



■ **APPUNTAMENTI**
Speciale primo
congresso
europeo sulla
Sindrome di Rett
Milano, 5-6-7 giugno 2009

■ **STUDI GENETICI**
Progressi recenti
nella ricerca sulla
Sindrome di Rett

■ **PROGETTI DI RICERCA**
Telethon finanzia
progetti di ricerca
sulla Sindrome di
Rett

ViviRett n. 53 ottobre 2009

- | | |
|--|--|
| 3 INFORETT | 32 PROGETTI DI RICERCA |
| 4 LETTERA DEL PRESIDENTE | Telethon finanzia progetti di ricerca sulla Sindrome di Rett |
| Cari associati | 33 L'ANGOLO DELLA POSTA |
| 5 AVVISO IMPORTANTE A TUTTI GLI ASSOCIATI | Abbiamo scoperto il coraggio di amare e di vivere, grazie alla piccola Giorgia |
| Giornata di aggiornamento su Potenziamento Cognitivo - Comunicazione - Ausili per la comunicazione | I progressi di Emilia con la "ginnastica medica secondo le tecniche I.D." |
| 6 CONGRESSO EUROPEO SULLA SR | A San Giorgio Jonico l'unione fa la forza |
| Milano, 5-6-7 giugno 2009 | 36 ASSOCIAZIONE |
| Primo Congresso europeo sulla Sindrome di Rett | Nome per nome tutti i responsabili regionali dell'Associazione a cui rivolgersi per qualsiasi informazione |
| 8 Dalla ricerca al trattamento: nuove prospettive sulla Sindrome di Rett | 37 Il contatto giusto... la risposta giusta |
| 11 Venerdì 5 giugno | 38 SINDROME DI RETT DA LEGGERE E DA VEDERE |
| I meccanismi genetico-molecolari alla base della SR | Le pubblicazioni consigliate dall'associazione per interpretare e capire la malattia |
| 15 Sabato 6 giugno 2009 | 39 NUMERI UTILI |
| Aspetti clinici della SR | Presidi di rete e centri di riferimento |
| 24 Domenica 7 giugno 2009 | 40 PER ASSOCIARSI ALL'AIR |
| Famiglie, associazioni, centri di ricerca: un unico obiettivo | |
| 25 Ringraziamenti | |
| 28 Aspettando la terapia genica... | |
| 30 STUDI GENETICI | |
| Progressi recenti nella ricerca sulla Sindrome di Rett | |

Direttore responsabile:

Marinella Piola - Lucia Dovigo

Redazione:

Lungadige Matteotti 13 - 37126 Verona
e-mail: redazione@airett.it
Tel. 339.8336978 - www.airett.it

Editore:

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

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

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

Stampa:

Tipografia Valsecchi - Erba

VIVIRETT - Periodicità quadrimestrale

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

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

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

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

- Ricezione materiale in formato digitale: redazione@airett.it
- Ricezione materiale cartaceo:
Lucia Dovigo - Lungadige Matteotti 13
37126 Verona
- Cell. 339.8336978

CONSIGLIO DIRETTIVO AIR

Presidente:
Lucia Dovigo Dell'oro

Vicepresidente:
Nicola Sini

Consiglieri:
Ines Bianchi
Mauro Ricci
Aldo Garzia
Claudio Roveroni
Michele Marrapodi

Collegio Revisori:
Presidente:
Giovanni Ampollini
Revisori:
Andrea Vannuccini
Giovanni Riva

COMMISSIONE SCIENTIFICA

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

INFORMAZIONI UTILI

QUOTE ASSOCIATIVE **GENITORI**:

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

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

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

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

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

- **BONIFICO BANCARIO:** Banca Popolare di Novara Ag. Turbigo (MI) IBAN IT 70 A 05608 33940 0000 0000 2000 intestato ad "AIR (Associazione Italiana Rett) ONLUS Via Trento, 7 20029 Turbigo (MI)"
- **BOLLETTINO DI C/C POSTALE:**
C/C n: 10976538 intestato ad
"AIR Viale Bracci, 1 - 53100 Siena"

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



Gloria e Giulia

Che cos'è la Sindrome di Rett?

La Sindrome di Rett è una malattia dello sviluppo neurologico che si manifesta prevalentemente nei primi due anni di vita.

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

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

DIAGNOSI DELLA SINDROME DI RETT

Diagnosticare la Sindrome di Rett significa riscontrare queste caratteristiche:

1. periodo prenatale e postnatale apparentemente normale
2. sviluppo psicomotorio apparentemente normale nel corso dei primi sei mesi - quattro anni
3. misura normale della circonferenza cranica alla nascita con rallentamento della crescita del cranio tra i sei mesi e i quattro anni di vita
4. perdita dell'uso funzionale delle mani tra i sei e i trenta mesi, associato a difficoltà comunicative e ad una chiusura alla socializzazione
5. linguaggio ricettivo ed espressivo gravemente danneggiati, ed evidente grave ritardo psicomotorio
6. comparsa dei movimenti stereotipati delle mani; serrate, strofinate, portate alla bocca
7. aprassia della deambulazione e aprassia - atassia della postura tra i dodici mesi e i quattro anni
8. la diagnosi rimane dubbia tra i due e i cinque anni

GLI STADI CLINICI DELLA SINDROME DI RETT:

Fase 1

Tra i 6 e i 18 mesi. Durata: mesi

Rallentamento e stagnazione dello sviluppo psicomotorio fino a quel momento normale. Compare disattenzione verso l'ambiente circostante e verso il gioco. Sebbene le mani siano ancora usate in maniera funzionale, irrompono i primi sporadici stereotipi. Rallenta la crescita della circonferenza cranica.

Fase 2

Da 1 ai 3 anni. Durata: settimane, mesi

Rapida regressione dello sviluppo, perdita delle capacità acquisite, irritabilità, insonnia, disturbo dell'andatura. Compaiono manifestazioni di tipo autistico, perdita del linguaggio espressivo e dell'uso funzionale delle mani accompagnata dai movimenti stereotipati, comportamenti autolesivi. La regressione può essere improvvisa o lenta e graduale.

Fase 3

Stadio pseudo stazionario. Durata: mesi, anni

Dopo la fase di regressione, lo sviluppo si stabilizza. Diminuiscono gli aspetti di tipo autistico e viene recuperato il contatto emotivo con l'ambiente circostante. Scarsa coordinazione muscolare accompagnata da frequenti attacchi epilettici.

Fase 4

All'incirca dopo i 10 anni. Durata: anni

Migliora il contatto emotivo. Gli attacchi epilettici sono più controllabili. La debolezza, l'atrofia, la spasticità e la scoliosi impediscono a molte ragazze di camminare, anche se non mancano le eccezioni. Spesso i piedi sono freddi, bluastri e gonfi a causa di problemi di trofismo.

L' AIR (Associazione Italiana Rett)

L' AIR dal 1990 si pone come obiettivi da una parte quello importante/fondamentale di promuovere e finanziare la ricerca genetica per arrivare quanto prima ad una cura, dall'altro quello alquanto necessario di sostenere la ricerca clinica - riabilitativa, per individuare soluzioni alle numerose problematiche che un soggetto affetto da Sindrome di Rett si trova quotidianamente ad affrontare. A tal fine oltre che finanziare mirati progetti di ricerca supporta la formazione di medici e terapeuti presso centri per la SR all'avanguardia a livello internazionale ed è impegnata alla creazione in Italia di centri di riferimento specializzati nella SR per la diagnosi, il check up e la stesura di un adeguato programma di riabilitazione e cura della sintomatologia

E' membro della RSE (Rett Syndrome Europe), promuove convegni a livello internazionale.

E' un importante punto di riferimento e di contatto per famiglie con ragazze affette da Sindrome di Rett, aggiorna sulle novità riguardanti la malattia attraverso la rivista "ViviRett", ad uscita quadrimestrale, e tramite il proprio sito internet.

Mette a disposizione degli associati, esperti per aiutarli nel trovare soluzioni a problematiche sanitarie/assistenziali/scolastiche

Cari associati,



Che dire? Sono veramente soddisfatta per com'è andato il 1° Congresso Europeo.

Soddisfatta innanzi tutto come mamma per l'"iniezione" di ottimismo e speranza suscitata in noi genitori presenti nel vedere quanto lavoro ed impegno c'è da parte di medici e ricercatori nel cercare

la cura che sconfigga questa subdola sindrome.

Soddisfatta come Presidente AIR, perché la nostra associazione ha mostrato non solo a livello nazionale ma anche internazionale di essere forte, attiva e determinata nel raggiungere gli obiettivi prefissati.

Tutto questo è stato possibile per il grande lavoro ed impegno da parte del Comitato Organizzativo i cui membri desidero ringraziare singolarmente; rivolgo un particolare ringraziamento ai Consiglieri Aldo Garzia e Nicola Sini, alla Responsabile della Regione Lombardia Gabriella Riboldi, a Luigia Frasca, Annalisa Colucci e Maura Gambarana per l'impegno umano e professionale profuso e con loro tutte le persone che hanno contribuito alla buona riuscita dell'evento.

Un grazie anche ai componenti del Comitato Scientifico per aver predisposto un programma di elevati contenuti scientifici che ha ottenuto positivi consensi da parte delle persone intervenute al Congresso.

Credetemi è stato entusiasmante vedere lo spirito di "unione" e "cameratismo" che si è sviluppato tra medici e ricercatori, tra professionisti italiani e stranieri, uniti nel cercare di massimizzare gli sforzi per raggiungere l'"obiettivo".

Questo ci rafforza nel convincimento più volte espresso nella "mission" dell'AIR: ci vuole unione e condivisione fra medici e ricercatori: un solo medico, una sola struttura, per quanto validi, non potranno ottenere gli stessi risultati di un consolidato "network" nazionale ed internazionale di professionisti.

A testimonianza dell'ottimo lavoro svolto ci sono i numerosi messaggi di ringraziamento ricevuti, uno stralcio dei quali è riportato nelle pagine della rivista, ritengo che queste testimonianze debbano essere un punto d'orgoglio ma anche uno stimolo a fare sempre meglio.

Infine mi preme sottolineare che si è potuto organizzare il Congresso anche per l'importante contributo economico e logistico profuso dall'Assessore Giampaolo Landi di Chiavenna, dal Dott. Paolo Zinni dell'Assessorato alla Salute del Comune di Milano, da SISEA, Università degli Studi di Milano, SinRett

Onlus e Sigma Tau a cui vanno i nostri più sentiti ringraziamenti.

Questo numero di ViviRett, quasi totalmente dedicato al nostro Congresso, cerca di riportare una sintesi significativa dei lavori congressuali, utile in particolare per chi non ha potuto partecipare.

Vi segnalo comunque che su richiesta espressa anche dal Comitato Scientifico è intenzione dell'associazione di far seguito, nella tempistica compatibile con gli impegni dei professionisti, con la pubblicazione completa degli atti del Convegno

Vi invito a leggere attentamente l'avviso pubblicato nelle prossime pagine riguardo i monitoraggi sul "potenziamento cognitivo e la comunicazione": viene proposta agli associati una giornata a livello regionale di aggiornamento; è necessaria la presenza dei genitori e insegnanti in quanto in futuro si potrà accedere ai monitoraggi solamente se si parteciperà a questo incontro preliminare, indispensabile per impostare un proficuo e serio lavoro.

Ricordo che durante la nostra assemblea annuale, tenutasi domenica 7 giugno, è stato consegnato agli associati presenti un opuscolo con tutti i progetti AIR (copia integrale dello stesso è ora inserita anche sul nostro sito web www.airett.it al link "I nostri progetti").

Abbiamo predisposto l'opuscolo per dare la giusta informazione ai nostri associati riguardo all'intensa attività associativa: in questo senso mi rivolgo a tutti, in particolare a quelli "più critici", per invitarli ora a dare un fattivo contributo nell'attività di raccolta fondi; ritengo infatti che ognuno di noi ne sia moralmente in dovere per il bene dell'AIR e delle nostre bambine/ragazze.

Come ho avuto modo già di sottolineare in assemblea e scritto in prefazione dell'opuscolo, i progetti proposti vanno a beneficio di tutte le nostre bimbe/ragazze da Nord a Sud, pertanto mi attendo un impegno importante da parte di tutti; ad esempio per le prossime festività natalizie ognuno di noi potrebbe contribuire con qualche iniziativa per la raccolta di fondi a sostegno dei nostri progetti.

Informo che le proposte istituzionali AIR per il periodo natalizio verranno riportate a breve sul nostro sito e riprese sul prossimo numero di ViviRett.

Un particolare ringraziamento ai genitori che contribuiscono alla buona riuscita della rivista inviando le loro testimonianze e le bellissime foto delle bambine.

Rinnovo l'invito a tutti per una fruttuosa coesione d'intenti, lavoriamo con forza ed entusiasmo assieme, percorriamo uniti questa lunga strada piena di difficoltà ma che ci condurrà senz'altro ad ottenere un futuro migliore per le nostre bambine/ragazze.

Lucia Dovigo

AVVISO IMPORTANTE A TUTTI GLI ASSOCIATI

GIORNATA DI AGGIORNAMENTO SU POTENZIAMENTO COGNITIVO - COMUNICAZIONE - AUSILI PER LA COMUNICAZIONE

Cari Associati,

ho il piacere di comunicarVi alcune novità relative all'organizzazione degli incontri di supervisione sul programma di Potenziamento Cognitivo e di Comunicazione Aumentativa Alternativa previsti dall'AIR per l'anno scolastico 2009/2010.

Dopo anni di ricerca, di sperimentazioni e di esperienze accumulate nel settore dalla Dott.ssa Fabio e dalla Dott.ssa Giannatiempo, ed a seguito di un aggiornamento continuo della letteratura scientifica, delle metodologie e degli strumenti utilizzati, si è convenuto sull'importanza, prima di riprendere con i consueti monitoraggi, di proporre un corso base di aggiornamento in tutte le regioni interessate.

In tale occasione si intende non solo fornire agli insegnanti, ai terapisti e ai familiari, un dettagliato programma di potenziamento cognitivo che possa supportare le nostre bambine nel contesto scolastico e terapeutico ma anche riepilogare quali possano essere tutti gli approcci comunicativi (gestuali, grafici, simbolici) utilizzabili per aiutarle a comunicare ad ogni livello e secondo la capacità di ognuna.

Si ricorda, a tale fine, che non esistono prerequisiti per poter accedere ad un tale programma e che non c'è limite di età per iniziare, continuare o aggiornare quanto fatto fino ad ora ma che per la buona riuscita dell'intervento è indispensabile la presenza al corso della famiglia e fortemente gradita quella di insegnanti e terapisti.

Il corso sarà tenuto dalla Dott.ssa Giannatiempo ed articolato in una giornata in cui non è necessaria la presenza delle bambine; successivamente alla partecipazione al corso le famiglie verranno contattate per fissare tre incontri individuali con la Dott.ssa Giannatiempo in cui potranno impostare e rivedere il progetto comunicativo e di potenziamento cognitivo delle loro bambine/ragazze.

La giornata di corso viene effettuata nelle regioni che ne faranno richiesta, si richiede comunque il numero minimo di 5 famiglie partecipanti in regola con il pagamento della quota associativa; nel caso ci siano associati interessati ma non si raggiunga il numero minimo stabilito ci si potrà unire al gruppo di una regione vicina.

Di seguito i nominativi referenti per regione da contattare per informazioni e adesioni:

Regione	Referente	Telefono
Friuli Venezia Giulia /Veneto/Lombardia/Campania/ Calabria / Puglia/Sardegna /Lazio	Sig.ra. Riboldi	3333466001
Abruzzo /Basilicata	Sig.ra Mastronardi	3382547071
Emilia Romagna	Sig. Ampollini	0521 969212
Liguria	Sig. Dughera	3487304688
Marche	Sig.ra Collina	3296038597
Molise	Sig.ra Tucci	3478554454
Piemonte e Valle D'Aosta	Sig.ra Centore	3462451259
Sicilia	Sig. Marrapodi	3405673778
Toscana	Sig.ra Sbrolli	3398835976
Trentino	Sig.ra Moratti	0463 451020
Umbria	Sig.ra Turilli	3494909295

In caso di difficoltà nel contattare i nominativi su elencati, ci si può rivolgere al numero dell'associazione 3398336978.

Si precisa che vengono confermati i 3 monitoraggi come nei precedenti anni, ma che per accedervi è indispensabile la partecipazione alla giornata di aggiornamento.

*Il Presidente
Lucia Dovigo*

MILANO, 5-6-7 GIUGNO 2009

1° Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett

A un anno dal successo del 6° Congresso Mondiale sulla Sindrome di Rett, tenutosi a Parigi, l'AIR ha organizzato nei giorni 5-6-7 giugno a Milano il 1° Congresso Europeo e ha definito come tematica una prospettiva molto stimolante, "Dalla ricerca al trattamento: nuove prospettive sulla Sindrome di Rett".

In queste prime pagine pubblichiamo gli interventi introduttivi di Lucia Dovigo, Presidente AIR e Gérard Nguyen, Presidente RSE (Rett Syndrome Europe).

Nel 1990 nasce l'A.I.R. (Associazione Italiana Rett Onlus) per volontà di alcuni genitori che avevano sentito il bisogno e capito l'importanza di essere uniti per affrontare assieme la Sindrome di Rett. Ad oggi AIR annovera oltre 700 soci tra genitori e sostenitori.

L'AIR, ora più che mai, è consapevole e certa che se si vogliono dare delle risposte alle molteplici necessità della Sindrome di Rett bisogna allargare la collaborazione a livello internazionale.

Anche per questo da anni è membro della RSE Rett Syndrome Europe, l'organizzazione che attualmente annovera al suo interno 35 nazioni europee.

Raccogliendo la richiesta espressa dall'assemblea RSE tenutasi a Parigi nell'ottobre scorso, è con vero piacere che l'AIR si è impegnata nell'organizzazione del "1° Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett" con lo scopo non solo di illustrare i notevoli passi in avanti che la ricerca ha fatto e sta facendo negli ultimi tempi, ma soprattutto di dare un'identità europea alla Sindrome di Rett, rafforzando la sua visibilità all'interno dell'agglomerato delle malattie rare, cercando di identificare una

unità d'intenti fra tutte le associazioni Rett dei vari paesi europei.

