



Università degli studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

PRESIDENTE: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

TESI DI LAUREA

**VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEI BAMBINI
AFFETTI DA SINDROME DI RETT: REVISIONE DELLA
LETTERATURA**

Assessment and treatment of children affected by
Rett syndrome: A literature review

RELATORE: *Ft. Giulia Viviani*

LAUREANDA: *Mariana Pavan*

Anno Accademico 2015-2016

INDICE

RIASSUNTO	I
RIASSUNTO IN LINGUA INGLESE	III
INTRODUZIONE	V
CAPITOLO 1 LA SINDROME DI RETT	1
1.1 Inquadramento clinico	1
1.1 Fasi della sindrome	2
1.2 Genotipo e criteri diagnostici	3
CAPITOLO 2 MATERIALI E METODI	5
CAPITOLO 3 RISULTATI	6
3.1 Il cammino	6
3.1.1 <i>Correlazioni genotipo-fenotipo</i>	6
3.1.2 <i>Caratteristiche e livello di assistenza del cammino</i>	7
3.1.3 <i>Strumenti di valutazione</i>	10
3.1.4 <i>Proposte di trattamento</i>	11
3.2 Le competenze grossomotorie	12
3.2.1 <i>Correlazioni genotipo-fenotipo</i>	12
3.2.2 <i>Caratteristiche</i>	13
3.2.3 <i>Strumenti di valutazione</i>	14
3.2.4 <i>Proposte di trattamento</i>	16
3.3 Le stereotipie e la funzionalità della mano	18
3.3.1 <i>Correlazione genotipo-fenotipo</i>	18
3.3.2 <i>Caratteristiche</i>	19
3.3.3 <i>Strumenti di valutazione</i>	23
3.3.4 <i>Proposte di trattamento</i>	25

3.4 La scoliosi	27
3.4.1 <i>Correlazioni genotipo-fenotipo</i>	27
3.4.2 <i>Caratteristiche</i>	27
3.4.3 <i>Strumenti di valutazione</i>	32
3.4.4 <i>Proposte di trattamento</i>	33
CAPITOLO 4 DISCUSSIONE	35
4.1 Correlazioni fenotipo-genotipo	35
4.2 Andamento della sindrome di Rett	36
4.3 Strumenti di valutazione	37
4.4 Proposte di trattamento	38
CONCLUSIONI	40
APPENDICE	41
BIBLIOGRAFIA	42

RIASSUNTO

Introduzione: Si è deciso di effettuare un'analisi della letteratura più recente riguardo la Sindrome di Rett con l'obiettivo di verificare se esistono strumenti di valutazione e proposte di trattamento specifici utili nella pratica clinica fisioterapica.

Materiali e Metodi: È stata condotta una ricerca bibliografica su banche dati informatiche includendo articoli degli ultimi 10 anni, ammettendo più tipologie di disegno di studio per la scarsità di informazioni evidence based medicine.

Risultati: Sono stati reperiti 31 articoli, dai quali abbiamo estrapolato dati circa alcune tra le problematiche neuromotorie di interesse fisioterapico: il cammino, le competenze grossomotorie, la funzionalità e le stereotipie della mano, la scoliosi.

Discussione: La variabilità è un elemento fondamentale da attribuire al tipo di variante RTT, ad elementi epigenetici ancora poco conosciuti (come *ICX* e *BDNF*) e al tipo di mutazione presente (mutazioni *MECP2* diverse sembrano essere associate a gradi diversi di compromissione clinica).

È ormai superato parlare di disturbo degenerativo o di blocco della crescita in riferimento alla RTT: l'andamento della sindrome vede prima una crescita apparentemente normale, poi l'insorgenza dei primi segni, una brusca regressione e perdita delle abilità acquisite a causa della comparsa di alterazioni del tono, disprassia e stereotipie alle mani; segue un periodo di stabilizzazione in cui nonostante le problematiche derivanti dalla regressione non sembra precluso l'apprendimento di nuove abilità, e infine un periodo di ulteriore declino della funzionalità legato, oltre all'aggravarsi delle problematiche neuromotorie, a tutti i danni secondari alla sedentarietà.

È stata verificata l'esistenza di nuovi strumenti di valutazione specifici e sensibili ai cambiamenti della RTT, tra cui l'unico validato risulta essere la *Rett Syndrome Gross Motor Scale*.

Nonostante il consenso degli autori sulle indicazioni terapeutiche, queste non sono state verificate sperimentalmente. Dagli studi emerge che il cammino va incentivato come elemento protettivo-preventivo rispetto la progressione della scoliosi e il deterioramento delle competenze grossomotorie. Allo stesso modo è fondamentale il mantenimento delle competenze residue e l'apprendimento di abilità che promuovano la maggior funzionalità motoria possibile per ridurre i danni secondari alla sedentarietà.

Conclusioni: Nonostante la bassa qualità metodologica della maggior parte degli studi reperiti, questa revisione ha consentito di reperire informazioni utili per un terapeuta che si avvicina al trattamento di pazienti affetti da Sindrome di Rett e rappresenta un punto di partenza per successivi approfondimenti a riguardo.

RIASSUNTO IN LINGUA INGLESE

ABSTRACT

Background: We decided to carry out an analysis of the most recent literature about Rett Syndrome in order to see if there are assessment tools, and specific treatment suggestions useful in the clinical practice of physiotherapy.

Methods: We conducted bibliographic research on informatic databases including articles of the last 10 years; we admitted more types of study design because of the insufficient evidence based medicine information.

Results: 31 articles were found, from which we extrapolated data about some of the neuromotor problems of physiotherapy interest: the walking skill, the gross motor skills, hand function and stereotypies, scoliosis.

Discussion: Variability is a key element attributed to a) the type of RTT variation, b) epigenetic factors still poorly understood (such as *ICX* and *BDNF*) and c) the type of mutation (it seems that different *MECP2* mutations are associated with different degrees of clinical impairment).

It is outdated to talk about degenerative disorder or arrested growth in RTT, the syndrome develops in the following way: A) first there is an apparent normal growth, B) then the onset of the first signs and a sharp regression and loss of acquired skills due to the emergence of alterations in tone, dyspraxia and hand stereotypies; C) after this, there is a period of stabilization when despite the problems arising from the regression, it's possible the learning of new skills; D) finally a period of further decline of functionality, related to the worsening of neuromotor problems and to all the secondary damage of a sedentary lifestyle.

We verified the existence of new instruments which are specific for RTT and sensitive to its changes; *Rett Syndrome Gross Motor Scale* is the only validated tool.

Despite the consensus of the authors regarding the therapeutic indications, these aren't verified in sperimental research. According to the literature the walking activity should be encouraged as a protective element against the progression of scoliosis and the deterioration of gross motor skills. Moreover it is important to maintain the residual skills and also to learn skills that promote the greater motor function possible to reduce secondary damage to the sedentary lifestyle.

Conclusions: Despite the low methodological quality of the most found studies, this revision has allowed to access to useful information for a therapist who approaches to the treatment of patients with Rett syndrome, and represents a starting point for further insights.

INTRODUZIONE

Questo studio nasce dalla personale curiosità verso patologie rare e poco conosciute e dalla proposta da parte della mia relattrice di approfondire l'argomento della **sindrome di Rett**. Tra i dati più interessanti è emerso fin da subito che questa patologia colpisce prevalentemente le bambine e ha un'incidenza di circa 1 su 10.000 femmine nate vive. Inoltre mi sono addentrata nella storia di questa sindrome scoprendo che la sua definizione è abbastanza recente: le prime intuizioni appartengono al Dottor Andreas Rett di Vienna, da cui prese il nome la patologia, che nel 1954 notò i peculiari movimenti delle mani e la sorprendente somiglianza dell'anamnesi clinica e di sviluppo di due pazienti bambine. Anche Bengt Hagberg, in Svezia, nel 1960, osservò diversi casi analoghi tra i suoi numerosi pazienti. Soltanto nel 1983 venne pubblicato il primo articolo in lingua inglese sulla sindrome di Rett. Le mie prime ricerche in letteratura si sono rivelate fondamentali per capire come sviluppare questo documento: in letteratura gli articoli disponibili fino a 10 anni fa riportavano informazioni limitate e concentrate prevalentemente sulla definizione genetica della sindrome; negli ultimi anni invece la ricerca scientifica ha prodotto nuovi dati e nuovi sviluppi sulla valutazione di queste pazienti. Il mio interesse si è rivolto a indagare quale sia l'approccio del fisioterapista rispetto alla sindrome di Rett. Da queste osservazioni personali nasce l'**obiettivo di questo studio**, ovvero quello di analizzare la letteratura più recente per verificare se esistono strumenti di valutazione specifici e proposte terapeutiche calate sul paziente. Per raggiungere questo obiettivo è stato necessario reperire dati aggiornati sul quadro clinico generale, identificare le problematiche riabilitative di competenza fisioterapica e reperire informazioni sugli strumenti di valutazione e sulle proposte terapeutiche.

Per questo, è stata effettuata una **revisione narrativa della letteratura**, a cui si è cercato di dare un maggior rigore metodologico attraverso la realizzazione di tavole riassuntive di estrazione dei dati (*Allegato*).

Per poter affrontare al meglio i risultati della ricerca, nella prima parte della tesi viene esposto l'inquadramento clinico, le fasi della progressione, informazioni sul genotipo e sui criteri diagnostici. Segue poi la parte principale della tesi, ovvero i risultati dell'analisi della letteratura e la discussione sugli stessi, comprendente alcune considerazioni utili per la figura del fisioterapista.

Capitolo 1

LA SINDROME DI RETT

La sindrome di Rett è stata descritta per la prima volta negli anni '60 dal pediatra Andreas Rett che intraprese vari studi su questa malattia, incuriosito dalla presenza simultanea di stereotipie della mano in due pazienti bambine. Dopo le prime pubblicazioni scientifiche in lingua tedesca, nel 1983 Bengt Hagberg e i suoi colleghi svedesi diffusero in lingua inglese i loro studi su questa sindrome attraverso la descrizione di 35 individui con caratteristiche cliniche sorprendentemente simili: autismo progressivo, perdita di movimenti funzionali della mano, atassia e microcefalia acquisita. [1][2][3][4] A partire da queste prime descrizioni, negli anni, la ricerca ha definito con più precisione molti aspetti di questa sindrome.

1.1 Inquadramento clinico

La sindrome di Rett (RTT) è una grave patologia che coinvolge lo sviluppo neurologico, annoverato tra i disordini dello spettro autistico. Si manifesta dopo un periodo di 6 mesi (o più) di sviluppo postnatale apparentemente normale [3][5][6][7][8][4][9], colpisce prevalentemente le femmine e ha un'incidenza di circa 1 su 10.000 femmine nate vive [5][9][3][7][4].

Gli individui affetti da RTT hanno un fenotipo clinico molto variabile ma in letteratura vengono identificati alcuni tratti generali comuni come:

- La perdita di funzioni cognitive, competenze motorie grossolane e fini, e abilità verbali e comunicative
- Lo sviluppo di movimenti stereotipati delle mani, talvolta presenti anche nelle regioni oro-motorie e nelle estremità inferiori [9]
- La decelerazione della crescita del cranio (microcefalia).

Altri disturbi associati spesso presenti (non tutti necessariamente concomitanti nello stesso individuo) sono: ritardo della crescita, alterazione del tono muscolare, scoliosi, aprassia, attacchi epilettici, pattern respiratori anomali (iperventilazione, apnea periodica), disturbi gastrointestinali [1][5][9][3][7][4][9]. Le pazienti con RTT generalmente raggiungono l'età adulta e la loro aspettativa di vita è di circa 50 anni [10].

1.2 Fasi della sindrome

Nel 1986 Hagberg aveva già sviluppato uno schema a fasi per caratterizzare la progressione clinica della sindrome di Rett. Tutt'oggi lo scheletro di questo schema può essere accostato alle informazioni contemporanee che delineano il profilo temporale della sindrome: [1][3]

- Fase 1 - Fase di insorgenza: Tra i 3 mesi e i 3 anni di età c'è una riduzione o una perdita di competenze acquisite come la funzionalità finalistica della mano, la vocalizzazione e le abilità comunicative. Segue un breve periodo di stagnazione dello sviluppo.
- Fase 2 - Fase di regressione rapida: Questa fase si presenta tra 1 e 4 anni di età e solitamente ha una durata breve (da settimane ad alcuni mesi). Le bambine subiscono una rapida regressione nel linguaggio e nelle competenze motorie. Sono caratteristici di questa fase l'emergenza di movimenti stereotipati della mano e gli episodi di estremi pianti e urla (18-24 mesi di età). Altri elementi distintivi sono atteggiamenti simil-autistici, attacchi di panico, bruxismo, apnea episodica e/o iperpnea, attacchi epilettici, esotropia, tremori, atassia e aprassia del cammino, cambiamenti vasomotori e microcefalia acquisita. Dopo questo periodo segue una relativa stabilità.
- Fase 3 - Fase di plateau: Questa fase si presenta tra l'età prescolare e l'età adulta e può protrarsi per decenni. È caratterizzata da minor irritabilità e maggiore consapevolezza dell'ambiente circostante.
- Fase 4 - Fase di deterioramento motorio tardivo: Questa fase è caratterizzata da una mobilità ridotta e dall'accentuazione di problematiche legate all'aumento del tono muscolare e alle deformità di mani, piedi e rachide.

1.3 Genotipo e criteri diagnostici

La sindrome di Rett è il risultato di una mutazione dominante X-linked nel gene *MECP2* (*Methyl-CpG binding protein 2*) [1][5][9][3][4] che nel 99,5% dei casi è sporadica, risultante da una mutazione de novo, e nel 0,5% è ereditata dalla portatrice materna o attraverso il mosaicismo somatico [1][9][3][4]. Ad oggi vengono individuate queste mutazioni, a seconda degli autori, nel 90% [1] o 95-97% [5] degli individui affetti dalla forma classica di RTT e nel 50–70% [5] degli individui con forme atipiche di RTT corrispondenti a gruppi clinici come la variante con linguaggio preservato

preserved speech variant (PSV) /variante Zappella, la *variante congenita*, la *variante con epilessia precoce /variante Hanefeld*, la *variante incompleta Forme Fruste (FF)*, la *variante RTT simil-Angelman* [1][5][7]. Ad un estremo delle possibili varianti si collocano la forma *femmine portatrici asintomatiche* e la forma *femmine lievemente affette* con alterazioni che hanno portato all'inattivazione del cromosoma X (*XCI*) [14]; all'altro estremo si trova la *variante maschile*, una forma molto grave che presenta encefalopatia postnatale, morte precoce (aspettativa di vita di ~1 anno) e assenza di caratteristiche cliniche distintive della RTT [1][9][3][4]. Anche il fattore neurotrofico cerebrale (*Brain-derived neurotrophic factor, BDNF*) può avere un'influenza, significativa ma non ancora definita, sull'espressione clinica della malattia [13].

I dati discussi suggeriscono che una mutazione *MECP2* non è sufficiente ad identificare la patologia [9]. Inoltre, da una parte, individui con queste mutazioni potrebbero non avere le caratteristiche della sindrome di RTT e dall'altra individui che non hanno mutazione *MECP2* potrebbero essere affetti da RTT (4-5%) [9][3][14], come nei casi in cui le mutazioni nei geni *CDKL5*, *FOXG1* e *Netrin G1* sono stati associati a RTT atipica[9][3][14].

Quindi, oltre alla verifica genetica, sono state individuate alcune caratteristiche cliniche per definire la diagnosi di RTT, di cui riporto la versione più aggiornata (2010) in *Tabella 1* [5] come sintesi dell'ultima revisione sulla quale gli autori esprimono comune accordo [9][3][6].

Criteri Diagnostici RTT 2010

Considerare la diagnosi di RTT quando viene osservata una decelerazione postnatale della crescita del cranio (non è un elemento sempre presente)

Requisiti per la diagnosi di RTT classica /tipica

1. Un periodo di regressione seguito da recupero o stabilizzazione
2. Tutti i *criteri principali* e tutti i *criteri di esclusione*
3. *Criteri di supporto* non richiesti sebbene spesso presenti in individui con RTT classica

Requisiti per la diagnosi di variante RTT /RTT atipica

1. Un periodo di regressione seguito da recupero o stabilizzazione
2. Almeno 2 su 4 *criteri principali*
3. 5 su 11 *criteri di supporto*

Criteri principali

1. Perdita parziale o completa di competenze finalistiche acquisite della mano
2. Perdita parziale o completa del linguaggio parlato acquisito
3. Anormalità del cammino: deficit (per disprassia) o assenza dell'abilità

4. Movimenti stereotipati della mano come gli automatismi 'wringing/squeezing', 'clapping/tapping', 'mauthing' e 'washing/rubbing'	
Criteri di esclusione per RTT classica /tipica	
1. Danno cerebrale secondario a trauma (peri- o postnatale), malattia neurometabolica o grave infezione che causa problemi neurologici	
2. Sviluppo psicomotorio esageratamente anormale nei primi 6 mesi di vita	
Criteri di supporto per variante RTT /RTT atipica	
1. Disturbi respiratori durante i periodi di veglia	7. Ritardi della crescita
2. Bruxismo durante i periodi di veglia	8. Mani e piedi piccoli e freddi
3. Alterazione del ciclo del sonno	9. Intervalli di risate/urla inappropriati
4. Tono muscolare anormale	10. Risposta al dolore diminuita
5. Disturbi vasomotori periferici	11. Intensa comunicazione visiva - “eye pointing”
6. Scoliosi/cifosi	

Tabella 1 - Revisione dei criteri diagnostici per la sindrome di Rett (2010)

Ad oggi le mutazioni *MECP2* possono essere identificate prima di qualsiasi chiara evidenza di regressione perciò nelle bambine sotto i 3 anni di età che non hanno perso alcuna abilità ma che presentano caratteristiche cliniche che suggeriscono la RTT, la diagnosi momentanea è di 'possibile RTT' e con la rivalutazione ogni 6-12 mesi si rilevano elementi di regressione e si conferma la diagnosi. Se non si manifesta alcun elemento di regressione entro i 5 anni, la diagnosi viene messa in discussione [5][6].

I criteri di supporto elencati si presentano più accentuati in determinate età. È più semplice fare diagnosi di RTT atipica negli individui più adulti. Nel caso di bambini sotto i 5 anni che hanno avuto un periodo di regressione e ≥ 2 criteri di supporto, la diagnosi è di 'probabile RTT atipica'. Vanno fatte ulteriori valutazioni negli anni successivi per confermare la diagnosi [5].

Tra i criteri principali, a livello motorio si sottolineano l'alterazione o la perdita della deambulazione che, quando mantenuta, è instabile, scoordinata e a scatti e la perdita della manualità fine di mani e dita con la comparsa di evidenti stereotipie. Inoltre, nonostante sia classificato come criterio di supporto, in molti soggetti compare scoliosi precoce e progressiva, una deformità strettamente correlata all'alterazione della postura; si evidenzia la manifestazione di deficit nei trasferimenti e nel mantenimento di posizioni come stare seduti, gattonare o stare in piedi. [15]. Questi aspetti verranno approfonditi nel prossimo capitolo.

Capitolo 2

MATERIALI E METODI

È stata condotta una ricerca bibliografica consultando le banche dati informatiche PubMed, PEDro e Cochrane Library. Le parole chiave utilizzate sono state: “Rett syndrome” e “MECP2 mutation” associate attraverso l'operatore booleano “AND” a “rehabilitation”, “gait”, “motor skills”, “gross motor function”, “stereotypies”, “hand function”, “scoliosis” “assessment”, “treatment”.

Inoltre sono state consultate le pubblicazioni di articoli scientifici reperite da siti internet ufficiali come <http://www.rettsyndrome.org>, <http://www.interrett.org>, <http://www.prorett.org> <http://www.airett.it>.

Sono stati trovati ulteriori studi clinici rilevanti nella bibliografia degli articoli già reperiti. Gli articoli sono stati selezionati secondo i criteri illustrati nella *Tabella 2*.

Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipologia</u>: Revisioni (narrative e sistematiche), studi sperimentali e studi osservazionali di coorte (caso-controllo/senza gruppo di controllo), studi trasversali e longitudinali (retrospettivi e prospettici), studi pilota; test inerenti alla sindrome - <u>Contenuto</u>: Articoli con contenuto clinico o riabilitativo relativo a caratteristiche, valutazione, trattamento della Sindrome di Rett - <u>Data di pubblicazione</u>: Articoli pubblicati negli ultimi 10 anni (dal 2005 al 2016 compresi). La scelta di analizzare la letteratura più recente è dovuta al fatto che i risultati sono più affidabili grazie ad una qualità metodologica degli studi progressivamente migliorata nel tempo. La scelta di non includere solo gli ultimi 5 anni è dovuta alla scarsa reperibilità di informazioni esaurienti rispetto agli ambiti analizzati. - <u>Lingua</u>: Articoli senza limiti di lingua
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipologia</u>: studi clinici con disegno di ricerca case report - <u>Contenuto</u>: studi riguardanti esclusivamente meccanismi molecolari e/o genetici o esclusivamente esperimenti su animali con gene <i>MeCP2</i> - <u>Contenuto</u>: studi riguardanti interventi chirurgici, psicologici e farmacologici, osteoporosi, epilessia - <u>Contenuto</u>: studi in cui viene esplicitamente descritto che i partecipanti sono esclusivamente adulti

Tabella 2- Criteri di inclusione e di esclusione degli articoli

Per dare maggior rigore metodologico a questa revisione narrativa della letteratura si è deciso di organizzare i risultati trovati in 4 diverse sezioni, ovvero:

- Cammino;
- Competenze grossomotorie;
- Stereotipie e funzionalità della mano;
- Scoliosi

Inoltre, per l'analisi degli articoli inclusi sono state realizzate delle tavole riassuntive di estrazione dei dati (*Allegato*).

