree superiori, - individuare le necessità funzionali di un ortesi e di un ausilio da



	<p>condividere con l'équipe specialistica,</p> <ul style="list-style-type: none">- eventuale trattamento specifico degli aspetti respiratori nei pazienti più critici fin da subito. <p>Nella seconda infanzia, adolescenza ed età adulta:</p> <ul style="list-style-type: none">- mantenimento/allineamento della posizione seduta e della statica eretta,- mantenimento del cammino e dei passaggi posturali anche per ridurre i rischi di deformità muscolo-scheletrica, difficoltà gastrointestinali e complicanze respiratorie,- mantenimento e /o recupero delle reazioni di equilibrio in statica e dinamica;- prevenzione e/o riduzione delle deformità articolari, della rigidità, della patologia dolorosa e della scoliosi,- partecipazione alla valutazione multidisciplinare (specialisti, fisioterapisti, tecnici ortopedici) con il compito specifico di individuare le necessità funzionali e valutare le caratteristiche muscolo-scheletriche per un'eventuale indicazione di ortesi o ausilio,- preservare l'uso delle mani anche solo come spinta e sostegno laddove viene esclusa una manipolazione o afferramento;- promozione di competenze ed iniziative motorie in contesti differenti. <p>MODALITÀ:</p> <ul style="list-style-type: none">- intervento continuativo con revisione costante (almeno semestrale) del progetto riabilitativo; o annuale nelle fasi successive,- associazione di cicli intensivi di trattamento e di cicli di mantenimento);- possibile trattamento domiciliare in caso di impossibilità da parte del paziente di spostarsi per motivi di aggravamento clinico.
Terapia occupazionale	<p>Durante tutte le fasi di malattia</p> <p>OBIETTIVI:</p> <ul style="list-style-type: none">- migliorare i livelli di autonomia in relazione sia al contesto familiare che in ambito scolastico;- stimolare abilità cognitive e prassiche. <p>MODALITÀ:</p> <ul style="list-style-type: none">- intervento continuativo con revisione costante (almeno semestrale) del progetto riabilitativo;- esecuzione di cicli di trattamento con almeno 2 sedute a settimana con obiettivi mirati ed individualizzati e con interventi allargati all'ambiente familiare e scolastico;- possibile trattamento domiciliare in caso di aggravamento.



Musicoterapia	<p>Durante tutte le fasi di malattia</p> <p>OBIETTIVI: -favorire lo sviluppo emozionale e l'interazione Sensoriale; -migliorare il benessere emozionale e l'intenzionalità Comunicativa; -promuovere il movimento globale e manuale;</p> <p>MODALITÀ: -intervento continuativo con revisione costante del progetto riabilitativo; -esecuzione di cicli di trattamento con 1-2 sedute a settimana</p>
Intervento psicologico	<p>Durante tutte le fasi di malattia:</p> <p>OBIETTIVI: -compensazione del linguaggio espressivo.</p> <p>MODALITÀ: -sedute di terapia psicologica di sostegno familiare al bisogno.</p>
Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) e riabilitazione cognitiva	<p>Durante tutte le fasi di malattia</p> <p>OBIETTIVI: -sostegno familiare e prevenzione/valutazione di disturbi emozionali depressivi nei componenti della famiglia</p> <p>MODALITÀ: -intervento continuativo con revisione costante del progetto riabilitativo e degli obiettivi; -esecuzione di cicli di trattamento con almeno 1-2 sedute a settimana</p>
Educazione alimentare	<p>Durante tutte le fasi di malattia</p> <p>OBIETTIVI: -valutazione di un corretto apporto di nutrienti alimentari e di una dieta volta al controllo delle problematiche gastrointestinali; -addestramento ed educazione alimentare dei caregivers;</p> <p>MODALITÀ: -al bisogno</p>
Trattamento logopedico	<p>Durante tutte le fasi di malattia</p> <p>OBIETTIVI: -Valutazione, scelta e educazione all'utilizzo di strategie alternative alla comunicazione verbale es. Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) -riabilitazione cognitiva -addestramento all'uso di ausili specifici alla comunicazione -formazione e diffusione delle corrette modalità comunicative ai vari caregiver e a tutte le persone che ruotano attorno all'assistito -valutazione e trattamento della disfagia;</p>