Abbiamo quindi riunito in queste tre giornate specialisti a livello europeo e mondiale nel campo genetico, clinico e riabilitativo, ponendoci anche l'obiettivo con questo congresso di depositare la prima pietra di una "organizzazione" europea che coinvolga tutte le "categorie" a contatto con la SR, dai ricercatori, ai medici, agli assistenti, alle istituzioni ed ai parenti/genitori, per uniformare ed unire le forze nel raggiungimento di risultati sempre più significativi.

Importante il messaggio che come mamma di una ragazza Rett voglio inviare a tutti i partecipanti: le nostre esperienze di genitori dovranno essere di aiuto ai ricercatori per individuare nuove strade di cura, noi dobbiamo essere lo stimolo costante e pressante per loro, "chiedendo" sempre maggiore impegno per trovare la strada della guarigione.

In questa sfida abbiamo avuto al nostro fianco, anche con un significativo sostegno economico, di cui siamo veramente grati, l'Assessorato alla Salute del Comune di Milano, qui rappresentato dall'Assessore Dott. Giampaolo



Landi di Chiavenna, al quale rinnoviamo a nome dei nostri associati un sentito ringraziamento che chiediamo di estendere a tutti i Suoi collaboratori.

Uniamo nei ringraziamenti il Comitato scientifico per la preziosa opera profusa nella predisposizione del programma ed il Comitato Organizzativo per il notevole impegno dimostrato.

Infine ringraziamo il Rettore dell'Università degli Studi di Milano Prof. Enrico Decleva che ci ha messo a disposizione questa splendida aula e tutti gli sponsor e sostenitori che sono stati a noi vicini.

Lucia Dovigo
Presidente AIR

A un anno dal successo del 60° Congresso Mondiale sulla Sindrome di Rett, tenutosi a Parigi nel 2008, l'AIR, il nostro membro attivo nell'ambito della RSE, ha deciso di organizzare il 1° Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett, che si svolgerà a Milano nel 2009. Questa meravigliosa sfida sottolinea la vitalità dell'organizzazione europea, che mira a costruire una base forte in Europa per la nostra comunità.

Conoscendo gli sforzi e la professionalità dell'AIR, il 1° Congresso Europeo sarà un sicuro successo, in linea con l'importante messaggio scaturito dal Congresso Mondiale di Parigi: "Collaborazione e Networking Internazionale".

Attualmente la RSE (Rett Syndrome Europe) ha 37 membri in rappresentanza di 35 paesi europei, 27 dei quali sono membri dell'UE. La RSE è entrata a far parte del PCWG (Patient and Consumer Working Group - Gruppo di Lavoro per i Pazienti e i Consumatori) dell'EMA (European Medicines Agency Agenzia Europea per i Medicinali). La domanda di ammissione fatta quest'anno all'EURORDIS rafforza la sua capacità di coinvolgimento nella causa delle malattie rare in Europa.

Per definizione, la Sindrome di Rett è una malattia rara. È necessario dare una nuova definizione alla Sindrome di Rett, in modo da integrarla nella grande mobilitazione europea della comunità delle malattie rare, con l'adozione di strategie a livello europeo e nazionale e di piani per le malattie rare in tutti i paesi membri dell'UE.

Dalla prima descrizione della malattia fatta dal Professor Rett, la storia del successo di partnership tra Sindrome di Rett e mondo della ricerca è impressionante: dalla scoperta del gene alla realizzazione di modelli sui topi, dalle reti di ricerca internazionali ai registri, alle biobanche, agli studi clinico-terapeutici, alle norme di buona pratica...

Siamo nel 2009, e abbiamo davanti a noi il prossimo decennio: "dalla ricerca al trattamento: nuove prospettive nella Sindrome di Rett", nel quadro della chiamata all'azione europea per le malattie rare. Il programma del congresso, così come è stato preparato dai membri del Comitato Scientifico, comprenderà tre temi principali: prospettive nella Sindrome di Rett, iniziative per le Malattie Rare a livello europeo e Networking, compreso il ruolo



Foto P. LIACI

Gérard Nguyen, presidente RSE

delle organizzazioni dei genitori. La nostra idea per il futuro è quella di promuovere una rete di ricerca su base europea sotto la supervisione dell'EABR (European Advisory Board for Rett Syndrome - Comitato Consultivo Europeo per la Sindrome di Rett) e buone pratiche a livello europeo per la gestione quotidiana del bambino e dell'adulto affetti da Sindrome di Rett, e di accogliere le nuove sfide poste dallo sviluppo di farmaci orfani, conferendo autorità alle famiglie e alle associazioni coinvolte.

Non dimenticheremo mai le splendide parole usate da Andreas Rett per descrivere le bambine affette da questa sindrome: "I loro occhi parlano, io sono sicuro che comprendono tutto..."

Queste parole saranno sempre la guida delle nostre azioni... e ci ricorderanno l'eredità lasciata dal Professor Rett, l'amicizia dei nostri membri, la devozione dei ricercatori, il coinvolgimento quotidiano degli operatori e il coraggio delle parti interessate.

Un caloroso ringraziamento al Comune di Milano, ai nostri sponsor e partner che "hanno reso possibile tutto questo".

Gérard Nguyen MD
Presidente RSE



Dalla ricerca al trattamento: nuove prospettive sulla Sindrome di Rett

La Professoressa Edvige Veneselli, coordinatrice del Comitato scientifico del Congresso, fa un dettagliato quadro generale di quanto si è discusso durante i tre giorni dell'appuntamento milanese.

Nella prestigiosa sede dell'Università degli Studi di Milano, splendido gioiello architettonico, sono state accolte circa 400 persone, tra genitori e pazienti, studiosi e partecipanti, in un clima di lavoro congiunto per un avanzamento delle conoscenze e delle risposte per un futuro migliore delle nostre bambine.

La Presidente Lucia Dovigo ha introdotto i lavori con un discorso di invito alla collaborazione tra ricercatori, esperti, istituzioni e genitori per individuare nuove strade di cura, con grande impegno di tutti, in una sfida aperta. Ha quindi auspicato che il Congresso possa porre la prima pietra di una organizzazione europea integrata per unire le forze nel raggiungimento di risultati sempre più significativi. Ha presentato un filmato che ha attestato le varie fasi della vita della figlia e delle loro dinamiche di genitori, con belle immagini sulla crescita della bambina, dai primi felici momenti, allo sviluppo insidioso dei disturbi sino al pieno manifestarsi dei problemi, e con una preziosa testimonianza delle emozioni di loro genitori, dalla presa di coscienza della malattia, al riequilibrio verso l'accettazione delle difficoltà, all'impegno per garantire alla figlia gli aiuti riconosciuti maggiormente efficaci nelle esperienze internazionali e per promuoverne l'ulteriore sviluppo attraverso la ricerca. Ciò ha creato un'immediata atmosfera di par-

tecipazione emotiva, molto forte e motivante tra tutti i partecipanti ai lavori, in un clima di condivisione di intenti nei differenti ruoli e secondo le proprie possibilità.

Il Presidente di Rett Syndrome Europe Gérard Nguyen ha espresso la rappresentanza dei 37 membri di 35 paesi europei, di cui 27 dell'UE, ed ha ricordato che RSE è entrata a far parte del Patient and Consumer Working Group dell'EMA, l'Agenzia Europea per i Medicinali, e che è stata ammessa a far parte dell'EURODIS, a rafforzamento del coinvolgimento nella causa delle Malattie Rare in Europa. Ha espresso le sue proposte per il futuro imperniate sulla promozione di una rete di ricerca su base europea sotto l'egida dell'European Advisory Board for Rett Syndrome, dello sviluppo di buone pratiche a livello europeo per la gestione quotidiana delle bambine e delle adulte affette e delle nuove sfide farmaco terapeutiche.

Entrambi hanno ringraziato vivamente il Comune di Milano e tutti coloro che hanno sostenuto e collaborato alla realizzazione dell'evento.

Le sessioni scientifiche hanno riunito i maggiori esperti internazionali impegnati nella ricerca e nell'assistenza alle nostre bambine "dagli occhi belli", in un susseguirsi di contributi di livello decisamente elevato. Nell'impos-



La Professoressa Veneselli

sibilità di riferire le loro importanti relazioni, come Comitato Scientifico auspico che esse possano venire pubblicate diffuse alle famiglie e alla comunità scientifica internazionale.

Ricordo unicamente che l'esordio è stata tenuto dal prof. Zappella con una magistrale overview storica della sindrome, ricca di ricordi personali, dall'amicizia con Andreas Rett ai più recenti eventi. Pineda (Barcellona) ha quindi delineato gli aspetti clinici della forma classica e delle varianti, documentandoli con videoregistrazioni attinte dalla sua notevole casistica.

Vari genetisti europei hanno poi effettuato un update sulle più nuove acquisizioni e sulle correlazioni genotipo-fenotipo, dal gene CDKL5 al gene FOXP1, ai maschi affetti. Ricercatori di base hanno riferito sui risultati dei loro esperimenti di laboratorio, in vitro e su animali. Da quanto esposto, si evince che l'evoluzione delle conoscenze è notevole e in grande fermento, con una ricchezza di apporti che ha difficilmente uguali in altre patologie.



Le sessioni dedicate alla clinica hanno messo a punto lo stato delle conoscenze diagnostiche, evolutive e terapeutiche dei disturbi ortopedici, dell'epilessia, dei problemi emozionali e comportamentali, delle difficoltà comunicative, dei disturbi gastrointestinali e nutrizionali. Dall'ascolto di queste relazioni emerge l'indicazione ad uno sforzo per diffondere in modo maggiore le buone pratiche gestionali che da esse derivano, affinché un numero sempre maggiore di bambine possano fruirne. È un lavoro che ci stimola a realizzare Linee Guida nazionali per una presa in carico a carattere avanzato e coordinato.

In campo farmacologico, i ricercatori sia clinici che di base hanno delineato nuove possibilità e interessanti prospettive future, come quelle portate da Tropea sulla parziale reversibilità dei sintomi Rett nel topo con l'IGF1 e che avranno a breve complemento in uno studio controllato anche nelle bambine. Le attese in questo settore sono elevate.

La sessione dedicata agli aspetti organizzativi e sociosanitari è stata altrettanto ricca e stimolante. Il Presidente europeo ha esplicitato la proposta di rete collaborativa europea di ricerca e clinica, accennata all'apertura. La vivacità dell'AIR ci induce a ritenere che

il contributo italiano sarà di primo piano, come attesta l'impegno nella costruzione del database clinico-genetico. La Responsabile delle Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, Dott.ssa Taruscio, ha reso conto l'azione europea per le Malattie rare, in cui ha diretto coinvolgimento, e il programma italiano da lei coordinato. Unitamente all'Assessore regionale alla Sanità, ci ha stimolato a collaborare ai programmi in atto ed in fieri, per una fruttifera azione congiunta. Altri interventi sul tema hanno fatto il punto su quanto in corso e sulle prospettive a breve termine.

Numerosi ricercatori italiani e stranieri hanno presentato i loro studi di base e clinici con comunicazioni e poster, tutti di ottimo livello scientifico. Avere un buon gruppo di ricercatori dedicati alla Sindrome di Rett ci fa indubbiamente molto piacere e ci induce a valutare come incrementare ancora ciò, ben consci della rilevanza della ricerca per incidere significativamente sulle acquisizioni su questa affezione.

Accanto al commento contenutistico sul Congresso, desidero effettuare alcune ulteriori annotazioni. In primis, desidero ringraziare di cuore tutto il nostro Comitato Scientifico per l'impegnativo lavoro di elaborazione del programma, su temi, relatori, comunicazioni, poster, spazi per proposte e dibattiti. Con la discreta, cortese e continuativa sollecitazione della Presidente AIR, abbiamo infatti svolto un'intensa attività con conference calls, lunghe telefonate, comunicazioni, proposte e votazioni per mail, in uno spirito di unione di intenti, solidarietà, rispetto delle differenti opinioni ed ottiche, che ci ha reso più amici di prima. Desideravamo tutti che l'AIR si esprimesse al pieno delle sue potenzialità, ben consci dei severi giudizi che ci attendevano

da parte dei prestigiosi colleghi stranieri. Ciò ci ha unito e stimolato ad una collaborazione che ha superato le fasi di stress e di incertezze, con grande e costruttiva coesione.

Desidero inoltre esprimere un vivo e sentito ringraziamento da parte del Comitato Scientifico al Consiglio Direttivo dell'AIR e al Comitato Organizzativo per quanto hanno realizzato. Ci hanno permesso di avere nel nostro paese i più qualificati esperti internazionali sulla Sindrome di Rett, di ascoltarli, confrontarci con loro su temi di base, su metodiche, su terapie, discutere condizioni complesse, stabilire rapporti collaborativi con noi e prospettive di stages per i nostri più giovani collaboratori e, non ultimo, intessere o rafforzare relazioni amichevoli. Desidero anche complimentarmi per l'accoglienza veramente "unica" riservata ai relatori, a tutti i partecipanti e a noi: si è infatti creato un clima che ha unito classe, professionalità e amicizia, durante tutto l'even-

to e con estensione ai momenti sociali. Mi piace ricordare che i relatori, che sottolineo provenivano da ogni parte del mondo, hanno potuto conoscere la città a bordo di tram d'epoca in una bella serata: abbiamo visto insieme i principali monumenti e quartieri, con una pausa al Castello sforzesco e al Duomo, abbiamo avuto un simpatico cocktail sul tram, mentre guide competenti ci illustravano la storia di Milano attraverso i suoi reperti artistici, con l'integrazione appassionata di un genitore, colto amante della sua città. Nella serata successiva la cena di gala al Circolo Ufficiali di Via Brera ha concluso il programma sociale in modo splendido, a consolidamento dei rapporti collaborativi tecnici, in un clima veramente amichevole. Molti di noi hanno raccolto numerose espressioni di congratulazioni per il livello scientifico del Congresso e per la sua ottima organizzazione, che desideriamo riportare a tutti i Soci AIR. Altrettante espressioni ci sono pervenute



Foto P. Liaci

in merito all'atmosfera creata, che ha visto uniti esperti e genitori con impegno, attenzione e sintonia di intenti e, anche grazie alla presenza delle nostre bambine, sentimenti di affettività.

Edvige Veneselli
Coordinatrice Comitato
Scientifico

Il Comitato Organizzativo e, al centro, l'Assessore alla Salute del Comune di Milano G. Landi di Chiavenna



Foto P. Liaci

VENERDÌ 5 GIUGNO 2009

I meccanismi genetico-molecolari alla base della SR

La prima giornata del Congresso è stata dedicata ai contributi della genetica alla diagnosi e agli studi sulle correlazioni tra genotipo e fenotipo ad oggi noti.

Sintesi a cura della dott.ssa Silvia Russo
Istituto Auxologico Italiano - Milano

La giornata del 5 giugno è stata interamente dedicata ai meccanismi genetico-molecolari che sono alla base della Sindrome di Rett e agli studi di modelli murini, importantissimi per comprendere il ruolo e l'interazione reciproca dei geni finora identificati come principali attori della sindrome e per la sperimentazione di approcci terapeutici.

La prima relazione del prof. **Michele Zappella**, ha fornito un inquadramento storico della sindrome dall'intuizione della sua esistenza, avvenuta negli anni 60, ad opera dell'arguto spirito di osservazione di Andreas Rett e confermata come una nuova sindrome da altri colleghi contemporanei, tra cui il professor Hagerman, che successivamente ha definito il primo consensus di criteri diagnostici per questa malattia. Il riconoscimento definitivo della Sindrome di Rett può essere stabilito nel 1983 con la pubblicazione dei primi 35 casi sugli *Annals of Neurology*; nel tempo è emersa la grande eterogeneità della presentazione clinica e risale al 1994 da parte di Hagerberg e Skjedal la definizione di caratteristiche e criteri che distinguono forme varianti e classiche. Una tappa miliare nella storia della Rett è stata la scoperta, nel 1999, che mutazioni nel gene MeCP2, codificante per la proteina MetilCpG binding 2 fossero responsabili dell'insorgenza della sindrome: questa scoperta ha permesso di dare una diagnosi a tantissime

bambine, di spiegare almeno in parte la variabilità fenotipica della malattia, di intraprendere l'ardua strada della comprensione del perché di tutte le specifiche manifestazioni cliniche. Questa proteina oggi sappiamo avere più di un ruolo, è principalmente un regolatore capace di attivare o reprimere l'espressione di molte proteine e per la manifestazione della Sindrome di Rett coinvolge aspetti diversi dello sviluppo fisico e psicomotorio.