Capitolo 3

RISULTATI

Attraverso la ricerca effettuata sono stati reperiti 31 articoli, di cui 4 revisioni, che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione prima descritti. Non è stato reperito alcun articolo utilizzando il motore di ricerca PEDro. L'effettivo arco di tempo per quanto riguarda la data di pubblicazione degli articoli selezionati è 2005-2016. Due articoli reperiti sono esposti in lingua italiana, il resto degli articoli è trattato in lingua inglese. Inoltre sono stati creati la *Tabella 3* e il *Grafico 1* che mettono in relazione la quantità e il contenuto degli articoli (*Appendice*).

3.1 Il cammino

Gli articoli che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione che trattano il tema del cammino sono 24, di cui 1 revisione narrativa della letteratura.

3.1.1 Correlazioni genotipo-fenotipo

Psoni [7] riscontra che gli individui con mutazione MECP2 aventi RTT classica o varianti della sindrome abbiano competenze deambulatorie diverse.

Downs [11][16] afferma che molti studi suggeriscono che l'abilità del cammino è in relazione con lo specifico tipo di mutazione e autori come **Cuddapah** [14] e **Pidcock** [17] confermano questa versione associando il grado di compromissione del cammino con il livello di gravità clinica associata alla mutazione: la deambulazione sarebbe più conservata negli individui con *Troncamenti 3'*, mutazioni *p.Arg133Cys*, *p.Arg294X* e *p.Arg306Cys* rispetto agli individui con mutazioni *p.Arg168X*, *p.Arg255X* e *larghe delezioni*.

Nello studio osservazionale di **Bebbington** [18] viene considerato un campione di 974 individui (range di età: 16mesi- 49 anni; età media: 9 anni) dei quali 51 presentano una *larga delezione* nel gene MECP2. Per questi ultimi è meno probabile aver imparato a camminare e aver conservato la deambulazione (confermato da follow-up fino a 22 anni). Infatti quando il campione è stato valutato, solo il 42.5% degli individui con *larga delezione*, contro il 65.5% degli individui con altre mutazioni MECP2, aveva imparato a camminare.

Lo studio di **Temudo** [19] confronta 60 pazienti con mutazioni MECP2 distinguendo un gruppo di individui con *mutazione missenso* (GR1) e un gruppo con *mutazione troncamento* (GR2); nonostante i gruppi abbiano una media d'età simile si rileva che in GR1 l'80.8% degli individui arriva al cammino indipendente, mentre in GR2 solo il 47.1%.

3.1.2 *Caratteristiche e livello di assistenza del cammino*

Uno studio sperimentale di **Isaias** [20] analizza un campione di 18 bambine (età: 9 ± 3 anni) con sindrome di Rett che hanno la capacità di mantenere la stazione eretta e camminare senza assistenza. Il gruppo di controllo è composto da 10 bambini sani, 6 maschi e 4 femmine (età: 10 ± 3). I partecipanti si trovano in stazione eretta su una pedana dinamometrica e su richiesta verbale iniziano a camminare senza alcun aiuto, richiamati dai genitori a 5 metri di distanza. È presente un'alterazione degli aggiustamenti posturali anticipatori (APA). Generalmente si crea un disequilibrio in direzione latero-mediale, la base è allargata e la rotazione pelvica viene diminuita. Questi elementi suggeriscono che gli individui con RTT deambulanti non hanno un buon controllo nella fase iniziale del cammino.

Uno studio sperimentale pilota di **Downs** [16] si pone come obiettivo la valutazione dell'accuratezza del dispositivo StepWatch Activity Monitor (SAM) nella misura del cammino in 12 soggetti con RTT (età: 12.9 ± 8.0 anni). Si tratta di un microprocessore controllato utile per il conteggio dei passi: attraverso la misura di movimento dei segmenti corporei viene calcolata la percentuale di tempo trascorso in comportamenti sedentari (definiti dall'assenza di passi). Questo studio indaga anche le relazioni tra numero di passi giornalieri, abilità grossomotorie ed età. 7 soggetti (58.3%) camminano senza assistenza, 1 soggetto (8.3%) con minima assistenza e 4 soggetti (33.3%) con moderata assistenza. 3 delle bambine più giovani (2, 4 e 5 anni) trascorrono il tempo a terra partecipando ad attività di calci e strisciamento; il resto dei soggetti quando non attivi (non fanno passi) rimangono seduti in una sedia o in carrozzina. Risulta che i soggetti sono sedentari per il 64.8% del periodo in cui sono svegli. Il conteggio totale medio di passi al giorno è di 5652 ± 4185 e non differisce di molto nei fine settimana, con una differenza di 6086 passi die rispetto ai soggetti sani. L'attività fisica, legata al numero di passi, è significativamente maggiore nei soggetti più giovani con alto livello di abilità motorie. Durante l'osservazione video si registra un range da 3 a 55 passi/min,

un dato che supporta il concetto di variabilità tra i diversi soggetti. Gli autori specificano che è necessario prendere in considerazione non solo la quantità ma anche il tipo e la qualità dei movimenti abituali del singolo soggetto.

Anche in un altro studio, **Downs** [21] misura il cammino di 26 partecipanti con RTT (età media= 18 anni) attraverso SAM e altri due dispositivi, ActigraphGTX3 (accelerometro triassiale con inclinometro, misura i conteggi di attività, il vettore di ampiezza e i passi eseguiti) e ActivPAL (accelerometro monoassiale, ha due sensori tra cui l'inclinometro, rileva l'inclinazione delle cosce, i movimenti degli arti e il numero di passi eseguiti) e li confronta. I metodi sono simili a quelli dello studio precedente [16]. SAM risulta il dispositivo più accurato. Secondo i dati raccolti 21 soggetti (80.8%) sono in grado di camminare indipendentemente e 5 (19.2%) necessitano di assistenza. I pattern di cammino sono anormali: non c'è coordinazione dei movimenti del centro di massa nei piani orizzontale, laterale e verticale. In soggetti con tali disordini ogni minuto include situazioni con diverse velocità (< 40 metri/min) a causa del deficit cognitivo e della disprassia. Per queste ragioni lo studio ha valutato situazioni di 'free-living' invece di seguire un protocollo di testing rigoroso.

Lo studio di **Lor** [22] testa la validità dell'utilizzo di Bouchard activity record (BAR) modificata in 43 soggetti con RTT (età media: 21 anni) per misurarne il livello di attività fisica. La BAR modificata è una diary card associata a SAM e a un proxy nella quale ogni 15 minuti di tempo (periodo) dell'arco della giornata, viene assegnato un particolare livello di intensità di attività fisica. Vengono identificate 2 categorie di cammino ('lento' e 'veloce') e 4 item descrittivi. 31 soggetti (72%) camminano senza assistenza, 12 (28%) con assistenza. I risultati suggeriscono che le categorie 'stare disteso' e 'sedersi' sono le più frequentemente selezionate, seguite da attività leggere come il cammino a bassa intensità; inoltre il tempo totale impiegato in attività di cammino lento e quello impiegato in attività di cammino veloce è molto simile per entrambi i gruppi (cammino senza o con assistenza). I soggetti che necessitavano assistenza trascorrevano più tempo seduti e meno tempo in piedi rispetto a chi camminava senza assistenza (media seduti: 9h 15min vs 6h 15min; media in piedi: 1h vs 2h 15min). In questi ultimi il tempo classificato come 'uptime' (stare in piedi e camminare) è minore rispetto alla popolazione normale e varia a seconda del livello di assistenza durante il cammino. Questo deficit è causato dall'atassia del tronco, la

disprassia e l'alterato tono muscolare tipici della RTT che compromettono anche abilità transitorie come passare da seduto a in piedi e iniziare il cammino.

La revisione di **Pozzo-Miller** [9] e quella di **Percy** [3] riportano che l'80% dei soggetti con RTT acquisiscono il cammino; tuttavia tra 1 e 4 anni di età emergono in modo significativo atassia del tronco e aprassia che causano un cammino con base allargata. Inoltre all'inizio è spesso presente la retropulsione (i primi passi sono all'indietro) e talvolta un cammino in punta di piedi. Approssimativamente 1/3 dei soggetti smetterà di camminare, 1/2 manterrà un cammino indipendente e 1/5 camminerà con un livello di assistenza variabile (da minima a massima). Chi non ha mai deambulato e chi perde la capacità di camminare sviluppa contratture sia agli arti inferiori, a causa della posizione seduta mantenuta tutto il giorno, sia ai gomiti, in relazione alle costanti stereotipie delle mani sulla linea mediana.

Dallo studio di **Temudo** [19], in cui vengono confrontati pazienti con mutazioni missenso e troncamento (GR1 e GR2), emerge che in generale il cammino risulta atassico-rigido: Con la progressione della sindrome il cammino diventa più rigido, con poche reazioni di equilibrio degli arti superiori; alcuni pazienti hanno un particolare cammino a base allargata, addominali contratti e iperestensione delle ginocchia. Possono presentare freezing quando iniziano un movimento. I pazienti che presentano distonia segmentale degli arti inferiori tendono a perdere il cammino indipendente.

Monteiro [23] si pone l'obiettivo di valutare le abilità funzionali di 60 individui con RTT in fase III (n= 38; range di età: 2.2-26.4 anni; età media= 9.14 anni) e in fase IV (n=22; range di età: 5.3-26.9 anni; età media= 12.45 anni). Le prime due fasi della sindrome non sono state considerate poiché la loro durata è breve e la progressione è rapida, rendendo particolarmente difficoltosi monitoraggio e conferma della diagnosi. Come si può intuire la mobilità è migliore negli individui in fase III; solo 2/22 partecipanti in fase IV (contro i 31/38 in fase III) camminano con sostegno al muro, aiutati dall'adulto o col supporto di un ausilio. 23/38 individui in fase III riesce a camminare in una stanza senza difficoltà. Il cammino di questi ultimi è caratterizzato da iperestensione delle gambe, base allargata, passi corti e senza oscillazioni reciproche degli arti superiori. Talvolta il cammino è in punta di piedi. A causa dell'aprassia emerge una mancanza di direzione e di pianificazione prima e durante il cammino. Gli autori sottolineano che la gravità del deficit motorio e cognitivo, le retrazioni osteotendinee e la progressiva immobilità caratterizzano le ultime fasi della sindrome.

Uno studio osservazionale di **Downs** [24] indaga sul profilo delle competenze grossomotorie e sulle relative correlazioni con età, genotipo, scoliosi e stereotipie della mano, in un campione di 99 bambine e ragazze registrate all'ARSD (età media=14.1 anni; range di età: 1.5-27.9 anni). Poco meno della metà dei soggetti era capace di deambulare senza assistenza; inoltre alcuni soggetti con possibilità di cammino in punta di piedi non riuscivano a mantenere la stazione eretta sopra una base d'appoggio stabile. Per la prima volta in letteratura viene registrato che alcune ragazze riuscivano a camminare in pendenza, superare un ostacolo o correre, abilità che richiedono pianificazione, equilibrio e coordinazione discreti.

Come continuazione di questo studio **Foley** [12] verifica e monitora i cambiamenti riscontrati sullo stesso campione dopo 3-4 anni e fornisce una chiave di lettura interessante rispetto all'abilità del cammino: se capaci di deambulare, adolescenti e donne con RTT sono meno a rischio rispetto alla perdita di abilità complesse; il cammino potrebbe essere un importante fattore protettivo per le altre abilità motorie.

3.1.3 Strumenti di valutazione

Lo studio di **Isaias** [20] utilizza come strumenti di valutazione specifici per il cammino le videoregistrazioni, piattaforme dinamometriche, dati antropometrici ed elettromiografia. Inoltre viene sottoposta la scala di valutazione globale *Rett Assessment Rating Scale (RARS)* che comprende 5 domini (cognitivo, sensoriale, motorio, emozionale, comportamentale), è composta da 31 items ai quali viene assegnato un punteggio da 1 a 4 (1= nei limiti di normalità, 4= grave anormalità).

Gli studi di **Downs** [16][21] e quello di **Lor** [22] testano dispositivi tecnologici sopra citati (SAM [16][21][22], Actigraph, ActivPAL [21] e BAR [22]) per raccogliere dati sull'attività fisica di soggetti con RTT, in particolare, in relazione al conteggio dei passi effettuati. **Downs** [16][21] utilizza come metodo di verifica l'osservazione video. I dispositivi scelti per questi studi [16][21] sono in grado di calcolare il grado e l'ampiezza dei movimenti corporei, intensità, frequenza e durata dell'attività fisica, anche in soggetti con pattern atipici: hanno una buona validità valutativa già testata in soggetti con altri disordini neurologici (PCI, traumi cranici acquisiti, Parkinson, pzt con problemi respiratori, Alzheimer). La capacità di raccogliere dati accurati sull'attività fisica di soggetti con SR permette una valutazione più rigorosa degli interventi (trattamento, terapie farmacologiche..) e offre uno strumento in più per i trial

clinici anche se c'è un limite significativo: non sono in grado di distinguere i movimenti funzionali da quelli non funzionali [21].

Monteiro [23] utilizza la scala di valutazione globale *Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)* per identificare il livello di mobilità dei soggetti in diverse abilità funzionali. Nell'area 'mobilità' sono presenti anche alcuni items rispetto al cammino. È una scala aspecifica rispetto alla sindrome di RTT.

Downs [16][21][24] e **Foley** [12] identificano il livello di mobilità dei soggetti con una scala di valutazione specifica per la RTT, la *Rett Syndrome Gross Motor Scale* che comprende 10 items rispetto alle abilità grossomotorie generali (tra cui il cammino) e 5 items rispetto alle abilità grossomotorie complesse (tra cui il cammino l'aggiunta di elementi di difficoltà come la pendenza, gli ostacoli ecc..). Ogni item comprende anche un punteggio di massimo 4 punti a seconda dell'assistenza necessaria (assente, minima, moderata, massima); negli studi [24] e [12] i punteggi sono stati affidati grazie ad ulteriori strumenti come la videoregistrazione (basata sulla scala WeeFIM) e un questionario compilato dai genitori.

3.1.4 *Proposte di trattamento*

Lo studio di **Isaias** [20] propone un trattamento, mirato per chi ha la competenza del cammino, che si basa su esercizi di equilibrio, coordinazione occhio-piedi, camminare in superfici diverse e percorsi ad ostacoli. Inoltre per migliorare gli aggiustamenti posturali anticipatori è necessario lavorare sulle reazioni di equilibrio posteriore e sul rinforzo dell'attivazione del tibiale anteriore.

Monteiro [23] riporta che 4 soggetti con RTT in fase III hanno partecipato ad un programma di esercizi con il treadmill. Questo studio è in accordo con quello di **Percy** [5] nel proporre e incoraggiare attività, che vanno mantenute per tutta la vita, come camminare con o senza assistenza e dare carico agli arti inferiori/andare in standing(per chi non ne ha la competenza). Anche **Downs** [16][21] e **Isaias** [20] promuovono attività che includano il cammino in modo tale da aumentare il livello di attività fisica e diminuire i comportamenti sedentari per mantenere uno stile di vita pro-attivo nell'arco di tutta la vita. Nello studio di **Vignoli** [25] si afferma che nonostante non siano disponibili ad oggi studi sull'efficacia dell'intervento riabilitativo nella RTT, diversi centri specializzati raccomandano di preservare il più a lungo possibile le abilità del

cammino facendolo esercitare per almeno due ore al giorno alle bambine che non hanno perso tali abilità.

La revisione di **Percy** [3] riporta che le ortesi sono generalmente efficaci nel mantenere le estremità distali in posizione neutra tuttavia in alcuni casi potrebbero essere necessarie inoculazioni di tossina botulinica.

3.2 Le competenze grossomotorie

Gli articoli che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione che trattano il tema delle competenze grossomotorie sono 15, di cui 1 revisione narrativa della letteratura.

3.2.1 Correlazioni genotipo-fenotipo

Pidcock [17] sostiene che la performance funzionale può essere messa in relazione con il tipo di mutazione. La conoscenza di queste relazioni è utile per lo sviluppo di strategie riabilitative e per la prognosi. Lo studio comprende un campione di 96 individui con mutazioni *MECP2* (rappresentate le mutazioni più frequenti) in cui i soggetti con mutazioni *R133C*, *R306C* e *R294X* hanno migliori abilità motorie al contrario dei soggetti con mutazioni *T158M*, *R255X*, *R168X*, e *R270X*. Viene sottolineata la difficoltà nel determinare gli effetti dell'età sulla performance motoria. Gli articoli di **Fehr** [26] e di **Downs** [11] confermano i dati di questo studio. **Downs** [24], otto anni prima, afferma invece che tra gli individui che sembrano avere abilità motorie superiori rispetto agli altri, ci sono anche quelli con mutazione *R255X*.

Foley [12], analizzando lo stesso campione dello studio precedente, a distanza di 3-4 anni, registra che, esclusi gli individui con mutazione *p.R168X*, le abilità grossomotorie generali sono diminuite, in particolare in soggetti con mutazione *p.R270X* o mutazione terminale *C*. Inoltre, escluso il gruppo 'altre mutazioni' e gli individui con mutazione *p.R294X*, anche le abilità grossomotorie complesse sono diminuite.

Lo studio di **Cuddapah** [14] conferma i risultati precedenti, utilizzando la scala 'Clinical Severity Score' (CSS) deduce che negli individui con *RTT* tipica c'è correlazione tra la capacità di sedersi in autonomia e la gravità del quadro; in particolare pazienti con mutazioni *p.Arg294X* e *p.Arg306Cys* tendono a conservare questa abilità nel tempo.

Secondo i risultati di **Bebbington** [18] gli individui con *RTT* con *larghe delezioni* hanno i punteggi più alti (severità maggiore) in tre scale generali che definiscono la

gravità del quadro: punteggi Pineda, Percy e Kerr; in particolare, in tutte le scale, l'item 'funzionalità grossomotoria' contribuisce ad aumentare il punteggio.

3.2.2 *Caratteristiche*

Nello studio di **Downs** [24] (vedi paragrafo 3.1.2) vengono valutate le abilità grossomotorie attraverso 15 items (10 items riguardanti abilità grossomotorie generali e 5 items sulle abilità motorie complesse) che valutano le abilità di sedersi, alzarsi, trasferimenti e cammino. Oltre a questi dati viene sottoposta la scala WeeFIM rispetto alla quale il punteggio medio è di 29,02/126.

La maggior parte dei soggetti è in grado di sedersi, poco meno della metà è in grado di camminare e una minoranza è capace di eseguire passaggi posturali senza assistenza. Le abilità motorie generali peggiorano con l'età mentre le abilità motorie complesse dipendono dal genotipo, non dall'aumento dell'età (non c'è correlazione tra età e livello di competenze motorie complesse). Le difficoltà registrate nel compito complesso dei trasferimenti potrebbero essere ricondotte alla disprassia, all'alterazione del tono muscolare o agli scarsi equilibrio e coordinazione.

Foley [12], dopo 3-4 anni, riscontra che le abilità grossomotorie generali e complesse sono leggermente aumentate o mantenute nel ~40% dei soggetti (con maggior guadagno in quelle generali) e leggermente diminuite nel ~60%. Le abilità grossomotorie generali sono aumentate in 22 soggetti (31.4%), mantenute in 7 soggetti (10.0%) e diminuite in 41 soggetti (58.6%). Le abilità grossomotorie complesse sono aumentate in 12 soggetti (17.1%), mantenute in 18 soggetti (25.7%) e diminuite in 40 soggetti (57.1%). In conclusione questo studio evidenzia la generale stabilità longitudinale (in un periodo di 3-4 anni) della funzionalità grossomotoria nella coorte australiana considerata e contraddice l'applicazione del concetto di sviluppo arrestato alla sindrome di Rett: le abilità motorie possono essere mantenute e talvolta anche acquisite dopo il periodo di regressione.

Lo studio di **Downs** [11] (vedi paragrafo 3.2.3) afferma che a partire dall'età dell'adolescenza avviene inaspettatamente un declino dei punteggi di 'Seduta' che può essere spiegato da fattori come distonia, bradichinesia e scoliosi progressiva ma ipoteticamente anche a causa del periodo di tempo molto lungo trascorso in posizione seduta, spesso in sedia a rotelle e con scarsa possibilità di mettere in pratica le abilità grossomotorie. Inoltre, viene confermato che i punteggi motori calano in soggetti con

età superiore a 19 anni. La letteratura suggerisce che in età adulta molti individui con RTT mantengono la capacità di camminare: questo viene osservato per la categoria 'Stazione eretta e Cammino' e nei punteggi totali dei soggetti con mutazioni lievi. Negli altri casi le abilità sono più povere, probabilmente a causa di fattori come la bradichinesia e la scoliosi progressiva.

