

**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA):
Sindrome di Rett**

Figure professionali deputate all' assistenza nell'ambito della **Gruppo multidisciplinare per la Sindrome di Rett**

Assistenza

Neuropsichiatri Infantili
 Pediatri
 Otorinolaringoiatri (ORL)
 Fisiatri
 Cardiologi
 Pneumologi
 Gastroenterologi
 Ginecologi
 Ortopedici
 Oculisti
 Odontoiatri
 Nutrizionisti Radiologi e Neuroradiologi

UOSD Neuropsichiatria Infantile
 Pediatria
 Otorinolaringoiatria
 Fisiatria
 Cardiologia
 Pneumologia
 Gasctroenterologia
 Ginecologia
 Ortopedia
 Oculistica
 Odontoiatria
 Pediatria
 Radiologia

Presenza in carico

Neuropsichiatri

UOSD Neuropsichiatria Infantile:

La sindrome di Rett è una sindrome rara pressoché di competenza dell'età evolutiva per l'aspettativa di vita. Per tale motivo non è prevista transizione e individuazione di una equipe specifica per l'età adulta.

Di seguito la composizione ed il funzionamento del **Gruppo multidisciplinare per la Sindrome di Rett**

Neuropsichiatria	
	Prof.ssa Bravaccio
	Dott.ssa Siracusano

Neurologia	
<i>pediatrica</i>	Dott. Terrone
<i>dell'adulto</i>	Dott.ssa Coppola

Gastroenterologia	
<i>pediatrica</i>	Prof. Miele
	Dott.ssa Scarpato
<i>dell'adulto</i>	Prof. Sarnelli/ Dott.ssa Pesce

Fisiatria	
	Prof. Corrado

Cardiologia	
<i>pediatrica</i>	Dott. Borgia
<i>dell'adulto</i>	Dott. Borgia

Pneumologia	
<i>pediatrica</i>	Prof.ssa Santamaria/Dott.ssa Borrelli
<i>dell'adulto</i>	Prof. Mormile

Ortopedia	
	Prof. Ruosi

Otorinolaringoiatria	
	Dott.ssa Cantone

Oculistica e ortottica	
	Dott. Ciampa

Ginecologia	Prof. Bifulco

Terapia nutrizionale	
	Dott.ssa Spigno

Odontoiatria	
	Prof. Rengo

Radiologia/Neuroradiologia	
	Prof. Tortora

Biologia Molecolare clinica	
	Prof. Pastore

Premessa

La sindrome di Rett (RTT, OMIM #312750) è un disordine neurologico progressivo dell'età evolutiva a trasmissione dominante legata al cromosoma X che colpisce quasi esclusivamente le femmine e che causa nei maschi una severa encefalopatia neonatale solitamente letale nei primi anni di vita. La prevalenza è stimata in 1/8.500 ragazze di 15 anni con una prevalenza nella popolazione generale è in circa 1/25.000^{1,2}.

Nella sua forma classica è caratterizzata da sviluppo apparentemente normale nei primi 6-18 mesi di vita cui segue regressione delle competenze acquisite e perdita delle abilità linguistiche, stereotipie manuali, microcefalia, epilessia e disabilità cognitiva. Possono, inoltre, essere presenti accessi di grida e pianto inconsolabile, attacchi simil-panico, bruxismo, episodi di apnee e/o iperpnea, incoordinazione motoria e aprassia, tremori, epilessia e scoliosi. L'evoluzione e la gravità della malattia sono, comunque, molto variabili e sono descritte diverse varianti atipiche (forme fruste, varianti con regressione tardiva, forme maschili, varianti con epilessia a esordio precoce, forme congenite, forme con linguaggio conservato).

Sospetto diagnostico della Sindrome di Rett

La sindrome di Rett, nella sua forma classica, va sospettata in bambine che hanno un disturbo generalizzato dello sviluppo psicomotorio, con o senza regressione psicomotoria, che può sopraggiungere dopo 6-18 mesi di vita.

Devono essere considerati elementi di sospetto anche la decelerazione post-natale della circonferenza cranica, la perdita di interesse per l'ambiente circostante e dell'utilizzo finalistico delle mani.

Inoltre, anche il peculiare intento comunicativo attraverso lo sguardo e lo sviluppo di encefalopatia precoce con disabilità cognitiva anche lieve sono elementi clinici da considerare e meritevoli di approfondimento diagnostico.

Con il progredire dell'età tra i 2 e i 10 anni altri segni di sospetto sono la presenza di disturbi comportamentali, l'incoordinazione motoria, l'epilessia o gli episodi di apnee/iperpnea, mentre nella fase tardiva dopo i 10 anni il sospetto deve essere guidato da segni di marcata atrofia e spasticità muscolare con scoliosi severa, deformazioni o perdita della capacità di deambulare.

Va comunque ricordato che esistono varianti atipiche con un'ampia variabilità in termini di velocità di progressione e severità dei sintomi e che è stato anche descritto un fenotipo maschile che, se non risulta letale a causa della grave encefalopatia neonatale, si presenta con deficit cognitivo severo, psicosi maniaco-depressiva, segni piramidali, parkinsonismo e macrorchidia^{3,4}. In presenza, quindi, di un quadro suggestivo il genere maschile non è da considerarsi un criterio di esclusione e che è sempre da considerare la possibilità di un cariotipo 47,XXY (sindrome di Klinefelter) o di mutazioni post-zigotiche con mosaicismo somatico⁵⁻⁷.

Inquadramento diagnostico

La Sindrome di Rett fu riconosciuta per la prima volta da Andreas Rett, un medico austriaco, a seguito di un'osservazione casuale nella sua sala di aspetto di due bambine che mostravano movimenti stereotipati delle mani molto simili tra loro ⁸. A seguito di questa osservazione uno studio di un gruppo europeo di neurologi infantili delineò per la prima volta il fenotipo clinico coniato il nome "Sindrome di Rett" ⁹. Il fenotipo RTT è stato poi progressivamente ampliato e i criteri diagnostici sono stati rivisti e ridiscussi in diverse occasioni ^{10,11}. Ad oggi si fa riferimento ai criteri di Neul del 2010 di seguito riportati (tabella 1 – 2 - 3) ¹²:

Criteri Principali
Perdita parziale o completa dell'uso funzionale delle mani precedentemente acquisito.
Perdita parziale o completa delle abilità linguistiche acquisite.
Anomalie della deambulazione: <ul style="list-style-type: none"> • deteriorata (aprassia-atassia); • incapacità.
Movimenti stereotipati delle mani: <ul style="list-style-type: none"> • torcerle/stringerle/serrarle/strizzarle; • battimani/tamburellare; • portarle alla bocca; • automatismi di strofinamento; • automatismi di sfregamento.