La Dott.ssa **Pineda** ha illustrato le caratteristiche cliniche della sindrome, spiegando come la severità della sua presentazione possa essere valutata utilizzando scale che attribuiscono un punteggio ai vari sintomi clinici, ha descritto nel dettaglio le diverse forme non

classiche della malattia e le mutazioni che più frequentemente sono associate ai diversi tipi clinici, forme fruste, encefalopatie congenite, forme con insorgenza precoce delle crisi e forme ad insorgenza tardiva. Studi correlazione tra genotipo e fenotipo attribuiscono la prognosi migliore per l'epilessia alle mutazioni Arg294X, Arg255X e alle delezioni della porzione carbossi-terminale, mentre le pazienti con mutazione Thr158Met sono farmaco resistenti ai farmaci antiepilettici circa 4 volte di più della popolazione generale. Tra le forme atipiche sono state descritte mutazioni missenso, che sostituiscono un singolo aminoacido della proteina MeCP2, quali D151E, Pro127Leu, Pro302Ala,

Momenti del Congresso



I partecipanti durante una pausa nel Chiostro dell'Università Statale di Milano, sede del Congresso



Arg303Ala che non sono incluse tra gli hot-spots mutazionali. Quanto all'incidenza della patologia è pari a circa 1/15000 e si pensa che ogni giorno nel mondo nascano 11 bambine con Sindrome di Rett. Tra le forme non classiche, le pazienti che mostrano un'insorgenza delle convulsioni nel primo anno di vita sono circa il 10% e come ha illustrato la Dott.ssa **Haley Archer**, dell'Istituto di Genetica Medica di Cardiff, il primo gene per cui sono state descritte mutazioni in pazienti atipiche è il gene CDKL5 (ciclin-dependent kinase-like 5) che codifica per una serin-treonin chinasi e le cui mutazioni sono responsabili proprio di questo tipo di quadro clinico. Secondo i dati riportati dalla Harcher le mutazioni di CDKL5 sono causa dell'8% delle pazienti con encefalopatia precoce, del 17% delle pazienti con spasmi infantili e del 13% delle forme Rett-like. Si tratta di mutazioni che si localizzano lungo tutto il gene, con una maggior presenza di mutazioni puntiformi nel dominio catalitico; le mutazioni sono per lo più private, ossia non ve ne sono di ricorrenti. Sono state riportate recentemente anche ampie delezioni nella porzione amino-terminale del gene. La proteina è espressa, sia nel corpo sia nei dendriti nei neuroni e fosforila MeCp2, è stata dimostrata la loro compresenza di CDKL5 e di

MECP2 nei neuroni anche se non in tutti i tessuti del cervello; l'espressione di CDKL5 aumenta dopo la nascita e sembra esprimersi prima in quei neuroni che hanno raggiunto la piastra corticale. La Archer ha descritto anche gli aspetti clinici: le prime crisi insorgono generalmente prima dei 3 mesi, distinguendo 3 periodi, uno iniziale con un normale EEG interictale, un secondo stadio con spasmi infantili (60-70% delle pazienti), encefalopatia precoce e normali EEG interictali ed infine un terzo stadio con epilessia intrattabile e mioclonia. Lo sviluppo psicomotorio appare ritardato da subito con presenza di ipotonia, difficoltà ad alimentarsi, pianto continuo e difficoltà a fissare. Si può dire le bambine con mutazioni in CDKL5 si distinguono dalla forma classica, oltre che per la precoce insorgenza delle crisi per la mancanza di un periodo di vita normale e quindi di regressione, per la mai acquisita capacità di interazione sociale, per l'assenza di interazione sociale, mentre appaiono meno presenti o comunque meno gravi, problematiche come la scoliosi, l'iperventilazione e i disturbi del sistema autonomico. Ulteriori aggiornamenti circa la proteina CDKL5 nel pomeriggio da parte della Dott.ssa **Kalsheuer**, i cui esperimenti portano alla conclusione che CDKL5, localizzata all'esterno della mem-

brana, si concentri soprattutto nei punti di contatto fra le cellule e appartenga ad un network di proteine che ha il ruolo di creare e regolare i contatti tra le cellule. Dimostrano inoltre l'interazione di CDKL5 con molte proteine che appartengono a classi molecolari diverse, quali i costituenti del citoscheletro, molecole coinvolte nel traffico di vescicole e nel turnover di proteine (Fig. 1). Una ricerca sistematica ha evidenziato 18 possibili interattori di CDKL5, tra cui particolarmente interessante NGL1, una molecola di adesione cellulare neuronale che interagisce con la proteina Nectrina 1, per cui era stata descritta la sua interruzione in seguito ad un riarrangiamento in una paziente con un quadro clinico Rett. Sempre la Kalsheuer riferisce dell'identificazione del nuovo esone 16a di CDKL5 prevalentemente espresso nelle isoforme cerebrali, in cui nei pazienti testati per ora non è stata riportata nessuna mutazione.

La Dott.ssa **Mari**, Università di Siena, ha riportato i risultati degli screening di mutazioni del terzo gene coinvolto nella Sindrome di Rett, il gene FOXP1 che mappa nella regione cromosomica 14q12. In seguito all'identificazione mediante applicazione della metodica array-CGH, di una delezione di 3Mb nella regione 14q12 in una paziente con caratteristiche Rett-

like e lievi tratti dismorfici, è stata analizzato il contenuto genico della regione suggerendo FOXP1 come un candidato plausibile. FOXP1 infatti codifica per un fattore di trascrizione, la proteina "forkhead-box G1 protein", che si esprime nei neuroni corticali in differenziazione e maturi del cervello fetale e adulto e nei testicoli. Un primo studio mutazionale eseguito a Siena ha identificato due mutazioni in troncanti in una coorte di 53 bambine negative ad un precedente screening di MeCP2/CDKL5 e uno studio europeo (Fig. 2) eseguito su 107 pazienti europei tra cui 6 maschi, ha portato all'identificazione di altri 4 casi con mutazione cui si è aggiunta molto recentemente una paziente francese, tutti riconducibili ad un fenotipo di variante congenita. Infatti la raccolta di questi casi ha consentito di cominciare a definire il fenotipo clinico delle pazienti con mutazioni in FOXP1: periodo perinatale nella norma caratterizzato da una grave ipotonia, microcefalia prima dei 4 mesi, regressione entro i 6 mesi, assenza dell'uso delle mani e del linguaggio e stereotipie delle mani tipiche della Rett, grave ritardo cognitivo, ipoplasia del corpo calloso, movimenti costanti della lingua, sono presenti movimenti a scatti degli arti superiori, mentre l'epilessia non è molto presente. È stato fatto presente come un fenotipo molto simile, è stato riportato in letteratura in altre pazienti con delezioni della banda 14q12, come se esistesse un fenotipo associato alle delezioni di questa regione e sia quindi consigliabile testare con array-CGH i pazienti negativi allo screening di MeCP2/CDKL5 ed encefalopatia congenita.

L'argomento delle mutazioni di MeCP2 nei soggetti di sesso maschile è stato affrontato dalla Dott.ssa **Van Esche**, del Centro di Genetica Medica di Leuven in Belgio, che ha descritto la distinzione in tre diverse classi fenotipiche: a) maschi con mutazioni presenti nelle bambine con Rett classica mo-

strano un'encefalopatia congenita, hanno un ritardo mentale gravissimo e generalmente non sopravvivono oltre la prima infanzia, b) maschi con un quadro clinico Rett-like, generalmente con un genotipo Klinfelter o a mosaico, c) un gruppo eterogeneo di maschi con ritardo mentale da moderato a severo che presenta mutazioni, mai descritte nelle bambine come patogenetiche e generalmente ereditate dalle madri sane. Un'ulteriore classe di maschi con difetti genetici in MeCP2 è rappresentata da duplicazioni che coinvolgono il gene MeCP2, per un'incidenza pari all'1% se si considera un gruppo di soggetti maschi con ritardo mentale, ma sale fino al 2% in maschi con encefalopatia congenita. Le duplicazioni hanno un'estensione che varia da 100 a 900 Kb e includono almeno i geni MeCP2 e IRAK. Le caratteristiche cliniche comuni sono ipotonia infantile, spasticità progressiva, convulsioni, assenza di linguaggio e infezioni ricorrenti.

Nelle comunicazioni orali del pomeriggio sono stati presentati studi volti a meglio comprendere dove operano i geni coinvolti nella Sindrome di Rett, eventuali target e modificatori coinvolti nel modulare l'attività dei geni stessi. La Dott.ssa **Sara Ricceri**, Divisione di Neuroscienze dell'Ospedale San Raffaele, ha riportato studi sulla localizzazione di CDKL5 negli spicchi nucleari. Gli spicchi nucleari sono un sito di conservazione di fattori di splicing, chinasi, fosfatasi e proteine strutturali e sono regolati da meccanismi di fosforilazione e defosforilazione. Recenti esperimenti sembrano dimostrare che un'espressione maggiore del normale della proteina CDKL5 disaggrega gli spicchi nucleari, e che mutazioni ne influenzino la struttura. Si suggerisce che CDKL5 sia associato agli spicchi nucleari e sia necessario per la loro coalescenza, che regoli la loro struttura e che sia coinvolto nella attività di formazione dell'mRNA e splicing alter-

nativo. Ciò vuol dire che CDKL5 è importante per il corretto assemblamento del codice che porterà alla formazione di proteine corrette. La Dott.ssa **Kilstrup-Nielsen** ha mostrato dati interessanti sulla proteina HIPK2 (Homeodomain interacting protein kinase 2). Questa proteina è una serin treonin chinasi originariamente identificata come repressore di fattori di trascrizione degli omodomini, è espressa ubiquitariamente, ma principalmente nel sistema nervoso. Il topo KO presenta ritardo psicomotorio e si è dimostrata una perdita selettiva di neuroni dopaminergici. Perché HIPK2 è coinvolta nella Sindrome di Rett? Esperimenti di immunoprecipitazione hanno dimostrato che HIPK2 si associa in vivo a MeCP2 ed che è in grado di determinare la sua fosforilazione endogena in vitro a livello dello specifico aa Ser80 e che insieme contribuiscono a indurre l'apoptosi cellulare ossia la morte delle cellule. Possiamo considerare HIPK2 un modulatore dell'attività di MeCP2.

L'ultima parte della giornata è stata dedicata allo studio di modelli murini e gli approcci terapeutici che si stanno sperimentando. A questo proposito il Dott. **Roux** dell'università di Marsiglia, ha spiegato come i difetti di respirazione siano presenti nel topo dal primo mese di vita e aumentino intorno al secondo mese fino ad essere causa di morte. Questo ha permesso di studiarne le cause. Si osserva una diminuzione dei neuroni catecolaminergici in siti specifici del sistema nervoso centrale, medulla e locus ceruleo. Si pensa che la tirosinidrossilasi o un'altra molecola del pathway siano target di MeCP2. Cercando un trattamento farmacologico che alleviasse i problemi respiratori, si è osservato che la desapramina stabilizza la respirazione e allunga i tempi di vita. Dopo avere sperimentato sul modello murino il trattamento, ora è in corso in Francia una sperimentazione su

36 bambine Rett di età compresa tra i 4 e 18 anni. Il goal sarà quello di identificare nuove molecole da provare sulle bambine per migliorare il maggior numero possibile di sintomi.

Successivamente il Dott. **Eubanks**, università di Toronto, ha illustrato i suoi studi sui recettori NMDA (N-metil-d- aspartato) critici per la maturazione delle sinapsi e la formazione della plasticità sinaptica. Partendo dal presupposto che la maturazione delle sinapsi è alterata nella Sindrome di Rett hanno voluto osservare il livello di espressione dei recettori NMDA o la loro localizzazione fosse alterato nel cervello dei topi *meCP2^{vl}* dimostrando che effettivamente si ha una diminuzione del numero di recettori, ma la localizzazione non viene alterata dimostrando che la sinaptogenesi è alterata ma in modo sottile. Sempre Eubanks ha fornito successivamente una cartellata descrittiva dei principali modelli murini e della loro importanza nella comprensione dei meccanismi di base della sindrome e per lo sviluppo di approcci terapeutici. Ha ricordato il modello di Adrian Bird in grado di revertire la malattia, sarebbe importante avere modelli murini specificamente corrispondenti alle diverse mutazioni, perché come l'espressione della malattia varia secondo il genotipo, così ci si può aspettare anche la risposta ad un eventuale trattamento terapeutico.

Il Dott. J. Eubanks - Canada



Ha soffermato quindi la sua attenzione su quelle molecole in grado di correggere le mutazioni di stop, superando l'errore e continuando la traduzione della proteina; il successo di questo meccanismo è condizionato anche dal tipo di sequenza che circonda la mutazione. Tra queste molecole è stata sperimentata la gentamicina e la molecola PTC124. Restano importanti problemi da risolvere:

- 1) la tossicità del farmaco, per cui potrebbero essere necessarie dosi troppo elevate per riuscire ad ottenere un effetto soddisfacente;
- 2) la funzionalità della proteina corretta potrebbe essere limitata o troppo ridotta la loro quantità. A questo scopo è necessario sviluppare nuovi modelli murini e diversi laboratori nel mondo sono impegnati a questo scopo. ■

Fig 1. Rapporti tra i geni coinvolti nella Sindrome di Rett e ed interattori di CDKL5

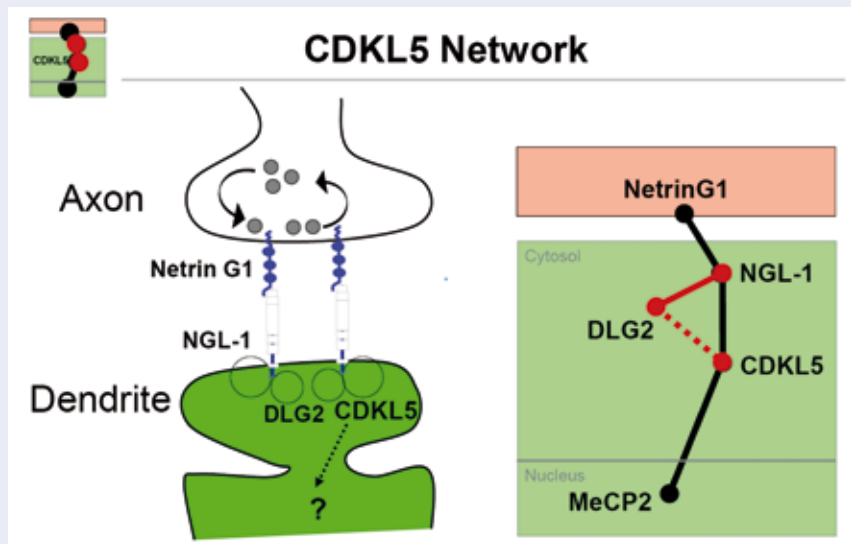
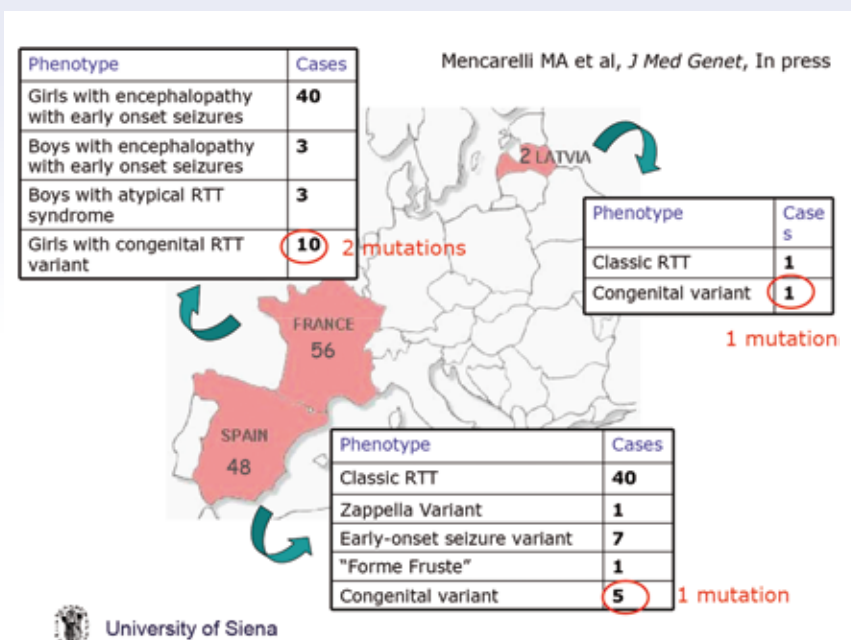


Fig 2. Studio europeo sulle pazienti con mutazioni nel gene FOXG1





SABATO 6 GIUGNO 2009

Aspetti clinici della SR

Nella seconda giornata del Congresso si è parlato di come migliorare la presa in carico delle nostre “bambine dagli occhi belli”: sulla base della loro esperienza e delle loro ricerche a ricaduta assistenziale, alcuni professionisti ci comunicano lo stato dell’arte sull’epilessia, sui trattamenti farmacologici, sulla presa in carico dei disturbi del comportamento, sull’apporto attuale della comunicazione aumentativa, sulla gestione dei disturbi nutrizionali, dell’osteoporosi e delle scoliosi.

Sintesi a cura della Dott.ssa Francesca Labriola
Centro Epilessia Ospedale San Paolo - Milano

La giornata di sabato 6 giugno, del 1° Congresso Europeo per la Sindrome di Rett, è stata dedicata a numerosi interventi relativi a diversi aspetti clinici della sindrome: l’epilessia, la scoliosi, l’osteoporosi, i disturbi dell’alimentazione, i disturbi autonomici. Abbiamo assistito anche a presentazioni relative alla descrizione di aspetti psicologici, comportamentali e cognitivi con alcune proposte di trattamento.

Il primo intervento della mattina intitolato “L’uso dell’epidemiologia per ricostruire il puzzle della Sindrome di Rett” è stato presentato dalla Dott.ssa **Leonard**, proveniente dal “Telethon Centre for

Child Health Research” in Australia; la Dottoressa ha sottolineato l’importanza dei dati epidemiologici raccolti in due diversi database per la Sindrome di Rett: l’Australian Rett Syndrome Database (o AussieRett) e l’InterRett. Il primo raccoglie in modo prospettico dati di pazienti australiane, l’InterRett, invece, è un database internazionale, creato nel 2002, in cui i dati sono raccolti da familiari o clinici; la raccolta dei dati avviene via web e mediante questionari, tradotti in francese, spagnolo, tedesco, italiano, mandarino. Questa presentazione sottolinea il ruolo complementare dei due database nella ricerca, in particolare per la

descrizione della variabilità fenotipica nella Sindrome di Rett e per la correlazione genotipo-fenotipo nella stessa.

La Dott.ssa H. Leonard - Australia



L'EPILESSIA NELLA SINDROME DI RETT

La Dott.ssa **Bahi-Buisson**, del "Necker Enfants Malades Hospital" di Parigi, ha illustrato "Crisi epilettiche e non epilettiche nella Sindrome di Rett".



La Dott.ssa N. Bahi-Buisson - Francia

Questo intervento, in accordo con i dati della letteratura scientifica, evidenzia che l'epilessia è un sintomo molto frequente e spesso difficile da trattare. L'epilessia varia dal 30% all'80% dei casi, l'età media all'esordio è di circa 4 anni (range tra 0.2 e 27.6 anni) e la frequenza delle crisi sembra età dipendente, con un picco nel gruppo tra i 7 e i 12 anni. La semeiologia delle crisi è varia, le più frequenti sono crisi parziali, miocloniche, generalizzate tonico-cloniche; sono descritti inoltre casi di spasmi infantili. Nel 15-20% dei casi le crisi sono farmacoresistenti.

I farmaci più utilizzati sono la carbamazepina, il valproato e la lamotrigina; si spiega che non esiste un consenso tra gli specialisti, dal punto di vista del trattamento farmacologico, e questo, in parte, è dovuto alla variabilità del fenotipo epilettico nella Sindrome di Rett.

Con il supporto di alcuni video la Dott.ssa Buisson ha sottolineato che, nella Sindrome di Rett, non tutte le manifestazioni parossisti-

che (manifestazioni con un inizio e una fine improvvisa) hanno un'origine epilettica. Ha mostrato, per esempio, video in cui le bambine presentano episodi con caratteristiche motorie (come cadute, tremori, versione del capo, "scatti" di alcuni segmenti corporei) ed episodi senza caratteristiche motorie (come arresto dell'attività in corso, apnee, dilatazione delle pupille, iperventilazioni, scoppi di riso) che non presentano un correlato critico all'EEG, perché non sono di natura epilettica.