Lo studio di **Downs** [16] evidenzia come i soggetti del campione trascorrono i 2/3 del tempo in cui i soggetti sono svegli in comportamenti sedentari; l'attività fisica si riduce con l'avanzare dell'età e le minori abilità motorie.

3.2.3 *Strumenti di valutazione*

L'articolo di **Fyfe** [27] ha lo scopo di sviluppare uno strumento di valutazione basato su registrazioni video, specifico per i soggetti con RTT. Lo studio è fondato sull'ideazione di 3 strumenti: un questionario per i genitori, un protocollo di istruzioni per la videoregistrazione per i genitori e un protocollo di codifica per l'osservazione da parte dei professionisti (fisioterapista, terapeuta occupazionale, logopedista e psicologo). I primi due strumenti sono stati inviati alle famiglie incluse nell'Australian Rett syndrome Database (ARSD). I tre strumenti sono divisi in 6 sezioni che corrispondono ai domini analizzati: capacità oromotoria, mobilità, funzionalità della mano, mano preferita, stereotipie della mano, comunicazione.

Rispetto al dominio della mobilità sono stati scelti 20 items della scala *GMFM* ai quali sono stati aggiunti 8 items nuovi (considerando anche la scala *WeeFIM* e le videoregistrazioni) e 2 items estrapolati dalla scala *Physician Rating Scale*.

La lista di domande, denominata *Functional Ability Checklist (FAC)*, è uno strumento utilizzato come validazione e complemento del filmato. È formato da domande aperte e chiuse e le categorie di risposta riguardano frequenza, durata di mantenimento e livello di assistenza richiesto a seconda dell'item.

L'uso di strumenti di valutazione tradizionali è problematico in soggetti con RTT a causa della gravità e della natura dei deficit. Le videoregistrazioni possono fornire una valutazione dettagliata e oggettiva per cogliere il deterioramento o il miglioramento della funzione nel tempo spesso percepiti dai genitori, rilevando più facilmente la variabilità e la complessità della sindrome in ciascun individuo.

Gli stessi strumenti ideati dallo studio di **Fyfe** [27] sono stati utilizzati per l'articolo di **Downs** [24] e quello di **Foley** [12]; in questi studi vengono apportate alcune

modifiche alla scala di valutazione *Rett Syndrome Gross Motor Scale*: comprende 15 items, 10 dedicati alle 'abilità grossomotorie generali' cioè stare seduti a terra, stare seduti in carrozzina, stare seduti in uno sgabello, mantenere la stazione eretta per 3,10 e 20 secondi, camminare in laterale, girarsi di 180°, passare da seduto alla stazione eretta, camminare per 10 metri; e 5 items dedicati alle 'abilità grossomotorie complesse' cioè passare da terra alla stazione eretta, raccogliere un oggetto da terra, superare un ostacolo, camminare in pendenza e correre. Questo strumento valutativo è stato utilizzato anche in altri studi di **Downs** [16][21] ma la scala viene validata solo nel gennaio del 2016 con la pubblicazione dell'articolo della stessa autrice **Downs** [11]. Nell'articolo vengono individuati 3 categorie fondamentali che accorpano i 15 item in sotto-gruppi:

- 'Seduta' che comprende 3 items (seduta a terra, in una sedia, in uno sgabello)
- 'Stazione eretta e Cammino' che include 9 items (andare da seduto in piedi, stare in piedi 3, 10, 20 secondi, camminare almeno 10 passi, camminare in laterale, girarsi, camminare in pendenza, superare un ostacolo)
- 'Sfida' che comprende 3 items (andare da terra in piedi, raccogliere un oggetto per terra partendo dalla stazione eretta, correre)

A supporto della nuova suddivisione è stata rilevata l'importanza di cogliere le variazioni nelle categorie 'Sfida' e 'Seduta' in soggetti che hanno un quadro rispettivamente molto lieve e molto grave.

Oltre alla scala qui sopra citata, **Lotan** [26] utilizza anche la *Rett Functional Evaluation Scale* che comprende 30 items riguardanti le abilità che comportano il sostegno del tronco in verticale (da camminare sulle ginocchia, a stare in piedi, a camminare) mantenute per una determinata durata e distanza.

Pidcock [17] utilizza la scala di valutazione *WeeFIM* per determinare il livello di indipendenza. Inoltre in questo studio è stata utilizzata la scala *Physical Abilities and Mobility Scale (PAMS)* che misura la qualità del movimento. Alcune scale di valutazione per analizzare la gravità globale del quadro sono la *Pediatric Glasgow Coma Scale* (**Monteiro** [23]) e i punteggi *Pineda*, *Percy* e *Kerr score* (**Bebington** [18]).

Lo studio di **Pini** [29] mette a confronto lo strumento più utilizzato per valutare la gravità globale del quadro clinico, l'*International Scoring System (ISS)* e un nuovo strumento di valutazione pubblicato attraverso questo articolo, la *PBZ* (*Pini, Bonuccelli,*

Zappella), scala italiana per la valutazione clinica della Sindrome di Rett. La scala *ISS* è una scala Likert formata da 21 item per ognuno dei quali è possibile attribuire punteggi compresi fra 0 e 2, dalla normalità alla patologia. Per la RTT diventa dicotomica perché il criterio di normalità (punteggio 0) è praticamente inapplicabile anche nelle forme più lievi come la *variante Zappella*. La scala *PBZ* indaga 3 domini funzionali (26 items): Area motoria (mimica facciale, contatto oculare, prassie, stereotipie, deambulazione, posizione seduta, tono muscolare, trofismo e distonie o altri disturbi del movimento), Abilità comunicativo-sensoriali e Abilità relative alla vita quotidiana. Ciascun item ha un valore compreso tra 0 (normalità) e 4 (più grave). Il range di punteggi compreso tra 0 e 35 è considerato lieve, tra 36 e 70 medio e tra 71 e 104 grave.

La *PBZ*, a differenza della *ISS*, risulta particolarmente utile per la sua sensibilità a cogliere modificazioni sintomatologiche ed è uno strumento più adeguato per la valutazione in campo osservazionale (es. in trial clinici e farmacologici) e nel corso di programmi riabilitativi e di arricchimento ambientale.

Per confermare la maggiore sensibilità della scala *PBZ* viene portato un esempio in relazione alla sintomatologia epilettica: la scala rileva punteggi più elevati rispetto all'*ISS* poiché indica la reale frequenza delle crisi discriminando i casi che non hanno mai avuto epilessia da quelli dove essa è farmaco-resistente.

3.2.4 *Proposte di trattamento*

Secondo **Monteiro** [23] incentivare al cambiamento delle posture arreca benefici funzionali ai soggetti con RTT ; l'acquisizione di una seduta adeguata è fondamentale per il miglioramento della qualità di vita poiché è la posizione funzionale che il soggetto mantiene per più tempo durante tutta la giornata.

Bebbington [18] propone per gli individui con RTT non in grado di camminare, attività che promuovano lo sviluppo e il rinforzo delle capacità di mantenimento di posture che coinvolgano il raddrizzamento/sostegno del tronco, a seconda del quadro specifico: stare seduti a terra o in uno sgabello, mantenere la stazione eretta, cammino assistito per quanto possibile. La promozione di abilità grossomotorie all'interno delle proposte di trattamento dovrebbe essere promosso per tutti i livelli di funzionalità con la finalità di seguire uno stile di vita più attivo che prevenga lo sviluppo di possibili comorbidità come la scoliosi.

Percy [3] sostiene che nonostante le limitazioni della performance motoria, dovrebbero essere attuate strategie occupazionali e fisioterapiche giornaliere. Anche **Foley** [12] incoraggia l'inserimento di attività motorie nella vita quotidiana (a casa, a scuola) per il loro mantenimento/miglioramento. Inoltre suggerisce di continuare la fisioterapia e l'attività fisica anche in età adulta per il mantenimento delle abilità grossomotorie; solitamente, invece, i servizi di trattamento vengono ridotti con l'avanzare dell'età.

Lo studio pilota di **Lotan** [28] valuta le abilità funzionali di 3 bambine con RTT (3 anni, mutazione *p.Thr158Met*; 4 anni mutazione *p.Arg255X*; 5 anni, mutazione *p.Asp90FS*) sottoposte al programma 'Conductive Education' (CE), svolto nel centro pre-scolare Tsad Kadima, Israele. Questo programma educativo è stato originariamente pensato per bambini/adulti con disordini motori come PCI con lo scopo di migliorare lo sviluppo psico-sociale, la coordinazione, il controllo motorio e la partecipazione alle attività quotidiane. Le bambine con RTT tendono a sviluppare a livello motorio il 'learned non-use' e a livello sociale il 'learned helplessness' cioè imparano a non utilizzare le proprie risorse e a non sviluppare competenze. Il programma CE sembra essere adatto a questo quadro poiché si basa sui modelli 'Active Modifying Environment' (modificazione attiva dell'ambiente) e 'Stimulating Ecology' (ambiente ecologico stimolante).

I soggetti vengono valutati 1 mese prima e durante il programma CE (tra dicembre 2008 e luglio 2010) rispetto alle abilità grossomotorie, alla funzionalità delle mani e alle abilità funzionali generali. Ogni competenza viene annotata e poi inserita all'interno di tutte le attività giornaliere (gioco, trasferimenti, pasti, igiene...) per favorire il consolidamento delle acquisizioni motorie. I punteggi rilevati in merito alle abilità grossomotorie generali e complesse sono stabili per la prima metà dell'intervento, dopo la quale il punteggio cresce costantemente e i risultati ottenuti permangono a lungo. Si registra un leggero declino durante i periodi di vacanza che migliora dopo pochi mesi dalla ripresa del CE; lo studio sottolinea l'importanza di attuare un programma di intervento a domicilio per prevenire gli effetti dell'interruzione del programma. Inoltre viene sottolineato che l'approccio pro-attivo (vengono offerte molteplici e ripetute opportunità di attività motoria) favorisce lo sviluppo delle capacità motorie grossolane e che le attività quotidiane sono importanti per creare un ambiente di sicurezza, componente chiave per l'apprendimento. Non è ancora chiaro il beneficio di ogni

strategia individuale all'interno del programma CE ma l'insieme degli interventi sembra assecondare lo sviluppo delle abilità grossomotorie funzionali in questo campione. Il limite di questo studio è il basso numero di soggetti inclusi e la mancanza di un gruppo controllo.

3.3 Le stereotipie e la funzionalità della mano

Gli articoli che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione che trattano il tema delle stereotipie e della funzionalità della mano sono 18, di cui 2 revisioni narrative della letteratura.

3.3.1 Correlazione genotipo-fenotipo

La revisione di **Downs** [30] riporta che vasti studi su genotipo-fenotipo sostengono che i soggetti con mutazione *p.R168X* o *p.R270X* sono i più compromessi nella funzionalità della mano e i soggetti con mutazione *p.R133C*, *p.R294X* o *p.R306C* sono i meno compromessi. Questi dati vengono confermati anche dagli studi di **Pidcock** [17] e di **Downs** [31]. La stessa autrice **Downs** [13], l'anno successivo sottolinea in un altro studio che, nonostante i risultati trovati in letteratura conducessero a ipotesi di sviluppo diverse, alcuni soggetti del campione con mutazione *p.R133C* o *p.R294X* tendevano a perdere le abilità funzionali manuali acquisite e 1 soggetto con mutazione *p.R168X* ha migliorato il livello di funzionalità. Ciò suggerisce che esiste un certo grado di variabilità nel corso dell'evoluzione della RTT e che l'*inattivazione X* e il *polimorfismo BDNF* sono fattori di influenza da considerare. In questi studi i risultati ottenuti rispetto ai partecipanti con mutazione *MECP2* sono simili a quelli dell'intero campione.

In merito alle stereotipie lo studio osservazionale prospettico di **Temudo** [32] indaga le differenze tra un gruppo di 53 pazienti con RTT aventi mutazione *MECP2* (GR1: diagnosi molecolare positiva) e un gruppo di 30 pazienti con RTT senza questa mutazione (GR2: diagnosi molecolare negativa), per un totale di 83 pazienti. I soggetti sono stati osservati e videoregistrati e in 20 di loro lo stesso pediatra neurologo ha eseguito un follow-up in media dopo 3.75 anni (con un range: 1-6 anni). In tutti i soggetti sono insorte stereotipie: nel GR1 all'età media di 22.3 mesi e nel GR2 all'età media di 25.4 mesi. La perdita dei movimenti funzionali della mano ha coinciso o preceduto questa insorgenza. Nel GR1 ci sono 28 stereotipie diverse, nel GR2 sono 19; L'associazione più frequente è 'sciacquo delle mani'(washing) e bruxismo. Nel GR1 il

20.4% dei soggetti mostra solo stereotipie a mani separate di cui la più frequente è 'tirarsi i capelli' (non il 'washing'). Nel GR2 il 40 % degli individui presenta 'hand gaze' cioè fissare le mani con gli occhi mentre vengono utilizzate (assente nel GR1); in questo gruppo le stereotipie sono più varie e il loro numero in ogni soggetto diminuisce con l'aumento dell'età.

Nello studio di **Psoni** [7] risulta che gli individui con RTT classica e quelli con varianti della RTT (positivi a mutazioni MECP2) si differenziano in termini di utilizzo della mano e di stereotipie della mano. Nel campione analizzato il deficit più grave di funzionalità della mano e l'insorgenza più precoce di stereotipie è associata ai soggetti con varianti della sindrome. Lo studio di **Bebbington** [18], in accordo con **Psoni** [7], osserva che nel suo campione l'età di insorgenza precoce delle stereotipie è simile tra soggetti con (a 1,9 anni) e senza larghe delezioni (a 2 anni). Inoltre molti più soggetti con queste delezioni non hanno mai sviluppato o hanno completamente perso l'uso delle mani, rispetto a soggetti con altre mutazioni che, in proporzione maggiore, hanno conservato o parzialmente conservato la funzionalità manuale. **Cuddapah** [14] conferma questi dati sostenendo che gli individui con mutazioni MECP2 meno gravi e con RTT atipica hanno una funzionalità migliore rispetto ai soggetti con mutazioni più gravi.

3.3.2 *Caratteristiche*

Lo studio di **Downs** [30] racchiude una revisione della letteratura sulla funzione della mano e lo sviluppo di uno strumento per la valutazione e il trattamento. Questo articolo si fonda anche sull'esperienza clinica degli autori e su principi come il controllo motorio e l'apprendimento motorio.

I dati significativi raccolti dalla letteratura sono i seguenti:

- **Abilità funzionali:** È presente una perdita delle abilità funzionali della mano durante il periodo di regressione. Il 30% dei soggetti con RTT non riesce ad afferrare oggetti, il 17% li afferra quando messi nella loro mano, il 12% prende e mantiene oggetti grandi con presa cilindrica o sferica, il 40.3% ha abilità di presa fine (1/4 presa a rastrello, 3/4 presa con la parte radiale della mano). In accordo con il fatto che le abilità funzionali in generale diventino più povere con l'avanzare dell'età, i soggetti più vecchi sembrano avere una funzionalità minore anche delle mani, tuttavia c'è poca differenza tra gruppi di età. In generale la

funzione della mano si mantiene stabile nel tempo, soprattutto in rapporto alle attività di auto-accudimento. In letteratura alcuni studi riportano casi in cui alcune ragazze (N=10) hanno guadagnato alcune abilità di accudimento in risposta al training e all'allenamento. Le abilità abituali possono essere migliorate, anche in soggetti in cui sono povere, se vengono fortemente motivati. Le posture distoniche, più frequenti con l'avanzare dell'età, precludono la funzionalità della mano.

- Disprassia: Nei quadri di RTT emerge anche la disprassia: deficit nell'abilità di imitare/riprodurre gesti che consistono in movimenti simbolici o non simbolici e deficit nell'utilizzare/manipolare strumenti, valutato identificando se al comando verbale la risposta motoria è assente o ritardata. La disprassia può essere ideomotoria, con deficit nell'esecuzione o ideativa, con deficit nell'interpretazione/ programmazione. È un importante fattore contribuente alle difficoltà motorie dei soggetti con RTT: La performance di un compito motorio pianificato o volto a un obiettivo richiede diverse fasi preliminari per processare le informazioni; qualsiasi alterazione ad una di queste fasi costituisce plausibilmente la base della disprassia in soggetti con RTT. La difficoltà a convertire l'intenzione ad azione potrebbe spiegare le osservazioni documentate di individui che trascorrono molto tempo a fissare gli oggetti prima di prenderli; invece altri movimenti più spontanei, come strofinarsi gli occhi, vengono compiuti con più facilità.
- Stereotipie della mano: Sono una caratteristica fondamentale della RTT che consiste in movimenti involontari, ripetitivi e apparentemente privi di significato. Possono essere a mani unite (strizzare/stringere, battere le mani, mettere le mani in bocca) o a mani separate (stringere, mettere la mano in bocca, tamburellare). La stereotipia più frequente è strizzare la mano sulla linea mediana (wringing). Le stereotipie incorrono anche durante le attività quotidiane e possono interferire con la funzione della mano, fino a diventare anche atti di autolesionismo. **Percy** [3] fa degli esempi di queste situazioni: tirarsi i capelli, mordere dita, mani o altre parti dell'arto superiore, occasionalmente, sbattere la testa con violenza.
- Nello studio di **Downs** [31] (vedi paragrafo 3.3.3), $\frac{2}{3}$ dei soggetti dimostrano una funzionalità della mano volontaria (da semplici abilità di presa al mantenimento e manipolazione di piccoli oggetti). Il cambiamento della funzione della mano non

varia con la gravità clinica. Viene confermata la letteratura che sostiene il peggioramento delle abilità (comprese quelle grossomotorie) con l'avanzare dell'età: È stato osservato che i soggetti con più di 19 anni hanno minor funzionalità rispetto a quelli con meno di 8 anni; circa il 40% dei soggetti con qualche abilità di presa ha perso questa competenza nell'arco di 3-4 anni.

Downs [13] riprende 72 soggetti facenti parte del campione dello studio precedente (**Downs** [31]) pubblicando uno dei primi studi longitudinali sulla mano in soggetti con RTT. È stata osservata la variabilità della funzione della mano in 3 diversi riferimenti temporali analizzando e valutando la potenziale influenza di età, gravità clinica generale, livello di mobilità, precoce capacità di accudirsi con le dita e genotipo. Nel corso di 3-4 anni le abilità funzionali della mano sono aumentate nel 4.2 % dei soggetti, rimaste uguali nel 68% e diminuite nel 27.8%. Inoltre è risultato che la diminuzione della funzione della mano è meno frequente in soggetti con possibilità motorie maggiori rispetto a quelli costretti alla carrozzina e in soggetti che precedentemente avevano la capacità di auto-accudimento. Con l'aumento dell'età sono stati rilevati livelli più bassi di abilità funzionali della mano e maggiori livelli di gravità clinica o deficit di mobilità. Il declino della funzione della mano sembra meno severo rispetto ai cambiamenti delle abilità grossomotorie descritti secondo le fasi cliniche della RTT tuttavia non si hanno follow-up a distanza di più di 4 anni. Il fatto che circa il 61% dei soggetti non abbia diminuito la funzionalità della mano supporta la visione corrente che la RTT è un insieme di disordini dello sviluppo non degenerativo e contraddice il recente concetto di arresto dello sviluppo; inoltre mostra come si possano mantenere e talvolta aumentare le abilità anche durante la fase di regressione. In questo studio viene confermato che non c'è relazione tra gravità clinica e cambiamenti nella funzionalità della mano.

Monteiro [23] (vedi paragrafo 3.1.2) osserva che un aspetto comune che influenza i pazienti con RTT è la difficoltà nell'utilizzo funzionale della mano: i movimenti stereotipati interferiscono con le attività volontarie manuali. In questo studio risulta che il 26.7% dei partecipanti è capace di mangiare con le dita, il 5% è in grado di usare il cucchiaino, il 25% è capace di tenere in mano un biberon o un contenitore con il beccuccio e il 3.4% è in grado di alzare fermamente un bicchiere senza coperchio utilizzando entrambe le mani. **Downs** [24] evidenzia che, oltre ad ostacolare l'autoaccudimento, la povertà della funzione della mano preclude anche la gestione indipendente della carrozzina.

Temudo [32] (vedi paragrafo 3.3.1) descrive le stereotipie come automatismi continui, ripetitivi e compulsivi che scompaiono durante il sonno; possono essere:

- Transitorie (fisiologiche) o persistenti (patologiche)
- Semplici o complesse (sequenza di più movimenti sempre uguale, talvolta sembrano avere uno scopo)
- Classificate per sede: tronco, testa, mani, arti inferiori

In questo studio, dopo le stereotipie delle mani, la seconda più frequente è il bruxismo: presente nel 90.4% del campione (GR1= 94.3%, GR2= 83.3%). Il 97.6% dei pazienti aveva più di una stereotipia e il 31.7% (N=26) ne aveva 5 o più. Al follow up le stereotipie delle mani sono mantenute, quelle localizzate diversamente possono cambiare/scompare. Infatti le stereotipie della mano col tempo si mantengono e diventano più semplici e lente poiché nei pazienti si instaura ipocinesia e rigidità. Poiché le altre stereotipie dimostrano cambiamenti, viene ipotizzato che la fisiopatologia delle stereotipie della mano sia diversa dalle altre.