	<p>sviluppo comportamenti di attenzione; educazione all'utilizzo di strategie comunicative; prevenzione di complicanze respiratorie conseguenti a disfagia.</p> <p>MODALITÀ: intervento continuativo con revisione costante del progetto riabilitativo e degli obiettivi; esecuzione di cicli di trattamento con cicli di 2-3 sedute settimanali a seconda della fase di malattia</p>
--	--

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

- **IRCCS Fondazione Stella Maris Dipartimento di Neuroscienze dell'età evolutiva**
- **IRCCS Fondazione Stella Maris UO Disabilità Gravi Età Evolutiva**
- **Centri Salute Mentale Infanzia e Adolescenza (SMIA) Regione Toscana**

5. Aspetti assistenziali

La presa in carico della patologia 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). A tale scopo sono auspicabili frequenti incontri tra gli specialisti del settore che sono coinvolti. Si segnala che nell'ambito dell'AOUS, in cui è presente un Centro di Riferimento Regionale (CRR) costituito da UOC Genetica Medica e UOC Neuropsichiatria Infantile, il personale delle due strutture effettua incontri per la valutazione multidisciplinare dei pazienti. Allo stesso modo sono previste periodiche riunioni tra Pediatri e Genetisti dell'AOUS, come anche tra Psichiatri e Genetisti della medesima sede. I componenti del CRR partecipano, inoltre, alla realizzazione delle riviste informative prodotte dalle associazioni di pazienti.

In ambito assistenziale 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 e l'attenzione alla soddisfazione stessa del paziente nelle attività quotidiane permettono di migliorare i disturbi del sonno e della respirazione, le crisi epilettiche, i movimenti stereotipati delle mani e lo stato di salute generale.

L'associazione AIRETT ha fortemente voluto promuovere un progetto pilota per la realizzazione di un "passaporto clinico", sottoforma di braccialetto tecnologico, di cui dotare le pazienti in modo da rendere disponibili e facilmente reperibili le informazioni relative alla loro storia clinica, in particolare per migliorare l'assistenza in situazioni di emergenza-urgenza. A tale progetto prenderà parte anche l'UOC Neuropsichiatria Infantile dell'AOUS.

È possibile attivare un percorso di riconoscimento dell'invalidità, nonché una certificazione di malattia rara e un piano terapeutico con indicazione degli interventi terapeutici farmacologici e riabilitativi.

A livello scolastico è possibile richiedere un sostegno con assistenza integrativa.

Quando la situazione lo prevede, dovrebbe essere attivata una assistenza domiciliare per quanto riguarda sia gli aspetti riabilitativi che l'eventuale educazione alla gestione della nutrizione e alla somministrazione di terapie.

Prevista indennità integrativa.



Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

Si segnala che date le peculiarità della patologia ed in considerazione delle richieste provenienti in particolare dall'associazione AIRETT è stato stabilito che la presa in carico da parte dell'UOC Neuropsichiatria Infantile dell'AOUS possa proseguire anche dopo il compimento della maggiore età. Tuttavia, si fa presente che è opinione condivisa dagli specialisti del settore che sia possibile prevedere, in funzione delle caratteristiche cliniche di ogni paziente, anche la presa in carico da parte di specialisti Neurologi o Psichiatri. In quest'ultimo caso sarà opportuno creare un "progetto di transizione" il cui obiettivo sarà garantire ai pazienti continuità assistenziale secondo protocolli standard, assicurando una stretta comunicazione tra lo staff medico e paramedico pediatrico e quello dell'adulto. È, infatti, molto importante accompagnare il paziente e la famiglia nella fase di transizione dall'età pediatrica all'età adulta, tramite un adeguato passaggio di informazioni fra gli specialisti per la cura del paziente. Sarà inoltre utile a questo scopo che i dati relativi alla storia clinica personale siano accessibili a tutti gli specialisti coinvolti. Per ottimizzare le cure nelle varie fasi di malattia, è utile l'individuazione di un "case-manager" all'interno del team multidisciplinare che segue i pazienti, che si occupi di orchestrare le diverse figure e le diverse fasi di trattamento e di follow-up, nonché la fase di transizione da specialisti pediatrici a specialisti dell'adulto, trasmettendo ai medici che prendono in carico il paziente le conoscenze e le competenze necessarie per garantire un'assistenza continuativa in età adolescenziale ed adulta.