Tabella 1

Criteri di supporto per forme atipiche
Disturbi respiratori in veglia
Bruxismo durante la veglia
Anomalie del pattern del sonno
Anomalie del tono muscolare
Disturbi vasomotori
Scoliosi / cifosi
Ritardo di crescita
Mani piccole e piedi freddi
Risata o urla decontestualizzate
Minore risposta al dolore
Intensa comunicazione oculare ("eye pointing")

Tabella 2

Criteri di esclusione
<p>Lesione cerebrale secondaria a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • traumi peri- o post-natali; • malattie neurometaboliche; • gravi infezioni causative di problemi neurologici.
<p>Sviluppo psicomotorio grossolanamente anomalo nei primi sei mesi di vita, con le prime tappe non raggiunte.</p>

Tabella 3

Rispetto ai criteri diagnostici del 2002, i criteri principali sono attualmente limitati a 4 caratteristiche cliniche assolutamente necessarie per la diagnosi di RTT: il quadro clinico associato alla tipica RTT è definito dalla regressione dell'utilizzo delle mani, regressione del linguaggio (anche inteso come lallazione) e delle abilità motorie, con comparsa di tipiche stereotipie delle mani. La decelerazione post-natale della circonferenza cranica (precedentemente inclusa tra i criteri principali) non è stata trovata in tutte le pazienti, pertanto rappresenta un segno suggestivo, ma non necessario per la diagnosi. Lo scopo fondamentale dei criteri di esclusione, come già scritto nei criteri del 2002, è quello di escludere altre cause potenziali di malattie neurologiche. I criteri di supporto, che non sono necessari per la diagnosi di RTT nella sua forma classica, si riferiscono ad alcune caratteristiche cliniche suggestive della sindrome.

Per la diagnosi della SR forma classica sono necessari:

1. Un periodo di regressione seguita da recupero/stabilizzazione
2. Tutti i criteri principali e tutti i criteri di esclusione
3. Criteri di supporto non sono necessari, anche se spesso presenti

Per la diagnosi delle forme atipiche o varianti:

1. un periodo di regressione seguito da recupero/stabilizzazione
2. due dei quattro criteri principali
3. cinque degli 11 criteri di supporto

Approfondimento diagnostico: consulenza genetica

La consulenza genetica va richiesta al momento della formulazione del sospetto diagnostico o, comunque, prima di iniziare l'iter diagnostico-molecolare, e ha un duplice scopo. Innanzitutto, va valutata la scelta del test genetico più appropriato e va ottenuto un consenso informato firmato dai genitori o dal tutore. La scelta del test genetico è subordinata a un approfondimento della diagnosi clinica con specifico riferimento alla distinzione tra forma classica e sue varianti. Da questa valutazione dovrebbe emergere quale test genetico da effettuare e, in particolare, quale gene testare (*MECP2*, *CDKL5* o *FOXP1*) e con quale metodica (sequenziamento diretto, sequenziamento di nuova generazione, MLPA, array-CGH) ¹³.

La consulenza genetica deve, inoltre, offrire un tentativo di previsione prognostica (correlazione genotipo/fenotipo) e deve informare la famiglia circa potenziali rischi di ricorrenza. L'identificazione della mutazione patogenetica permette, infatti, di confermare il sospetto clinico, il tipo di ereditarietà (legata al cromosoma X per *MECP2* o *CDKL5*, autosomico dominante per *FOXP1*) e, in alcuni casi, di stimare quale - e quanto favorevole o sfavorevole - potrebbe essere l'evoluzione della malattia.

Questo aspetto è particolarmente delicato e va affrontato in sede di consulenza. La longevità è, infatti, una delle preoccupazioni maggiori per i genitori di una ragazza (o un ragazzo) che riceve diagnosi di RTT. Recenti dati di sopravvivenza indicano come "tipica" una sopravvivenza in quarta-quinta decade e ritengono che, sebbene la principale causa di morte sia rappresentata dalla compromissione cardiorespiratoria, la maggior parte degli altri fattori di rischio potenzialmente letali siano modificabili con una presa in carico globale e intensa del paziente che consentirebbe un ulteriore innalzamento dell'aspettativa di vita. La possibilità, quindi, che un paziente possa sopravvivere ai propri caregiver solleva la necessità di pianificazioni a lungo termine da parte della famiglia che devono poter essere intraprese il prima possibile ¹⁴.

Per quanto concerne i potenziali rischi di ricorrenza va detto che la maggior parte dei casi di sindrome di Rett (99%) sono sporadici dovuti a mutazioni de novo non presenti nei genitori. Tuttavia, sono descritti rari casi familiari in cui la mutazione identificata nella paziente era presente nella madre asintomatica (o con solo un lieve deficit cognitivo) o, ancora, casi familiari con più di una figlia affetta e per i quali si sospetta un mosaicismo germinale (mutazione non trovata nella madre) ¹⁵.

L'esistenza di questi casi suggerisce:

- ✓ di estendere comunque lo studio molecolare alla madre della paziente perché a questo risultato dipende il rischio di ricorrenza per le future gravidanze;
- ✓ di affrontare gli aspetti connessi al rischio di ricorrenza attestandolo al 50% nel caso in cui la mutazione sia stata identificata nella madre o considerandolo "basso" (1%), ma non nullo, in caso contrario;
- ✓ di offrire, comunque, la diagnosi prenatale a tutte le coppie che hanno una bambina affetta da sindrome di Rett e per la quale è stata identificata una mutazione causativa ¹⁵.

La diagnosi prenatale o, in caso di ricorso a tecniche di fecondazione assistita, la diagnosi genetica preimpianto è una opzione percorribile per le famiglie per le quali sia stata identificata la mutazione responsabile.

Conferma diagnostica genetico-molecolare

La sindrome di Rett, nelle sue diverse forme cliniche, è causata da mutazioni in uno dei seguenti tre geni:

MECP2 (OMIM *300005), localizzato sul cromosoma X (Xq28), è il responsabile della malattia in circa il 95% delle pazienti con fenotipo classico. *MECP2* è un regolatore trascrizionale essenziale per lo sviluppo embrionario e la maturazione neuronale postnatale. Sono note circa 200 mutazioni patogenetiche, quasi totalmente insorte de novo al momento del concepimento. Alcune tra queste (R106W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306X) sembrano ricorrere con maggiore frequenza (~67%). Delezioni terminali o grossi riarrangiamenti sono stati identificati più raramente (~9% e 3-4%, rispettivamente)^{16,17}.

Dagli studi di correlazione genotipo-fenotipo, seppur con risultati controversi, sembrerebbe emergere che mutazioni troncanti precoci sono generalmente associate a un fenotipo più severo. Di contro, mutazioni terminali sono più spesso identificate in pazienti con fenotipo più lieve, regressione più tardiva, in alcuni casi linguaggio conservato seppur con un vocabolario limitato e/o con una migliore competenza nell'uso finalistico delle mani. La frequenza con la quale sono identificate mutazioni di *MECP2* in queste pazienti è molto variabile (25-75% secondo le diverse casistiche). Un altro fattore che modula l'espressività del quadro clinico, oltre al tipo di mutazione, è lo sbilanciamento nell'inattivazione casuale del cromosoma X¹⁸.