I movimenti della mano più frequenti sono strizzare compulsivamente e sciacquare le mani (washing), di solito avvengono sulla linea mediana.

Le stereotipie in soggetti con RTT cambiano nei primi 10 anni tuttavia il pattern ripetitivo di alcuni di questi movimenti associati alla sindrome, suggeriscono una programmazione motoria monotona di cui devono essere approfondite le basi.

Nello studio osservazionale retrospettivo di **Carter** [33] sono state raccolte informazioni su un campione di 144 individui con RTT attraverso video filmati in setting familiari nel 2004 e nel 2007 (sono state spedite ad ogni famiglia le istruzioni per filmare gli aspetti specifici delle attività quotidiane dei loro figli). In accordo con i ritrovamenti di **Percy** [3], sono state individuate le seguenti categorie:

- Stereotipie a mani unite
 - wringing/clasping/washing (strizzare, stringere, sciacquare le mani)
 - battere le mani
 - mettere in bocca le mani
 - altre stereotipie a mani giunte (con descrizione annessa)
- Stereotipie a mani separate
 - mettere in bocca una mano
 - tirarsi i capelli
 - clasping (stringere le mani)
 - flapping (sventolare le mani)
 - tamburellare

- hand gaze (fissare con lo sguardo le mani durante il loro utilizzo)
- mano dietro il collo
- hair twirling (arrotolare i capelli)
- 'sevillana' (flessione sequenziale delle articolazioni metacarpofalangee e interfalangee dal 5° al 2° dito)
- Altre stereotipie a mani separate (con descrizione annessa)

I movimenti complessi delle braccia sono stereotipie che coinvolgono un uso estensivo delle articolazioni dell'arto superiore; tremori e movimenti relativi alla distonia (es. torcere le dita) non vengono classificati da questo studio come stereotipie della mano.

I movimenti stereotipati delle mani sono stati riscontrati nel 94.4% dei soggetti, di cui circa il 60% presenta la stereotipia 'wringing' (strizzare) sulla linea mediana. Dall'analisi dei dati si osserva una media di 2 stereotipie per soggetto ma diminuisce con l'avanzare dell'età; negli individui con meno di 8 anni sono più frequenti le stereotipie 'battere le mani' e 'portare le mani alla bocca', in quelli con più di 8 anni è più presente la stereotipia 'wringing'. Circa un 25% del campione mostra una stereotipia predominante a destra, un altro 25% a sinistra, il rimanente 50%, dalle osservazioni, non dimostra una lateralità chiara. Inoltre il 90.8% riporta 'costante o 'frequente' stereotipia delle mani giornaliera.

Nello studio di **Temudo** [19] (vedi paragrafo 3.1.2) le stereotipie della mano in pazienti con RTT vengono descritte per lo più come automatismi compulsivi continui e ripetitivi che scompaiono durante il sonno e possono aggravare con l'ansia/stress. Alcune stereotipie sono associate ad un simultaneo carattere distonico o coreatetico. Lo studio afferma che ogni soggetto tende ad avere le stesse stereotipie ¹ durante tutto l'arco della vita, ma si attenuano (dopo 60 mesi di evoluzione) e diventano più semplici e lente poiché prevale nella paziente rigidità e ipocinesia.

3.3.3 Strumenti di valutazione

Nello studio osservazionale retrospettivo di **Downs** [31] 144 soggetti registrati ad ARSD (età media: 14 anni e 10 mesi) è stato proposto un nuovo protocollo di

¹ Sterotipie con altra topografia: retropulsione cervicale, rotolamento della testa, protrusione del labbro, rotazione degli occhi, oscillazione del tronco, elevazione intermittente delle gambe, tamburellare a terra, movimenti del dito del piede, movimenti ondegianti di tutto il corpo da una gamba all'altra, danza stereotipata

valutazione per la funzionalità della mano e sono state calcolate le relazioni possibili con età ed eventuale mutazione. I partecipanti venivano incoraggiati a prendere e tenere in mano oggetti piccoli e grandi e ad eseguire attività di pre-taglio con le forbici; in base alla risposta sono state fatte le seguenti classificazioni:

- Esecuzione del compito in autonomia: capace/non capace
- Presa a rastrello/presa che sfrutta la parte radiale della mano includendo il pollice
- Orientamento della mano e riconoscimento delle misure: buona/non buona approssimazione
- Abilità di passarsi gli oggetti da una mano all'altra: assente/presente

A partire dalle osservazioni è stato sviluppato il protocollo specifico per la RTT *Valutazione della funzionalità manuale in 8 livelli*; è basato sulla *Hand Apraxia Scale*, una scala di 10 items che misura le abilità fondamentali della mano. Questo nuovo strumento viene utilizzato anche in studi successivi come quello di **Lotan** [28]. La scala ad 8 livelli fornisce una caratterizzazione specifica della funzionalità della mano. È utile ad individuare se sono necessari cambiamenti terapeutici poiché è una scala mirata sulla funzionalità nel momento in cui viene valutata. Inoltre risulta uno strumento specifico per la variabilità descritta in soggetti con RTT e per la loro disabilità intellettiva grave (altre scale sarebbero poco adeguate). Il questionario dei genitori è stato utilizzato come fonte di informazioni sulla frequenza delle stereotipie. **Downs** [24], invece, con lo stesso scopo, utilizza una scala Likert con un punteggio massimo di 9 punti (da mai a sempre). Nello studio di **Downs** [13] i questionari dei genitori sono stati fondamentali per identificare la presenza/assenza delle attività di 'finger feeding' (auto-accudimento con le dita), la gravità clinica e la mobilità.

Nello studio **Downs** [30] viene riportata una *Tabella di valutazione delle stereotipie e della funzionalità della mano* che consiste in domande principali e ulteriori domande per un'indagine più approfondita. L'osservazione durante le attività di vita quotidiana è fondamentale. È importante creare un ambiente rilassato e motivante ed avere a disposizione il tempo adeguato per permettere che le abilità vengano dimostrate. Per stabilire quali siano i meccanismi sottostanti è importante fare attenzione in generale alla postura del corpo, al controllo del tronco e in particolare alla posizione della mano e dell'arto superiore. Se, dopo un sufficiente periodo di tempo, il soggetto non è in grado di svolgere il compito deve essere valutata la capacità di farlo con assistenza. È importante tenere in considerazione altri fattori che potrebbero influenzare la performance come un'attività motivante, una struttura giornaliera delle attività, un

cambiamento delle terapie/medicazioni, uno stato emotivo, il sonno nella notte precedente alla valutazione. La mobilitazione passiva degli arti superiori permette di valutare quanto la riduzione del range articolare e l'alterazione del tono muscolare/distonia influenzino le abilità motorie.

Lo studio afferma che in letteratura ci sono pochi strumenti di misura sulla funzione della mano specifiche per la RTT:

- L'item '*Hand clumsiness*': scala di 5 punti all'interno della *Rett Syndrome Motor-Behavioural Assessment*
- La *8 point scale*: scala basata sull'osservazione, misura la capacità di prendere gli oggetti (da capacità nulla a capacità di prendere piccoli oggetti)

Temudo [19] utilizza la *classificazione delle stereotipie modificata* da Jankovic, Fernandez-Alvarez e Aicardi. Nello studio di **Carter** [33] lo strumento valutativo principale è stato la videoregistrazione, per il quale è stato sviluppato un foglio di codifica. Inoltre sono stati utilizzati i questionari somministrati alle famiglie nel 2004 e nel 2006 per ottenere informazioni di supporto su frequenza delle stereotipie, mano preferita, età di inizio della stereotipia e della perdita delle abilità della mano.

Nello studio di **Fyfe** [27] il questionario inviato ai genitori contiene degli items rispetto alla mano basati sulla categoria 'abilità di presa e mantenimento oggetti' della scala generale *Hand Apraxia Scale*.

Rispetto alle stereotipie della mano sono previsti item descrittivi: 'rapido serpeggiamento delle dita', 'entrambe le mani accarezzano il petto', 'battimani, le dita accartocciate e battito delle due mani assieme', 'battito di mani energico 1 o 2 volte e poi arresto', 'gomiti flessi con la mano sinistra tenuta chiusa vicino al corpo sulla linea mediana e la mano destra batte lievemente sulla spalla'

Nello studio di **Pidcock** [17] vengono utilizzati strumenti di misura interni al centro *Kennedy Krieger Institute (KKI)* che per la mano propone la scala *Upper Extremity Measurement Scale (UEMS)*.

3.3.4 Proposte di trattamento

Downs [30] afferma che non ci sono studi randomizzati controllati che supportino un disegno di intervento clinico. Nonostante questo nelle tabelle di questo articolo emergono le modalità proposte dagli autori per il management delle stereotipie e della funzione della mano di pazienti con RTT.

Solo se le stereotipie interferiscono con funzione della mano, socializzazione e abilità funzionali (es.: mangiare, cammino indipendente) o se è presente autolesionismo/danni ai tessuti, si tentano alcune strategie di restrizione. In letteratura viene descritto l'utilizzo di splint in un piccolo numero di soggetti (es. splint per le mani associati al miglioramento delle abilità di autoaccudimento (N=2); splint per gomiti con riduzione di stereotipie e aumento della partecipazione (N=1)). In letteratura alcuni studi dimostrano come le abilità possano migliorare se si interviene ma i campioni sono composti da pochi soggetti e non ci sono gruppi di controllo. Un altro studio riportato da **Downs** [30] consiste in 5-8 settimane di programma di auto-accudimento(N=5) ma non viene specificato se il miglioramento delle abilità potesse essere generalizzato all'uso globale della mano anche per altre funzioni. In un altro studio i soggetti (N=3) in età prescolare non hanno riscontrato miglioramenti nelle abilità di presa a seguito di 15 mesi di 'conductive education' (CE) basata sul supporto all'uso funzionale delle mani; in questi soggetti le abilità di funzione della mano potrebbero essere state compromesse dalla fase di regressione. Gli autori evidenziano che sono necessari altri studi e livelli di evidenza scientifica più alti.

Monteiro [23] riporta che il contenimento delle stereotipie delle mani, il controllo posturale e l'organizzazione di stimoli esterni potrebbero essere delle alternative per mantenere o migliorare la funzionalità degli individui con RTT.

Percy [3] rileva la presenza di contratture anche a livello di gomito in relazione alle stereotipie delle mani e aggiunge che le ortesi sono generalmente efficaci per le estremità distali nel mantenimento di determinate posizioni; potrebbero essere necessarie iniezioni di tossina botulinica.

Dagli studi **Downs** [31] e **Downs** [13] emerge che un ambiente ricco e motivante e le attività di deambulazione e accudimento (con le mani) hanno il potenziale di modificare o mantenere la funzione della mano.

Rispetto all'utilizzo del movimento con significato comunicativo, **Lotan** [10] raccomanda di insegnare a generalizzare gesti che il paziente sa già utilizzare per applicarli in altre situazioni. I soggetti con RTT hanno questa difficoltà a causa della disprassia; gli autori fanno l'esempio del paziente che ai pasti porta la mano al braccio del care-giver per indicare il bisogno di più cibo, ma che non utilizza spontaneamente lo stesso gesto per comunicare di voler andare al bagno.

3.4 La scoliosi

Gli articoli che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione che trattano il tema della scoliosi sono 14, di cui 2 revisioni narrative della letteratura.

3.4.1 Correlazioni genotipo-fenotipo

Secondo le linee guida di **Downs** [34] (vedi paragrafo 3.4.2) tutti i bambini con diagnosi di *RTT* dovrebbero eseguire il test molecolare poiché il genotipo potrebbe influenzare lo sviluppo e la gestione della scoliosi. In accordo con **Downs** [24] e **Downs** [35], messi a confronto 7 mutazioni puntiformi comuni, *larghe delezioni* genomiche e *delezioni C-terminale*, la mutazione *R294X* sembra fornire un effetto protettivo contro lo sviluppo della scoliosi; nonostante questo, nei rari casi in cui si presenta la deformità, la progressione è fulminante ed è necessaria una vigilanza maggiore nel monitoraggio. Negli studi di **Percy** [39] (vedi paragrafo 3.4.2), **Cuddapah** [14] e **Downs** [35] (vedi paragrafo 3.4.2) si osserva che anche i soggetti con mutazione *R306C* hanno meno rischio di sviluppare scoliosi e se la sviluppano la progressione è minima. Gli individui con rischio maggiore sono invece quelli con mutazioni *T158M*, *R168X*, *R255X*, *R270X*, *troncamenti 3'* e *larghe delezioni*; in particolare la progressione della scoliosi è più grave per gli individui con mutazione *R270X* e *larghe delezioni*. Nello studio di **Bebbington** [18] i soggetti con *larghe delezioni* hanno alte probabilità di sviluppare scoliosi grave e l'insorgenza è precoce (7 anni) rispetto agli individui con altre mutazioni (9.8 anni). **Downs** [35] inoltre attribuisce la media di insorgenza della scoliosi al tipo di mutazione presente: in *p.Arg255* a 4 anni e 6 mesi, in *larghe delezioni* a 7anni e 10 mesi (le due più precoci), in *p.Arg294* a 15 anni e 4 mesi, in *p.Arg133Cys* a 12 anni (le due più tardive). Nonostante le precedenti affermazioni, **Riise** [36] sostiene che sembra non esserci una correlazione chiara tra gravità della scoliosi e genotipo.

3.4.2 Caratteristiche

Secondo **Ager** [37] la scoliosi è il problema ortopedico più comune nella *RTT*, ha origine neurogena e, rispetto alla forma ideopatica, presenta uno sviluppo precoce e non necessariamente fermato dalla cessazione della crescita. Lo studio retrospettivo indaga l'età di insorgenza e i fattori predittivi della scoliosi in 242 soggetti australiani con *RTT*. Il campione e i relativi dati sono stati reperiti da diverse sorgenti: ARSD, Australian

Paediatric Surveillance Unit (APSU), Australian parent support group, Rett Syndrome Support Association of Australia. Erano disponibili informazioni sulla scoliosi in 231/242 casi e in 239/242 lo sviluppo della scoliosi era precoce. L'età media d'insorgenza è di 9.8 anni: in $\frac{3}{4}$ dei soggetti a 13 anni, in $\frac{1}{4}$ a 6 anni. I bambini che hanno uno sviluppo precoce compromesso (prima dei 6 anni), quelli con poca mobilità a 10 mesi e quelli che non hanno mai camminato, tendono a sviluppare precocemente la scoliosi. Ci sono ancora poche informazioni, molto limitate, riguardo ai fattori predittivi per la scoliosi nella RTT:

- Chi non ha mai camminato: in questi soggetti è 3 volte più probabile la necessità di trattamento chirurgico e le deformità sono più gravi
- Ipotonia precoce: a causa di questa si instaura un'instabilità di tronco e conseguente asimmetria pelvica

Questo è il primo studio che dimostra una relazione quantitativa tra le caratteristiche dello sviluppo precoce e la conseguente insorgenza della scoliosi in soggetti con RTT.

Pozzo-Miller [9] spiega che i principali problemi ortopedici in soggetti con RTT sono collegati alla scoliosi e alla limitazione della mobilità articolare: lo sviluppo motorio cambia nel momento in cui il tono muscolare comincia ad aumentare e si instaura una certa rigidità a cui si associa conseguentemente la comparsa di posture distoniche, in particolare alle caviglie e ai polsi. Anche **Temudo** [19] sostiene che la scoliosi è una caratteristica comune della RTT, soprattutto negli stadi più avanzati; è considerata come conseguenza dell'asimmetria posturale e potrebbe essere correlata alla distonia del tronco. Inoltre, gli autori dello studio osservano che la distonia è solitamente asimmetrica, con maggior frequenza l'emilato destro risulta più affetto.

Percy [3] riporta che, con l'avanzare dell'età, c'è un notevole aumento di incidenza della scoliosi: in età prescolare è nota circa nell'8% del campione considerato, a 16 anni più dell'80% delle ragazze presenta scoliosi. Secondo questo studio l'insorgenza di questa deformità può avvenire fino all'età di 8 anni. La progressione è generalmente evidente nel periodo della scuola primaria e viene notato di più nei soggetti che non camminano e trascorrono la maggior parte del tempo in carrozzina.

Lo studio di **Downs** [34] illustra le modalità e i risultati dello sviluppo delle prime linee guida per la gestione della scoliosi in soggetti con RTT. La bozza iniziale è basata sulla revisione della letteratura; vengono formulate anche delle domande aperte dove la letteratura mostra lacune. Viene contattato un gruppo internazionale e multidisciplinare

di clinici e professionisti chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo e a rispondere ai quesiti non chiariti dalla letteratura esistente. Gli argomenti trattati nello specifico dal documento sono:

- Monitoraggio e intervento prima della diagnosi di scoliosi
- Monitoraggio dopo la diagnosi
- Imaging
- Terapia e trattamento conservativo
- Trattamento ortesico
- Considerazioni preoperatorie e postoperatorie chirurgiche

Le linee guida contano in totale 85 items basati su evidenze e sul consenso/forte consenso del pool di professionisti interpellati. Viene consigliato un approccio globale a lungo termine (tutta la vita) per il management della scoliosi in RTT con risalto dei seguenti fattori: attività fisica, postura, bisogni nutrizionali e salute delle ossa. Di seguito vengono riportati gli aspetti più interessanti e utili su caratteristiche e gestione della scoliosi in questi soggetti:

Monitoraggio e intervento prima della diagnosi di scoliosi:

- A causa dell'alta prevalenza della scoliosi in soggetti con RTT, le famiglie dovrebbero esserne informate con anticipo durante il percorso clinico del bambino

Monitoraggio dopo la diagnosi di scoliosi

- Il rinvio al medico ortopedico è necessario quando il problema della scoliosi è di interesse chirurgico

Considerazioni preoperatorie

- L'intervento dovrebbe avvenire in un centro specializzato a causa dell'alto rischio di complicazioni postchirurgiche e quelle causate dagli anestetici (attenzione a controllo del dolore, crisi epilettiche e complicanze dell'immobilizzazione)
- L'intervento non dovrebbe avvenire dopo aver acquisito la maturità scheletrica, tuttavia bisogna fare attenzione in bambini con meno di 10 anni
- La chirurgia (fusione spinale) dovrebbe essere considerata quando l'angolo Cobb è di approssimativamente 40-50°
- Obiettivi chirurgici: ottenere un bilanciamento del rachide e la fusione delle vertebre; ripristino del normale profilo sagittale; ottenere spalle e anche allineate; migliorare il benessere e la funzionalità del bambino; migliorare il benessere del care-giver

Lo studio di **Tay** [38] ha l'obiettivo di determinare la prevalenza di deformità spinale e dislocazione dell'anca in un campione di 31 soggetti con RTT per definire le implicazioni rispetto allo screening e al trattamento. Vengono raccolti i dati e i follow-up di questo campione. L'età media è di 15 anni e 6 mesi, 27 soggetti hanno mutazione MECP2. La prevalenza della displasia e della deformità spinale nel campione è molto alta. 27 soggetti hanno scoliosi di cui 20 con angolo Cobb > 30° (di cui 12 con curva toraco-lombare a 'C'); la sua insorgenza avviene ad un'età media di 9 anni e 8 mesi. 15 soggetti hanno una percentuale di migrazione > 30% (sublussazione significativa), 4

hanno dislocazione dell'anca, 8 soggetti hanno obliquità pelvica $\geq 10^\circ$ di cui 3 $\geq 20^\circ$ con dislocazione superiore dell'anca. 24 soggetti hanno un punteggio *Functional Mobility Scale* di 1, 1, 1 (vedi paragrafo 3.4.3) e sono costretti alla sedia a rotelle con richiesta continua di assistenza. Gli altri 7 sono capaci di percorrere distanze brevi senza o con assistenza. Perciò, secondo i dati raccolti, la dislocazione d'anca e la scoliosi clinicamente significative sono in relazione sia con l'età che con la perdita dell'abilità del cammino.

Nello studio il campione di **Downs** [24] (vedi paragrafo 3.1.2) è stato diviso in gruppi a seconda della gravità della scoliosi: 34 soggetti (35.1%) non hanno scoliosi (gravità = 0), 39 individui (40.2%) hanno scoliosi trattata conservativamente (gravità = 1) e 24 soggetti (24.7%) hanno scoliosi trattata chirurgicamente (gravità = 2). Dai risultati emerge che la mobilità generale declina con l'avanzare dell'età ed è più povera in chi ha subito l'intervento; non è dimostrato che il trattamento conservativo assicuri ai pazienti abilità migliori rispetto a chi è stato sottoposto a chirurgia. Le abilità motorie complesse risultano migliori in soggetti senza scoliosi.

Lo studio di **Percy** [39] ha lo scopo di analizzare diversi aspetti della scoliosi in 554 pazienti con RTT classica: la frequenza sviluppata nel campione dal 2006 al 2009, studiare le comorbidità associate e le correlazioni genotipo-fenotipo. L'età media del campione è di 10 anni (range da 0 a 57 anni), la scoliosi è presente in 292 (53%) dei soggetti; l'età media dei soggetti con scoliosi è di 15 anni, quella dei soggetti senza è di 6 anni. Tra i partecipanti con 16 anni, l'85% dei soggetti ha scoliosi. 70/554 partecipanti (13%) hanno subito un intervento chirurgico per la correzione della scoliosi; l'età media in cui è stato eseguito è di 12 anni (range: 5-22 anni). Il punteggio di gravità MBA, il ritardo di acquisizione, perdita o assenza del cammino e la costipazione sono fattori associati alla scoliosi. Nel campione nessun partecipante con la scoliosi ha acquisito e mantenuto l'uso della mano mentre il 6% di chi non aveva scoliosi ha preservato la funzionalità delle mani.