Prevista invalidità civile.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

- *AOU Senese Neuropsichiatria Infantile*
- *IRCCS Fondazione Stella Maris Dipartimento di Neuroscienze dell'età evolutiva*
- *IRCCS Fondazione Stella Maris UO Disabilità Gravi Età Evolutiva*
- *AUSL Toscana Nord Ovest Viareggio Neuropsichiatria Infantile*

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

Il follow-up nella RTT deve considerare che si tratta di una patologia evolutiva che si sviluppa generalmente in quattro diversi stadi.

Le valutazioni cliniche devono essere mirate a monitorare i diversi aspetti neuropsichiatrici, ortopedici, cardiovascolari, respiratori e dell'apparato gastroenterico.



Esame/procedura	Indicazioni
Esami ematochimici Emocromo, indici di flogosi, funzionalità epatica e renale, elettroliti plasmatici, indici nutrizionali (prealbumina, vitamina D e PTH, acido folico, vitamina B12, proteine totali ed elettroforesi sieroproteica), funzionalità tiroidea, eventuale dosaggio dei farmaci anti-epilettici Fosfatasi alcalina ossea , β -CTX , 25 OH vitamina D	Valutazione ogni 12 mesi o a intervalli più ravvicinati qualora necessario
Mineralometria ossea computerizzata (MOC)	ogni 12 mesi
Elettrocardiogramma (ECG)	ogni 12 mesi o salvo necessità
ECG Holter	ogni 12-18 mesi, salvo necessità
Ecocardiogramma	ogni 12-18 mesi, salvo necessità
Video EEG poligrafia in veglia e sonno	Ogni 6-12 mesi sulla base dell'indicazione clinica
Polisonnogramma	Se presenti apnee notturne
RX colonna	ogni 12 mesi
Ecografia addome e pelvica	ogni 12-18 mesi, salvo necessità
Valutazione neuropsichiatrica/neurologica	ogni 6 mesi

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
<i>Testo</i>	<i>Testo</i>
Odontoiatra	Valutazione odontoiatrica
Cardiologo	ECG ed ecocardiogramma annuale
Oculista	Visita e fundus
Neuropsichiatra/neurologo/epilettologo	valutazione Clinica ed EEG
Pediatra gastroenterologo/nutrizionista	valutazione internistica
Fisatra/ortopedico/Endocrinologo	valutazione clinica per apparato scheletrico
TNPEE/Fisioterapista/Logopedista	valutazione delle funzioni cognitive, motorie, muscolo scheletriche, respiratorie, linguistiche e della deglutizione, verifica ausili e ortesi in dotazione