Discorso a parte meritano i soggetti di sesso maschile con mutazioni in *MECP2*. Nei maschi la presenza di una mutazione causativa di fenotipo classico in una bambina dà luogo a un fenotipo letale (salvo che non si tratti di maschi Klinefelter - con cariotipo 47,XXY - per i quali il fenotipo è sovrapponibile a quello femminile). In presenza di mosaicismo per una di queste mutazioni o di mutazioni responsabili di manifestazioni cliniche lievi nelle femmine un maschio può presentare un fenotipo che rientra nei criteri della sindrome di Rett. Infine, in presenza di mutazioni del tutto diverse, ereditate da madri sane e mai state descritte in pazienti di sesso femminile, l'evidenza clinica è caratterizzata dalla presenza di ritardo mentale da lieve a severo.

CDKL5 (OMIM *300203), localizzato sul cromosoma X (Xp22.13), è responsabile delle forme con epilessia precoce a insorgenza nei primi mesi di vita (variante Hanefeld) ma anche di una condizione distinta dalla Rett nota come "encefalopatia epilettica ad insorgenza precoce" (EIEE; OMIM #308350). La sua funzione è ancora oggetto di studio sebbene gli si attribuisca un ruolo durante la maturazione neurale e la formazione delle sinapsi. Sono note circa 80 mutazioni, di cui 4 ricorrenti, alcune delle quali in maschi con manifestazioni cliniche molto simili a quelle descritte negli individui di sesso femminile¹⁹.

FOXG1 (OMIM *164874) localizzato sul cromosoma 14 (14q13), è un regolatore negativo di trascrizione, essenziale nelle prime fasi di sviluppo del cervello, associato a forme congenite di sindrome di Rett. Sono note una decina di mutazioni, tra mutazioni intrageniche e riarrangiamenti cromosomici, e, ad oggi, una trentina di casi, di cui circa un terzo di sesso maschile. In tutti i casi si è osservato un esordio precoce della sindrome (3 mesi) e deflessione della velocità di crescita della circonferenza cranica con microcefalia, apparentemente, più marcata rispetto a quella della Rett classica. Sono presenti, inoltre, stereotipie motorie delle mani, movimenti distonici degli arti superiori, scarso contatto visivo, corpo calloso sottile e sintomi neurologici e neurovegetativi tipici della Rett. I pazienti portatori dei riarrangiamenti cromosomici presentano inoltre note dismorfiche peculiari.

Sulla base del fenotipo clinico è possibile avviare l'analisi molecolare di uno dei geni associati alla sindrome di Rett. Nel caso di una sindrome di Rett classica o di una variante Zappella, è indicato avviare l'analisi molecolare del gene *MECP2*; nella variante con convulsioni a esordio precoce si procede con analisi molecolare del gene *CDKL5*, mentre nella forma congenita si predilige iniziare lo screening del gene *FOXG1*. La detection-rate dell'analisi è intorno al 95% per le forme di RTT classica, e raggiunge solo il 45-

50% per le forme atipiche. In caso di test genetico negativo, il paziente va rivalutato clinicamente per decidere se procedere con i test genetici diversi o per gli altri geni o se accontentarsi della diagnosi clinica. Rimane comunque una quota consistente di pazienti che pur avendo una diagnosi di sindrome di Rett, non hanno un difetto genetico noto. Per queste pazienti sono in corso approcci diagnostici più sofisticati che potranno contribuire alla diagnosi molecolare di un numero sempre maggiore di pazienti con sindrome di Rett oltre che a chiarirne i meccanismi patogenetici sottostanti ²⁰.

L'approccio diagnostico prevede l'impiego di tecniche di sequenziamento, di "vecchia" (metodo Sanger) e nuova generazione (Next-Generation Sequencing, NGS), eventualmente coadiuvate da metodiche in grado di identificare delezioni (e duplicazioni), più o meno estese, delle regioni di interesse quali la Multiplex Ligation-Probes Amplification (MLPA) e l'Array-Comparative Genomic Hybridization (array-CGH).

Con la maggiore diffusione delle tecniche di sequenziamento NGS e la conseguente riduzione dei costi, l'orientamento comune è verso questo tipo di approccio che consentirà l'analisi di più geni simultaneamente, riservando solo a una seconda valutazione l'eventuale necessità di tecniche quali la MLPA e l'array-CGH.

La diagnosi molecolare prevede l'analisi il sequenziamento di un pannello multigenico associato ad encefalopatie epilettiche/encefalopatie precoci (ALDH7A1, ARHGEF9, ARX, CDKL5, CHD2, EPHA5, FOXG1, GABRA1, GABRD, GABRG2, GRIN2A, HCN1, KCNQ2, MECP2, MEF2C, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, POLG1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SLC13A5, SLC25A22, SLC2A1, SPTAN1, ST3GAL3, STXBP1, TCF4). Il pannello verrà selezionato in silico dopo aver effettuato un esoma clinico sui pazienti. In assenza di mutazioni sarà quindi possibile analizzare altri geni in un pannello esteso.

Quadro clinico

Le problematiche cliniche che coinvolgono le bambine con Sindrome di Rett sono complesse e l'assistenza deve essere gestita da una équipe multidisciplinare, per la presa in carico delle pazienti e delle diverse problematiche: neurologiche, comportamentali, osteoarticolari, respiratorie, cardiovascolari, gastroenterologiche, nutrizionali e riabilitative.

Manifestazioni cliniche:

1. **Epilessia:** La prevalenza dell'epilessia nelle pazienti con sindrome di Rett classica varia dal 70 al 90% (Cooper et al 1998, Jian et al 2007, Moser et al 2006). L'età media di esordio delle crisi è intorno ai 4 anni, tuttavia è possibile anche un esordio più tardivo (periodo adolescenziale). La semeiologia delle crisi è molto eterogenea e non esiste un pattern elettro-clinico specifico della sindrome. Sono più frequentemente riportate crisi generalizzate, seguite da crisi focali, toniche e miocloniche, più rare crisi cloniche e tipo assenze; in 1/3 dei casi è riportato uno stato epilettico. L'EEG non è patognomonico, ma segue un modello di organizzazione stadiale (stadio I: EEG normale; stadio II: rallentamento attività di fondo in veglia, perdita del pattern del sonno, spike/sharpwaves focali; stadio III: ulteriore rallentamento dell'attività di fondo, attività epilettica multifocale, o generalizzata; stadio IV: attività di fondo di tipo theta delta, persistenza delle anomalie parossistiche). La terapia è inizialmente farmacologica. I farmaci più utilizzati sono l'acido valproico e la carbamazepina, in monoterapia o in associazione. Nel 30% dei casi le crisi sono farmacoresistenti. In questi casi, come in altre forme di epilessia genetica farmacoresistente, altre strategie terapeutiche sono la dieta chetogena e la stimolazione del nervo vago. Non viene riportata esperienza circa il trattamento chirurgico del focus epilettogeno. La scelta del trattamento e del farmaco deve essere personalizzata e tenere conto della complessità della sindrome (rischio di osteoporosi, disturbi del sonno, disturbi comportamentali, disturbi respiratori).