In conclusione afferma che per chiarire la natura delle manifestazioni parossistiche presentate dalle pazienti affette da Sindrome di Rett, e poterne definire il corretto trattamento, risulta indispensabile un monitoraggio Video-EEG prolungato, in cui si registra il comportamento della paziente e contemporaneamente la traccia EEGgrafica.

Alcune presentazioni orali del pomeriggio hanno confermato i dati di questa presentazione con casi stiche personali.

La Dott.ssa **Pintaudi**, del Centro Epilessia Gaslini, di Genova, ha presentato il suo lavoro con lo scopo di caratterizzare il profilo epilettologico e farmacologico in pazienti affette da Sindrome di Rett.

Il campione presentato è costituito da 128 pazienti, con età compresa tra i 4 e i 37 anni, l'85% con mutazione MeCP2, il 5% con mutazione CDKL5 e il 10% senza mutazione. La possibilità di descrivere un campione così numeroso deriva dalla collaborazione di più centri in Italia (Gaslini di Genova, San Paolo e Fatebenefratelli di Milano, Le Scotte di Siena e Spedali Civili di Brescia), i dati sono stati raccolti con l'utilizzo di un questionario.

All'interno del campione l'87% risulta affetto da epilessia, nel 47% dei casi con crisi farmacoresisten-

ti, con età di esordio compresa, nella maggior parte dei casi, tra i 2 e i 5 anni.

Le crisi all'esordio possono essere sia generalizzate che parziali, ma le più frequenti sono le crisi tonico-cloniche generalizzate. I farmaci più utilizzati, in accordo con quanto detto nella presentazione precedente sono: il valproato, la carbamazepina e lamotrigina; l'associazione più efficace sembra quella tra acido valproico e lamotrigina. I farmaci di vecchia generazione sono ancora utilizzati, anche se sembrano meno efficaci rispetto a quelli di nuova generazione, sebbene vengono impiegati nei casi più severi (farmacoresistenti).

Dal punto di vista genetico, ci sono mutazioni MeCP2 più frequentemente associate ad epilessia, mentre non vi sono differenze per quanto riguarda la farmacoresistenza. Le mutazioni CDKL5 hanno un esordio precoce delle crisi e nella maggior parte dei casi sviluppano un'epilessia farmacoresistente.

La Dott.ssa **Santucci**, del Dipartimento di Scienze Neurologiche di Bologna illustra le caratteristiche epilettologiche di 16 pazienti, di cui 12 affette da epilessia, sottoposte a monitoraggio Video-EEG poligrafia; la presentazione sottolinea alcuni aspetti, tra cui, l'elevata prevalenza dell'epilessia nella sindrome, con notevole impatto sulla gestione familiare, la possibilità di diversa evoluzione/manifestazioni in presenza della stessa mutazione. Inoltre si pone l'attenzione sulla difficoltà nel distinguere episodi epilettici e non epilettici, anche durante una registrazione Video-EEG poligrafia, a tal proposito mostra il caso di un'apnea in sonno correlata ad una scarica epilettica fronto-temporale, che facilmente passa inosservata; infine nota che non sempre l'epilessia tende a migliorare nell'ultimo stadio della

Alcuni partecipanti al Congresso in visita a Milano



patologia, come talora è riportato in letteratura, infatti nella sua casistica ci sono due pazienti in cui l'epilessia è esordita e l'EEG è peggiorato nel periodo del passaggio allo stadio IV.

PROBLEMATICHE OSTEO-MUSCOLARI NELLA SINDROME DI RETT

La Dott.ssa **Larsson**, del "Department of Clinical and Experimental Medicine" in Svezia ha presentato "Valutazione funzionale e trattamento nell'intervento chirurgico della scoliosi" presentando una casistica di 23 ragazze affette da S. di Rett con scoliosi neuromuscolare, candidate ad un intervento chirurgico ortopedico.

Su 23 pazienti, 19 pazienti hanno completato il follow-up (il follow-up medio è stato di 74 mesi e il range è di 49-99 mesi).

Prima dell'intervento e al follow-up è prevista la valutazione dell'angolo di scoliosi, dell'equilibrio in posizione seduta, dei supporti usati per la posizione seduta su sedia a rotelle, della distribuzione del peso, del tempo necessario per riposarsi. Viene sottolineata l'importanza che i parametri valutati siano sempre gli stessi. Al

follow-up sono stati somministrati questionari ai familiari anche con due domande aperte relative agli effetti positivi e negativi dell'intervento.

Viene sottolineata l'importanza di fornire notizie precise e istruzioni ai familiari, prima dell'intervento e dopo l'intervento. La mobilizzazione della paziente avviene il giorno successivo all'intervento.

I risultati di questo studio mostrano l'efficacia del trattamento chirurgico della scoliosi, con un miglioramento di tutti i parametri valutati al follow-up, elencati precedentemente; migliorano inoltre la qualità delle attività quotidiane e l'aspetto estetico delle pazienti.

Tra le comunicazioni orali il Dott. **N. Portinaro**, dell'"Istituto Clinico Humanitas" di Rozzano (Milano), presenta "Chirurgia funzionale nella Sindrome di Rett"

La Sindrome di Rett è caratterizzata da 4 stadi. Lo stadio 1, "early", va dai 3-5 mesi a 4 anni, in questa fase le bimbe sono ipotoniche e la chirurgia non è indicata. Lo stadio 2 va da 1 anno a 4 anni, è caratterizzato da regressione neuromotoria, aprassia, disprassia, in questa fase solo talora è consigliato l'intervento.

Lo stadio 3, "plateau" o periodo-pseudostazionario, va dai 6 ai 10 anni circa, è caratterizzato da aprassia, spasticità, retrazioni muscolo-tendinee e scoliosi. Questo è il periodo corretto per intervenire chirurgicamente. Lo stadio 4 >10 anni, "stadio del deterioramento motorio tardivo", è caratterizzato da riduzione della motilità spontanea e deformità ossee, a questo punto può essere necessaria la chirurgia ricostruttiva con scarsi risultati funzionali.

L'approccio adottato all'Istituto Clinico Humanitas viene definito "Early Multilevel-Minimally Approach" (EMMA), un approccio precoce minimamente invasivo con l'obiettivo di prevenire o ritardare l'instaurarsi di deformità strutturali che caratterizzano lo stadio della regressione.

EMMA 1: tossina botulinica

EMMA 2: aponeurotomie a più livelli (esempio: gastrocnemio)

EMMA 3 (raro): correzione di deformità ossee e di tessuti molli.

La Dott.ssa **Rodocanachi**, dell'"Istituto Don Calabria" di Milano presenta "Controllo motorio e problemi muscoloscheletrici in 28 ragazze affette da S. di Rett".

La Sindrome di Rett è caratterizzata da un grave disturbo dell'organizzazione posturo-motoria (il disturbo del controllo del movimento è influenzato dalla disfunzione dei neuroni aminergici a livello del tronco encefalico, che regolano il tono posturale).

Nella sindrome vi è una riduzione dei meccanismi antigravitari e locomotori: assenza del cammino a carponi, deambulazione senza sincinesie pendolari, con rotazione del bacino per l'avvio del passo, ipotonia nella prima infanzia.

I problemi muscoloscheletrici tendono a peggiorare con l'età, riducendo le competenze motorie e l'autonomia delle pazienti.

Viene discussa una casistica di 28 ragazze sottoposte a valutazione clinica neurofunzionale, presso il centro di riabilitazione Don Calabria. Le anomalie muscoloscheletriche e la scoliosi possono coesistere con il mantenimento del cammino dopo l'adolescenza, eccetto in caso di grave ipotonia. Durante la valutazione è emerso che l'impostazione di progetti riabilitativi varia molto da caso a caso, e spesso non sono adeguati alle caratteristiche cliniche delle pazienti; c'è una scarsa soddisfazione da parte delle famiglie con percezione di mancanza di presa in carico riabilitativa degli aspetti motori, frequentemente è inadeguata la prescrizione degli ausili. Inoltre con l'adolescenza c'è una tendenza ad abbandonare la riabilitazione.

La Dottoressa sottolinea l'importanza di sostenere la deambulazione, con progetti riabilitativi adeguati.

La Dott.ssa **Budden**, dell'"Oregon Health and Science University" di Portland (USA), ha presentato "Osteoporosi nella Sindrome di Rett".

La Sindrome di Rett, come noto, è caratterizzata da significativi disturbi neuromotori, stereotipie, deterioramento del linguaggio, disturbi autonomici e difetto nella crescita somatica. La mutazione MeCP2 ha sicuramente un effetto a livello cerebrale, ma l'effetto sull'apparato scheletrico non è noto.

L'osteoporosi è assai frequente nella Sindrome di Rett, a tal punto da poter essere inclusa tra i criteri diagnostici; le bambine con Sindrome di Rett hanno una ridotta mineralizzazione ossea, rispetto a bambini affetti da Paralisi Cerebrale Infantile, di pari peso ed età.

Nella S. di Rett, inoltre, nonostan-



te un'adeguata nutrizione, c'è un'evidenza radiologica di osteopenia precoce, il volume osseo è ridotto ed è ridotta anche l'età ossea (valutata con RX della mano).

Non pare vi sia una correlazione tra osteoporosi e capacità di deambulazione o uso di farmaci antiepilettici.

Alcune ipotesi eziologiche della osteoporosi nella Sindrome di Rett:

- la mutazione MeCP2 può influire direttamente sulla crescita ossea.
- ridotto tono vagale
- anomala regolazione dei ritmi circadiani e di secrezione ormonale
- i recettori serotoninergici sugli osteoblasti potrebbero essere immaturi.
- MeCP2 mutato probabilmente influisce sui recettori della serotonina.

Poiché l'osteoporosi aumenta il rischio di fratture è indispensabile una corretta diagnosi e un atteggiamento di prevenzione, mantenendo dei buoni livelli nutrizionali, il peso corretto e favorendo l'attività fisica spontanea e durante i trattamenti riabilitativi; in alcuni casi può essere utile supplementare le pazienti con Ca, Vitamina D, K, B6, B12, acido folico, Mg.

È inoltre importante un'accurata valutazione della mineralizzazione ossea prima di un intervento ortopedico e la valutazione dei rischi/benefici rispetto all'opportunità di interventi chirurgici ortopedici per scoliosi o deformità, problematiche che possono limitare l'attività fisica delle pazienti.

NUTRIZIONE NELLA SINDROME DI RETT

C. Senez della "French National Association" ha presentato "Prevalenza di un disturbo della nutrizione associato all'"Hyper gag" (sindrome sensoriale non orale) in 221 ragazze con Sindrome di Rett: uno studio prospettico a livello nazionale all'interno della French National Association".

Una scorretta nutrizione/alimentazione è spesso una complicanza che si verifica nel decorso clinico della Sindrome di Rett; vi sono ancora pochi dati relativi alla disfunzione oro-faringea come quella di un anomalo riflesso, chiamato "hyper gag", che si verifica in risposta allo stimolo cibo (la paziente in risposta ad uno stimolo presenta conati di vomito con bocca spalancata).

Fattori che di solito ostacolano l'alimentazione sono: tosse/aspi-

razione di liquidi (non frequente), difficoltà a masticare, rigurgiti.

Le pazienti con Sindrome di Rett spesso non avvertono la sensazione della sete, anche quando sono disidratate; i liquidi rimangono a lungo in bocca poi defluiscono lentamente in faringe e possono penetrare in laringe dando la tosse; è opportuno che sia corretta la posizione in cui vengono nutrite: piedi e gomiti devono fare da perno in posizione seduta, oppure si può scegliere la posizione antigravitaria.

La causa più frequente di malnutrizione è il rifiuto ad alimentarsi: per dolore, ad esempio provocato da un'esofagite da reflusso, perché non avvertono la sensazione di appetito, per l'hyper gag.

Lo scopo dello studio è quello di determinare la prevalenza dei disturbi dell'alimentazione, in particolare dell'"hyper gag" e definire eventuali fattori associati, mediante la somministrazione di questionari sottoposti ai familiari.

Sono stati somministrati 221 questionari, per pazienti con età media di 15.67 anni (+ o - 9.4).

L'hyper gag è riportato nel 53.8% dei casi, il reflusso gastro-esofageo (RGE) in trattamento farmacologico è presente nel 21.7% dei casi e il RGE non trattato nel 27.15% dei casi.

L'hyper gag non sembra una condizione età correlata; può essere associato al cambio di gusto di un cibo, al lavaggio dei denti con lo spazzolino, a cibi freddi. È quindi importante stabilire le condizioni associate per poterle modificare o mettere in atto strategie di desensibilizzazione per evitare questo riflesso che ostacola l'alimentazione. Con un video molto chiaro la Sennez mostra che ripetute brevi "esposizioni" al massaggio della cavità orale con spazzolino determinano una riduzione di questo abnorme riflesso, favorendo l'assunzione del cibo.



Sempre nell'ambito della nutrizione, **Benigni**, dietista in collaborazione con l'Associazione Francese Sindrome di Rett, presenta "Individuare fattori di rischio di malnutrizione nella Sindrome di Rett".

La malnutrizione viene definita come:

- z score peso/altezza < - 2 (ragazze)
- BMI < 18.5 Kg/m² (adulte).

Per valutare il fabbisogno nutrizionale nella SR, occorre tener presente delle energie spese con: movimenti del corpo, stereotipie, spasticità, iperventilazione.

In una popolazione costituita da 144 ragazze affette da S. di Rett (fino a 18 anni) e 78 adulte (da 18

a 48) la prevalenza della malnutrizione è del 29%, con valori più alti in età adulta 44.6% rispetto all'età infantile 21%. I fattori di rischio per la malnutrizione sono:

- scarso appetito
- incapacità di nutrirsi autonomamente (perché le pazienti Rett perdono l'uso finalizzato delle mani, presentano stereotipie, deformità osteo-muscolari)
- tosse dopo il pasto o durante
- alterazioni dell'alvo (stitichezza o diarrea).

Sorprendentemente i genitori nel 97% non considerano la figlia "malnutrita", pertanto è necessario un progetto di sensibilizzazione dei "care giver".

DISTURBI AUTONOMICI

Il Dott. **C. Pini**, del "Centro per la Sindrome di Rett" in Versilia, Italia ha presentato "Variante Hanefeld e CDKL5: descrizione clinica e degli aspetti autonomici in 7 casi".

La variante Hanefeld della Sindrome di Rett è caratterizzata da esordio precoce delle crisi, ed è associata a una mutazione X-linked del gene CDKL5.

In letteratura sono descritte circa 50 pazienti con questa variante, ma le caratteristiche cardio-respiratorie sono poco note; lo scopo di questo intervento è proprio quello di descrivere le caratteristiche cliniche e cardio-respiratorie di 7 pazienti con questa variante. Le funzioni autonome sono state valutate con il Neuroscopio.

Di 7 pazienti, 5 hanno la mutazione CDKL5 e 2 non hanno mutazione; l'età media è di 11 anni (range tra 2 e 26), tutte hanno avuto un esordio precoce delle crisi, nei primi due mesi di vita, e assumono una politerapia; in 4 casi le crisi sono farmaco-resistenti.

Dal punto di vista del profilo cardio-respiratorio si è evidenziato che le pazienti Hanefeld senza mutazione hanno un fenotipo "feeble breather" (respiro debole e superficiale) mentre quelle con mutazione CDKL5 un fenotipo "forceful breather" (respiro forzato).

M. Rodhin, del "Department of Woman and Child Health" in Svezia ha sottolineato l'importanza di studiare le funzioni autonome delle pazienti Rett con un monitoraggio prolungato.

Fino ad ora, le funzioni autonome, principalmente quella cardiaca e respiratoria, sono state studiate con monitoraggi brevi (minuti - massimo un'ora). 15 pazienti sono stati monitorati per una settimana in ambito domestico; i parametri valutati comprendono

la frequenza cardiaca, la profondità e frequenza degli atti respiratori, ossimetria.

Tutti i soggetti, come già noto, hanno evidenziato alterazioni respiratorie e cardiache (bradicardia/tachicardia), sia in veglia che in sonno; il dato più interessante riguarda l'importante instabilità nella regolazione autonoma, con valori che variano tra un giorno e l'altro o all'interno della stessa giornata. Altri studi con monitoraggi prolungati sono necessari per descrivere meglio il profilo autonomico nella Sindrome di Rett.

LA RICERCA

Il Dott. **Villard**, dell'"Université de la Méditerranée" di Marsiglia, con la sua presentazione, ha sottolineato l'importanza dell'"intervento farmacologico nella Sindrome di Rett".

Recenti esperimenti su modelli animali (topi mutati) hanno evidenziato che la riattivazione del gene MeCP2 determina la reversione dei sintomi tipici della Sindrome di Rett ma, a tal proposito, non sono stati pubblicati ancora dati sul follow-up.

Il mondo scientifico è consapevole che la strada verso la terapia genica sostitutiva sia ancora lunga, pertanto risulta indispen-



Il Dott. L. Villard - Francia

sabile impegnare le risorse (anche economiche) per individuare trattamenti farmacologici utili ad alleviare alcuni sintomi presenti nella Sindrome di Rett. Una parte considerevole della ricerca, al momento, si è concentrata sui disturbi respiratori.

Viene illustrato il progetto francese "RettCure", supportato economicamente dalla French Research Agency, nel periodo compreso tra il 2009 e il 2011, con cui prevedono di testare in vivo numerose molecole su topi affetti; per valutarne l'efficacia i topi verranno valutati a livello autonomico, motorio e cognitivo; le molecole più efficaci



Il Dott. F. Laccone - Austria

verranno poi testate a livello cellulare e molecolare.

Il Dott. **Laccone**, ricercatore proveniente dalla "Medical University" di Vienna ha presentato "Prospettive per la terapia sostitutiva nella Sindrome di Rett".

Partendo dal presupposto che la Sindrome di Rett è causata dalla perdita della funzione della proteina MeCP2, in laboratorio hanno generato due isoforme di proteine ricombinanti MeCP2 che hanno utilizzato in esperimenti su modelli animali. Entrambe le isoforme delle proteine sono in grado di revertire l'iperacetilazione di H3 e H4K16,

marker di disfunzione di MeCP2. Inoltre le due proteine iniettate per via intraperitoneale nel topo sono in grado di superare la barriera emato-encefalica e di legarsi al nucleo dei neuroni, aumentando l'aspettativa di vita dei topi. Il Dott. Laccone conclude dicendo che quanto esposto "potrebbe" aprire una nuova frontiera per la cura nella Sindrome di Rett.