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

AOU Meyer Neurologia Pediatrica

AOU Senese Genetica Medica

AOU Senese Neuropsichiatria Infantile

IRCCS Fondazione Stella Maris Dipartimento di Neuroscienze dell'età evolutiva

IRCCS Fondazione Stella Maris Laboratorio Neurofisiologia

AUSL Toscana Nord Ovest Viareggio Neuropsichiatria Infantile



SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base\Datì legati al singolo controllo clinico Phenotypic SCORE	
Head	2 Postnatal microcephaly 1 Deceleration of head growth 0 No deceleration of head growth at age of 5
Weight	2 Below 3 rd percentile 1 3 rd to 25 th percentile 0 Above 25 th percentile
Hand stereotypy	2 Dominating or constant 1 Mild or intermittent 0 None
Voluntary hand use	2 None 1 Reduced or poor 0 Good hand use
Sitting	2 Never learned to sit 1 Loss of ability to sit 0 Sitting unsupported at the age of 5
Walking	2 Never learned to walk 1 Loss of ability to walk 0 Walking unsupported at the age of 5
Speech	2 Never spoken 1 Loss of ability to speak 0 More than 10 words at the age of 5
Epilepsy	2 Barely or not controlled by therapy 1 Controlled by therapy 0 No epilepsy at the age of 5
Scoliosis	2 Severe 1 Mild 0 Absent
Intellectual disability	2 Apparently profound IQ <20 1 Apparently severe IQ : 20-40 0 IQ > 40
Height	2 Below 5 th percentile 1 5 th to 25 th percentile 0 Above 25 th percentile
Level of speech	2 Absent 1 Single words 0 Phrases
Level of phrases	2 Absent 1 Simple phrases 0 Complex phrases
GI reflux	2 Severe 1 Mild 0 Absent
Breathing	2 Severe 1 Mild 0 Absent
Cold extremities	2 Severe 1 Mild 0 Absent
Age of regression	2 Severe 1 Mild 0 Absent
Age of walk	2 Never 1 After and equal to 18 months 0 Before 18 months



Age of increasing words	2 Never 1 After 6 years 0 Before 6 years
Abilities	2 Equal to a child before 2 yeas 1 Equal to a child between 2 and 3 years 0 Equal to a child after 3 years
Level of autism	2 Complete 1 Partial 0 Absent
Sphinter control	2 Absent 1 Partial 0 Complete
Genu valgu\ Pes planus	2 Severe 1 Mild 0 Absent
Kyphosis	2 Severe 1 Mild 0 Absent

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Tempo intercorrente tra la consulenza genetica e la diagnosi molecolare
Numero di casi diagnosticati in un anno
Numero di pazienti che effettuano follow-up con frequenza semestrale
Numero di casi di diagnosi prenatale

7. Associazioni coinvolte

Associazione Italiana Rett (AIR) (www.airett.it/) Pro-Rett (www.prorett.org)
Fondazione TIAMO (www.fondazionetiamo.it)

8. Ulteriori informazioni

CRR/Ambulatori dedicati

Centro di Riferimento Regionale Sindrome di Rett - AOU Senese
<http://www.ao-siena.toscana.it/index.php/dipartimento-salute-mentale/neuropsichiatria-infantile>

UOC Neuropsichiatria Infantile AOUS
UOC Genetica Medica AOUS

Presso l'U.O.C. di Genetica Medica di Siena è presente la "Banca di DNA e linee cellulari da pazienti con sindrome di Rett, ritardo mentale X-linked e altre malattie genetiche". La biobanca è parte di una rete nazionale di Biobanche Genetiche (Telethon Network of Genetic Biobanks) e costituisce un servizio finalizzato alla raccolta, conservazione e alla distribuzione di materiali biologici di pazienti e loro familiari a scopo di diagnosi e ricerca. I genitori/tutori legali dei pazienti, opportunamente informati, possono pertanto esprimere la volontà, tramite consenso informato scritto, di depositare nella Biobanca il materiale biologico appartenente a se stessi ed ai figli (sangue, fibroblasti, ecc.) per le suddette finalità.

Centro Rett Versilia – Azienda USL Toscana Nord Ovest
Neuropsichiatria Infantile Viareggio



9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

Prof. Alessandra Renieri AOU SENESE

Prof. Antonio Federico AOU SENESE

Dott. Pini Comitato scientifico della Fondazione T.I.A.M.O.

Prof. Giovanni Cioni, Prof.ssa Roberta Battini, Dr. Filippo Maria Santorelli, Dr.ssa Ivana Ricca - IRCCS Fondazione STELLA MARIS

Dott. Canitano AOU SENESE

Prof. Maria Luisa Brandi AOU CAREGGI

Dott. Aglaia Vignoli Azienda Ospedaliera S. Paolo di Milano Centro Epilessia Comitato scientifico dell'Associazione AIRETT

Prof. Fabio Rosa Angela Università degli Studi di Messina Comitato scientifico dell'Associazione AIRETT