Uno degli aspetti più importanti nella diagnosi e nel trattamento di questi pazienti, è la diagnosi differenziale tra episodi parossistici epilettici e non epilettici, che spesso risulta particolarmente complessa. Tra gli episodi parossistici non epilettici vanno considerati i disturbi motori (spasmi, tremori, irrigidimenti, discinesie oro-facciali, distonie, jerking, spasticità, le stesse stereotipie delle mani), i disturbi comportamentale (urla, attacchi di "riso" immotivato, agitazione, fissità dello sguardo), movimenti oculari (movimenti oculogiri, *blinking*), i disturbi respiratori (apnee, tachipnee, iperventilazione) che possono talora risultare di dubbia interpretazione. Pertanto, viene confermata l'importanza dell'analisi video-elettroencefalografica (V-EEG) per diagnosticare correttamente tali episodi e instaurare una terapia appropriata ove necessario. Inoltre, le registrazioni durante il sonno notturno possono permettere di evidenziare crisi minime che altrimenti potrebbero non essere diagnosticate.

2. **Disturbi del sonno.** Sono più o meno una caratteristica costante della SR e comprendono veglia notturna (59%), bruxismo (55%), risate e grida notturne (36%), risveglio mattutino precoce (18%), e sonnolenza diurna. Le difficoltà di addormentamento sono più frequenti nelle bambine più piccole. Nelle più grandi si riscontra un eccessivo tono dopaminergico con disturbi del sonno REM (iperattività in sonno REM con movimenti muscolari che determinano risvegli). Il meccanismo alla base non è ad oggi ben compreso, ma diversi autori suggeriscono una disfunzione autonoma attribuita alla immaturità del mesencefalo e del tronco cerebrale. Anche correlazioni genotipo-fenotipo sono riportate in letteratura, individuando mutazioni che predispongono maggiormente ai disturbi del sonno (mutazioni di MECP2: p.R294X e p.R306C).

3. **Alterazione della nocicezione:** Questo è spesso visto in SR ed è talvolta limitata a specifiche parti del corpo. Raramente, la pelle può presentare con ecchimosi e formazione di vesciche, soprattutto in gravi classica SR. Queste lesioni sono diverse dalle ferite da decubito. Perdite di valore di percezione del dolore rappresenta probabilmente la sensibilità al dolore ritardato;

4. **Urla violente e improvvise (Screaming Spells):** Alcune ragazze, soprattutto in età adulta sperimentano periodiche urla improvvise e violente che possono durare per ore e anche per giorni. Spesso sembrano segnalare dolore estremo, anche se un esame approfondito non rivela alcuna anomalia somatica. Dagli studi effettuati su tale fenomeno è stato escluso che possa trattarsi di un fenomeno epilettico. È stato descritto come “brain-pain-crying”; tuttavia la sua eziologia non è chiara;

5. **Comunicazione:** Tutte le ragazze con SR sviluppano una disabilità intellettiva di grado variabile. La quantificazione con test di sviluppo appare complessa, data l'assenza di linguaggio, le scarse abilità attentive e la mancanza di interesse per il gioco. Il termine “le bambine dagli occhi belli” si riferisce all'intensità dello sguardo che alcune bambine hanno sin dall'esordio. Difatti particolare attenzione sul piano riabilitativo deve essere incentrata sul preservare la funzione sensoriale visiva, che appare spesso l'unica modalità comunicativa utilizzata dalle bambine. Nella fase III (“pseudo-stabilizzazione”, “wake-up period”) questa modalità comunicativa è solitamente integra, e i genitori diventano esperti nella comprensione e nel riconoscimento dei desideri della loro figlia. Sul piano riabilitativo vengono spesso utilizzate metodiche di comunicazione aumentativa e alternativa (CAA) con “eye-tracking” e puntatori oculare, con i quali le ragazze riescono a fare richieste e scelte. Non è descritta alcuna specifica patologia oculistica, anche se lo strabismo è molto comune. Mentre la cataratta acquisite è spesso una complicanza dei comportamenti autolesivi in associazione con l'agitazione comportamentale. Alterazioni retiniche non sono presenti. Nello stadio III, alcune di loro continuano a imparare nuove parole, mentre la perdita progressiva di questa capacità di solito può coincidere con la perdita della deambulazione, cioè la transizione in stadio IV;

6. **Stereotipie delle mani:** Rappresentano il segno distintivo di questa patologia, e talvolta possono estendersi anche alle aree più prossimali, come il tronco. Le stereotipie tipiche comprendono movimenti sulla linea mediana, come sfregamento, tamburellare con le dita, battere le mani, il contatto con la bocca, movimenti di “spremitura”, accarezzare. Cambiano con lo stato emotivo e sono spesso associati direttamente o inversamente con i modelli respiratori³³. Queste stereotipie disturbano l'interazione comunicativa, sono molto intense e creano complicanze (ad esempio le bambine con “hand mouth” hanno frequenti infezioni orali o complicanze cutanee delle mani);

7. **Agitazione.** Questo aspetto è visto come la conseguenza dello squilibrio del sistema simpato-vagale (aumento dell'attività simpatica). Alcune di loro sono particolarmente inclini all'agitazione. Alcuni autori parlano di “sham rage” per descrivere la tendenza alla irritabilità di queste bambine;

8. **Disfunzioni respiratorie** durante la veglia, determinano un alternarsi apnee prolungate (talvolta causa di cianosi e perdita di coscienza), iperventilazione e respiro irregolare. Queste manifestazioni riflettono una immaturità del tronco cerebrale e un inadeguato controllo parasimpatico che può contribuire alla morte improvvisa. Studi neurofisiologici hanno dimostrato

una disfunzione di base del tronco e coniato una nuova terminologia “brainstem storm” e “brainstem epilepsy” per descrivere una attivazione anomala spontanea del tronco cerebrale associata a modelli di respirazione alterati. La fisiopatologia primaria sembrerebbe essere correlata a un meccanismo di controllo difettoso nella diffusione dell’anidride carbonica che causa alcalosi o acidosi respiratoria. Sono stati descritti tre fenotipi cardiorespiratori, ciascuno dei quali richiede un approccio specifico: Forceful breathers che di solito hanno bassi livelli di pCO₂ (alcalosi respiratoria cronica); feeble breathers con alti livelli di pCO₂ (acidosi respiratoria cronica) dovuto ad atti respiratori deboli che durante il contatto fisico possono aumentare, ma di solito di breve durata; e apneustic breathers che accumulano anidride carbonica per aritmie respiratorie. Queste hanno un impatto significativo sulla qualità di vita delle bambine e delle famiglie poiché sono motivo frequente di assistenza medica e ospedalizzazione.