Lo studio di **Riise** [36] ha lo scopo di descrivere la prevalenza della scoliosi, classificare le deformità spinali e valutare le associazioni tra disabilità e scoliosi in pazienti con RTT. Il campione è composto da 29 femmine dai 4 anni e 10 mesi ai 33anni, con mutazione MECP2. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visite cliniche e radiologiche (raggi X con il paziente in piedi); in soggetti più a rischio di progressione della scoliosi (quelli con curve coronali tra 30° e 50°) il monitoraggio è più frequente

(ogni 6 mesi). In 25 pazienti (87%) la scoliosi è verificata a livello radiografico, con un angolo Cobb medio di 41° (range tra 15° e 77°). La curva è stata classificata 'a C' (neuromuscolare, coinvolge tutto il rachide e la pelvi) in 16 pazienti e 'a doppia curva' (una curva principale, una compensatoria e pelvi neutra) in 9 soggetti. Ci sono correlazioni significative tra il livello funzionale e il tipo di curva scoliotica: soggetti con deformità 'a C' hanno punteggi più bassi. La dimensione della curva è moderatamente correlata con la funzionalità: secondo le misurazioni con l'*Indice Barthel* i soggetti con scoliosi 'a doppia curva' hanno un punteggio di disabilità minore (media punteggio Barthel=35) rispetto a quelli con scoliosi 'a C', i quali sono gravemente compromessi (media punteggio Barthel=0). La media del punteggio Barthel dei pazienti senza scoliosi è minore (=27.5), nonostante il cammino fosse indipendente in tutti i soggetti, due di questi hanno cifosi. Gli item più rilevanti che confermano la differenza tra soggetti che hanno scoliosi con morfologia diversa sono: camminare su una superficie piana, salire e scendere le scale. La dimensione della curva è moderatamente correlata con il dolore. Questo studio concorda con i precedenti rispetto alle correlazioni con età e crescita: la scoliosi è raramente presente alla nascita, viene generalmente rilevata ai 10 anni e la sua gravità è strettamente correlata con la crescita; rispetto alla scoliosi ideopatica ha un'età d'insorgenza precoce e una progressione più rapida e generalmente non viene arrestata dal raggiungimento di una completa maturazione scheletrica, eccezion fatta per i casi con scoliosi 'a doppia curva'.

Lo studio più recente pubblicato da **Downs** [35] sulla scoliosi nella RTT è volto a descriverne la prevalenza, le caratteristiche strutturali e la progressione tenendo conto dell'influenza di età, genotipo e abilità del cammino dei partecipanti. Il campione considerato è di 394 femmine con RTT delle quali l'ARSD ha registrato dati (sono stati inclusi tutti i soggetti dal 1993 al 2015, di cui 73 sono deceduti). Sono disponibili circa 6 osservazioni/valutazioni di ogni individuo nel tempo. È stata rilevata la scoliosi in 261/394 individui (66.2%), con un'età media di insorgenza di 8 anni e 9 mesi. In 196 soggetti erano disponibili informazioni specifiche: più della metà presenta una curva destro-convessa (59.2%), il livello della curva è prevalentemente toracico (44.9%) o toracolombare (26.5%), per la maggior parte del campione si dispone di almeno 3 misurazioni dell'angolo Cobb nel tempo. Circa la metà della popolazione (46.9%) è sempre stato dipendente dalla carrozzina e il 21.1% ha acquisito e ha sempre mantenuto la capacità di camminare. Questo studio conferma le conclusioni emerse dalla letteratura

per quanto riguarda la correlazione tra progressione della scoliosi e capacità di cammino: le bambine che non sono in grado di camminare tendono a sviluppare gravi deficit neurologici che influenzano il tono muscolare e risultano in deformità scoliotiche. Nello studio si sottolinea che non ci sono differenze significative se il cammino è indipendente o assistito. Vengono corroborate anche le conclusioni degli altri articoli sulle correlazioni tra età e sviluppo della scoliosi; in più sono emersi elementi predittivi specifici sulla progressività della deformità: Se a 10 anni l'angolo Cobb è minore di 25° e il cammino è indipendente, a 16 anni il rischio di una scoliosi grave è del 12.9%; se a 10 anni l'angolo Cobb è maggiore di 25° e non è presente l'abilità di camminare, a 16 anni il rischio di una scoliosi grave è del 98.9%. Questi dati sono fondamentali per la prognosi e per stabilire la frequenza di monitoraggio adeguata e la necessità o meno dell'intervento chirurgico.

3.4.3 Strumenti di valutazione

Di seguito si riportano gli aspetti più interessanti e utili sulla valutazione della scoliosi in soggetti con RTT:

Monitoraggio e intervento prima della diagnosi di scoliosi

- Valutazione fisica del rachide al momento della diagnosi di RTT e almeno ogni 6 mesi a partire da quel momento

Monitoraggio dopo la diagnosi di scoliosi

- Esame clinico del rachide almeno ogni 6 mesi, ma la valutazione dovrebbe essere più frequente nei seguenti casi: sviluppo anormale/mai imparato a camminare; tono muscolare basso; durante i picchi della crescita; insorgenza precoce della scoliosi; angolo Cobb ampio; pazienti con mutazioni *p.R168X*, *p.R255*, *p.R270X*.
- La valutazione clinica dovrebbe includere: equilibrio da seduto e simmetria del carico da seduti; livello di abilità, tempo e distanza totale percorsa camminando.
- Ad ogni visita dovrebbero essere misurati altezza e peso.

Imaging

- È richiesta una radiografia iniziale se si evidenzia una curva scoliotica.
- È preferibile valutare la maturità scheletrica con una radiografia di mano-polso e il Risser-Test
- Viene suggerito di fare le radiografie ogni 6 mesi nei casi in cui l'angolo Cobb è maggiore di 25° prima della maturazione scheletrica e ogni 12 mesi dopo questa, fino a che c'è l'evidenza di una cessata progressione

Tay [38], insieme a **Percy** [39] e **Riise** [36], riporta che la deformità spinale viene stabilita attraverso la misurazione dell'angolo Cobb (sono necessarie radiografie antero-posteriori del rachide a paziente in piedi, seduto o supino a seconda del soggetto). In accordo con **Percy** [3], viene raccomandata in tutti i bambini con RTT una sorveglianza clinica e radiologica precoce, ripetuta e costante per la deformità spinale e la displasia

dell'anca. Gli autori propongono che lo screening di scoliosi e anca segua i principi stabiliti per le PCI, con esami regolari ogni 12 mesi a partire dai 18 mesi d'età fin quando è completa la maturità scheletrica. In questo studio per misurare il livello di funzionalità motoria e di assistenza vengono utilizzati i punteggi della *Functional Mobility Scale* a 5, 50 e 500 metri percorsi. Secondo **Percy** [39], rispetto alla rilevazione della presenza di scoliosi, la valutazione iniziale consiste in un esame diretto di osservazione del rachide. In pazienti con meno di 4 anni senza evidenza di scoliosi questo è l'unica valutazione proposta; dopo i 4 anni o quando è evidente dall'esame diretto, i partecipanti vengono valutati attraverso radiografia da medici ortopedici. Per valutare lo stato clinico generale vengono utilizzate 2 scale: la *Clinical Severity Scale (CSS)* e la *Motor-Behavioral Analysis (MBA)*. **Riise** [36] adotta come strumento di misura della disabilità l'*Indice Barthel*. Questo studio suggerisce che stabilire la capacità di deambulazione è sufficiente per una valutazione semplicistica della disabilità in pazienti con RTT. Il dolore e il discomfort notturno sono stati registrati utilizzando una scala con punteggio da 0 (= nessuno) a 3 (= presente sempre) basata sulla valutazione dei genitori e sull'indagine dell'esaminatore.

3.4.4 Proposte di trattamento

Downs [34] afferma che le caratteristiche specifiche della RTT come il genotipo, le crisi epilettiche, i disturbi gastrointestinali e l'osteoporosi provocano un notevole impatto sul trattamento della scoliosi. Si descrivono qui di seguito le diverse alternative di trattamento:

- Trattamento fisioterapico

Secondo **Downs** [34][35], **Percy** [39] e **Vignoli** [25], il fisioterapista deve essere coinvolto dal momento in cui è stata diagnosticata la scoliosi anche se non c'è ancora evidenza sull'effetto preventivo della fisioterapia sulla progressione di una scoliosi già instaurata. L'intervento conservativo ha i seguenti obiettivi:

- sviluppare, mantenere e promuovere il cammino fino a quando è possibile;
- ottimizzare la forza degli estensori di tronco;
- mantenere la flessibilità del rachide;
- implementare una schema di gestione posturale che includa supporti appropriati per una postura seduta corretta e per la postura durante il sonno.

Gli autori concordano, alla luce degli obiettivi citati, sulle seguenti proposte:

- Includere attività di cammino per almeno 2 ore al giorno
 - Per chi non può camminare, utilizzare lo standing per almeno 30 min/giorno
 - La seduta simmetrica, preziosa per il comfort e la funzionalità del bambino
 - Nelle scoliosi più gravi, dove la chirurgia non è indicata, il piano di trattamento dovrebbe includere: la fornitura di una seduta supportata per ottimizzare la postura; il monitoraggio e il trattamento delle piaghe da pressione; terapia per le infezioni respiratorie per minimizzare gli effetti di malattie polmonari restrittive..
- Trattamento ortesico
 Secondo **Downs** [34] non c'è consenso sul fatto che il busto dia benefici nella riduzione della progressione della scoliosi in soggetti con RTT ma potrebbe essere utilizzato per mantenere la posizione seduta se il controllo del tronco non può essere acquisita. **Percy** [3] sostiene che il busto vada messo quando viene raggiunto un angolo Cobb di 25°, se non prima. Vanno considerate le seguenti possibili complicazioni: piaghe da pressione, deficit respiratori, discomfort, irritazione della pelle, esacerbazione del reflusso gastroesofageo , rigidità del rachide e riduzione dell'attività fisica.
 - Trattamento chirurgico
 In accordo con gli studi precedenti **Tay** [38] suggerisce di aumentare i controlli se si raggiunge un angolo Cobb di 30°; quando si superano i 40° Cobb e le radiografie dimostrano una progressività, viene considerato l'intervento chirurgico. Le procedure chirurgiche sono state categorizzate in preventive, ricostruttive, di salvataggio. La chirurgia spinale nei casi più gravi comporta rischi significativi intra e post operatori ma non fare l'intervento comporta deformità posturali e patologie polmonari restrittive progressive. **Percy** [3] riporta che le bambine con RTT operate a causa della scoliosi hanno avuto un miglioramento nella qualità di vita.

Capitolo 4

DISCUSSIONE

4.1 Correlazioni fenotipo-genotipo

Come si può notare dai capitoli precedenti, è ormai chiaro che la sindrome di Rett si può manifestare con una vasta variabilità a più livelli: questa eterogeneità si manifesta tra soggetti diversi. Le correlazioni tra genotipo e fenotipo indagate dagli studi riportati sembrano influire sull'eterogeneità riscontrata: sono state identificate più di 200 mutazioni *MECP2*, di cui le 8 più comuni rappresentano circa il 60-70% [16] e gli autori hanno cercato di categorizzarle a seconda del punteggio di gravità clinica generale ottenuto. Dagli studi in letteratura è emerso che soggetti con mutazioni *p.R106W*, *p.R255X*, *p.R270X*, *p.R168X*, *p.T158M* *troncamenti precoci e larghe delezioni* risultano più compromessi secondo le scale di valutazione di gravità (scale: *Pineda*, *Percy*, *Kerr*, *CSS*); al contrario risultano meno compromessi gli individui con mutazioni *p.R133C*, *p.R294X*, *p.R306C*, *C-terminale, troncamenti '3*. Nonostante questi risultati, la correlazione genotipo-fenotipo non è sempre chiara poichè nel momento in cui si analizzano alcuni aspetti specifici, le correlazioni non vengono sempre confermate e il livello di gravità generale non sempre rispecchia le condizioni specifiche rispetto al cammino, alla motricità, alla mano e alla scoliosi. Ad esempio, nonostante la mutazione *p.R168X* sia associata ad una condizione severa, questa sembra sviluppare e mantenere buone abilità grossomotorie [24]; nonostante l'associazione tra mutazione *p.R294X* e quadro clinico poco compromesso, alcuni studi sottolineano la gravità del gruppo di individui con questa mutazione rispetto alle abilità grossomotorie [12] e anche se questa mutazione è considerata un elemento protettivo per la scoliosi, i casi in cui la deformità si presenta, è fulminante con progressione molto veloce [35]. Inoltre si sottolinea che l'eterogeneità viene attribuita anche ad altri fattori come l'inattivazione del cromosoma X (*ICX*), l'interazione del gene *MECP2* con il fattore neurotrofico cerebrale (*BDNF*) e da altri fattori epigenetici sconosciuti [10][4][9]. Nonostante la presenza di alcuni risultati in conflitto tra loro, le associazioni tra genotipo e fenotipo possono essere utilizzate come informazioni indicative per un inquadramento migliore del singolo quadro clinico in termini di gravità generale, di obiettivi raggiungibili e di prognosi. Oltre al tipo di mutazione, un altro fattore influente sulla variabilità tra soggetti è rappresentato dalle numerose forme di RTT; in particolare alcune forme atipiche si dimostrano più o meno

gravi rispetto alla RTT classica, ad esempio la *variante 'Zappella'* viene considerata una forma lieve, anche grazie alla conservazione della parola.

4.2 Andamento della sindrome di Rett

Le quattro fasi della progressione della RTT non sono sempre nettamente evidenti ma in generale si mantiene un andamento che vede prima una crescita apparentemente normale, poi l'insorgenza dei primi segni della sindrome, una brusca regressione e perdita delle abilità acquisite a causa della comparsa di alterazioni del tono, disprassia e stereotipie alle mani; segue un periodo di stabilizzazione in cui nonostante le problematiche derivanti dalla regressione non sembra precluso l'apprendimento di nuove abilità, e infine un periodo di ulteriore declino della funzionalità legato, oltre all'aggravarsi delle problematiche neuromotorie, a tutti i danni secondari alla sedentarietà.

Rispetto l'evoluzione della patologia gli autori sottolineano, oltre la grande variabilità interindividuale legata anche a fattori genetici, come anche nello stesso individuo le diverse funzioni adattive possano evolvere nel tempo in maniera diversa.

Diversi studi sottolineano come le alterazioni del tono tendano a peggiorare nel tempo contribuendo negativamente alla progressione della scoliosi e alla perdita delle abilità motorie.

Rispetto alla funzionalità della mano invece non c'è un'opinione comune sulla correlazione con l'età: alcuni studi sostengono che la funzionalità della mano rimanga stabile nel tempo soprattutto in relazione alle attività di auto-accudimento [30]; altri autori sostengono che chi ha un livello di funzionalità manuale molto alto o molto basso non cambia la condizione, nei livelli intermedi c'è una tendenza al peggioramento [13].

I diversi autori sono comunque concordi nell'affermare che le buone abilità motorie e, in particolare, la competenza del cammino (anche assistito), sono fattori predittivi positivi soprattutto per quanto riguarda il mantenimento della deambulazione stessa dopo il periodo di regressione e per la riduzione della progressione della scoliosi.

Inoltre c'è accordo nell'affermare come si crei un circolo vizioso in cui la regressione non permette l'apprendimento di abilità che fanno parte dello sviluppo psico-motorio e allo stesso tempo l'immobilità e la sedentarietà che ne derivano, peggiorano gli effetti della regressione stessa.

Proprio a causa dell'immobilità prolungata spesso risulta come le abilità effettive non corrispondono con la performance in ambiente domestico e si registrano alti livelli di dipendenza dai care-givers.

Le proposte riabilitative che derivano da queste considerazioni hanno quindi obiettivi di tipo preventivo-protettivo e si focalizzano sulla promozione del cammino e di uno stile di vita attivo e sull'apprendimento e mantenimento di competenze motorie spendibili nella vita quotidiana.

4.3 Strumenti di valutazione

Rispetto agli strumenti di valutazione negli studi analizzati sono presenti 2 categorie: le scale cliniche di gravità o globali e le scale che valutano un aspetto specifico come la motricità, la funzionalità della mano ecc. In generale vengono utilizzati strumenti non specifici rispetto alla sindrome di Rett poiché solo negli ultimi anni sono stati sviluppati protocolli specifici. L'uso di strumenti di valutazione tradizionali risulta problematico in soggetti con RTT poiché risultano essere poco sensibili al cambiamento.

Rispetto alle scale di valutazione globali sono presenti 2 strumenti specifici per la RTT: *Rett Assessment Rating Scale (RARS)* [20] e la scala italiana *PBZ (Pini, Bonuccelli, Zappella)*, pubblicata nel gennaio 2016 [29].

Per quanto riguarda la motricità, è stata sviluppata attraverso diversi studi, basati sulla videoregistrazione e sui questionari inviati alle famiglie, la *Rett Syndrome Gross Motor Scale*, validata nel gennaio 2016, una scala basata sulla *Wee-FIM*, formata da 15 items raggruppati in sottocategorie: 'Seduta', 'Stazione eretta e Cammino' e 'Sfida' [11].

Per quanto riguarda la valutazione della funzionalità della mano la scala di riferimento specifica per la RTT è la *Valutazione della funzionalità manuale in 8 livelli*, basata sulla *Hand Apraxia Scale* [31].

Nonostante in letteratura ci siano molti strumenti di misura per la disprassia, nessuno è stato adattato al quadro clinico della RTT. Per quanto riguarda le stereotipie è stata creata una *Tabella di valutazione delle stereotipie e della funzionalità della mano* che consiste in domande principali e ulteriori domande per un'indagine più approfondita. Inoltre lo stesso studio propone un schema-algoritmo per la gestione delle stereotipie in caso di autolesionismo e di interferenza con la funzionalità [30].

I video e i questionari sono due strumenti cardini in quasi la totalità degli studi poiché i primi forniscono informazioni oggettive sul funzionamento dei soggetti in un

setting per loro significativo (es.: casa, scuola...) e i secondi completano le lacune delle registrazioni.

4.4 Proposte di trattamento

Dagli studi analizzati si possono reperire delle indicazioni di trattamento che solo in pochi casi sono state verificate sperimentalmente: mancano studi rigorosi che dimostrino l'utilità di specifiche proposte riabilitative. È importante sottolineare che la maggior parte di tali indicazioni sono riferite alla fase III e alla fase IV, quando il paziente ha una condizione di stabilità maggiore. Perciò gli interventi fisioterapici sui pazienti in fase iniziale (riconosciuta la diagnosi della sindrome) saranno sintomatici cioè indirizzati ai problemi che si presentano e soprattutto concentrati sul favorire l'acquisizione della stazione eretta indipendente e se possibile sul cammino come elementi protettivi per le fasi successive. L'obiettivo principale per la fase III è il mantenimento delle competenze residue e l'apprendimento di abilità che promuovano la maggior funzionalità motoria possibile; in questo stadio, come nella fase IV è necessario un intervento mirato alla diminuzione della progressione di contratture (mani e piedi) e deformità (scoliosi, lussazione d'anca..).

Molti studi sottolineano come la sedentarietà e l'immobilità prolungate (circa i 2/3 del tempo in cui sono svegli) sono elementi che caratterizzano questa sindrome: più grave è il quadro clinico, maggiore è la tendenza a rimanere in posizione distesa o seduta e la dipendenza funzionale dai care-givers. Questi comportamenti sedentari portano allo sviluppo di deformità e allo stesso tempo ne sono la conseguenza. In alcuni studi si evidenzia come ci sia una discrepanza tra le competenze motorie effettive, quelle valutate clinicamente, e la performance funzionale nel setting domestico-familiare [24]; questo è probabilmente legato allo sviluppo del 'learned non-use' a livello motorio e al 'learned helplessness' a livello sociale [28], che provocano una forte dipendenza nella cura di sé, nell'auto-accudimento e nello spostamento e l'assistenza risulta necessaria anche quando il compito richiesto è adeguato al livello di competenze presenti. Tuttavia non è escluso che la tendenza all'immobilità sia legata anche alla componente disprassica. Seppure non ci siano evidenze a riguardo, i ricercatori sono concordi nell'affermare che il programma riabilitativo dovrebbe prevedere almeno 2 ore al giorno di attività motoria: i trasferimenti e il cammino (anche assistito) vanno inclusi all'interno delle proposte riabilitative come elemento protettivo

contro la progressione di comorbidità (es. scoliosi) [28][10]. Per le pazienti che non hanno la capacità di deambulare è fondamentale il mantenimento della stazione eretta. In generale tutte le attività quotidiane che coinvolgono la motricità della bambina dovrebbero essere esperienze di benessere e di esercizio delle competenze motorie. Rispetto alla disprassia viene consigliata la ripetizione continua per rendere il gesto motorio più automatico[10]. Per una qualità di vita migliore è fondamentale favorire il mantenimento di un certo livello di attività motoria quotidiana per tutta la vita

CONCLUSIONI

Lo sviluppo di questa revisione della letteratura ha permesso di arrivare a considerazioni interessanti in merito ad alcune problematiche di interesse fisioterapico all'interno dell'insieme complesso di disturbi della sindrome di Rett: il cammino, le attività grossomotorie, la funzionalità della mano e la scoliosi.