La Dott.ssa **Tropea**, del "Massachusetts Institute of Technology", Cambridge (USA) ha presentato un lavoro originale intitolato "Reversibilità dei sintomi in un modello animale di Sindrome di Rett".

Questo intervento parte dalla spiegazione che la Sindrome di Rett è causata dalla mutazione del gene che codifica per una proteina che si chiama methyl CpG-binding protein 2 (MeCP2) e dall'ipotesi che il deficit di tale proteina determina un deficit di maturazione di sinapsi e circuiti nella corteccia cerebrale di un topo "affetto" (MeCP2 null). Questa ipotesi è confermata, ad esempio, dal fatto che in questi topi vi sia una riduzione in ampiezza del potenziale si-

naptico di neuroni corticali motori. Altri studi hanno dimostrato che l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor) ha un ruolo importante nella stabilizzazione e maturazione delle sinapsi corticali.

Semplificando, i ricercatori hanno ipotizzato che un "upregulation" (aumento) dell'IGF-1 possa determinare la reversibilità dei sintomi di un topo affetto. Il trattamento sistemico di un giovane topo affetto, con un frammento attivo di IGF-1, ha determinato modificazioni a livello del sistema nervoso centrale (per esempio l'aumento di ampiezza del potenziale sinaptico) avvicinandosi alle caratteristiche di un topo non mutato. Inoltre con questo trattamento è aumentata l'aspettativa di vita del topo mutato e si è assistito ad un miglioramento della frequenza cardiaca, respiratoria e della locomozione. Questi risultati suggeriscono che il trattamento con IGF-1 potrebbe essere efficace nella Sindrome di Rett e in altre patologie del sistema nervoso centrale caratterizzate da ritardo nella maturazione sinaptica.

ASPETTI EMOTIVI E COGNITIVO-COMPORTAMENTALI

La Dott.ssa **S. Budden**, dell'"Oregon Health and Science University" di Portland (USA) ha presentato "Emozione e comportamento nella Sindrome di Rett".

Nella prima parte della presentazione evidenzia che alla base dei comportamenti e delle emozioni vi sono componenti anatomiche, neurofisiologiche e biochimiche.

MeCP2 influisce sull'imaturità del tronco encefalico e determina una ridotta funzione e crescita cerebrale, ad esempio la Sindrome di Rett si associa a ridotta crescita cerebrale e ridotta perfusione e consumo di ossigeno (evidenziato con PET). Dal punto di vista neurofisiologico vi sono pattern EEG patologici, disfunzioni del sonno, disfunzioni autonome correlate ad un ridotto tono vagale. Per quanto riguarda la biochimica vi è un aumento del glutammato, delle beta endorfine, una riduzione di amine biogene e acetilcolina.

La Dott.ssa Budden ripercorre poi le diverse fasi dello sviluppo del-



AVVISO

Per dovere di informazione comunichiamo a tutti gli associati che la sperimentazione col **farmaco IGF1** negli Stati Uniti è aperta a chi desidera parteciparvi.

E' necessario comunque garantire la presenza presso la struttura di Boston una volta al mese per un anno. Per ulteriori informazioni contattare l'associazione al numero telefonico **3398336978** oppure scrivendo una e-mail all'indirizzo: **direttivo@airett.it**

Nell'immagine, l'articolo sulla sperimentazione del farmaco pubblicato sul n. 52 di Vivirett

le pazienti affette da Sindrome di Rett individuando i principali comportamenti età correlati.

Nelle prime fasi dello sviluppo (0-1 anno) le bambine con Sindrome di Rett vengono descritte come tranquille, passive, con pianto e suzione ipovalidi, in età prescolare (1-4 anni) si assiste ad una fase di regressione con perdita di alcune competenze fondamentali, quali il linguaggio e l'utilizzo delle mani, e all'esordio di stereotipie. Frequentemente compare irrequietezza, irritabilità e agitazione, le bambine spesso urlano, tirano i capelli, mordono o picchiano; si associa iperattività, il cammino è caratterizzato da passi rapidi e irregolari e/o deambulazione sulle punte.

In età scolare (5-10 anni) diventano evidenti anche i disturbi del sonno, con brevi scoppi di riso, urla o disturbi del respiro, è evidente il deficit attentivo e l'iperattività.

In età preadolescenziale (>10 anni) si lamentano a voce alta e

urlano come se fossero infastidite da qualcosa, talora in modo ciclico. Le adolescenti possono presentare sintomi depressivi, come labilità emotiva, sonnolenza, perdita di appetito, calo ponderale, riduzione degli interessi e improvviso pianto, aggressività.

La Dott.ssa Budden sottolinea l'importanza di una corretta diagnosi dei sintomi psichiatrici (se si tratta di sintomi depressivi, ansiosi, psicotici) e di un'accurata diagnosi differenziale, questo comporta valutare se i sintomi psichiatrici o comportamentali presentati da una paziente possano dipendere da situazioni mediche concomitanti: reflusso gastro esofageo, dolori mestruali, dolori osteo-muscolari (spasmi distonici, fratture), costipazione, disturbi del sonno come apnee, ipotiroidismo. È necessario inoltre escludere l'influenza di fattori ambientali: impossibilità di esprimersi, cambiamenti di scuola, care-giver, ridotti contatti sociali, abusi.

Il trattamento consiste nel trattare la causa medica associata o modificare i fattori ambientali, qualora si tratti di un sintomo puramente psichiatrico si possono usare trattamenti farmacologici: stabilizzanti del tono dell'umore (carbamazepina, acido valproico), antidepressivi e ansiolitici.

La Dott.ssa **R. A. Fabio**, dell'Università Cattolica di Milano, ha presentato "Potenziamento cognitivo e comunicazione: una proposta multimediale".

In letteratura non esistono dati relativi all'utilizzo di strumenti multimediali computerizzati nella Sindrome di Rett, anche se si ritiene che questi possano avere un ruolo importante nell'apprendimento delle bambine affette, aumentando l'attenzione e la motivazione delle stesse.

La Dott.ssa Fabio riporta la sua esperienza con 12 pazienti affette da Sindrome di Rett, tra i 10 e 20

Il Comitato Scientifico del Congresso alla serata di gala presso il Circolo Ufficiali



Foto P. LIACI

anni, coinvolte in un intervento psicoeducazionale basato sul potenziamento cognitivo mediante strumenti multimediali. I risultati preliminari indicano che, nell'ambito dell'apprendimento, l'approccio multimediale permette di ottenere performance migliori (un comando dato con uno strumento computerizzato che abbina suoni e immagini è più efficace di un comando dato in modo tradizionale) ed è utile quando siano presenti deficit attentivi.

ALTRI ASPETTI

Il Dott. **Smeets** del "Department of Clinical Genetics" dell'Università di Maastricht, Olanda, ha presentato "Dall'adolescenza all'età adulta: nuove frontiere"

Nella Sindrome di Rett, a partire dall'adolescenza, si assiste ad un deterioramento delle performance motorie mentre le competenze comunicative/relazionali rimangono discretamente preservate (B.Hagberg).

Il contributo dei familiari nella gestione a lungo termine risulta essenziale.

I "sintomi" principali nella Sindrome di Rett sono:

- sintomi corticali: ritardo mentale, epilessia
- sintomi extrapiramidali - distonie: atassia, aprassia, stereotipie ma anche deformità ortopediche secondarie e contratture
- segni del tronco encefalico: a) agitazione, sonnolenza diurna, risvegli notturni; b) irregolarità del ritmo respiratorio e problematiche relative agli "arousal"; c) sintomi disautonomici: estremità fredde e cianotiche, deficit della nocicezione, squilibrio simpatico-vagale.

L'**epilessia** è, tra gli aspetti medici, uno dei più preponderanti; rispetto al management è già stato detto in precedenti interventi.

Per l'**agitazione** occorre evitare le

situazioni scatenanti, può essere utile la musicoterapia, un "time out" in deprivazione sensoriale, un trattamento farmacologico con risperidone e/o pipamperam a basse dosi 2 volte/die.

Per i **disturbi del sonno**:

- melatonina e/o pipamperam o risperidone per reolarizzare il ritmo circadiano sonno-veglia
- pipamperam se prevale l'agitazione durante il sonno
- L-triptofani se vi sono difficoltà di addormentamento
- CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) per problemi di arousal
- Studio polisonnografico è indicato.

I **disturbi respiratori** portano ad alcalosi o acidosi cronica respiratoria. Esistono 3 fenotipi:

- Forceful breather: in cui le pazienti hanno un'espiazione forzata, aumentano i livelli di pCO₂, si ha alcalosi respiratoria, dispendio energetico e un basso BMI (Body Mass Index). Il trattamento prevede: Carbogen (5-40% di CO₂ in O₂), far rirespirare la loro aria, supplementazione calorica, BiPAP (non c'è esperienza)
- Feeble breather: ventilazione inadeguata per lungo tempo, in cui aumenta la pCO₂, c'è acidosi metabolica, sonnolenza, elevato BMI. Il trattamento prevede attività fisica, teofilline, controllo del peso, BiPAP di notte, evitare oppioidi e benzodiazepine
- Apneustic breather: inadeguata espiazione di CO₂. Il trattamento prevede il buspirone o BiPAP.

Si segnala anche la manovra di Valsalva, che determina importante dispendio energetico, e mima una crisi epilettica.

Dal punto di vista **nutrizionale** bisogna considerare, come già detto, il notevole dispendio energetico di queste pazienti per l'attività motoria incessante, il respiro forzato, la manovra di Valsalva, l'iperpernea; va tenuto presente che oltre che

energia richiedono acqua, bisogna valutare l'equilibrio acido-base e l'osteoporosi.

Nel corso dello sviluppo, le problematiche mediche relative alla sindrome sono molteplici, pertanto viene sottolineata l'importanza di una gestione multidisciplinare di queste ragazze: è necessario l'intervento del cardiologo, neurologo, pneumologo, nutrizionista, anestesista, endocrinologo.

Il contributo dei familiari nella gestione a lungo termine risulta essenziale.

C. Einspieler "Istituto di psicologia, Università di Graz", Austria, ha presentato: "Il tipo di mutazione MeCP2 è correlato ad un esordio precoce dei sintomi?"

Sebbene un normale sviluppo psicomotorio nei primi mesi di vita sia uno dei criteri diagnostici della Sindrome di Rett, alcuni studiosi ritengono che il disturbo dello sviluppo si evidenzia più precocemente di quanto si ritenga.

L'analisi dettagliata di video "domestici" ha chiaramente dimostrato che le prime manifestazioni sono evidenti già nei primi mesi di vita. Lo scopo dello studio è quello determinare una correlazione tra tipi di mutazioni MeCP2 e manifestazioni precoci. Hanno analizzato video di 16 bambine con differenti mutazioni, valutando movimenti spontanei, postura e comportamento nei primi 4 mesi di vita. Dall'analisi è emerso che i primi segni patologici riguardano la qualità dei movimenti spontanei (general movements), alterati in tutte le bambine, la rigidità posturale, la protrusione prolungata della lingua, l'asimmetria nell'apertura e chiusura degli occhi. La correlazione genotipo-fenotipo ha evidenziato che le mutazioni associate ad un fenotipo più severo, R168X e R255, sono anche quelle associate all'esordio precoce dei sintomi. ■

DOMENICA 7 GIUGNO 2009

Famiglie, associazioni, centri di ricerca: un unico obiettivo

Far conoscere la malattia per creare percorsi assistenziali adeguati, collocare la Sindrome di Rett nel contesto delle Malattie Rare, costituire un Database europeo ed istituire un comitato di esperti europeo: sono questi in estrema sintesi i contenuti dell'ultima giornata di congresso, che ha sottolineato ancora una volta come per sconfiggere la malattia sia essenziale la collaborazione a vari livelli tra tutti i soggetti coinvolti.

Sintesi a cura della dott.ssa Francesca Mari
Laboratorio di Genetica Medica - Policlinico Le Scotte - Siena

La giornata di Domenica 7 giugno è stata dedicata interamente alle associazioni delle famiglie, all'impegno delle Istituzioni per le malattie rare e al bisogno di lavorare insieme per un obiettivo comune.

Il presidente della "Rett Syndrome Europe", **Gérard Nguyen**, ha espresso le aspettative delle famiglie. I genitori chiedono che la Sindrome di Rett venga fatta conoscere sempre di più, sia in ambito medico che nel territorio, al fine di creare percorsi assistenziali adeguati ai bisogni delle loro figlie. E' necessario promuovere la ricerca scientifica, di base e clinica, al fine di migliorare la qualità di vita delle bambine e delle loro famiglie.

Sia **Domenica Taruscio**, responsabile del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità che **Gedeone Baraldo**, referente per le malattie rare della regione Lombardia, hanno sottolineato l'impegno profuso e i risultati ottenuti a livello nazionale e regionale riguardo alle malattie rare.

Renieri Alessandra, direttore della Genetica Medica di Siena, ha presentato il Database Europeo sulla Sindrome di Rett "European Rett Database", che costituirà un'interfaccia comune per poter collegare database europei già esistenti tramite un sistema informatico. Il nuovo database consentirà l'accesso anche a paesi europei che non hanno ad oggi istituito un da-

tabase nazionale e costituirà un archivio preziosissimo, in grado di fornire informazioni su dati clinici e genetici da utilizzare per più scopi. Ad esempio, potranno essere selezionati pazienti per trial clinici e potrà essere effettuato il monitoraggio degli stessi trial, e sarà più facile fare studi di correlazione tra quadro clinico e alterazione genetica sottostante.

Infine, **Laurent Villard** (Université de la Méditerranée, Marsiglia, Francia), **Angus Clarke** (Genetica Medica di Cardiff, UK) e **Maurizio D'Esposito** (CNR di Napoli) hanno proposto l'istituzione di un Comitato di esperti Europeo per la Sindrome di Rett, formato da ricercatori di base, ricercatori clinici, esperti di riabilitazione e genitori. Tale comitato si pone come referente principale della associazione "Rett Syndrome Europe". I compiti del

Il Dott. A. Clarke



La Prof.ssa A. Renieri - Italia

comitato dovranno essere quelli di promuovere e supportare sia la ricerca di base che progetti clinici e riabilitativi in grado di migliorare la qualità di vita delle pazienti con Sindrome di Rett e delle loro famiglie. Compito del comitato sarà anche quello di guidare la diffusione di informazioni corrette e aggiornate a vari livelli e fare formazione sulla malattia a livello capillare. Inoltre è auspicabile che questo comitato guidi lo sviluppo di linee guida di "best practice" per il follow-up clinico e riabilitativo delle pazienti e promuova collaborazioni internazionali su base multidisciplinare coinvolgendo le associazioni delle famiglie.

I vari interventi hanno avuto come filo conduttore la necessità di collaborazione a vari livelli sia tra le famiglie che tra le associazioni che tra i vari centri di ricerca. Solo così sarà possibile garantire alle bambine l'obiettivo comune a tutti, ricercatori e famiglie, che è quello di offrire il migliore trattamento possibile della patologia. ■

Ringraziamenti

Sono stati tanti i ringraziamenti e le manifestazioni di stima che medici e responsabili delle diverse associazioni europee hanno inviato alla nostra Associazione a conclusione dei lavori del Congresso Europeo.

Ne pubblichiamo alcuni, affinché tutte le persone che, anche con un piccolo contributo, hanno collaborato alla buona riuscita della manifestazione, possano partecipare alla soddisfazione degli organizzatori e del Comitato Scientifico.

Dear Lucia and Oliviero,

back in Paris, I want to thank you warmly on behalf of the French Association for such a good congress.

For my part, I was glad to follow all the presentations (which I could not do in Paris).

I was also very moved by the opening movie as the story of your daughter echoed in a very similar way with the story of my own daughter Agathe.

I hope you have good returns of the congress as I know it is a hell of a lot of work and people do not quite realise how much involvement it means.

I left as the debate on the database was raging but I hope the aim has been achieved in the end.

Thank you for all the work done for the cause of the SR and thank you for your very kind welcome in the beautiful city of Milano.

Best regards,

Martine Gaudy
Associazione Rett Francia

Dear Lucia and Oliviero,

We couldn't say goodbye to both of you because we had to catch a plane to Holland. We like to thank you for organizing the 1st European Congress on Rett Syndrome. It was very informative and nice to meet you and all those new people.

Kind regards,

Rob van der Stel and Nathalie Bouwman
Associazione Rett Olanda

Thank you Oliviero,
though I don't fully understand it, it seems to be a very positive feedback about the conference!

I would also like to take the opportunity to thank you, Lucia and all others on the organizing committee for all your tireless hard work and the wonderful job you have done prior and during the conference - you were absolutely fantastic and the additional programs of the two dinners were also unforgettable!

Have a wonderful day!

Tabai Éva
Associazione Rett Ungheria

Dear Lucia and Oliviero,

Thank you so much for inviting us to a very important and informative conference that was so well planned. It was so well organized and I personally appreciated all the promptness. There is so much energy in Europe and wonderful work that is being done there. Congratulations!!

Best regards to all,

Prof. Budden
Oregon University, Usa

Dear Lucia,

Thank you and the AIR for this great meeting. I think it worked very well and I look forward to future European meetings on Rett syndrome that bring families together with professionals.

Best wishes,

Angus Clarke
Gran Bretagna

Dear Lucia, dear colleagues,

Thank you very much for organizing this Rett syndrome congress and the opportunity you gave us to start new european actions. I am convinced that we have started a move that will gain in strenght during the next months in order to build a unified and strong group of european professionals dedicated to Rett syndrome research and care. The european database and board issues are particularly important and you will have played an important role for their future achievements. Thank you again. Best regards,

Dr. Laurent Villard
Francia

Dear Oliviero and Lucia,
just wanted to say a huge "thank you" to you both again for organising the conference. It was so well attended and the organisation was brilliant. I've returned home tired but full of new ideas and things to share.
Well done to you both. With love,

Yvonne Milne
RSE Regno Unito

Thank you for this. I had a wonderful time and came away with several new collaborative partners. I found the presentations to be very exciting and I learned a lot of new information. I know that my colleagues in Canada will follow the activities of AIR.
Good luck.

Prof. MacLeod
Canada

Gent.ma Sig.ra Dovigo,

complimenti per il successo del Congresso da voi così bene organizzato: i riscontri sono stati tutti grandemente favorevoli!! È un riconoscimento al grande impegno dedicato da voi.

Prof. Enrica Riva
Ospedale San Paolo, Milano

Dear Lucia,

I'm very happy to have been a member of the congress. I have made several interesting contacts with fruitful discussions.