9. **Disfunzioni cardio-vascolari** come alterazioni del ritmo cardiaco (allungamento dell’intervallo QT e riduzione della variabilità dell’intervallo R-R) da ascrivere verosimilmente al deterioramento del sistema nervoso autonomo. Lo squilibrio tra tono simpatico conservato e controllo parasimpatico insufficiente è noto per causare aritmia cardiaca. Gli individui con intervallo QT prolungato associati schema di respirazione anormale (soprattutto i forceful breathers) sono particolarmente a rischio di aritmia cardiaca.

10. **Alimentazione, crescita staturponderale e problematiche gastrointestinali:** le bambine con SR hanno un buon appetito e le mamme riferiscono particolare interesse per l’alimentazione. Tuttavia, le abilità di masticazione e di deglutizione sono spesso in ritardo e problematiche. In letteratura viene segnalato che la maggior parte delle bambine hanno ridotti movimenti della lingua e prematuro passaggio di cibo e liquidi dalla bocca alla faringe e ritardo della deglutizione faringea dimostrato dagli studi con videofluoroscopia. Vi è una elevata incidenza di reflusso gastro esofageo, diminuita motilità intestinale con conseguente stipsi. Per le problematiche respiratorie è inoltre frequente aerofagia. Queste caratteristiche cliniche possono interferire con la normale alimentazione. Il tasso di crescita della mano e del piede, in particolare quest’ultimo, di bambine con SR è più lenta di quella della popolazione generale. La ridotta crescita staturponderale si manifesta durante i primi due anni di vita e permangono al di sotto di 2 DS rispetto alla popolazione generale. La circonferenza cranica appare al di sotto di 2 DS dall’età di 4 anni, mentre si stabilizza intorno a 3 DS al di sotto della media intorno agli 8 anni nelle forme classiche. Nelle varianti “forme fruste”, la circonferenza cranica rimane all’interno o vicino ai limiti normali. La microcefalia può quindi essere evidente nelle forme classiche mentre è quasi sempre assente nelle forme atipiche o varianti.

11. **Digrignamento dei denti.** Il bruxismo durante la veglia è molto comune nelle bambine con SR con un suono molto particolare, definito da diversi autori come “fine cracking sound” e può portare a consumo dentale e contribuire alla scialorrea. Sono utilizzate nei casi estremi le infiltrazioni di tossina botulinica per alleviare il tono muscolare nella mascella con risultati positivi sul benessere generale e il comportamento.

12. **Deformità muscolo-scheletriche:** la lieve ipotonia tronco e la mancanza di mobilità spesso portano a cifoscoliosi. La scoliosi si sviluppa in età scolare precoce con diversi gradi di gravità. A volte la progressione è molto rapida, a seconda dell’asimmetria del tono muscolare (atteggiamenti distonici, atassia del tronco) e il grado di atrofia muscolare. Nelle bambine non deambulanti, una grave scoliosi si sviluppa nonostante le misure preventive. Va sottolineato che la progressione della deviazione colonna continua anche nell’età adulta. Il toe-walking è molto

frequente nelle bambine con SR e, a differenza di altre patologie con deficit neurologico, questa sembra essere una conseguenza dell'incertezza e della paura di cadere³³. L'iperestensione delle caviglie determina una necessità di compenso a livello delle ginocchia, delle anche e della colonna vertebrale, che rende la deambulazione difficoltosa se non impossibile. La ridotta mobilità intersegmentale correlata a posture stereotipate o distonie, nel contesto di una sindrome extrapiramidale e, in misura minore, ad una sindrome piramidale, può portare a deformità articolari. Le più frequenti sono le deformità dei piedi (piede equino e le posizioni equino valgo/varo, e l'accorciamento dei tendini di Achille viene poi compensata da un 'fuga' nella posizione di valgo o in varo.

13. Andatura peculiare (“peculiar gait”) . Dal 3 ° o 4 ° anno di vita, l'andatura è caratterizzata da atassia e aprassia. Sono stati descritti due tipi distinti di contatto con il suolo, cioè deambulazione plantigrada con contatto del tallone continuo durante la fase di appoggio, e deambulazione digitigrada con contatto con il suolo con il primo e quinto metatarso senza contatto del tallone.

14. Disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisario: comunemente si possono constatare anomalie del ciclo mestruale (oligomenorrea e dismenorrea) e irsutismo (Smeets EE, et al 2012).

Trattamento terapeutico

Attualmente non esistono, salvo alcune eccezioni descritte separatamente, trattamenti specifici per la Sindrome di Rett. L'unica strategia terapeutica possibile è la tempestività della diagnosi per poter intervenire al meglio sulle singole manifestazioni e per limitare le eventuali complicanze che possono insorgere nel corso del tempo.

La connotazione multisistemica e cronica della sintomatologia impone una presa in carico multidisciplinare e duratura nel tempo, dalla diagnosi, presumibilmente in età pediatrica, in poi, quale unico modo per garantire una gestione corretta delle complicanze e la qualità del risultato (tabella 4 -5).

Organizzazione del team multidisciplinare			
Età evolutiva	Struttura di Riferimento	Età adulta	Struttura di Riferimento
Ambulatorio malattie rare		Ambulatorio malattie rare	
Odontoiatria		Odontoiatria	
Chirurgia Maxillo-Facciale		Chirurgia Maxillo-Facciale	
Ortopedia		Ortopedia	
Fisiatria		Fisiatria	
Chirurgia del rachide		Chirurgia del rachide	
Neuropsichiatria infantile		Neurologia	
Centro Epilessia		Centro Epilessia	
Psicologia		Psichiatria	
Radiologia e Neuroradiologia		Radiologia e Neuroradiologia	
Cardiologia		Cardiologia	
Gastroenterologia e Nutrizione		Gastroenterologia e Nutrizione	
Ginecologia		Ostetricia/Ginecologia	