È emerso che la variabilità di compromissione di queste funzioni nei diversi soggetti è un elemento fondamentale da attribuire a molteplici fattori, in particolare al tipo di variante RTT, ad elementi epigenetici ancora poco conosciuti e ad alcune associazioni con il tipo di mutazione *MECP2* presente, per alcuni autori considerate elementi predittivi.

Sono stati inoltre reperiti alcuni strumenti di valutazione recenti e specifici per la RTT più sensibili rispetto a quelli generici, tra questi in particolare la *Rett Syndrome Gross Motor Scale*, è stata pubblicata e validata nel 2016. Altri strumenti specifici disponibili sono la *Valutazione della funzionalità manuale in 8 livelli*, la *Tabella di valutazione delle stereotipie e della funzionalità della mano* e le *linee guida sulla scoliosi applicate alla RTT*.

Grazie a questi nuovi apporti si auspica l'organizzazione di ulteriori studi ancora più calati sul profilo delle bambine con RTT e si suggerisce la considerazione di ricerche sperimentali con campioni più numerosi e gruppi di controllo, soprattutto per quanto riguarda il trattamento riabilitativo, dove la letteratura attuale è scarsa e di bassa qualità.

I limiti di questa revisione sono l'assenza di una valutazione metodologica degli studi reperiti, e il conseguente coinvolgimento di diverse tipologie di studio (revisioni, studi osservazionali, studi sperimentali).

Le considerazioni emerse non intendono quindi essere delle affermazioni certe sull'argomento trattato, ma piuttosto degli spunti di riflessione, da approfondire in futuro, e un documento informativo di partenza per il fisioterapista che si avvicina a una paziente con sindrome di Rett.

APPENDICE

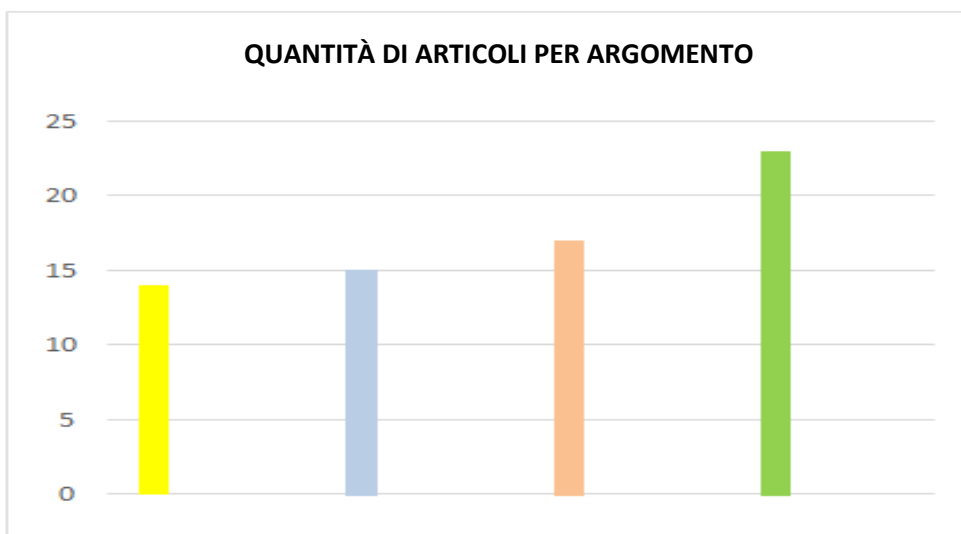


Grafico 1- Quantità di articoli per argomento

Articoli		Argomenti			
[20]	Isaias I. U. 2014				C
[22]	Lor L. 2015				C
[32]	Temudo T. 2007			M	
[33]	Carter P. 2010			M	
[31]	Downs J. 2010			M	
[13]	Downs J. 2011			M	
[30]	Downs J. 2014			M	
[9]	Pozzo-Miller L. 2015	S			
[27]	Fyfe S. 2007		AG	M	
[16]	Downs J. 2012		AG		C
[21]	Downs J. 2015		AG		C
[12]	Foley K.R. 2011		AG		C
[28]	Lotan M. 2012		AG	M	
[17]	Pidcock F.S. 2016		AG	M	
[11]	Downs J. 2016		AG		C
[34]	Downs J. 2009	S			C
[25]	Vignoli A. 2012	S			C
[38]	Tay G. 2010	S			C
[39]	Percy A. 2010	S			C
[35]	Downs J. 2016	S			C
[37]	Ager S. 2006	S		M	C
[19]	Temudo T. 2008	S		M	C
[36]	Riise R. 2011	S	AG		C
[26]	Fehr S.2011		AG	M	C
[23]	Monteiro C. 2014		AG	M	C
[7]	Psoni S. 2012	S		M	C
[14]	Cuddapa V. A. 2014	S	AG		C
[18]	Bebbington A. 2012	S	AG	M	C
[29]	Pini G. 2016		AG	M	C
[3]	Percy A. 2014	S	AG	M	C
[24]	Downs J. 2008	S	AG	M	C
TOTALE numero articoli		14	15	17	23

ARGOMENTI	
S	Scoliosi
AG	Attività grossomotorie
M	Mano
C	Cammino

Tabella 3 - Argomenti trattati per articolo

BIBLIOGRAFIA

- [1] Lotan M. (2006), 'Rett Syndrome. A Review with Emphasis on Clinical Characteristics and Intervention', *ScientificWorldJOURNAL*, Vol 6, pag 1517-1541.
- [2] Neul JL. et al. (2008), 'Specific mutations in methylCpG-bindingprotein2 confer different severity in Rett syndrome', *Neurology*, Vol 70, pag 1313-1321
- [3] Percy A. (2014), 'Rett Syndrome: Coming to Terms with Treatment', *Advances in Neuroscience*, Vol 2014
- [4] Matijevic T. et al. (2009), '*Rett Syndrome: From the Gene to the Disease*', *European Neurology*, Vol 61, pag 3–10
- [5] Neul JL. et al. (2010), '*Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature*', *Annals of Neurology*, Vol 68, n°6, pag 944-950.
- [6] Percy AK. et al. (2010), '*Rett syndrome diagnostic criteria: lessons from the Natural History Study*', *Annals of Neurology* , Vol 68, n°6, pag 951-955.
- [7] Psoni S. et al. (2012), '*MECP2 mutations and clinical correlations in Greek children with Rett syndrome and associated neurodevelopmental disorders*', *Brain & Development*, Vol 34, pag 487–495
- [8] Neul JL. et al. (2010), '*Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature*', *Annals of Neurology*, Vol 68, n°6, pag 944-950.
- [9] Pozzo-Miller L. et al. (2015), '*Rett Syndrome: Reaching for Clinical Trials*', *Neurotherapeutics*, Vol 12, pag 631–640
- [10] Lotan M. (2006), '*Rett Syndrome. Guidelines for Individual Intervention*', *The ScientificWorldJOURNAL*, Vol 6, pag 1504-1516
- [11] Downs J. et al. (2016), '*Validating the Rett Syndrome Gross Motor Scale*', *PLoS One*, Vol 11, n°1, e0147555
- [12] Foley K.R. Et al. (2011), '*Change in Gross Motor Abilities of Girls and Women With Rett Syndrome Over a 3- to 4-Year Period*', *Journal of Medical Genetics*, Vol 26, n°10, pag 1237-1245
- [13] Downs J. et al. (2011), '*Longitudinal Hand Function in Rett Syndrome*', *Journal of Child Neurology*. , Vol 26, n°3, pag 334-340
- [14] Cuddapah VA. et al. (2014), '*Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome*', *Journal of Medical Genetics*, Vol 51, pag 152-158
- [15] Hunter K., '*I problemi motori*'. In Villa S. (2005), '*Sindrome di Rett*', Vannini Ed., pag 153-160
- [16] Downs J. et al. (2012), '*Initial assessment of the StepWatch Activity Monitor™ to measure walking activity in Rett syndrome*', *Disability & Rehabilitation*, Vol 34, pag 1010–1015

- [17] Pidcock F.S. et al. (2016), '*Functional outcomes in Rett syndrome*', *Brain & Development*, Vol 38, pag 76–81
- [18] Bebbington A. et al. (2012), '*The phenotype associated with a large deletion on MECP2*', *European Journal of Human Genetics*, Vol 20, pag 921–927
- [19] Temudo T. et al. (2008), '*Movement Disorders in Rett Syndrome: An Analysis of 60 Patients with Detected MECP2 Mutation and Correlation with Mutation Type*', *Movement Disorders*, Vol 23, pag 1384–1390
- [20] Isaias IU. et al. (2014), '*Gait Initiation in Children with Rett Syndrome*', *PLoS ONE*, Vol 9, n° 4, e92736
- [21] Downs J. et al. (2015), '*Rett syndrome: establishing a novel outcome measure for walking activity in an era of clinical trials for rare disorders*', *Disability & Rehabilitation*, Vol 37, n° 2, pag 1992–1996
- [22] Lor L. et al. (2015), '*A validation study of a modified Bouchard activity record that extends the concept of 'uptime' to Rett syndrome* ', *Developmental Medicine & Child Neurology*, Vol 57, n° 12, pag 1137–1142
- [23] Monteiro C. et al. (2014), '*Quantification of functional abilities in Rett syndrome: a comparison between stages III and IV*', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol 10, pag 1213–1222
- [24] Downs J. et al. (2008), '*Gross Motor Profile in Rett Syndrome as Determined by Video Analysis*', *Neuropediatrics*, Vol 9, pag 205–210
- [25] Vignoli A. et al. (2012), '*Approccio riabilitativo integrato nella sindrome di Rett Sperimentazione clinica controllata*'. Disponibile on-line all'indirizzo <http://www.airett.it>.
- [26] Fehr S. et al. (2011), '*Altered Attainment of Developmental Milestones Influences the Age of Diagnosis of Rett Syndrome*', *Journal of Child Neurology*, Vol 26, n° 8, pag 980–987
- [27] Fyfe S. et al. (2007), '*Development of a Video-based Evaluation Tool in Rett Syndrome*', *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Vol 37, pag 1636–1646
- [28] Lotan M. et al. (2012), '*The conductive environment enhances gross motor function of girls with Rett syndrome. A pilot study*', *Developmental Neurorehabilitation*, Vol 15, pag 19-25
- [29] Pini G. et al. (2016) '*PBZ (Pini, Bonuccelli, Zappella): Scala italiana per la valutazione clinica nella Sindrome di Rett*', *AUTISMO e disturbi dello sviluppo*, Vol 14, n°1, pag 35–48
- [30] Downs J. et al. (2014), '*Perspectives on hand function in girls and women with Rett syndrome*', *Developmental Neurorehabilitation*, Vol 17, n°3, pag 210-217
- [31] Downs J. et al. (2010), '*Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome*', *Developmental Medicine & Child Neurology* , Vol 52, n°9, pag 817-823
- [32] Temudo T. et al. (2007), '*Stereotypies in Rett syndrome Analysis of 83 patients with and without detected MECP2 mutations*', *Neurology*, Vol 68, n°15, pag 1183-1187.

- [33] Carter P. et al. (2010), '*Stereotypical Hand Movements in 144 Subjects with Rett Syndrome from the Population-Based Australian Database*', Movement Disorder Society, Vol 25, n°3, pag 282-288
- [34] Downs J. et al. (2009), '*Guidelines for Management of Scoliosis in Rett Syndrome Patients Based on Expert Consensus and Clinical Evidence*' SPINE, Vol 34, n° 17, pag 607–617
- [35] Downs J. et al. (2016) '*The Natural History of Scoliosis in Females With Rett Syndrome*' SPINE, Vol 41, n° 10, pag 856–863
- [36] Riise R. et al. (2011), '*Spinal deformity and disability in patients with Rett syndrome*', Developmental Medicine & Child Neurology , Vol 53, n° 7, pag 653-657
- [37] Ager S. et al. (2006), '*Predictors of scoliosis Guidelines for Management of Scoliosis in Rett Syndrome Patients Based on Expert Consensus and Clinical Evidence in Rett syndrome*, ' Journal of Child Neurology , Vol 21, pag 809–813
- [38] Tay G. et al. (2010), '*Hip displacement and scoliosis in Rett syndrome—screening is required*' Developmental Medicine & Child Neurology, Vol 52, n°1, pag 93-98
Fehr S. et al. (2011), '*Altered Attainment of Developmental Milestones Influences the Age of Diagnosis of Rett Syndrome*', Journal of Child Neurology, Vol 26, n° 8, pag 980–987
- [39] Percy A. et al. (2010), '*Profiling in Rett Syndrome* ' Pediatric Research. , Vol 67, n°4, pag 435-439
- [40] Lotan M. et al. (2006), '*Physical Therapy Intervention for Individuals with Rett Syndrome*', The Scientific World JOURNAL , Vol 6, pag 1314–1338

ALLEGATO

TAVOLE RIASSUNTIVE DI ESTRAZIONE DEI DATI

STUDIO (Autore Anno Titolo)	TIPO DI STUDIO	RISULTATI
<p><u>Downs et al.</u> 2014 [30] Perspectives on hand function in girls and women with Rett syndrome</p>	<p>Revisione narrativa</p>	<p>In base alla revisione della letteratura su funzione della mano e stereotipie in soggetti con RTT, all'esperienza clinica e a fondamenti come il controllo motorio e l'apprendimento motorio, è stato sviluppato uno strumento per la valutazione e il trattamento. Non ci sono studi randomizzati controllati che supportino un disegno di intervento clinico. Funzione della mano: Abilità funzionali: In accordo con il fatto che le abilità funzionali in generale diventano più povere con l'avanzare dell'età, i soggetti più vecchi sembrano avere una funzionalità minore anche delle mani, tuttavia c'è poca differenza tra gruppi di età. In generale la funzione della mano si mantiene stabile nel tempo, soprattutto in rapporto alle attività di auto-accudimento. In letteratura alcuni studi riportano casi in cui alcune ragazze (N=10) hanno guadagnato alcune abilità di accudimento in risposta al training e all'allenamento. Le abilità abituali possono essere migliorate, anche in soggetti in cui sono povere, se vengono fortemente motivati. Le posture distoniche, più frequenti con l'avanzare dell'età, precludono la funzionalità della mano. Disprassia: La difficoltà a convertire l'intenzione ad azione potrebbe spiegare le osservazioni documentate di individui che trascorrono molto tempo a fissare gli oggetti prima di prenderli; invece altri movimenti più spontanei, come strofinarsi gli occhi, vengono compiuti con più facilità. Stereotipie della mano: Sono una caratteristica fondamentale della RTT che consiste in movimenti involontari, ripetitivi e apparentemente privi di significato. Le stereotipie incorrono anche durante le attività quotidiane e possono interferire con la funzione della mano, fino a diventare anche atti di autolesionismo. Valutazione delle stereotipie e della funzione della mano: esiste una tabella di valutazione delle stereotipie e della funzionalità della mano che consiste in domande principali ed ulteriori domande per un'indagine più approfondita. L'osservazione durante le attività di vita quotidiana è fondamentale. Per stabilire quali siano i meccanismi sottostanti è importante fare attenzione in generale alla postura del corpo e al controllo del tronco, e in particolare alla postura della mano e dell'arto superiore. In letteratura ci sono pochi strumenti di misura sulla funzione della mano specifiche per la SR: "hand clumsiness": scala di 5 punti all'interno della Rett Syndrome Motor-Behavioural Assessment e la 8 point scale: basata sull'osservazione, misura la capacità di prendere gli oggetti in mano. Nonostante in letteratura ci siano molti strumenti si misura per la disprassia, nessuno è stato adattato alla presentazione clinica della SR e non è chiara l'influenza della disprassia anche per il fatto che la valutazione funzionale è complessiva/aspecifica. Complicazione: povere abilità di comunicazione espressiva. Management delle stereotipie e della funzione della mano: Solo se le stereotipie interferiscono con la funzione della mano, la socializzazione e abilità funzionali come mangiare o cammino indipendente o se c'è autolesionismo/danni ai tessuti, si tentano alcune strategie di restrizione: come gli splint. Si necessitano altri studi e più alti livelli di evidenza.</p>
<p><u>Lotan et al.</u> 2006 [1] Rett Syndrome. A Review with Emphasis on Clinical Characteristics and Intervention</p>	<p>Revisione narrativa</p>	<p>Management: non ci sono interventi che possono cambiare gli outcome dei pzt con SR quindi questi sono sintomatici e mirano a dare supporto e comodità ai pzt e alle loro famiglie. Viene raccomandato un approccio multidisciplinare che permetta la realizzazione di un piano riabilitativo/educativo e la valutazione delle risorse disponibili della comunità con l'obiettivo di massimizzare le abilità e di facilitare ogni capacità che potrebbe emergere.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervento farmaceutico - Fisioterapia: aiuta ad affrontare le disabilità fisiche: il fisioterapista riduce la progressione della scoliosi (presente in 85-65% dei soggetti) e supporta, quando necessario, l'intervento chirurgico. Attua i metodi convenzionali di stretching (es. tendine d'Achille) e utilizza ortesi bilaterali per le caviglie come prevenzione di deformità del piede, mantenimento dell'allungamento dei tendini. - Terapia occupazionale: si occupa di 1) regolazione dello sbilanciamento sensoriale 2) scarsa iniziativa dovuta ad aprassia, distonia, atassia 3) stereotipie ripetitive e perdita della funzione della mano 4) mantenimento dell'attenzione. - Logopedia: necessaria a causa della perdita di linguaggio espressivo nella maggior parte dei pzt. Utilizzata la comunicazione aumentativa e alternativa. Altre forme di comunicazione possono essere: lavagne comunicative, ausili tecnici, gesti comuni, linguaggio del corpo, puntamento della mano/indicare - Musicoterapia: musica come promozione e motivazione al rapporto con l'ambiente e mezzo di sviluppo cognitivo, affettivo, sensorimotorio. - Idroterapia: obiettivi terapeutici: aumentare il rilassamento; migliorare la funzionalità della mano; mantenere e migliorare le abilità di trasferimento; regolare i pattern respiratori; prevenire potenziali problemi ortopedici e trattare quelli già esistenti; ricostituire la linea mediana; migliorare equilibrio, coordinazione e comunicazione; regolare il sistema sensoriale; migliorare le competenze sociali; supporto e aumento dell'attività fisica. - Ippoterapia: Obiettivi terapeutici: produrre una mobilitazione attiva di pelvi, tratto lombare, articolazioni delle anche; sviluppare la simmetria del corpo e la