GRUPPO DI CONSENSO

Prof. R. Guerrini, AOU Meyer Neurologia Pediatrica

Dott.ssa M. A. Caligo, AOU Pisana Genetica Molecolare

Dott.ssa A. Ferrari, Dott. F. Sicca, IRCCS Fondazione Stella Maris Laboratorio Neurofisiologia

Dr.ssa M. Tosetti, Dr.ssa R. Pasquariello, IRCCS Fondazione Stella Maris Laboratorio di Neuroimaging con valutazioni morfostrutturali e funzionali in ambito clinico e di ricerca

Dott.ssa I. Gemo, AUSL Toscana Nord Ovest Viareggio Neuropsichiatria Infantile

Dott.ssa S. Perazza, Dott.ssa P. Paolicelli, IRCCS Fondazione Stella Maris UO Disabilità Gravi Età Evolutiva

Prof. Michelangelo Scaglione, Dott. M. Maltinti, IRCCS Fondazione Stella Maris, UO Ortopedia Universitaria I AOUN

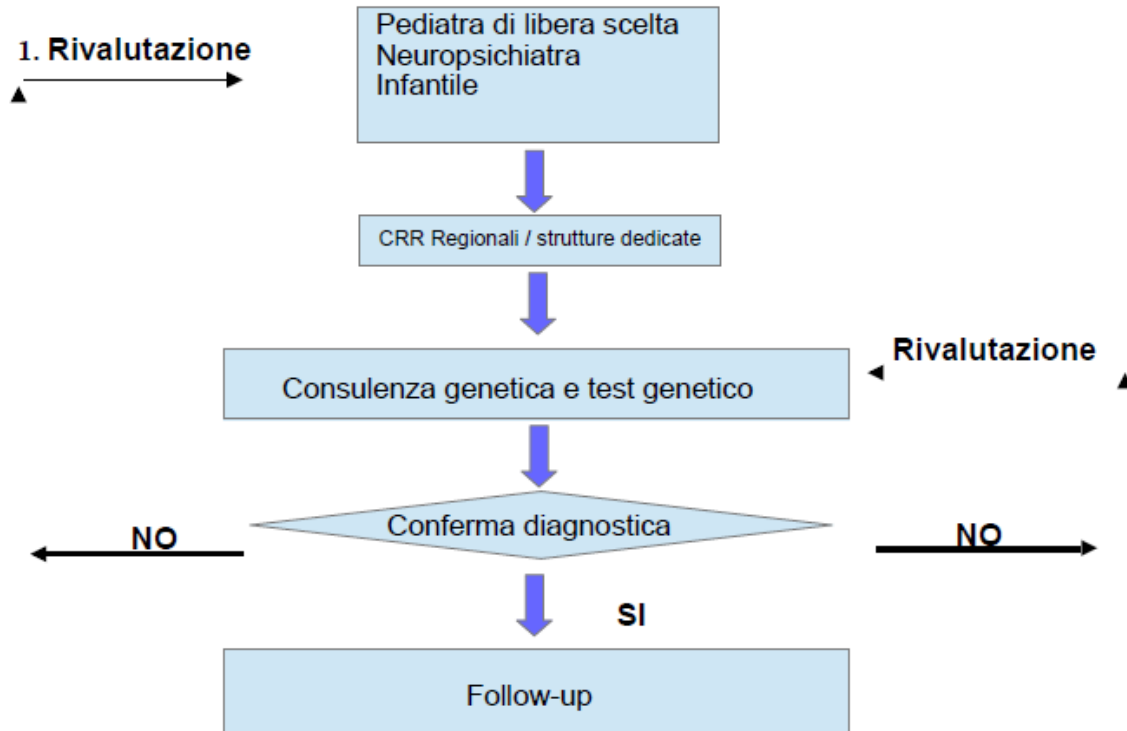
Prof. M. Messina, AOU Senese Clinica Chirurgica Pediatrica

Dott. Cacciola Francesco, AOU Senese Neurochirurgia Ospedaliera



10. Algoritmo

DIAGNOSI E PRESA IN CARICO



SCHEMA DI TRANSIZIONE