Tabella 4

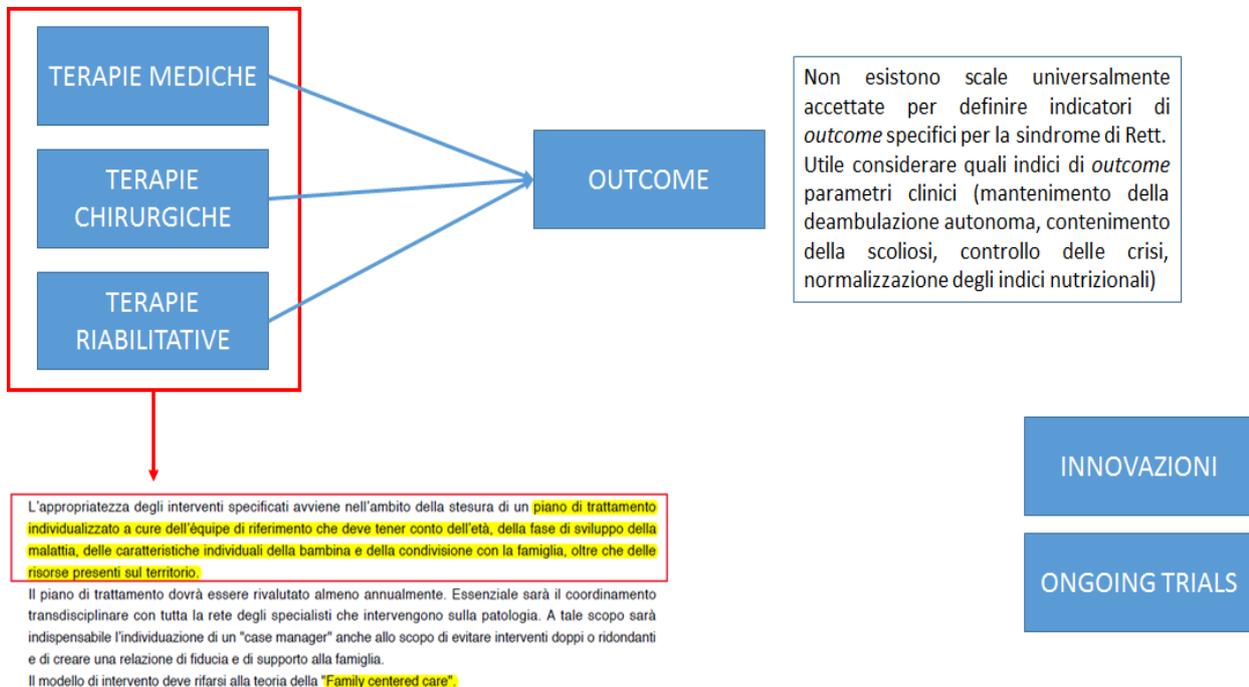


Tabella 5

Ad oggi non esiste una cura specifica per la Sindrome di Rett. Il trattamento si avvale di una terapia farmacologica volta al controllo dei sintomi ed una terapia abilitativa indirizzata a salvaguardare le autonomie delle pazienti.

L'intervento farmacologico è per lo più sintomatico, e prevede l'utilizzo di farmaci per il controllo delle crisi epilettiche (farmaci antiepilettici), dei disturbi comportamentali e dei disturbi del sonno (antipsicotici, benzodiazepine), della sintomatologia gastrointestinale (lassativi), dei disturbi muscolo-scheletrici (miorilassanti).

Il percorso riabilitativo deve essere “cucito” sul paziente, individualizzato e adattato all'età, alla gravità e allo stadio di malattia. Non esiste, ad oggi, una linea comune nell'approccio riabilitativo, che appare piuttosto disomogeneo, con una difficoltà di presa in carico precoce dei soggetti con questa patologia. Inoltre, spesso non è individuabile un referente del percorso riabilitativo, e molti interventi vengono fatti a “spot”, spesso anche privatamente.

Esistono diversi approcci riabilitativi

1. Riabilitazione neurocognitiva: le figure coinvolte sono il logopedista, la neuropsicomotricità, psicologi. Questo intervento è mirato all'apprendimento e può essere effettuato in diverse fasi (“Attività di potenziamento cognitivo”, “la sistematicità”, “la randomizzazione”) con o senza l'utilizzo di dispositivi computerizzati o software, con l'utilizzo del cosiddetto “*eyetracker*” per poter registrare le risposte oculari delle bambine alle stimolazioni presenti sullo schermo del computer.
2. Riabilitazione muscolo-scheletrica: le figure coinvolte sono il fisioterapista e il neuropsicomotricista. Gli interventi riabilitativi si concentrano sulle problematiche delle anomalie muscolo scheletriche e della scoliosi, sostenendo la necessità di un modello di lavoro integrato. Rientra in questo gruppo anche l'idroterapia/terapia in acqua. Non meno degni d'attenzione sono i trattamenti per le disprassie manuali, l'atassia, i disturbi della deglutizione.
3. Riabilitazione psico-sociale: le figure coinvolte sono gli psicologi, e una equipe esperta in musicoterapia, ippoterapia e terapia in acqua. L'approccio psico-sociale deve produrre un progetto riabilitativo globale che tenga conto delle necessità educative e di integrazione sociale o scolastica e delle ricadute psicologiche che la malattia determina sullo stato emotivo della famiglia.

Nell'organizzazione di un progetto riabilitativo sono coinvolte diverse figure professionali:

1. Medici per l'allestimento del protocollo riabilitativo intensivo e per le valutazioni neurologiche;
2. Fisioterapisti, logopedisti e psicomotricisti per la messa in atto dei piani riabilitativi;
3. Un ingegnere biomedico ed un neurologo con competenze in biomeccanica per l'esecuzione e la valutazione dell'analisi del cammino;
4. Psicologi con esperienza di psicodiagnostica dell'età evolutiva per la verifica delle capacità delle pazienti e delle famiglie di sostenere il piano riabilitativo;

Follow-up e transizione dell'adulto

La sindrome di Rett è una malattia cronica ed evolutiva altamente invalidante e che prevede l'insorgere di complicanze²¹⁻²³, anche, potenzialmente letali (tabella 6). Pertanto, risulta fondamentale affrontare le complicanze e garantire una gestione globale del paziente tramite un approccio multidisciplinare e multiprofessionale nell'ambito di un processo che va pianificato e formalizzato (schematizzato in tabella 8).

Stabilita la diagnosi, una volta all'anno o con cadenza semestrale va effettuata, dal pediatra, una valutazione della crescita staturale-ponderale, dello sviluppo puberale e delle indagini laboratoristiche (esame emocromocitometrico, indici di flogosi, funzionalità renale ed epatica, elettroliti plasmatici, indici nutrizionali).

La valutazione neuropsichiatrica sarà necessaria a valutare lo sviluppo psicomotorio della paziente, l'acquisizione o la perdita di alcune capacità (linguaggio, uso finalizzato delle mani), oltre a valutare gli aspetti neurologici in età pediatrica. Tra le complicanze più frequenti della sindrome vi è l'epilessia che può arrivare ad interessare fino al 90% delle pazienti. Sebbene, almeno nella forma classica, non sia uno dei sintomi iniziali, l'epoca di esordio non è facilmente identificabile sia per la concomitante presenza di movimenti involontari non epilettici sia perché i tracciati EEG sono spesso anomali anche in assenza di crisi. Una V-EEG va effettuata a cadenza annuale nelle pazienti che non manifestano crisi epilettiche, mentre a cadenza semestrale in caso di epilessia attiva. Quando presente, si tratta, spesso, di un'epilessia farmaco-resistente che si protrae fino alla seconda decade di vita quando, in alcuni casi, tende a migliorare spontaneamente. In caso di epilessia persistente in età adulta, sarà necessario un monitoraggio da parte dello specialista neurologo. Per le pazienti in trattamento farmacologico con antiepilettici è inoltre fondamentale il dosaggio dei livelli ematici di questi ultimi, a cadenza semestrale in età pediatrica, annuale in età adulta, con possibilità di controlli più frequenti in caso di pazienti con fluttuazioni del peso corporeo. Sul versante neurologico sarà inoltre necessario il monitoraggio dell'insorgenza di disturbi del movimento (stereotipie, distonie) ed il loro impatto sulle attività quotidiane delle pazienti.