		consapevolezza; le reazioni di equilibrio migliorano postura, equilibrio, coordinazione , pianificazione motoria, forza e/o resistenza, durata e ritmo				
Lotan et al. 2006 [40] Physical Therapy Intervention for Individuals with Rett Syndrome	Revisione narrativa	<p><u>Obiettivi motori comuni in pzt con RTT</u>: -normalizzare il tono muscolare. – ampliare il ROM articolare – ridurre l’aprassia attraverso esperienze funzionali ripetitive. –migliorare l’adattamento cardiovascolare attraverso un programma appropriato (se il cammino non è possibile applicare standing almeno 30 min die). – stimolare l’utilizzo della mano. – acquisire reazioni di equilibrio migliori attraverso esercizi ed attività quotidiane. – promuovere una coordinazione migliore e l’equilibrio attraverso l’allenamento in situazioni e ambienti diversi. – ridurre la tendenza all’arresto data dall’atassia attraverso il training a cambiamenti posturali diversi e gradualmente più complessi. – migliorare la consapevolezza del corpo attraverso input propriocettivi e mobilità attiva. – invertire la progressione della scoliosi. – mantenere e migliorare la mobilità per uno stile di vita più attivo– accrescere le risposte di protezione. <u>Intervento a seconda dello stadio della SR</u>: Stadio 1(inizio): Il trattamento fisioterapico è sintomatico (indirizzato ai problemi che si presentano). Lavoro sulla stazione eretta indipendente e in alcuni casi sul cammino. Gli obiettivi verso lo sviluppo di altre abilità funzionali viene ritenuto meno positivo anche se non viene evitato. Stadio 2(fase distruttiva rapida): Intervento: alleviare la natura caotica di questa fase attraverso tecniche rilassanti in ambienti diversi (handling delicato, minor apporto possibile di stimoli sensoriali). Stadio 3(plateau): periodo relativamente calmo con obiettivo di intervento = avanzamento. Sviluppo di problemi significativi come deformità e contratture. Se c’è scoliosi può progredire rapidamente→ intervento chirurgico necessario nel 25% delle pzt che si muovono e nel 61% delle pzt che non si muovono. Per le mani ci sono controversie sull’utilizzo dello splint; si è in accordo sul loro utilizzo nei seguenti casi: problemi alla pelle a causa di mani alla bocca; quando la restrizione della mano meno attiva promuove l’utilizzo dell’altra; le stereotipie interferiscono con l’accudimento (da parte degli operatori) o le relazioni sociali. Stadio 4(deterioramento motorio tardivo): Intervento: supporto terapeutico esteso e coinvolgere gli altri professionisti del team riabilitativo rispetto agli esercizi giornalieri per il miglioramento e il mantenimento di mobilità, range di movimento, abilità di trasferimento, mantenimento della posizione e sollevamento del pzt. Valutare e personalizzare un sistema di seduta di supporto appropriato.</p> <p><u>Tono muscolare</u>: L’intervento rispetto all’ipertono può consistere in: idroterapia (con enfasi sui movimenti lenti in acqua), casting seriale, stretching muscolare giornaliero e stimoli pressori profondi (sconsigliata iniezioni intratecali al baclofen).</p> <p><u>Deformità</u>: soprattutto alla <i>caviglia (fessione plantare e supinazione)</i> e <i>all’anca (muscoli adduttori e flessori)</i>, e soprattutto in pzt che perdono la capacità di camminare. Queste deformità interferiscono con la capacità di stare in piedi e camminare. Lo standing (con cuneo per ridurre la flessione plantare) deve essere incentivato anche come trattamento preventivo per l’osteopenia e l’osteoporosi.</p> <p><u>Deformità spinali</u>:Intervento: esercizi attivi e passivi giornalieri; mantenimento dell’allineamento attraverso attività che prevedano input propriocettivi, kinestesici e tattili. Altri approcci in letteratura: idroterapia (questionario 107 caregivers); trattamento ‘aggressivo’ fin dal primo segno di asimmetria spinale (questionario 262 famiglie); cammino intensivo o standing per chi non è mobile per almeno 30 min die(supportato da altri studi che suggeriscono che il cammino riduca la percentuale di operazioni al rachide); trattamento di ‘sovracorrezione’ (overcorrection) per ricostituire la percezione della linea mediana (4-5 casi); regime attivo antiscoliosi (angolo 20-30°): visite ortopediche almeno 2 v. anno , inizio trattamento quando l’asimmetria spinale viene identificata, implemento intensivo del trattamento anche durante la notte, opposizione all’asimmetria attraverso ausili di posturazione, cammino o standing almeno 2 h die..</p>				
STUDIO (Autore Anno Titolo)	TIPO DI STUDIO	OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI	DISCUSSIONE
Downs et al. 2012 [16] Initial assessment of the StepWatch Activity Monitor™...	Studio sperimentale pilota, non controllato	In soggetti con RTT: Valutare l’accuratezza di StepWatch Activity Monitor (SAM) rispetto al cammino. Indagare sulle relazioni tra età,	12 pzt con RTT. Età: 12.9 ± 8.0 aa <u>Criteri di inclusione</u> : Registrazione all’ARSD; Residenza in Australia dell’Est;	1^ parte: video di attività in casa e all’aperto > 30 min con SAM applicato alla caviglia (confronto tra osservazione e dispositivo sul conteggio dei passi). 2^ parte: raccolti dati sull’attività fisica nel corso di 6 ± 1 giornate intere indossando SAM. Segue l’analisi statistica. <u>Misure di outcome e</u>	7 pzt (58.3%) camminano senza assistenza, 1pzt (8.3%) con minima assistenza, 4 soggetti (33.3%) con moderata assistenza. 3 pzt (2, 4 e 5 aa) trascorrono il tempo a terra partecipando ad attività di calci e strisciamento; il resto dei pzt quando non attivi (non fanno passi) stanno seduti in una sedia o in carrozzina. I	Implicazioni riabilitative: l’attività fisica può essere oggettivamente misurata nei soggetti con RTT. È fondamentale mantenere uno stile di vita pro-attivo per tutta la vita attraverso la promozione di attività che includano il cammino poiché con l’avanzare dell’età le abilità motorie tendono a diminuire. In media non c’è differenza tra il conteggio del dispositivo

<p>...to measure walking activity in Rett syndrome</p>		<p>abilità grosso-motorie e numero di passi al giorno.</p>	<p>Capacità di stare in piedi e di camminare con o senza assistenza.</p>	<p><i>(strumenti):</i> n° di passi (video e SAM); abilità grosso-motorie generali e complesse (Rett Syndrome Gross Motor Scale);</p>	<p>soggetti sono sedentari per il 64.8% del periodo in cui sono svegli. N° di passi/giorno: 5652 ± 4185. L'attività fisica è significativamente maggiore nei soggetti più giovani con alto livello di abilità motorie.</p>	<p>e l'analisi d'osservazione video, quindi la misurazione è accurata. Viene supportato il concetto di variabilità tra i soggetti con SR: durante l'osservazione video si registra un range da 3 a 55 passi/min.</p>
<p>Downs et al. 2015 [21] Rett syndrome: establishing a novel outcome measure for walking activity in an era of clinical trials for rare disorders</p>	<p>Studio sperimentale, non controllato</p>	<p>In pzt con RTT: Misurare l'attività di cammino. Investigare la capacità di misura di 3 dispositivi simili ad accelerometri</p>	<p>26 pzt; età media: 18 aa; <i>Criteri di inclusione:</i> Registrazione all'ARSD; Residenza in Australia dell'Ovest o a Victoria (Australia); Capacità di camminare con o senza assistenza.</p>	<p>I partecipanti hanno indossato a turno Actigraph, ActivPAL e StepWatch Activity Monitor (SAM) durante una sessione di attività video-registrate (soggetti incoraggiati a camminare a diverse velocità, in superfici e pendenze diverse) per 20-30 min Segue l'analisi statistica. <i>Misure di outcome e (strumenti):</i> n° di passi (3contapassi e osservazioni video); abilità grosso-motorie (Rett Syndrome Gross Motor Scale).</p>	<p>SAM è il device più accurato e le misurazioni sono ripetibili. 21 pzt (80.8%) sono in grado di camminare indipendentemente; 5 pzt (19.2%) necessitano di assistenza. Media del punteggio in abilità grossomotorie generali: 33.5 (7.7, range 15- 40) e complesse:10.2 (4.8, range 5-20). I dispositivi tendono a sottostimare il numero di passi quando aumenta la cadenza poiché i pattern di cammino sono anomali. Le attività riprese sono di 'free-living walking' velocità ≤ 40 m/min.</p>	<p>Raccogliere dati accurati sull'attività fisica di pzt con RTT permette una valutazione più rigorosa. I dispositivi hanno una buona validità valutativa già testata in soggetti con altri disordini neurologici anche se non distinguono i movimenti funzionali dagli altri. Lo studio promuove attività basate sul cammino e uno stile di vita attivo. Si sono riscontrate diverse velocità a causa del deficit cognitivo e della disprassia. Per questo lo studio ha valutato situazioni di 'free-living' invece di seguire un protocollo di testing rigoroso.</p>
<p>Down et al. 2016 [11] Validating the Rett Syndrome Gross Motor Scale</p>	<p>Studio sperimentale, con controllo</p>	<p>Investigare sulla validità e affidabilità della 'Rett Syndrome Gross Motor Scale' (RSGMS) Valutare le relazioni tra i punteggi motori, genotipo ed età.</p>	<p><i>Gruppo sperimentale:</i> 255 pzt registrati all'ARSD. <i>Gruppo di controllo:</i> 38 pzt registrati a The National Center for Rett syndrome in Denmark:</p>	<p>La scala di riferimento è quella costruita dagli stessi autori (fa riferimento a diversi articoli precedenti [27][24]. <i>Protocollo sperimentale:</i> Raccolte videoregistrazioni dei soggetti appartenenti al campione che mostrano abilità grosso-motorie a partire dagli studi e dal materiale inviato nel 2004, 2007, 2012; supplemento di dati forniti dal questionario dei genitori. <i>Protocollo gruppo di controllo:</i> eseguite 2 valutazioni a distanza di 1 settimana. <i>Misure di outcome e (strumenti):</i>abilità motorie e livello di assistenza (RSGMS). Segue l'analisi statistica.</p>	<p>Con il crescere dell'età il punteggio motorio è più basso. Pzt con mutazioni p.Arg133Cys (sppt in Standing and Walking e in Sitting), p.Arg294* (sppt in Challenge) p.Arg306Cys hanno migliori punteggi; pzt con mutazioni p.Arg255 o p.Arg270 hanno minori punteggi. La ripetibilità della valutazione clinica è eccellente</p>	<p>La Rett Syndrome Gross Motor Scale può essere un appropriato strumento di misura delle abilità grossomotorie nella pratica clinica e nei trial clinici. Il punteggio totale e ogni sottogruppo dimostra una forte consistenza interna. C'è una buona concordanza tra le abilità osservate e quelle riportate dai genitori: l'utilizzo di un dato riportato dal genitore per un singoloitem ha effetti minimi sul punteggio totale. Alcuni soggetti in età adulta mantengono buoni punteggi 'Standing and Walking', in altri le abilità sono più povere, probabilmente a causa di fattori come la bradichinesia e la scoliosi progressiva.</p>

<p>Isaias et al. 2014 [20] Gait Initiation in Children with Rett Syndrome</p>	<p>Studio sperimentale, con gruppo di controllo</p>	<p>Indagare sul comportamento motorio, in particolare sulla fase iniziale del cammino, delle bambine affette da RTT</p>	<p>Gr.sperimentale: 18 pzt (F) con RTT; età: 9±3 aa. Gr.controllo: 10 pzt sani, (M: n=6; F: n=4);età: 10±3 aa. <u>Criteria di inclusione:</u> stazione eretta e cammino non assistiti.</p>	<p><u>Protocollo sperimentale:</u> Richiesta di cammino spontaneo al segnale verbale sopra una piattaforma. Non vengono forniti aiuti. La valutazione è valida solo se si compiono almeno 2 passi dall'inizio del cammino. <u>Misure di outcome e (strumenti):</u> severità del quadro (Rett Assessment Rating Scal); APA e attività muscolare, parametri del passo (elettromiografia e video)</p>	<p>In soggetti con RTT: 1) alterazione nell'organizzazione temporale degli aggiustamenti posturali anticipatori 2) poca efficienza nella fase iniziale (ridotto impulso, lunghezza e velocità del primo passo) 3) anormale attivazione del pattern muscolare: interruzione dell'attività sinergica delle coppie di muscoli posturali antagonisti</p>	<p>Gli APA contribuiscono alla stabilità posturale e a creare forze propulsive sufficienti. Nel campione si rileva un disequilibrio prevalentemente in direzione latero-mediale, una base allargata e una rotazione pelvica (che permette movimenti rotatori del tronco sull'asse verticale) ridotta. Proposte di trattamento: es. di equilibrio posteriore, coordinazione occhio-piedi, cammino in superfici diverse, percorsi a ostacoli, es. di attivazione del tibiale anteriore.</p>
<p>Lotan et al. 2012 [28] The conductive environment enhances gross motor function of girls with Rett syndrome. A pilot study</p>	<p>Studio pilota longitudinale (non in cieco) Disegno a soggetto singolo, AB</p>	<p>Valutare le abilità funzionali di soggetti con RTT sottoposte al programma 'Conductive Education' (CE)</p>	<p>3 bambine con RTT: - mutazione p.Thr158Met, 3 anni - mutazione p.Arg255X), 4 anni - mutazione (p.Asp90FS), 5 anni</p>	<p>I soggetti vengono valutati 1 mese prima e durante il programma CE (tra dicembre 2008 e luglio 2010). Vengono annotate le competenze in tutte le attività giornaliere. Ogni attività è fonte di possibile apprendimento (es. promozione dell'utilizzo delle mani durante i pasti). <u>Misure di outcome e (strumenti):</u> 5 follow-up sulle funzioni grosso-motorie (Rett Functional Evaluation Scale e Rett Syndrome Gross Motor Scale) e 3 follow-up sulla funzionalità delle mani (scala a 8 livelli) e sulle abilità funzionali generali (PEDI)</p>	<p><u>Abilità grossomotorie:</u> i punteggi delle abilità grosso-motorie generali e complesse sono stabili per la prima metà dell'intervento, dopo la quale il punteggio cresce costantemente, con lunga permanenza dei risultati dell'intervento (es.: 2 soggetti imparano a sedersi a terra e in uno sgabellino senza assistenza). C'è un declino durante i periodi di vacanza che migliora dopo pochi mesi dalla ripresa del CE. <u>Cura personale:</u> Punteggi bassi con assenti o pochi cambiamenti nei 5 follow-up. <u>Funzione della mano:</u> Variabile nel tempo per tutti i soggetti. L'effetto del programma non sembra migliorare le abilità di presa.</p>	<p>Il programma CE ha lo scopo di migliorare lo sviluppo psico-sociale, la coordinazione, il controllo motorio e la partecipazione alle attività quotidiane. È basato sul modello 'the Active Modifying Environment' e sul modello 'Stimulating Ecology' e sembra essere adatto alle bambine con RTT, le quali tendono a sviluppare a livello fisico il 'learned non-use' e a livello sociale il 'learned helplessness'. L'approccio pro-attivo (più opportunità di attività fisica ripetute) ha un particolare supporto nello sviluppo delle abilità grosso-motorie; è importante un programma di intervento a domicilio durante i periodi di vacanza. Limiti: pochi soggetti, non c'è un gruppo controllo</p>
<p>Ager S et al. 2006 [37] Predictors of Scoliosis in Rett Syndrome</p>	<p>Studio osservazionale di coorte</p>	<p>Studiare l'età di insorgenza e i fattori predittivi della scoliosi</p>	<p>242 pzt con RTT.</p>	<p>Campione e relativi dati e questionari ricavati da sorgenti multiple: ARSD, Australian Paediatric Surveillance Unit (APSU), Australian parent support group, Rett Syndrome Support Association of Australia <u>Misure di outcome e (strumenti):</u> data di insorgenza della scoliosi, grado di mobilità a 10 mesi e</p>	<p>Età media d'insorgenza della scoliosi: 9.80 anni. 3/4 dei soggetti ha una scoliosi sviluppata a partire da 13 anni (il 1/4 restante a 6 anni). I bambini con sviluppo precoce compromesso prima dei 6 anni, quelli con meno mobilità a 10 mesi e quelli che non hanno mai camminato tendono di più ad avere un'insorgenza precoce di scoliosi. La</p>	<p>La scoliosi ha origine neurogena e rispetto alla forma ideopatica presenta uno sviluppo precoce e non necessariamente fermato dalla cessazione della crescita. Ci sono ancora informazioni molto limitate riguardo ai fattori predittivi negativi sulla scoliosi nella RTT ma per ora emergono l'incapacità di camminare (3 volte più probabile la necessità di trattamento</p>

				presenza o meno del cammino negli anni, età di perdita della parola, dell'uso volontario delle mani e dell'insorgenza delle stereotipie della mano (dai questionari)	mutazione R294X sembra essere un elemento protettivo contro lo sviluppo della scoliosi.	chirurgico; deformità più gravi) e l'ipotonia precoce (che porta a d instabilità di tronco e asimmetria pelvica)
Lor et al. 2015 [22] A validation study of a modified Bouchard activity record that extends the concept of 'uptime' to Rett syndrome	Studio osservazionale di coorte	Testare la validità dell'utilizzo di Bouchard activity record (BAR) in soggetti con RTT per misurare il livello di attività fisica	43 pzt con RTT Età media: 21 aa <u>Criteri di inclusione:</u> Registrazione all' ARSD; Disponibilità di video per valutare le abilità grosso-motorie del 2012; Cammino (con o senza assistenza)	Nel 2012 le famiglie vengono fornite di una diary card BAR e di SAM, da indossare durante le ore di cammino. I soggetti vengono raggruppati a seconda dell'abilità di cammino. Segue l'analisi statistica. <u>Misure di outcome e (strumenti):</u> livello di attività fisica e numero di passi (SAM); abilità grosso-motorie (Rett Syndrome Gross Motor Scale).	31 pzt (72%) camminano senza assistenza, 12 pzt (28%) con assistenza. Le categorie 'stare disteso' e 'sedersi' sono le più frequenti, seguite da attività leggere come il cammino a bassa intensità. I soggetti che necessitano di assistenza trascorrono più tempo seduti e meno tempo in piedi rispetto a chi cammina senza assistenza (media seduti: 9h 15min vs 6h 15min; media in piedi: 1h vs 2h 15min)	Il tempo totale impiegato in attività di cammino è molto simile tra pazienti che camminano con o senza assistenza. I soggetti con RTT presentano atassia del tronco, disprassia e alterato tono muscolare che compromettono le competenze sia nel cammino, sia nei passaggi posturali. Limiti: sono stati utilizzati criteri di misura standard pragmatici (livello di assistenza e SAM) ma il criterio di misura standard ideale sarebbe l'osservazione diretta.
Pidcock et al. 2016 [17] Functional outcomes in Rett syndrome	Studio osservazionale di coorte, prospettico	Mettere in relazione gli outcomes funzionali con il tipo di mutazione e l'età, in soggetti con RTT	96 pzt con RTT <u>Criteri di esclusione:</u> pzt senza mutazione MECP2 con caratteristiche atipiche	Nel periodo di tempo di 5 anni (2004-2009) vengono eseguiti: chart analysis, valutazione clinica, valutazioni funzionali. <u>Misure di outcome e (strumenti):</u> Outcome funzionali: cura di sé, funzionalità dell'arto superiore (Upper Extremity Measurement Scale), mobilità e livello di assistenza (WeeFIM, Physical Abilities and Mobility Scale)	Relazione significativa tra risultati funzionali e tipo di mutazione: R133C e mutazioni rare: miglioramento dell'arto superiore e cura di sé. Larghe delezioni, R255X, R168X, e T158M: peggioramento dell'arto superiore e cura di sé. R133C, R306C e R294X: miglioramento della mobilità. T158M, R255X, R168X, e R270X: peggioramento della mobilità.	La performance funzionale può essere messa in relazione con il tipo di mutazione. La conoscenza di queste relazioni è utile per lo sviluppo di strategie riabilitative e per la prognosi. pazienti con mutazione R133C ha punteggi migliori in tutti i domini. Limite: ristretta abilità di determinare gli effetti dell'età durante la performance dei compiti
Carter et al. 2009 [33] Stereotypical Hand Movements in 144 Subjects with Rett - Syndrome from the Population-Based...	Studio osservazionale retrospettivo Disegno cross-sectional	Investigare sulla variazione delle stereotipie in relazione ad età e genotipo	144 soggetti registrati ad ARSD. Età media: 14.6 aa	Raccolte informazioni sui video dei soggetti in setting familiari e sui questionari inviate alle famiglie (nel 2004 e nel 2007). Le stereotipie sono state raggruppate in 's. a mani unite' e 's. a mani separate', 'movimenti complessi delle braccia' (uso estensivo dell'arto superiore) <u>Misure di outcome e (strumenti):</u> tipo di movimento osservato,	Le stereotipie della mano sono presenti nel 94.4% dei pzt. Sono state osservate 15 categorie. La stereotipia 'wringing' sulla linea mediana è stata osservata in ~60% dei soggetti. C'è una media di 2 stereotipie per soggetto ma diminuisce con l'avanzare dell'età. In soggetti <8 anni è più frequente battere le mani e portare le mani alla bocca. Le stereotipie tendono ad essere più	I risultati sono simili in tutti i soggetti anche quando il campione viene ridotto solo a quelli con mutazione genetica, non ci sono relazioni chiare tra la categoria di stereotipie e la mutazione. Questo studio ha utilizzato una definizione circoscritta di 'stereotipia della mano' assicurando così l'esclusione di movimenti atetoidi e posizioni distoniche. Le stereotipie della mano non sono