Thanks again for invited me to the congress!

Sincerely,

Dr. Eva-Lena Larsson
Svezia

Dear Lucia,

Thanks so very much for writing to me. So pleased to receive your letter and to hear that the program was considered so successful. I also really enjoyed my visit to Sao Paolo Hospital and meeting all the girls and their families. It was a wonderful experience for me. I do hope that we can keep in contact with the AIR and have successful research collaborations with Italy.

Kind regards,

Dr. Helen Leonard
Australia

Cara Signora Dovigo,

è stato un vero piacere prendere parte al Convegno organizzato da Lei e dall'AIR a Milano.

Il convegno è stato di qualità molto elevata e credo che rappresenti un contributo importante per far avanzare ulteriormente le conoscenze su questa malattia e portarci più vicino a cure più efficaci. E' stata anche un'occasione per conoscerci meglio sul campo tra genitori e professionisti oltre che di rivedersi e in qualche caso conoscersi per la prima volta tra professionisti stessi di vari Paesi del mondo.

Posso aggiungere che sia nell'aula del convegno che nelle varie occasioni sociali sono nati spontaneamente altri spunti di nuovi lavori collaborativi. L'impegno dei genitori è stato meraviglioso e splendide le due serate, quella in giro per Milano sul tram e la finale al Circolo Ufficiali. La ringrazio vivamente e le invio i miei più cordiali saluti

Prof. Michele Zappella
Siena



Nguyen Gerard MD
Internal Medicine, Hôpital Avicenne
CHU Bobigny, APHP
125 route de Stalingrad
93003 Bobigny Cedex 3, France

Prof Edvige Veneselli
UO di Neuropsichiatria Infantile
Istituto G Gastini
Geneva, Italy

Copy: Lucia Dovigo Dell'Oro, Presidente AIR

June 8, 2009

re : 1° congresso europeo sulla Sindrome di Rett

Dear Edvige

On behalf of the Board of Rett Syndrome Europe and of all the families from 37 countries in Europe, I would like to address our warm thanks and our congratulations to the scientific committee for the great success of the "première". Our fiends from AIR did a remarkable work to set up this meeting in a perfect co-operation with the faculty and with a touch of Italian "brotherhood".

I know how difficult it is to organise such an important meeting with a short time. The key take home messages I do have are

- 1) The quality of the program
- 2) The openness to give to parents a voice throughout the program
- 3) The quality of the contacts during the 3 days allowing all actors to be so close
- 4) The friendship of the scientific committee members
- 6) The willingness for international collaborations

This visible partnership between healthcare professionals and parents is the cornerstone to progress together in the near future for a real main therapeutic discovery for all the children with Rett Syndrome.

Will you be our ambassador to forward to all the physicians and researchers working with you on the program the warm greetings from Rett Syndrome Europe.

We will keep in touch for a sustainable co-operation.

Warm Regards
Amicalement

Gerard Nguyen
President

Aspettando la terapia genica...

Pubblichiamo la lettera di due genitori associati che hanno partecipato al Congresso di Milano, e la risposta che a nome dell'associazione ha dato la responsabile regionale per la Lombardia, Gabriella Riboldi.

Buongiorno, sono la mamma di Vittoria.

Con piacere io e mio marito abbiamo partecipato al Congresso tenutosi a Milano il 5/6/7 giugno. Un grazie doveroso a chi ha organizzato e ai medici che hanno partecipato con attiva passione. Ci riempie il cuore di gioia e di speranza il progetto della Prof. Renieri; ci pone in uno stato di angoscia allarmante il sapere che prima o poi qualcosa accadrà e che non potremo fare nulla per impedirlo!!! Mi riferisco ai problemi relativi alla crescita e ai vari stati evolutivi.

Penso sia questo l'aspetto più "pesante": il sapere che la malattia avanza lenta ed inesorabile, che continua a scavare, come acqua nella roccia che si infiltra e infitta insinuandosi ovunque.

E allora ti attivi, cerchi di trovare un'ancora di salvezza: porti la bimba in piscina, a cavallo, a massoterapia, a psicomotricità... Allora, vengo al dunque, la mia domanda è questa: "In attesa di una terapia genica (sogno o utopia?) che potrebbe venire o non venire, essere efficace oppure no, non sarebbe più opportuno ed appropriato indirizzare le nostre forze e risorse sull'aspetto riabilitativo garantendo a tutte le bimbe, dal nord al sud, come ha detto la Dott.ssa Taruscio Domenica, interventi adeguati senza incorrere in troppe burocrazie e perdite di tempo?"

Non ero mai stata ad un'assemblea, sono rimasta un po' sconcerata sentendo cifre in denaro molto alte che si potrebbero, in piccola parte, indirizzare alla creazione di una rete di assistenza riabilita-

tiva mirata, insistendo su questo aspetto così importante con enti preposti come lo Stato e le singole Regioni che già si impegnano per i monitoraggi, le diagnosi e alcuni farmaci, ma questo non basta! Sappiamo dell'impegno assunto dall'AIR per la formazione di terapisti in Israele e vi ringraziamo. L'ippoterapia, la musicoterapia, l'idrokinesiterapia, la massoterapia, considerati importanti non sono riconosciuti a livello ASL!

Come genitori dovremmo batterci di più!

La nostra speranza, è vero, sono la scienza e la ricerca ma pensiamo anche al concreto quotidiano vivere non certo facile perché pieno di difficoltà e barriere!

Vi racconterò un episodio personale. Vittoria ha una lieve cifosi e scoliosi. Dopo la visita, la fisiatra si è rifiutata di inserirla in un ciclo di terapie perché poco collaborante... E allora? Che discorsi sono questi? Ha fatto la scoperta dell'America? Si è rifiutata di prescrivere una sedia ergonomica per migliorare la postura. Ferita, ho reagito con rabbia e con altrettanta smisurata rabbia sono andata dal direttore sanitario dove ho esposto il tutto. Dopo cinque mesi Vittoria ha ricevuto la sedia ma non mi arrendo al ciclo di terapie e prima o poi riuscirò ad inserirla a costo di fare lo sciopero della fame! Quello che fa male è il fatto che vengano messe da parte a priori, solo perché hanno un ritardo mentale! E allora? Hanno il diritto di essere seguite e curate meglio di chiunque altro!

Non facciamo delle nostre bimbe topi da laboratorio ma cerchiamo

di vivere e di viverle con coraggio ed ironia, pregando il buon Dio che non ci abbandoni alle nostre debolezze e di sorridere anche di fronte alle avversità.

Lo so che tante volte le lacrime si mischiano al riso, ogni giorno ne sento l'amaro salso in gola, ma come fosse una terapia genica mi dice: "OK! La malattia c'è, si chiama Sindrome di Rett. Un giorno potrebbe arrivare la cura, sarà un giorno di sole quello, di gioia appagante e grande".

Come il giorno in cui è nata Vittoria. Fuori pioveva a dirotto, il vento soffiava impetuoso, ne sentivo le folate che sbattevano contro le vetrate, ma dentro di me, in ogni singola fibra, il sole splendeva alto, un'energia che fluiva irosa. La gioia era talmente piena che si aveva il timore fosse un sogno, pronto a disperdersi, che l'inesorabile nulla lo potesse inghiottire. Allora... mi avvicinavo a lei, la guardavo così bella e serena. Più tardi, quando si attaccò al seno e iniziò a succhiare avidamente, sentivo le sue piccole mani che annaspavano dolci, dissi a me stessa che per sempre l'avrei amata e protetta... oggi Vittoria ha 8 anni, affetta da malattia genetica e posso dire che ho paura!!!!

Un giorno forse arriverà il sole... ma fino ad allora evitiamo che alle nostre bimbe si storti la schiena, che abbiano più vigore e meno sbalzi d'umore, meno mal di pancia, che si nutrano bene, che l'epilessia sia ben controllata e così le apnee e che la burocrazia, la noncuranza e la cattiveria della gente non ci metta i bastoni fra le ruote. Perché loro non sanno che come

genitori, famelici, siamo disposti a tutto! Facciamo in modo che, fino ad allora, lo Stato e le Regioni, al di là degli impegni che si sono già prefissati, tengano presente la necessità di rafforzare i centri di cura riabilitativa, di assistenza fisica e psicologica. Perché, al di là di belle parole, strette di mano, database mondiali, orpelli deco-

rativi, pregio per medici e politici, ci sia un impegno reale, concreto, quotidiano, reale.

La presente non come critica ma proposta, la presente come occasione per rinnovare all'associazione tutta l'ammirazione e la gratitudine per l'impegno dimostrato ed ancora, la presente per offrire la nostra disponibilità per la ste-

sura di progetti futuri e presenti. Noi ci siamo. Soli? No!?! Forse ci sono migliaia di mani che ci prendono per mano, migliaia di occhi belli che ci fissano dritto negli occhi; occhi grandi e belli come quelli di Eleonora, Anna, Federica, Vittoria, Ilaria... Noemi, Milena, Simona, Asia, Chiara, Matilde, Alessia, Benedetta...

La mamma ed il papà
di Vittoria Sofia

Carissimi mamma e papà di Vittoria,

la lettera che mi avete inviato e che pubblichiamo, mi ha fatto molto piacere e non perché avete fatto i complimenti all'AIR per il Congresso organizzato, anche se ciò, ammetto, non guasta certo, ma per altri due più nobili motivi.

Innanzitutto, perché avete capito bene quanto sia importante l'impegno dell'Associazione per aggiornarsi sulle novità in campo non solo genetico, ma anche clinico e riabilitativo e cognitivo, per far stare meglio le nostre bambine/ragazze; in secondo luogo, perché avete comunicato la vostra grande determinazione nel lottare per il riconoscimento dei diritti che sono loro dovuti.

Intendo, per esempio, l'accesso alle terapie e a questo aggiungo quant'altro sia loro necessario in ambito scolastico, come in quello assistenziale, cercando di lottare coinvolgendo le istituzioni locali, regionali e nazionali.

E anche su questo l'AIR si sta muovendo insieme con altre associazioni di malattie rare.

Cari genitori di Vittoria, senza dubbio queste vostre considerazioni sono il frutto di una riflessione sia su quanto avete appreso al congresso, sia sull'informazione che avete dell'operato dell'AIR per la Sindrome di Rett. Io vi conosco e so che ci seguite con attenzione, dandoci la vostra collaborazione. Evidentemente è solo conoscendo ciò che noi facciamo che si riesce meglio a capire dove stiamo andando.

Grazie della vostra fiducia. Questo ci rincuora e ci fa capire che siamo sulla strada giusta.

Vi invito a starci sempre così vicino, come pure spero facciano tutti i genitori che credono nell'AIR, affinché possiate essere per noi uno stimolo per operare al meglio in nome delle nostre bambine/ragazze.

Con affetto,

Gabriella

I partecipanti al Congresso durante la cena di gala



Foto P. LIACI

Progressi recenti nella ricerca sulla Sindrome di Rett

Le più recenti acquisizioni scientifiche in campo genetico, un altro piccolo passo in avanti verso il raggiungimento di una strategia terapeutica mirata ed efficace.

Maria Antonietta Mencarelli - Alessandra Renieri
Genetica Medica, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena

I recenti progressi nella comprensione della Sindrome di Rett sono stati veramente impressionanti, tuttavia una delle prerogative di questa malattia sembra proprio essere quella di coglierci alla sprovvista. Prima di tutto per le sue modalità di presentazione: intorno ai 2 anni bambine apparentemente sane perdono inaspettatamente le abilità motorie e cognitive acquisite in precedenza e iniziano a manifestare crisi epilettiche, tratti autistici e disturbi del sistema nervoso autonomo. La funzione stessa del principale responsabile, il gene MECP2, continua a mantenere alcuni aspetti enigmatici. MECP2 era infatti stato identificato come un repressore della trascrizione anni prima della scoperta del suo ruolo nella Sindrome di Rett. Acquisizioni recenti hanno tuttavia documentato il suo coinvolgimento anche nello splicing dell'RNA (il processo che porta alla maturazione delle informazioni necessarie alla sintesi proteica). Ancor più recentemente è stato dimostrato che MECP2 ha un ruolo fondamentale nell'attivare l'espressione di alcuni geni, una funzione diametralmente opposta a quella che fino a poco tempo fa si pensava essere l'unica! (Zoghbi HY, 2009).

La proteina MeCP2 è presente in modo abbastanza omogeneo in tutti i distretti dell'organismo. Tuttavia, fino a non molto tempo

fa, si riteneva che la perdita della funzione di MeCP2 nei neuroni rappresentasse la causa scatenante della malattia. Tale assunto si basava sull'interessamento prevalentemente neurologico che si ha nella Sindrome di Rett e sulla particolare abbondanza della proteina nei neuroni in contrasto con l'apparente assenza nelle cellule gliali, che nutrono e danno sostegno ai neuroni. Gli studi precedentemente condotti si erano pertanto focalizzati esclusivamente sul ruolo di MECP2 nelle cellule neuronali ed avevano dimostrato che i neuroni mutati presentano dimensioni ridotte, un'arborizzazione diminuita e delle spine dendritiche più corte soprattutto in specifiche regioni cerebrali (le spine dendritiche rappresentano il punto di contatto tra i vari neuroni e permettono le connessioni neuronali) (Zoghbi HY, 2003; Armstrong DD, 2005). Recentemente tuttavia è stato dimostrato che MeCP2 ha un ruolo anche a livello delle cellule della glia e che la perdita della sua funzione in queste cellule causa un effetto tossico sui neuroni nascenti (Ballas N, 2009). Mettendo infatti in coltura astrociti con mutazione in MECP2 insieme a cellule neuronali "normali" e a cellule neuronali con mutazione in MECP2, i ricercatori hanno evidenziato che anche i neuroni non mutati sviluppano caratteristiche

simili a quelle dei neuroni mutati (Ballas N, 2009). Questa recente acquisizione indirizza verso l'ipotesi che la comparsa progressiva della malattia possa in qualche modo essere dovuta ad un crescente effetto tossico delle cellule gliali mutate su quel 50% di neuroni che teoricamente non presentano la mutazione in MECP2 (Ballas N, 2009). Infatti mentre nei maschi è presente un solo cromosoma X, le femmine ne presentano due, che nel caso della Sindrome di Rett risultano essere uno normale ed uno mutato. Per bilanciare la differenza tra i due sessi, anche in condizione di normalità, nelle femmine solo uno a caso dei due cromosomi X risulta essere attivo in ciascuna cellula, mentre l'altro viene "spento". Dunque, nelle bambine con Sindrome di Rett, metà dei neuroni esprime il cromosoma X "sano" e metà quello "malato". Gli esperimenti condotti da Ballas hanno messo in evidenza che la presenza di cellule gliali mutate va ad incidere anche sulla percentuale di cellule "sane", determinando una sorta di effetto tossico su tutti i neuroni (Ballas N, 2009). Resta tuttavia ancora da comprendere come questo meccanismo possa correlarsi con l'ampia variabilità clinica che si osserva nella Sindrome di Rett.

Uno studio analogo, svolto nello stesso periodo, ha messo in evidenza che il mancato funzionamento di MeCP2 nelle cellule gliali causa anomalie funzionali che possono alterare la maturazione dendritica (Maezawa I, 2009). Questi studi hanno anche ribadito che la funzionalità dei neuroni può essere recuperata solo se viene ristabilita anche la funzionalità della glia. Tali risultati hanno confermato quanto emerso in lavori precedenti su modelli animali nei quali si segnalava che la reintroduzione della proteina MeCP2 non mutata esclusivamente nei neuroni non

determinava alcun miglioramento del fenotipo. Tali risultati rivestono ovviamente una notevole importanza nell'impervio percorso verso il raggiungimento di una strategia terapeutica mirata ed efficace (Maezawa I, 2009).

Lo studio condotto da Maezawa e colleghi ha inoltre cercato di dare una spiegazione al periodo di regressione che si verifica nella Sindrome di Rett dopo mesi di sviluppo e maturazione del cervello apparentemente normali. Viene ipotizzato che nei primi mesi di vita la presenza di una sola copia di MECP2 funzionante sia sufficiente a compensare la funzione della copia alterata. Questo precario equilibrio viene mantenuto fino a quando non intervengono ulteriori eventi cumulativi che determinano una progressiva diminuzione della proteina. A livello delle cellule della glia la perdita di *Mecp2* potrebbe quindi causare una situazione instabile in cui viene persa la capacità di supportare le funzioni del cervello (Maezawa I, 2009).

Indubbiamente, nel contesto delle acquisizioni recenti è d'obbligo sottolineare, accanto allo studio dei modelli cellulari, la rilevanza dei modelli murini. Come per numerose altre malattie genetiche, la disponibilità di un modello animale ha rappresentato un'importante opportunità per lo studio dei meccanismi della Sindrome di Rett e per la ricerca di potenziali terapie. Lo studio sui modelli murini della sindrome ha permesso di estendere le conoscenze sulle alterazioni dei sistemi di apprendimento e memoria, sulle inabilità motorie, sugli effetti di BDNF e sulle alterazioni del respiro e la loro correlazione con i livelli di neurotrasmettitori (Percy AK, 2008).

La conclusione di questo excursus sulle recenti acquisizioni scientifiche nella Sindrome di Rett non può non far riferimento ad un aggiornamento sugli studi riguardan-



Lisa

ti gli aspetti preminentemente clinici della malattia. È infatti recente la nascita del database europeo della Sindrome di Rett. Questo database, sviluppato nell'ambito del network EuroRett, origina dalla connessione dei quattro database nazionali preesistenti (lo spagnolo, il francese Syrene, la Biobanca Rett italiana e l'inglese BIRS – British Isles Rett Survey). Tale database permetterà di raccogliere dati genetici e informazioni cliniche dettagliate e facilmente comparabili su grandi numeri di pazienti secondo standard internazionali condivisi. Queste informazioni saranno disponibili ai gruppi europei coinvolti nella ricerca sulla Sindrome di Rett, consentendo di effettuare correlazioni genotipo-fenotipo, studi sui geni modificatori e di selezionare specifici sottogruppi di pazienti per la realizzazione di trials clinici (Renieri A. 1st European Congress on Rett Syndrome; Milan, June 5 - 7, 2009). ■

Referenze

- Armstrong DD. Neuropathology of Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2005 Sep;20(9):747-53.
- Ballas N, Liroy DT, Grunseich C, Mandel G. Non-cell autonomous influence of MeCP2-deficient glia on neuronal dendritic morphology. *Nat Neurosci.* 2009 Mar;12(3):311-7.
- Maezawa I, Swanberg S, Harvey D, LaSalle JM, Jin LW. Rett syndrome astrocytes are abnormal and spread MeCP2 deficiency through gap junctions. *J Neurosci.* 2009 Apr 22;29(16):5051-61.
- Percy AK. Rett Syndrome: Recent Research Progress. *J Child Neurol.* 2008; 23: 543-549
- Renieri A. 1st European Congress on Rett Syndrome; Milan, June 5 - 7, 2009
- Zoghbi HY. Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse? *Science.* 2003 Oct 31;302(5646):826-30
- Zoghbi HY. Rett syndrome: what do we know for sure? *Nat Neurosci.* 2009 Mar;12(3):239-40.