Una visita gastroenterologica e nutrizionale va effettuata a cadenza semestrale. In particolare, è necessario valutare il tipo di nutrizione delle pazienti, l'appetito, le capacità di masticazione, la lunghezza del tempo impiegato per il pasto. Le pazienti presentano generalmente elevata incidenza di reflusso gastro esofageo, diminuita motilità intestinale con complicanze quali stipsi, emorroidi e ragadi e megacolon funzionale. La visita nutrizionale è finalizzata alla valutazione del corretto apporto di macro e micronutrienti. Le pazienti con sindrome di Rett presentano inoltre ridotti movimenti della lingua e prematuro passaggio di cibo e liquidi dalla bocca alla faringe, ritardo della deglutizione faringea con possibilità di aspirazione del cibo e conseguenti polmoniti ab-ingestis. Una valutazione otorinolaringoiatrica volta ad identificare le pazienti che necessitano di uno studio videofluoroscopico della deglutizione va effettuata a cadenza annuale.

Tra le complicanze potenzialmente letali, va assolutamente ricordato il rischio di aritmie associate a un allungamento del tratto QT. Pertanto, risulta necessario il coinvolgimento, all'intero del team multidisciplinare, dello specialista in cardiologia. Va effettuata una valutazione elettrocardiografica a cadenza almeno annuale e, nei casi in cui è presente un allungamento del QTc, va effettuato un Holter ECG.

Ritardo di crescita con deterioramento fisico (anche come possibili comorbidità in caso di difficoltà ad alimentarsi), con conseguente scoliosi, osteopenia e aumentato rischio di fratture sono ulteriori complicanze di frequente riscontro nella popolazione, specie quella adulta, di pazienti con sindrome di Rett e richiedono pertanto un monitoraggio da parte dello specialista ortopedico. Le pazienti vanno inoltre incontro a riduzione della motilità spontanea, perdita della capacità di reggere il tronco con limitate possibilità di movimento e

conseguenti contratture articolari e spasticità muscolare. Per tale ragione appare necessario all'interno del team multidisciplinare, lo specialista in fisiatria.

Nonostante tutto, il costante miglioramento delle cure e della presa in carico globale (garantire e agevolare il mantenimento/acquisizione della capacità di deambulare, offrire un miglior management delle crisi epilettiche, della scoliosi e degli aspetti internistici in generale e la possibilità di garantire la crescita attraverso un intake calorico adeguato), ha consentito un netto miglioramento della sopravvivenza a partire dalla fine degli anni '60 sino ad oggi^{14,21,24,25}. Ovviamente esistono anche fattori “esterni” che condizionano aspettativa e qualità della vita e tra questi, certamente, vi è la possibilità, soprattutto economica, dell'accesso alle migliori cure possibili non sono sempre uniformi sul territorio nazionale.

Uno studio italiano del 2010 analizza l'evoluzione delle caratteristiche e delle problematiche cliniche nel passaggio dall'adolescenza all'età adulta²³. Stereotipie, uso finalistico delle mani e capacità di alimentarsi tendono a restare stabili anche se è possibile osservare un certo miglioramento delle stereotipie mentre, se non restano stabili, le competenze correlate alla alimentazione (masticazione, deglutizione, capacità di portare il cibo alla bocca) raramente migliorano mostrando, al contrario, più frequentemente una tendenza al peggioramento. Analogamente, la capacità di mantenere la posizione seduta tende spesso a stabilizzarsi o ad aggravarsi. Di contro, la comunicazione non “verbale”, soprattutto mediante il contatto visivo (“eye-contact”), è una di quelle caratteristiche che più frequentemente mostra un miglioramento con passare degli anni.

Tra le problematiche cliniche che nel passaggio dall'adolescenza all'età adulta possono tendere a stabilizzarsi e, in alcuni casi, a migliorare vi sono le problematiche cliniche correlate all'epilessia, i disordini del sonno, gli aspetti comportamentali e, in misura minore, i problemi respiratori. Problematiche vasculo-cutanee e gastrointestinali restano tendenzialmente stabili nel tempo mentre hanno prevalente tendenza al peggioramento le problematiche muscolo-scheletriche.

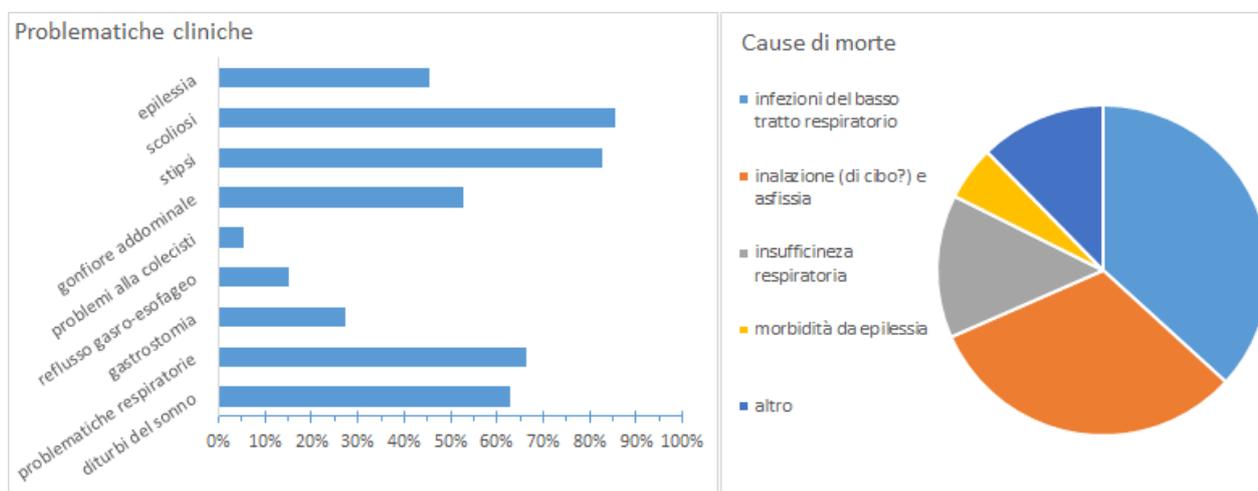


Tabella 6

Come per tutte le malattie croniche a esordio pediatrico, e in particolar modo per le condizioni genetiche, uno dei momenti più critici è rappresentato dalla fase della transizione dall'assistenza pediatrica e quella per l'individuo adulto. La gestione appropriata di questa fase è una parte essenziale della “buona pratica” clinica in ogni clinica pediatrica. Il processo di transizione coinvolge il paziente, i genitori, il neuropsichiatra infantile, il pediatra, l'internista o medico dell'adulto e i servizi di supporto (servizi sociali etc.). Si sottolinea che il paziente e i genitori sono emotivamente dipendenti dai servizi pediatrici e quindi per entrambi questa fase può rappresentare un momento “stressante”.L'aumento del numero di pazienti che accede ai servizi per l'età adulta rende necessaria un'integrazione fra i vari servizi medici e chirurgici.