<p>...Australian Database</p>				<p>posizione e mano dominante (video, foglio di codifica basato sulla definizione di stereotipie di Jankovic)</p>	<p>frequenti in soggetti con mutazioni più gravi. Il 90.8% dei soggetti presenta 'costante' o 'frequente' stereotipia delle mani giornaliera</p>	<p>ancora ben comprese perciò ogni stereotipia è stata codificata attraverso una categoria descrittiva.</p>
<p>Downs et al. 2008 [24] Gross Motor Profile in Rett Syndrome as Determined by Video analysis</p>	<p>Studio osservazionale di coorte, retrospettivo</p>	<p>Descrivere la mobilità in soggetti con RTT e investigare le correlazioni con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Età - Genotipo - Scoliosi - Stereotipie della mano 	<p>99 soggetti con RTT; età media: 14.1 aa; range d'età: 1.5-27.9 aa</p>	<p>Nel 2004 ad ogni famiglia viene inviato un questionario, un protocollo di video-registrazione e un video dimostrativo. Le attività da registrare mostrano molteplici aspetti della funzionalità nella vita quotidiana. <i>Misure di outcome e (strumenti):</i> abilità grossomotorie generali e complesse e assistenza necessaria (video, questionario, WeeFIM); frequenza delle stereotipie della mano (scala Likert con 9 punti)</p>	<p>Punteggio medio WeeFIM: 29.02/126. 34 pzt (35.1%) non hanno scoliosi, in 39 pzt (40.2%) non è trattata chirurgicamente, in 24 pzt (24.7%), sì. La mobilità generale declina con l'avanzare dell'età, è più povera in chi ha subito l'intervento chirurgico. La maggior parte dei pzt era capace di sedersi, circa la metà di camminare e una minoranza era in grado di compiere passaggi posturali senza assistenza. Le mutazioni p.R133C, p.R294X o p.R255X sono correlate ad abilità motorie migliori. I punteggi di abilità motoria complessa non sono in relazione con le stereotipie della mano.</p>	<p>Nonostante condividano le stesse caratteristiche neurologiche, i soggetti con RTT mostrano una considerevole variabilità clinica. Le correlazioni genotipo-fenotipo sono utili ai clinici e alla famiglia quando pianificano strategie di supporto e interventi. Le difficoltà nei trasferimenti (compito complesso) potrebbero indicare la presenza di disprassia, alterazione del tono muscolare o scarsi equilibrio e coordinazione. Buone funzioni grossomotorie sono un elemento protettivo contro lo sviluppo di scoliosi. C'è discrepanza tra valutazione clinica e performance nel setting domestico-familiare.</p>
<p>Downs et al. 2010 [31] Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome</p>	<p>Studio osservazionale retrospettivo Disegno cross-sectional</p>	<p>Avere elementi ulteriori per capire il quadro della mano e della sua funzione nei soggetti con RTT. Indagare sulle relazioni tra la funzione della mano e genotipo-fenotipo</p>	<p>144 soggetti registrati ad ARSD; età media: 14 aa e 10 m.; range: 2aa-31aa</p>	<p>Utilizzate le valutazioni video in ambiente domestico e dati riportati dai genitori (nel 2004 e nel 2007). In base alla risposta dei partecipanti sottoposti a diverse attività di presa sono state create delle categorie per un nuovo protocollo di valutazione della funzione della mano. <i>Misure di outcome e (strumenti):</i> funzionalità della mano (scala a 8 livelli), frequenza delle stereotipie (questionario per i genitori), livello di deambulazione e assistenza richiesto (Punteggio Kerr modificato, WeeFIM)</p>	<p>Circa 2/3 dei pzt dimostra una funzionalità della mano volontaria (da semplici abilità di presa al mantenimento e manipolazione di piccoli oggetti). Punteggio Kerr medio: 16.6/28. Punteggio WeeFIM medio: 31.6/126. La maggior parte dei soggetti rientra nel livello 1 (assente funzione) o nel livello 6 (in grado di agganciare, prendere, mantenere un piccolo oggetto con la parte radiale della mano). I pzt con mutazione p.R168X hanno scarsa funzionalità della mano, in quelli con p.R133C o p.R294X è migliore.</p>	<p>I fattori associati ad una migliore funzionalità della mano sono: punteggio Kerr basso, punteggio WeeFIM alto e buona abilità di cammino rispetto ai soggetti completamente dipendenti dal caregiver. Il cambiamento della funzione della mano non dipende dalla gravità clinica. Un ambiente ricco e motivante ha il potenziale di modificare la funzione della mano. La scala è specifica per la RTT (altre scale sarebbero poco sensibili).</p>

<p>Tay et al. 2010 [38] Hip displacement and scoliosis in Rett syndrome – screening is required</p>	<p>Studio osservazionale, retrospettivo Disegno cross-sectional</p>	<p>Determinare la prevalenza di dislocazione (displasia) dell'anca e deformità spinale in un campione di soggetti con RTT per definire meglio screening e trattamento</p>	<p>31 soggetti con RTT; età media: 15 aa e 6 m.</p>	<p>Raccolta dati e follow-up da Gennaio 2000 a Luglio 2005. <i>Misure di outcome e (strumenti):</i> età, genotipo, competenze grosso-motorie (Functional Mobility Scale); dislocazione dell'anca (percentuale di migrazione); obliquità pelvica (radiografie antero-posteriori della pelvi, protocollo standardizzato per bambini con PCI); deformità spinale (radiografie antero-posteriori del rachide metodo di Cobb)</p>	<p>27 soggetti hanno mutazioni MECP2. 24 soggetti sono costretti alla carrozzina con richiesta continua di assistenza. Gli altri 7 sono capaci di percorrere distanze brevi senza o con assistenza.. 27 soggetti hanno scoliosi di cui 20 con angolo di Cobb > 30° (di cui 12 con curva toraco-lombare a 'C'). 11 soggetti hanno subito l'intervento di fusione spinale, nel pre intervento la media dell'angolo Cobb è di 85°, con la correzione è di 63.5° e all'ultimo follow up di 29°.</p>	<p>La prevalenza della displasia e della deformità spinale nel campione è molto alta. Viene raccomandata in tutti i bambini con RTT una sorveglianza clinica e radiologica precoce, ripetuta e costante entrambe le deformità. La scoliosi ha un'età media di insorgenza di 9 aa e 8 m. Le due deformità sono in relazione sia con l'età che con la perdita dell'abilità del cammino. per la scoliosi i controlli devono aumentare se vengono raggiunti i 30° Cobb. Si considera l'opzione chirurgica raggiunti i 40° Cobb: l'urgenza è determinata dalla progressività. La scala Functional Mobility Scale è aspecifica e non è sensibile per la RTT</p>
<p>Percy et al. 2010 [39] Profiling Scoliosis in Rett Syndrome</p>	<p>Studio osservazionale Disegno cross-sectional</p>	<p>In pzt con RTT: Descrivere la frequenza della scoliosi, le comorbidità e le correlazioni genotipo-fenotipo</p>	<p>554 pzt con RTT classica Età media: 10 aa Range di età: 0- 57 aa</p>	<p>(2006-2009 con follow-up) Campione sottoposto a valutazioni cliniche (includere anamnesi dettagliata e misure antropometriche) <i>Misure di outcome e (strumenti):</i> Condizione clinica, abilità motorie, comportamentali e sociali, parametri oromotori e respiratori (Clinical Severity Scale (CSS) e Motor-Behavioral Analysis (MBA)), misurazioni della curva (radiografia, metodo Cobb)</p>	<p>292 pzt (53%) hanno scoliosi. 85% dei pzt ≥ 16 aa hanno scoliosi. Età media pzt senza scoliosi: 6 aa. Intervento in 70 pzt (13%); età media: 12 aa, range: 5-22 aa. Con mutazioni R294X e R306C rischio ridotto; T158M, R168X, R255X, R270X alto rischio. Prevalenza associata a: alti punteggi di gravità clinica; ritardo, perdita o assenza di cammino; epilessia; costipazione; vasocostrizione periferica. Nessun pzt con scoliosi ha mantenuto l'uso delle mani, il 6% senza scoliosi sì.</p>	<p>Correlazioni poco significative tra scoliosi ed età di inizio regressione e diminuita crescita del cranio (due criteri diagnostici per la RTT). Largo campione, buona rappresentazione delle mutazioni più frequenti. Suggerimento: analisi prospettica dei dati. Mancano evidenze sull'efficacia di misure preventive per la scoliosi ma è essenziale l'implemento di strategie di intervento che ritardino la progressione della scoliosi: es.: posturazione efficace per un supporto del tronco ottimale. Consigliati studi sistematici a riguardo.</p>
<p>Riise et al. 2011 [36] Spinal deformity and disability in patients with Rett syndrome</p>	<p>Studio osservazionale Disegno cross-sectional</p>	<p>In pzt con RTT: Descrivere la prevalenza della scoliosi. Classificare la deformità spinale. Valutare le associazioni tra disabilità e scoliosi</p>	<p>29 pazienti Età media: 14 aa e 8 m. Range di età: 4 aa e 10 m.-33aa</p>	<p>(2004-2007 con follow-up) Campione sottoposto a valutazioni radiologiche e cliniche. Pzt con 30 °-50° Cobb sono ad alto rischio e monitorati ogni 6 m. <i>Misure di outcome e (strumenti):</i> funzionalità: età, body mass index, (Barthel Index), dolore (scala da 0 a 3), discomfort notturno, equilibrio in</p>	<p>25 pzt (87%) hanno scoliosi verificata. Curva media: 41°; range curva: 15°-77°. Curva a 'C' (neuromuscolare): in 16 pzt, funzionalità più povera, raro il cammino. Curva 'doppia' in 9 pzt. Cammino in una superficie piana e abilità di scendere o salire le scale correlate fortemente a Barthel Index. Ampiezza della curva in moderata</p>	<p>La scoliosi è la complicanza ortopedica più comune; può influenzare postura, mobilità, digestione e funzione respiratoria. Rara alla nascita, precoce rispetto alla forma ideopatica, comune dopo i 10 aa; più è precoce, più la progressione è veloce e non sempre si ferma con l'arresto della crescita. Sembra non ci sia una chiara relazione tra gravità e genotipo. L'intervento può comportare</p>

				piedi, ampiezza, tipo di curva scoliotica e apice (radiografie).	relazione con la funzionalità.	complicanze. Valutazione del cammino sufficiente per stabilire la disabilità.
<u>Temudo 2007</u> [32] Stereotypies in Rett syndrome Analysis of 83 patients with and without detected MECP2 mutations	Studio osservazionale Disegno cross-sectional	In soggetti con RTT indagare le differenze tra gli aventi e i non aventi mutazione MECP2	83 pazienti con RTT; età media: 10 aa; range d'età: 1-31 anni Il campione è stato diviso in gruppi: GR1: 53 pzt con diagnosi molecolare positiva; GR2: 30 pzt con diagnosi molecolare negativa	I soggetti sono stati osservati e videoregistrati dallo stesso pediatra neurologo (in 20 pazienti è stato eseguito il follow-up in media dopo 3.75 aa; range:1-6 aa). Segue l'analisi statistica dei dati. <u>Misure di outcome e (strumenti):</u> stereotipie della mano (osservazione video e classificazione modificata da Jankovick e Fernandez-Alvarez e Aicardi)	In tutti i soggetti sono insorte stereotipie che hanno coinciso (GR1 n=23, GR2 n=29) o preceduto (GR1 n=10, GR2 n=1) con la perdita dei movimenti funzionali della mano. Nel GR1: 20.4% mostrano solo stereotipie a mani separate; la stereotipia più frequente è 'tirarsi i capelli'; assente la stereotipia 'hand gaze' (nel GR2 presente nel 40%). Al follow-up le stereotipie delle mani sono mantenute, quelle localizzate diversamente possono cambiare. Il 97.6% dei pazienti aveva più di una stereotipia.	Le stereotipie sono automatismi continui, ripetitivi e compulsivi che scompaiono durante il sonno. Lo 'risciacquo delle mani' viene considerato come segno caratterizzante della RTT tuttavia questo non è specifico rispetto ai pazienti con mutazioni MECP2, nello studio la presenza è maggiore nel gruppo con diagnosi molecolare negativa. Le stereotipie della mano col tempo si mantengono e diventano più semplici e lente poiché i pazienti diventano ipochinetici e rigidi. Non sono ancora ben chiare le basi di queste programmazioni motorie monotone.
<u>Downs et al. 2011</u> [13] Longitudinal Hand Function in Rett Syndrome	Studio osservazionale di coorte, longitudinale	Osservare l'andamento della funzione della mano nel tempo. Esplorare le relazioni con potenziali predittori come età, presentazione clinica e genotipo	72 soggetti iscritti all'ARSD facenti parte del campione dello studio [31] con abilità di presa a livelli diversi <u>Criteri di esclusione:</u> Nessuna abilità di presa	Descrizione longitudinale della funzione della mano in 3 diversi follow-up. Segue l'analisi di regressione logistica. <u>Misure di outcome e (strumenti):</u> livello di funzionalità (2 video nel 2004 e 2007/2008); presenza di attività di finger feeding (questionari per i genitori); gravità clinica e la mobilità (Scala Kerr modificata)	Punteggio Kerr medio: 16.5/28 Nel periodo di 3-4 anni trascorso tra le valutazioni video nel 4.2% dei pzt è migliorata la funzione della mano, nel 68% è rimasta stabile, nel 27.8% è peggiorata. Alla rivalutazione il cambiamento nel tempo è minore in soggetti con livelli di funzione più bassi e in quelli con livelli più alti. La diminuzione della funzione della mano è meno frequente in soggetti tra 13 e 19 anni e in quelli che avevano la capacità di alimentarsi con le dita	Questo studio supporta la visione corrente che la RTT sia un disordine dello sviluppo, non degenerativo e contraddice il recente concetto di arresto dello sviluppo; inoltre mostra come si possano mantenere e talvolta aumentare le abilità anche durante la fase di regressione. Il cambiamento nella funzione della mano non varia con la gravità clinica. Con l'avanzare dell'età l'alterazione del tono muscolare, la riduzione del cammino potrebbero ridurre il controllo posturale del tronco e dell'arto superiore, rendendo difficile l'utilizzo della mano.
<u>Downs et al. 2016</u> [35] The Natural History of Scoliosis in Females With Rett...	Studio osservazionale di coorte, longitudinale	In pzt con RTT: Descrivere la prevalenza, le caratteristiche strutturali e la progressione della scoliosi.	394 pzt con RTT registrate all' Australian Rett Syndrome Database, ARSD (dal 1993 al 2015)	L'ARSD ha fornito i dati sul campione: conferma di RTT, genotipo, cammino, radiografie <u>Misure di outcome e (strumenti):</u> ampiezza della scoliosi, forma della curva, posizione e direzione della convessità	~2/3 della popolazione ha scoliosi. Età media di insorgenza:8aa e 9 m. Le curve sono nel 59.2% destro-convesse e nel 44.9%, toraco-lombari. Scoliosi più precoce in pzt con mutazione p.Arg255 o larghe delezioni; Ridotta progressione della	Angolo Cobb e abilità di cammino a 10 aa sono utili ed efficaci ad identificare chi a 16 anni avrà sviluppato una scoliosi severa: dato importante per la prognosi e per le decisioni sull'intervento chirurgico. Pzt che non hanno mai camminato tendono a sviluppare

...Syndrome		Identificare i fattori predittivi di gravità e progressività.		(chirurghi o radiologi esperti hanno revisionato le radiografie e almeno 3 misurare dell'angolo Cobb); assistenza nel cammino.	scoliosi in pzt con mutazione p.Arg306Cys e in pzt capaci di camminare con (n=50) o senza assistenza (n=131).	alterazioni del tono muscolare che risultano in scoliosi. La frequenza di monitoraggio dipende dalla gravità della progressione.
Foley et al. 2011 [12] Change in Gross Motor Abilities of Girls and Women With Rett Syndrome Over a 3- to 4-Year Period	Studio osservazionale di coorte, longitudinale	Descrivere il cambiamento longitudinale (in 3-4 anni) delle funzioni grosso-motorie in soggetti con RTT. Investigare sulla natura dei cambiamenti in relazione a età e genotipo-fenotipo	70 soggetti registrati <u>Criteri di inclusione:</u> Registrazione all'ARSD Continuazione nel 2007 dello studio cominciato nel 2004	Continuazione dello studio [24]: sono stati utilizzati gli stessi metodi e categorizzazione dei soggetti. Sono stati osservati e codificati gli item delle abilità grosso-motorie e l'assistenza anche dai video del 2007 stato stabilito che. I dati mancanti nei video sono stati integrati grazie ai questionari dei genitori. I cambiamenti nel livello di assistenza sono stati categorizzati come: livello di abilità migliorato, nullo, peggiorato.	Le abilità grossomotorie generali e complesse sono leggermente aumentate o mantenute nel 40% dei pzt (maggior guadagno in quelle generali) e leggermente diminuite in nel 60%. Nel periodo di 3-4 anni: 1pzt ha imparato a camminare senza assistenza; 3 pzt che camminavano senza assistenza richiedono assistenza; l'abilità di stare in piedi per 3 e 10 secondi è migliorata nel 15% e peggiorata in % simile. Nel 25% peggiora la seduta a terra e in uno sgabellino, il trasferimento da seduto in piedi e da terra in piedi.	Evidenza longitudinale (nel periodo di 3-4 anni) di una stabilità generale nella funzionalità grosso-motoria nella coorte australiana. Il cammino è un fattore protettivo per le altre abilità motorie. Questo studio sostiene che la RTT non sia un disordine degenerativo e contraddice il concetto di sviluppo arrestato: dopo la regressione c'è una fase di stabilizzazione e possibilità di apprendimento di nuove competenze motorie. Si suggerisce di continuare la fisioterapia e l'attività fisica anche in età adulta per il mantenimento delle abilità. I risultati del confronto genotipo-fenotipo possono essere influenzati dall'inattivazione X o dal polimorfismo BDNF
Downs et al. 2009 [34] Guidelines for Management of Scoliosis in Rett Syndrome Patients Based on Expert Consensus...and Clinical Evidence	Studio descrittivo-metodologico, Metodo Delphi modificato	Sviluppo di linee guida per il management clinico della scoliosi nella RTT e per fornire migliori informazioni alle famiglie	Genitori e professionisti contattati attraverso networks di ricercatori, pubblicazioni e database di Australian Rett Syndrome e InterRett	La bozza iniziale è basata su una revisione della letteratura e domande aperte dove questa mostra lacune. I quesiti sono inviati a un gruppo internazionale di professionisti <u>Strumenti:</u> Scala di Likert a 5 punti per il consenso. Ad ogni item viene assegnato il livello di consenso utilizzando lo schema Scottish Intercollegiate Guidelines Network grading.	La bozza iniziale contiene 71 affermazioni e 65 domande. La seconda bozza 88 items di cui 85 hanno consenso/forte consenso, che andranno a formare il documento finale delle linee guida Per il management in pzt con RTT viene consigliato un approccio globale a lungo termine con risalto dei seguenti fattori: attività fisica, postura, bisogni nutrizionali e salute delle ossa. La fusione spinale va considerata quando l'angolo di Cobb è di 40-50°	Questo è il primo documento creato rispetto alle linee guida sulla scoliosi in soggetti con RTT. Sono state create con successo delle linee guida basate su evidenze e consenso; stimolo alla ricerca per migliorare le odierne evidenze limitate. Caratteristiche specifiche della RTT come il genotipo, le crisi epilettiche, i disturbi gastrointestinali e l'osteoporosi provocano un impatto sul trattamento della scoliosi
Fyfe et al. 2007 [27] Development of a...	Studio descrittivo - metodologico	Sviluppo di uno strumento di valutazione basato su video	97 pzt con RTT. <u>Criteri di inclusione:</u> Registrazione	Ad ogni famiglia viene inviato un questionario (Functional Ability Checklist, FAC) un protocollo di video-registrazione	Riscontrata un'affidabilità inter-operatore da significativa a eccellente per ogni dominio. I domini definitivi sono: mobilità (61	Il video può fornire una valutazione dettagliata e oggettiva per cogliere il deterioramento o il miglioramento nel tempo della funzione e del

<p>...Video-based..Evaluation Tool in Rett Syndrome</p>		<p>per soggetti con RTT: Descrizione dello sviluppo di un questionario per genitori e di un protocollo di video-registrazione</p>	<p>all'ARSD Riinvio del materiale spedito entro 8 mesi dalla richiesta</p>	<p>e un protocollo di codifica. I genitori hanno indicato le istruzioni difficili da seguire e le attività che necessitano ulteriori chiarimenti. I protocolli sono stati modificati secondo queste informazioni.</p>	<p>quesiti da GMFM e WeeFIM), comunicazione (40 items), funzione della mano (16 items da Hand Apraxia Scale), preferenza della mano (14 items da Hand Apraxia Scale), stato emotivo (descrizione) e stereotipie della mano (descrizioni) Il tempo medio di ritorno del video dalle famiglie è di 111 giorni (minimo di 13 gg); sono tornati 97 video su 169 inviati.</p>	<p>comportamento. L'uso di strumenti di valutazione tradizionali è problematico in soggetti con RTT a causa della gravità e della natura dei deficit. Inoltre tali strumenti potrebbero essere inefficienti nel rilevare cambiamenti sottili ma significativi, spesso percepiti dai genitori. La validità di contenuto è supportata da revisioni della letteratura, strumenti di valutazione validati precedentemente. Limiti: per una valutazione oggettiva tra soggetti risulta difficile standardizzare il materiale.</p>
<p>Pini et al. 2016 [29] PBZ (Pini, Bonuccelli, Zappella): Scala italiana per la valutazione clinica nella Sindrome di Rett</p>	<p>Studio descrittivo-metodologico</p>	<p>Sviluppare uno strumento più flessibile finalizzato a testare gli eventuali cambiamenti clinici</p>	<p>151 soggetti con SR</p>	<p>È stata realizzata la scala PBZ per testare la gravità nella RTT e nelle sue varianti, sensibile non solo nel registrare cambiamenti clinici anche minimi della sintomatologia ma anche nell'indicare la gravità dei singoli gruppi clinici e genetici. La PBZ è stata confrontata con la scala ISS. <i>Misure di outcome e (strument)</i>: Indagati 3 domini funzionali (26 items): Area motoria, abilità comunicativo-sensoriali, abilità relative alla vita quotidiana. Il range di punteggi compreso tra 0 e 35 è considerato lieve, tra 36 e 70 medio e tra 71 e 104 grave.</p>	<p>Lo strumento PBZ è attendibile. Nel campione le forme più gravi sono costituite dalle forme congenite, mentre appaiono più benigne le varianti di Zappella Confrontando le scale: – la gravità clinica risulta avere pari andamento per entrambi gli strumenti – il divario tra i singoli punteggi è più evidente nelle forme cliniche con un decorso clinico più compromesso – in PBZ i punteggi sono più elevati in soggetti con variante di Hanefeld</p>	<p>Rispetto alle altre scale utilizzate fino a oggi, come l'ISS, la PBZ risulta particolarmente utile per la sua sensibilità a cogliere modificazioni sintomatologiche nel campo osservazionale come nei trial clinici e farmacologici ma anche nel corso di programmi riabilitativi e di arricchimento ambientale.</p>