Telethon finanzia progetti di ricerca sulla Sindrome di Rett

Il 7 luglio il Consiglio di Amministrazione di Telethon ha deliberato le assegnazioni di fondi ai progetti che hanno partecipato al bando 2009 (per progetti di ricerca esterna) recependo le valutazioni espresse il 23 e 24 giugno scorsi dalla Commissione Medico Scientifica. In particolare, sono stati approvati due progetti di ricerca sulla Sindrome di Rett presentati dalla dottoressa Alessandra Renieri e dal dottor Tommaso Pizzorusso, che presentiamo in sintesi.

ALESSANDRA RENIERI

Titolo del progetto: Sindrome di Rett congenita: modelli cellulari e murini per lo studio del ruolo di FOXG1 nella neurogenesi.

Importo: € 293.100

Sintesi del progetto: La Sindrome di Rett è un patologia dello sviluppo neurologico e rappresenta una delle cause più comuni di ritardo mentale nelle bambine. Per molto tempo *MECP2* è stato considerato l'unico gene responsabile della malattia. Tuttavia recentemente abbiamo identificato un altro gene coinvolto, *FOXG1*, responsabile della forma più severa della sindrome: la variante congenita. In questa variante le bambine hanno le stesse caratteristiche cliniche della Rett classica ma mostrano i sintomi fin dai primi mesi di vita. *FOXG1* codifica per un fattore che regola l'espressione di altri geni nel cervello. Per comprendere i meccanismi molecolari responsabili della Rett congenita valuteremo prima di tutto se FoxG1 e MeCP2 interagiscono o partecipino a processi comuni, come suggerito dal fatto che mutazioni nei due geni causano patologie simili. Successivamente identificheremo i geni la cui espressione nel cervello di topo è alterata in conseguenza della riduzione o dell'assenza di FoxG1. Durante lo sviluppo embrionale *Foxg1* è coinvolto nella regolazione della proliferazione delle cellule progenitrici. Tuttavia, il persistere della sua espressione nel cervello

post-natale suggerisce che FoxG1 possa essere importante anche durante il differenziamento dei neuroni e nelle cellule mature. Per verificare tale ipotesi, ridurremo l'espressione di FoxG1 in neuroni di topo isolati e li analizzeremo per valutare le conseguenze della sua assenza sul differenziamento e lo stabilirsi di connessioni. Realizzeremo inoltre un modello neuronale umano grazie alla nuova metodica della "riprogrammazione genetica" che permette di ottenere neuroni umani "malati" da fibroblasti dei pazienti. Sopravvivenza, morfologia e attività di tali neuroni verranno valutate al fine di stabilire le conseguenze dell'assenza di FoxG1. Questo modello potrebbe rappresentare una piattaforma ottimale per lo studio dei difetti cellulari responsabili della malattia e per screening su larga scala tesi a valutare nuovi farmaci.

TOMMASO PIZZORUSSO

Titolo del progetto: Rett e validazione di terapie in modelli preclinici: uno studio genomico, morfofunzionale, e comportamentale nei modelli animali e nel paziente.

Importo: € 482.200

Sintesi del progetto: La Sindrome di Rett è una delle principali cause di ritardo mentale, seconda per incidenza solo alla sindrome di Down, e colpisce quasi esclusivamente le femmine. Questa malattia si manifesta dopo un periodo di sviluppo apparentemen-



te normale e provoca ritardi nella crescita, gravi disturbi psicomotori e comportamenti di tipo autistico. La maggior parte dei casi di Sindrome di Rett è dovuta a una mutazione del gene *MECP2*, il quale codifica una proteina che si lega al DNA e regola l'espressione di altri geni, tra cui quello del BDNF, una delle principali neurotrofine coinvolte nella regolazione dello sviluppo del cervello. Non ci sono cure efficaci per questa malattia. In questo progetto abbiamo messo insieme un gruppo multidisciplinare con esperienza in biologia molecolare, fisiologia e imaging e clinica per studiare la progressione della malattia con le tecnologie più avanzate. Questo studio dovrebbe evidenziare nuove alterazioni alla base della malattia e dare al clinico e al ricercatore dei marcatori per monitorare la progressione della malattia oggettivamente e per valutare l'efficacia di prove cliniche di trattamenti. Un secondo obiettivo è l'analisi dettagliata di un deficit nei meccanismi di controllo della sintesi proteica neuronale che abbiamo iniziato a caratterizzare nel modello animale. Intendiamo usare queste conoscenze per valutare l'efficacia di alcuni trattamenti nei modelli animali. ■

Abbiamo scoperto il coraggio di amare e di vivere, grazie alla piccola Giorgia

Quando mi dissero che aspettavo due gemelli ho provato una gioia immensa tanto da togliermi il fiato. Pensai: "A volte la vita ci fa grandi doni"; nel mio caso il dono era doppio.

La prima volta che ho potuto tenerli tra le braccia ero così orgogliosa e così felice che anche Valeria, la loro sorellina benché ancora piccolissima si rendeva conto di quanta gioia si era aggiunta alla nostra famiglia. In seguito vederli tutti e tre insieme è stata la realizzazione di un sogno. Passavano i mesi e i gemelli crescevano tutti e due molto bene anzi, Giorgia aveva uno sguardo particolarmente intenso e vivace, prometteva di essere davvero birichina.



Ma verso i quindici mesi qualcosa stava cambiando. Andrea giorno dopo giorno conquistava il mondo, Giorgia invece ha smesso di sorridere, non voleva più i baci, le carezze, le coccole il suo sguardo era sfuggente, lontano, sembrava non volesse più contatti con il mondo che la circondava, sembrava essere da un'altra parte. Dopo diversi mesi di osservazione e di ricoveri ospedalieri per vedere cosa fosse successo ci dissero: "Ha la Sindrome di Rett". Ricordo che in quel momento ascoltavo incredula i medici, e dentro di me pensavo: "Ma di chi stanno parlando?" Mi sentivo totalmente estranea al mio corpo, lontana da quelle parole, non riuscivo a realizzare che parlassero di Giorgia, volevo pensare che fosse solo un incubo.

Ci furono momenti di totale disperazione la guardavo e non vedevo più Giorgia ma "la Sindrome di Rett". Continuavo a ripetermi che era impossibile che questo fosse successo alla mia meravigliosa bambina. Abbiamo passato momenti bui, momenti in cui il mondo aveva perso i suoi colori. Se per i suoi fratelli, fortunatamente, le giornate scorrevano spensierate e felici, per Giorgia tutto si era fermato. La malattia le stava togliendo tutto. I sentimenti che ha provato il suo papà sono stati devastanti: disperazione, assoluta impotenza, rabbia contro tutto e tutti... per un certo periodo non sapevamo più come comunicare, cosa dovevamo dirci e fare.

Poi, piano piano, è arrivata la consapevolezza che avevamo sempre la nostra meravigliosa bambina, ma ora lei aveva totalmente bisogno di noi. Ci siamo resi conto che dovevamo ad ogni costo combattere questa orribile malattia che portava via ogni giorno qualcosa al nostro angelo.

Ma poi Giorgia è tornata a sorridere, con i suoi meravigliosi occhi ogni giorno ci parla. C'è voluto un po', ma ora riusciamo a capire quello che vuole dire e il nostro cuore si riempie di gioia quando ci guarda, sbatte gli occhietti e ci regala i suoi meravigliosi sorrisi. Quando poi mi chiama mamma mi dà la carica per andare avanti, per combattere le difficoltà che la sua malattia comporta ogni giorno, ma grazie a lei riesco a farlo con serenità.

Giorgia, i tuoi fratelli ti vogliono molto bene, grazie a te hanno imparato a rapportarsi con assoluta naturalezza e altruismo ad un mondo "diverso", a non dare tutto per scontato. Chiunque ha avuto la fortuna di incontrare i tuoi occhi, ci ha visto la gioia di vivere, e quella profonda solarità, rimanendone totalmente conquistato. Giorgia, sei una bambina molto forte, sei "la nostra guerriera": hai passato dei brutti momenti, le tue crisi epilettiche i vari ricoveri per broncopolmoniti, ma ci hai insegnato a lottare, ad andare sempre avanti, a non arrenderci mai, perché mai nessuna battaglia si perde se si lotta insieme. C'è un bellissimo termine inglese, che ho sentito usare spesso dal Dalai Lama, ed è "compassion": è in traducibile correttamente in italiano, se non con la parola compassione che mal si addice al significato vero e proprio del termine. Compassion, cioè vivere con, soffrire con, condividere il dolore, gli affetti, le sensazioni e la speranza. Sono cose difficilissime nella nostra società che corre, corre troppo, senza il tempo di fermarsi e guardare quello che ci sta attorno. Grazie Giorgia, perché ci insegni ogni giorno la gioia, la speranza il coraggio di amare e di vivere.

Cristina Tait

I progressi di Emilia con la "ginnastica medica secondo le tecniche I.D."

Emilia ha quattro anni, è bionda con due occhioni azzurri e come tante altre bambine è affetta da Sindrome di Rett.

La diagnosi è arrivata quando la bambina aveva quasi due anni e da lì ha iniziato a fare riabilitazione.

Nel mese di Novembre 2008 io e mio marito abbiamo partecipato a Lido di Camaiore ad un Congresso Internazionale di Educazione Fisica, organizzato da SIEF (Società italiana di Educazione Fisica), SIGM Toscana ed in collaborazione con l'AIR, dove si parlava di "Ginnastica Medica secondo le tecniche I.D." nella scoliosi ed anche nella Sindrome di Rett.

E' lì che abbiamo incontrato l'insegnante di Educazione Fisica Paolo Bartolozzi, Presidente del Congresso, con lui abbiamo deciso di iniziare un percorso con Emilia e a gennaio lui l'ha vista per la prima volta.

Emilia riusciva a stare seduta e in piedi con l'aiuto di un adulto, lei non ha mai camminato da sola, non voleva stare in ginocchio, infatti piangeva e si vedeva che era in grande difficoltà in quella posizione.

Nella sua palestra, Paolo fa fare ad Emilia molti esercizi, usando anche gli attrezzi della ginnastica classica, certamente adattandoli alle capacità e alle esigenze della bambina.

Oggi a distanza di sei mesi da quando ha cominciato questa ginnastica, Emilia riesce a stare in ginocchio con molta disinvoltura e da qualche settimana riesce a gattonare, a modo suo è vero, però è in grado di mettersi gattoni e di spostarsi da sola.

Con questa lettera non voglio dire che questa ginnastica è magica e che se le bimbe fanno questo tipo di attività riusciranno per forza a gattonare o a camminare o a prevenire l'aggravamento della scoliosi, ma vorrei solo dire che vale la pena provare, perché queste bimbe hanno delle capacità che devono però essere stimolate e tirate fuori.

Paolo con Emilia ci sta riuscendo e la cosa bella è che lei lo asseconda e tra loro credo che si sia stabilito un rapporto di fiducia e di affetto.

Spero che con questa testimonianza qualcuno possa prendere spunto e di essere così d'aiuto per chi, come me, non sapeva che questa ginnastica potesse far così bene alle nostre bambine.

*Silvia Senesi,
mamma di Emilia*



A San Giorgio Jonico l'unione fa la forza

Sono un'insegnante della scuola primaria MARIA PIA DI SAVOIA di San Giorgio Jonico (TA), ma sono anche la mamma di Greta, una bimba dolcissima affetta dalla Sindrome di Rett che è circondata da tanto affetto, maturato giorno per giorno proprio in questa scuola, così speciale e a voi già nota, dove tutti - dirigente, insegnanti, collaboratori, alunni e genitori, insegnante di sostegno e assistente - le sono vicini e si adoperano per garantire con sinergia di interventi tutto ciò di cui ha bisogno.

Ed è proprio loro che voglio ringraziare di cuore per aver pensato ancora una volta alla mia piccola Greta e a tante bambine che, come lei, vivono nell'attesa di un futuro più roseo, con una raccolta fondi generosissima, frutto di svariate iniziative di solidarietà natalizia che hanno visto partecipi tutti quanti, uniti dalla forza di "donare". Un grazie di cuore a tutti e un abbraccio particolare alle mie colleghe che mi sostengono in questo mio cammino che, per quanto tortuoso e accidentato, non percorro da sola.

Sonia Lenti



Greta con i compagni

L'AIR ringrazia

tutte le persone che a seguito degli spot andati in onda sulle reti Mediaset hanno voluto testimoniare la propria vicinanza alle bimbe "dagli occhi belli" e alle loro famiglie.



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

■ **ABRUZZO:**

Sabina Mastronardi
Via Ugo Foscolo 7, 66050 San Salvo (CH),
Tel. 0873.547746, Cell. 338.2547071,
fax 0873.547746
sabinefrieda.mastronardi@istruzione.it

■ **BASILICATA:**

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

■ **CAMPANIA:**

Francesca Armandi
Via Domitiana 119/22, 80014 Giugliano in
Campania (NA) - Tel. casa 081 804 30 66,
Cell. 328.8097060 (ore pomeridiane),
farmandi@libero.it

Annamaria Petrillo
Via De Martino 14, Caserta,
Tel. 347.913633, avero@live.it

■ **EMILIA ROMAGNA:**

Giovanni Ampollini
Via Caprera, 43100 Parma,
Tel. 0521.969212, giovanniampollini@alice.it

■ **FRIULI:**

Gian Piero Basso Moro
Via Sarpi 26, 33081 Giais di Aviano (PN),
Tel. 0434.656681, basso.moro@libero.it

■ **LAZIO:**

Aurelio Guastella
Via di Grotta Perfetta 566/C, 00142 Roma
Tel. 065041924 (dopo ore 20.30)
Cell. 328.0878371, aureliog@tiscali.it

■ **LIGURIA:**

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

■ **LOMBARDIA:**

Gabriella Riboldi
Via Messa 8, 20052 Monza (MI),
Tel. 039.2021215, Cell. 333.3466001
gagriva@libero.it

■ **MARCHE:**

Manuela Collina
Via Salaria 438, 63031 Castel di Lama (AP)
Tel. 0736812529, Cell. 329.6038597
ronny333@libero.it

■ **MOLISE:**

Simona Tucci
Viale Emilio Spensieri 12, 86019 Vinchiaturro (CB)
Tel. 0874.348423, Cell. 347.8554454
simona.tucci_1974@libero.it

■ **PIEMONTE e VALLE D'AOSTA:**

Tiziana Centore
Via Tolosano 4/a, 10080 Oianico (TO)
Tel. 346.2451259/333.3090995/012.4470592,
tcentore@alice.it

■ **PUGLIA:**

Mariella Di Pinto
Via G.Bovio, 74100 Taranto - Tel. 080.3980301
annamaria.francese@istruzione.it

Anna Brunetti
Via Vozza 4, 74020 Lama (Talzano) (TA)
Tel. 099.7713145

■ **SARDEGNA:**

Francesco Mattana
Via Cavellera 10, 09010 Gonnese (CA),
Tel. 0781.45703, francesco_mattana@libero.it

La Padula Cristina
Via Pirandello 18, 09170 Oristano
Tel. 0783.299032, Cell. 329.6223348
cristina.camedda@tiscali.it

■ **SICILIA:**

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

Michele Marrapodi
Via Roma 188, Palermo
Tel. università 091.6560278, Cell. 340.5673778,
marrapod@unipa.it

■ **TOSCANA:**

Sbrolli Claudia
Via G. Barzellotti 69 - 53025 Piancastagnaio (Si).
tel.0577786099 cell.339.8835976,
g.di.leone@alice.it

■ **TRENTINO:**

Erido Moratti
Via Leonardi 84, 38019 Tuenno (TN),
Tel. 0463.451020, grandi.marisa@hotmail.it

■ **UMBRIA:**

Patricia Turilli
Via VIII Marzo 10, 05100 Terni
Tel. 0744.274178, Cell. 349.4909295,
Fax studio 0744.471255, patricia.turilli@poste.it

■ **VENETO:**

Stefano Padrin
Via F. De Sanctis 25/A, 36100 Vicenza,
Tel. 0444.922494 Cell. 346.6237620 (Stefano)
Cell. 347.3136600 (Donatella),
stefano.padrin@alice.it

Antonella Faleschini
Via G. Marconi 11, 30030 Salzano (Ve)
Tel. 041.5745851 Cell 333.3232258
antonella.f@3fsrl.com

ATTENZIONE!

Per comunicare variazioni o eventuali errori i responsabili regionali sono pregati di contattare la signora Ines Bianchi al n. 0541.385974 o di scrivere all'indirizzo e-mail ines.villamaria@infinito.it

Il contatto giusto... la risposta giusta

Non ricevi la rivista nonostante tu abbia regolarmente versato la quota associativa? Vuoi sapere se una tua donazione è arrivata a buon fine, oppure inviare un ringraziamento per un contributo alla nostra associazione? Sei interessato ad organizzare un corso sulla comunicazione aumentativa alternativa nella tua regione? Vuoi inviare materiale da pubblicare sulla nostra rivista? Hai notizie di convegni o eventi che possano interessare l'Associazione da inserire nel sito Internet?

Questi sono solo alcuni dei quesiti ai quali potrai avere risposta contattando la persona giusta: eviterai di perdere tempo ed avrai le risposte che cerchi direttamente dalle persone più informate.