Affrontare le complicanze e garantire una gestione globale del paziente richiede un approccio multidisciplinare e multiprofessionale nell'ambito di un processo che va pianificato e formalizzato (tabella 8). L'accesso ai servizi adulti deve avvenire solo dopo la fine della crescita e dopo la pubertà. Inoltre, è fondamentale che venga identificata una persona, in genere nella figura del neuropsichiatra infantile, che faccia da coordinatore tra le figure professionali implicate e che sia predisposta una "mappa della transizione" in cui vengano spiegate nel dettaglio le varie fasi di questo processo.

Valutazione specialistica/ esame strumentale	Cadenza	Specialista da coinvolgere
Visita pediatrica con misurazione dei parametri di crescita	Annuale	Pediatra
Visita odontoiatrica	Annuale	Odontoiatra
Visita gastroenterologica e nutrizionale	Semestrale	Gastroenterologo Nutrizionista
Visita ortopedica/ fisiatrica	Annuale	Ortopedico Fisiatra
DEXA/BUA	Annuale dopo la pubertà	Ortopedico Fisiatra
MOC	Su indicazione dello specialista	Radiologo
RX rachide	Al riscontro di scoliosi, e su indicazione dello specialista	Radiologo
RX anche	Annuale dopo i 6 anni, o su indicazione dello specialista	Radiologo
ECG	Annuale	Cardiologo
ECG Holter	Annuale e su indicazione dello specialista	Cardiologo
Ecocardiogramma	Su indicazione dello specialista	Cardiologo
Visita neurologica	Annuale	Neurologo
Visita Neuropsichiatra infantile	Annuale	Neuropsichiatra
Video EEG poligrafia in veglia e sonno	Ogni 6-12 mesi in base alle condizioni cliniche e su indicazione dello specialista	Neurologo
Polisonnografia	In presenza di apnee	Pediatra /Pneumologo
Ecocardiografia addome completo	Screening in epoca post-puberale, poi su indicazione dello specialista	Radiologo
Videofluoroscopia della deglutizione	Su indicazione dello specialista	Radiologo
Visita ginecologica	Dopo lo sviluppo puberale e poi annuale	Ginecologo
Ecografia pelvica	Ai primi segni di sviluppo puberale e poi su indicazione dello specialista	Radiologo Ginecologo
Esami ematochimici*	Età pediatria: semestralmente Età adulta: annuale Su indicazione dello specialista	Patologo clinico

* emocromo, indici di flogosi, funzionalità renale e epatica, elettroliti, indici nutrizionali, funzionalità tiroidea, e esami endocrinologici di altro tipo, dosaggio farmaci antiepilettici (se assunti).

Bibliografia

1. Laurvick, C. L. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J Pediatr***148**, 347–52 (2006).
2. Prevalenza e incidenza delle malattie rare: Dati bibliografici. *I Quad. di Orphanet, Racc. Mal. Rare* 1–60 (2016).
3. Gomot, M. *et al.* MECP2 gene mutations in non-syndromic X-linked mental retardation: phenotype-genotype correlation. *Am. J. Med. Genet. A***123A**, 129–139 (2003).
4. Dotti, M. T. *et al.* A Rett syndrome MECP2 mutation that causes mental retardation in men. *Neurology***58**, 226–30 (2002).
5. Leonard, H. *et al.* Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol***16**, 333–338 (2001).
6. Clayton-Smith, J., Watson, P., Ramsden, S. & Black, G. C. M. Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet***356**, 830–832 (2000).
7. Topçu, M. *et al.* Somatic mosaicism for a MECP2 mutation associated with classic Rett syndrome in a boy. *Eur. J. Hum. Genet.***10**, 77–81 (2002).
8. Rett, A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. *Wiener medizinische Wochenschrift***116**, 723–6. (1966).
9. Hagberg, B., Aicardi, J., Dias, K. & Ramos, O. A Progressive Syndrome of Autism, Dementia, Ataxia, and Loss of Purpos & l Hand Use in Girls: Rett's Syndrome: Report of 35 Cases. *Ann Neurol.***14**, 471–9 (1983).
10. Hagberg, B., Goutières, F., Hanefeld, F., Rett, a& Wilson, J. Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev.***7**, 372–373 (1985).
11. Hagberg, B., Hanefeld, F., Percy, A. & Skjeldal, O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. *Eur. J. Paediatr. Neurol.***6**, 293–297 (2002).
12. Neul, J. L. *et al.* Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann. Neurol.***68**, 944–950 (2010).
13. Amir, R. E. *et al.* Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat. Genet.***23**, 185–188 (1999).
14. Tarquinio, D. C. *et al.* The Changing Face of Survival in Rett Syndrome and MECP2-Related Disorders. *Pediatr. Neurol.***53**, 402–411 (2015).
15. Mari, F. *et al.* Germline mosaicism in Rett syndrome identified by prenatal diagnosis. *Clin. Genet.***67**, 258–260 (2005).
16. Das, D. K., Raha, S., Sanghavi, D., Maitra, A. & Udani, V. Spectrum of MECP2 gene mutations in a cohort of Indian patients with Rett syndrome: Report of two novel mutations. *Gene***515**, 78–83 (2013).
17. Shahbazian, M. D. & Zoghbi, H. Y. Molecular genetics of Rett syndrome and clinical spectrum of MECP2 mutations. *Curr. Opin. Neurol.***14**, 171–6 (2001).
18. Bebbington, A. *et al.* Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set. *Neurology***70**, 868–75 (2008).
19. Russo, S. *et al.* Novel mutations in the CDKL5 gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics***10**, 241–50 (2009).
20. Lucariello, M. *et al.* Whole exome sequencing of Rett syndrome-like patients reveals the mutational diversity of the clinical phenotype. *Hum. Genet.***135**, 1343–1354 (2016).
21. Anderson, A., Wong, K., Jacoby, P., Downs, J. & Leonard, H. Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us? *Orphanet J. Rare Dis.***9**, 87 (2014).
22. Nsj, H. *et al.* Aging in Rett syndrome: A longitudinal study. *Clin. Genet.***84**, 223–229 (2013).
23. Vignoli, A. *et al.* Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: An Italian study. *Am. J. Med. Genet. Part A***158 A**, 13–18 (2012).
24. Kirby, R. S. *et al.* Longevity in Rett Syndrome: Analysis of the North American Database. *J. Pediatr.***156**, 135–138.e1 (2010).
25. Freilinger, M. *et al.* Survival with Rett syndrome: Comparing Rett's original sample with data from the Australian Rett Syndrome Database. *Dev. Med. Child Neurol.***52**, 962–965 (2010).
26. Fonzo M, Sirico F, Corrado B. Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sci.* Jun 30;10(7):410. (2020)