Consiglio Direttivo:		
Responsabile	Attività	Recapiti
Lucia Dovigo Dell'Oro - Presidente A.I.R. -	Pubbliche relazioni - Gestione patrimonio AIR - Responsabile Rivista ViviRett - Esame coordinamento nuovi progetti - Contatti con medici specialisti nazionali e internazionali - Contatti con Comitato scientifico AIR Sito internet	direttivo@airett.it 339.83.36.978 - 045.92.30.493
Nicola Sini - Vicepresidente -	Sito internet - Contatti F.I.S.H. - Contatti UNIAMO - Invio rivista ViviRett	nicolasini@tiscali.it 328.91.29.069 - 031.52.42.59
Ines Bianchi - Segretaria -	Segreteria - Biglietti Natale Coordinamento responsabili regionali	ines.villamaria@infinito.it 338.56.27.453 - 0541.38.59.74
Michele Marrapodi - Consigliere -	Problematiche di integrazione sociale e scolastica	marrapod@unipa.it 340.56.73.778 - 091.65.60.393
Mauro Ricci - Consigliere -	Consigliere	mau-ric@libero.it 349.46.34.829 - 055.54.06.95
Claudio Roveroni - Consigliere -	Tesoriere	claudio@idrocr.it 348.79.80.313 - 037.54.25.02
Aldo Garzia - Consigliere -	Iniziative raccolta fondi	milano72.cucchiari@afmspanet.it 339.22.136.93 - 02.31.39.86
Collegio Revisori dei Conti		
		Recapiti
Giovanni Ampollini	Presidente	giovanniampollini@aliceposta.it 334.37.78.737 - 0521.96.92.12
Andrea Vannuccini	Revisore	v.and@tiscali.it 338.22.53.567- 0564.41.76.96
Giovanni Riva	Revisore	gagriva@libero.it 333.38.58.120 - 039.20.21.215

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

redazione@airett.it

oppure all'indirizzo

Redazione ViviRett

c/o Lucia Dovigo, Lungadige Matteotti 13, 37126 Verona

Si informa che a decorrere dal 1 luglio u.s. per effettuare i bonifici bancari a favore dell'AIR presso la Banca Popolare di Novara, filiale di Turbigo, occorrerà indicare il seguente **codice IBAN:**

IT 70 A 05608 33940 0000 0000 2000

Le pubblicazioni consigliate dall'associazione per interpretare e capire la malattia



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

Questo libro ha l'obiettivo di fornire ai genitori una risposta a tutti i dubbi e ai quesiti relativi a questa condizione di disabilità, con le informazioni pratiche, le prospettive familiari e le attuali conoscenze sulle strategie di intervento per la gestione della sindrome. Vengono descritte caratteristiche comportamentali, relazionali, cognitive, emotive e sociali, trattamenti farmacologici ed educativi, così come argomenti specifici quali complicazioni ortopediche, attacchi epilettici, disturbi gastrointestinali, gestione dei "comportamenti problema", nutrizione, comunicazione, problemi motori, ecc.

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

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



2) Giorgio Pini - GLI ALBERI DELLE BIMBE - New Magazine Edizioni, 2000 - Euro 8,00 - (Il ricavato della vendita sarà devoluto all'AIR)

Nella stanza di Angela gli tornò alla mente il professor Andreas Rett un vecchio medico viennese che trent'anni prima aveva individuato un gruppo di bambine tutte con gli stessi sintomi, le bambine Rett, come vennero chiamate in seguito. "Bimbe dagli occhi belli" le definiva il professor Rett in quell'italiano a lui non familiare - bimbe che conservano una vivacità dello sguardo, che sembrano parlare con gli occhi, anche quando la malattia progredisce nel tempo".

Scuola Elementare di Castelnuovo di Sotto (Il ricavato della vendita sarà devoluto alla nostra associazione).



3) A. Antonietti, I. Castelli, R.A. Fabio e A. Marchetti - LA SINDROME DI RETT - PROSPETTIVE E STRUMENTI DI INTERVENTO - Edizioni Carocci - Euro 15,20

La prima parte del testo fornisce un'ampia descrizione della sindrome, con la ricostruzione delle tappe della ricerca fino ad oggi, oltre a trattare la valutazione del profilo della patologia ed elencare gli strumenti solitamente utilizzati per questo, ai quali si aggiungono quelli nuovi messi a punto dagli autori del testo.

La seconda parte si focalizza sulla riabilitazione, nonché le motivazioni per la sua adozione, presentando anche alcuni esempi d'interventi riabilitativi per le bambine affette dalla Sindrome di Rett ed in particolare per il metodo suggerito dagli autori viene anche descritto il caso di una ragazza che ne ha seguito l'intero iter.



Perla Toma - POLI IL POLIPETTO ANNO-DATO - Euro 11,00 + spese di spedizione. (Il ricavato della vendita sarà devoluto alla nostra associazione)

Una bella favola, dedicata dall'autrice alla figlia Isabella e a tutte le bambine Rett. Le illustrazioni sono realizzate da Anita Coccioni utilizzando i "personaggi" marini realizzati con le chine dai bambini della scuola d'infanzia Villa Gaia e dalla

Scuola Elementare di Castelnuovo di Sotto (Il ricavato della vendita sarà devoluto alla nostra associazione).

Il libro si può richiedere:

all'indirizzo e-mail segreteria@airett.it

al numero **339.8336978**

o direttamente ai responsabili regionali.

Fiorella Baldassarri - DUE NUOVE STELLE IN CIELO

Edizioni Polistampa, Euro 8,00

"Due nuove stelle in cielo" non è un libro, è una testimonianza, un messaggio, un racconto nell'impotenza e nella solitudine, un ricordo di quello che mia figlia nella sofferenza ci ha insegnato: la misericordia.

Questo diario dei giorni vissuti accanto a Carlotta, inizialmente era nato per un motivo autoterapico, successivamente avevo un'esigenza psicologica di avere qualcosa che mi aiutasse a non dimenticarla, a mantenere vivo il ricordo di essa e raccontare ciò che nella disperazione si apprende.

Successivamente ho pensato che proprio questo diario poteva essere un mezzo utile sia per diffusione informativa, che per la ricerca. Così, l'utile delle copie vendute tramite Associazione sarà devoluto totalmente alla sopra citata. - Fiorella Baldassarri



Nome..... Cognome.....

Via.....

Cap..... Città..... Prov.....

Tel..... Fax..... E-mail.....

Costo Euro 8,00 + spese postali - Pagamento in contrassegno al ricevimento del libro.

Da ritagliare e spedire via fax al n. 055.8401777



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

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

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

Il CD è accompagnato da un opuscolo esplicativo di tali filmati scritto dalla Dott.ssa Fabio che rappresentano la Comunicazione Aumentativa Alternativa (C.A.A.) attraverso l'apprendimento della lettura.

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

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

Presidi di rete e centri di riferimento

Per **CENTRI DI RIFERIMENTO** si intendono tutti gli ospedali dove viene seguita specificatamente la patologia; per **PRESIDI DI RETE ACCREDITATI** si intendono invece tutti gli ospedali o centri ai quali è possibile rivolgersi per ottenere l'esenzione (Cod. 0040) per quasi tutti i farmaci utilizzati per le nostre bambine (Legge 279 del 18/5/2001 sulle malattie rare).

CAMPANIA

Centro di riferimento:

• **Università degli Studi di Napoli - Facoltà di Medicina e Chirurgia Clinica NPI** Padiglione XI (pediatria) - Primario Dott. Antonio Pascotto - Via San Pausini, 5 - 80100 NAPOLI - Tel. 0815666703

EMILIA ROMAGNA

Centro di riferimento per la sola diagnosi molecolare (MeCP2)

• **Università degli Studi di Ferrara, Sezione Genetica Medica**

Via Borsari 46 - 44100 FERRARA - Dott.ssa Alessandra Ferlini - Dott.ssa Stefania Bigoni - Tel. 0532 291380

Presidi di rete accreditati:

• **ISTITUTI ORTOPEDICI RIZZOLI** Ospedale "Rizzoli"

Via di Barbiano, 1/10 - 40136 BOLOGNA Tel. 051 6366111 - <http://www.iior.it/index.html>

• **A.O. Imola Ospedale Nuovo**

Via Montericco, 4 40026 IMOLA - Tel. 0542 662111 - <http://www.ausl.imola.bo.it/>

• **A.O. Bologna - Policlinico "S.Orsola-Malpighi"**

Via Massarenti, 9-40138 BOLOGNA-0516361230/1259/1235/1359 webmaster@orsola-malpighi.med.unibo.it [http://santorsola.med.unibo.it/Sigla della struttura](http://santorsola.med.unibo.it/Sigla%20della%20struttura)

• **A.O. Reggio Emilia - Arcispedale S. Maria Nuova**

Direttore Ufficio Sviluppo Organizzativo Viale Risorgimento, 80 - 42100 REGGIO EMILIA Tel. 0522 296813 curcio.barbara@asmn.re.it <http://www.asmn.re.it>

• **A.O. Parma**

Via Gramsci, 14 - 43100 - PARMA - Tel. 0521 703174 <http://www.ao.pr.it>

• **A.O. Modena - Policlinico di Modena**

Via del Pozzo, 71- 41100 MODENA Tel. 059 422.2111 <http://www.policlinico.mo.it>

• **A.O. di Bologna - Ospedale Bellaria**

Via Altura, 3 - 40139 BOLOGNA - Tel. 051 6225111 / 051 6225401 - <http://www.ausl.bologna.it>

FRIULI VENEZIA GIULIA

Presidio di rete accreditato:

• **I.R.C.C.S. Burlo Garofalo - Istituto per l'Infanzia U.O. di Neuropsichiatria Infantile**

Via dell'Istria, 65/1 - 34137 TRIESTE Tel. 040 3785111 - <http://www.burlo.trieste.it/>

LAZIO

Centro di riferimento e presidio di rete accreditato:

• **POLICLINICO "Umberto I" - Azienda Policlinico Umberto I**

Dipartimento di Medicina sperimentale - Servizio di Malattie genetico-metaboliche - Prof. Vincenzo Leuzzi tel. 06 44712227, e-mail: vincenzo.leuzzi@uniroma1.it (contattare preferibilmente per e-mail) Via dei Sabelli, 7 00185 ROMA

Presidi di rete accreditati

• **AZIENDA POLICLINICO "Agostino Gemelli"**

Istituto di Neurologia - L.go Agostino Gemelli, 8 00168 ROMA - Tel. 06 30151

• **Fondazione "Santa Lucia" - Centro Abilitazione Infantile**

Via Ardeatina, 306 00179 ROMA <http://www.hsantalucia.it> - D.ssa Maria Rosa Pizzamiglio tel. 06 51501488

LIGURIA

Centro di riferimento regionale:

• **U.O. e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Giannina Gaslini, Università di Genova** Largo G.Gaslini - 16148 GENOVA - Tel. 010 5636432, Tel/Fax 010 381303 - E-mail neurosvi@unige.it <http://www.gaslini.org/>

LOMBARDIA

Centro di riferimento per la sola diagnosi molecolare

• **Istituto Auxologico Italiano, Laboratorio di Genetica Molecolare**

CUSANO MILANINO (MI) - Dott.ssa Silvia Russo tel. 02 619113038 per appuntamenti

Centro di riferimento per la sola diagnosi clinica

• **Centro Regionale per le Epilessie Infantili Az. Ospedaliera Fetebenefratelli ed Oftalmico**

Corso di Porta Nuova 23 - 20123 MILANO Dott. Maurizio Viri tel. 0263632345

Centro di riferimento per la diagnosi clinica, diagnosi molecolare e valutazione funzionale

• **I.R.C.C.S. Istituto Scientifico Eugenio Medea "La Nostra Famiglia"**

Via Don Luigi Monza, 20 - 23842 BOSISIO PARINI (LC) - Tel. 031877111

Presidi di rete accreditati:

• **A.O. San Gerardo dei Tintori**

Via G. Donizetti, 106 - 20052 MONZA - Tel. 039 2331 p.tagliabue@hsgerardo.org - <http://www.hsgerardo.org/>

• **Azienda Ospedaliera S. Paolo**

Via A. di Rudini, 8 - 20142 MILANO- Tel. 02 81841 enrica.riva@unimi.it <http://users.unimi.it/~sanpaolo/>

• **Azienda Ospedaliera Spedali Civili**

Piazzale Spedali Civili, 1 - 25100 BRESCIA Tel. 030 39951 - notarang@master.cci.unibs.it <http://www.spedalicivili.brescia.it/>

• **I.R.C.C.S. Istituto Neurologico C.Mondino**

Via Palestro, 3 - 27100 PAVIA - Tel. 0382 3801 antonieta.citterio@mondino.it - <http://www.mondino.it/>

PUGLIA

Centro di riferimento:

• **IRCCS- Casa Sollievo della Sofferenza-Poliambulatorio Giovanni Paolo II, Viale Padre Pio - 70016 SAN GIOVANNI Rotondo (FG)**

per la diagnosi - Dott.ssa Ilaria Iussi - Servizio di NPI tel. 0882416210

per il test molecolare Dott. Leopoldo Zelante Servizio di Genetica Medica tel. 0882416288 fax 088241616 e-mail i.zelante@operapadrepio.it

Presidi di rete accreditati:

• **Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari Raggrup. UU. OO. Scienze Neurol.**

Piazza G. Cesare - 70100 BARI - Tel. 080 5591111

• **Ente ecclesiastico Ospedale Regionale**

"F.Miulli" - Acqua delle Fonti U.O. di Genetica Medica

Via Maselli Campagna, 106 - 70021 Acquaviva delle Fonti (Bari) - Tel. 080 762922

SARDEGNA

Presidi di rete accreditati:

• **P.O. Paolo Merlo - Ospedale Civile "Paolo Merlo"**

Via Amm. Magnaghi 07024 LA MADDALENA (SASSARI) - Tel. 0789 791200 / 0789 735410

• **P.O. di Sassari**

Via De Nicola, 14 - 7100 SASSARI - Tel. 079 2061000 / 079 212056

• **P.O. S. Martino**

Ospedale San Martino - Via Rockefeller - 09170

ORISTANO - Tel. 0783 3171/ 0783 70727

• **P.O. Crobu**

Ospedale Pediatrico "Fratelli Crobu" - Loc. Canonica 09016

IGLESIAS (CA) - Tel. 0781 3922400/ 0781 3922538

• **Ospedale "San Giovanni di Dio"**

Via Ospedale, 46 - 09124 CAGLIARI - Tel. 070 6092344/ 070 6092360

• **Ospedale Microcitemico**

Via Jenner - 09121 CAGLIARI - Tel. 070 6095528 / 070 503716

SICILIA

Centro di riferimento:

• **Università degli studi di Catania, Neurologia Pediatrica Azienda Policlinico** - Primario Prof. Lorenzo Pavone - Via Santa Sofia, 78 - 95123 CATANIA - Dr.ssa Agata Fiumara Tel. 095256407-8-9

TOSCANA

Presidio di rete acceditato e centro di riferimento

• **Policlinico "Le Scotte"** - Primario Reparto NPI Dott. Giuseppe Hayek - Viale Bracci, 1 53100 SIENA Tel. 0577 586543 (tutti i giorni dalle 11,30 alle 12,30)

• **Laboratorio di Genetica Medica per la diagnosi molecolare presso Policlinico "Le Scotte"** - Prof. Alessandra Renieri - Tel. 0577 233303

Centro di riferimento:

• **U.O. Neuropsichiatria Infantile Ospedale Versilia**, azienda Usl 12 Viareggio, via Aurelia 355 Lido di Camaiore - Dott. Giorgio Pini Tel. 0584 6059527 Fax 0584 6059801 e-mail g.pini@usl12.toscana.it

Presidi di rete accreditati:

• **A.O. SIENA - OSPEDALI RIUNITI Siena UO Neuropsichiatria Infantile**

Viale Bracci - Località Scotti - 53100 SIENA Tel 0577/585111

• **AZIENDA OSPEDALIERA Careggi UO Neuropsichiatria Infantile**

Viale Pieraccini, 17 - 50100 - FIRENZE Tel. 055/4277111 - <http://www.ao-careggi.toscana.it>

• **A.O. MEYER - Azienda Ospedaliera Meyer Clinica Pediatrica I**

Via Luca Giordano, 7 M - 50100 FIRENZE Tel. 055756621 - <http://www.ao-meyer.toscana.it>

• **IRCCS STELLA MARIS**

Viale del Tirreno, 331 - Calambrone - 56100 PISA - 050/886111

VENETO

Centro di riferimento:

• **Laboratorio Malattie Rare**

Dr. Alessandra Murgia - Tel. 049 8211430

• **Clinica Pediatrica**

Direttore Prof. Giorgio Perilongo - Tel. segr. Neurologica

Pediatria: 049 8218094 - Fax 049 8213509

• **Dipartimento di Pediatria - Università di Padova**, via Giustiniani 3 - 35128 PADOVA

Presidi di rete accreditati:

• **ASL 6 Vicenza Neurologia**

Viale IV Novembre, 46 36100 VICENZA

Tel. 0444 993465 / 0444 993266

• **ASSL 8 Castelfranco Neurologia**

Via Forestuzzo, 41 - 31011 ASOLO (TREVISO)

Tel. 0423 55549 / 0423 526308

• **ASL 9 Treviso Neurologia**

Borgo Cavalli, 42 - 31100 TREVISO - Tel. 0422 3221 / 0422 547664

• **ASL 16 Padova Neurologia**

Via E. Degli Scrovegni, 14 - 35131 PADOVA

Tel. 049 8214176 / 049 8214032

• **ASL 18 Rovigo Neurologia**

Via dei Tre Martiri, 89 - 45100 ROVIGO

Tel. 0425 393615 / 0425 393616

• **A.O. Padova - Azienda Ospedaliera di Padova**

Patologie Pediatriche

Via Giustiniani, 2 - 35128 PADOVA - Tel. 049 8211111

<http://www.sanita.padova.it/>

• **A.O. Verona - Ospedale Civile Maggiore**

Neurologia

Borgo Trento - Piazzale A. Stefani, 1 - 4° Piano Geriatrico

- Lato Mameli - Palazzina n.26 - 37126 VERONA

Tel. 045 8071111 - info@ospedaliverona.it

<http://www.ospedaliverona.it/>



Per associarsi all' AIR

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

Nome Cognome

Via N°.....

Cap..... Città. Prov.

Tel. e-mail

- Desidero abbonarmi alla rivista ViviRett versando la somma di € 16,00
- Desidero iscrivermi come Socio Genitore all' AIR versando la somma di € 50,00
- Desidero rinnovare l'iscrizione come Socio Genitore all' AIR versando la somma di € 50,00
- Desidero iscrivermi come Socio Sostenitore all' AIR versando la somma di €

I versamenti devono essere effettuati su:

- ✉ C/C postale n. 10976538 intestato a AIR - Viale Bracci, 1 - 53100 Siena che trovate allegato alla rivista
- ✉ C/C bancario n. 2000 intestato all' AIR su Banca Popolare di Novara Ag. Turbigo, codice IBAN IT70A0560833940000000002000

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