

השוואת החומרה של תסמונת רט בין נבדקות מאיטליה לנבדקות מישראל

אלברטו רומנו ¹BA, MSc, מאיר לוטן ^{2,3}BPT, Ph.D, רוזה אנג'לה פאביו ⁴Ph.D

¹ המחלקה לניהול מערכות בריאות, אוניברסיטת אריאל

² המחלקה לפיזיותרפיה, אוניברסיטת אריאל

³ צוות הערכה לאומי לטיפול בבנות עם ת"ר, רמת גן

⁴ המחלקה לכלכלה, אוניברסיטת מסינה

תקציר

תסמונת רט (ת"ר) היא הפרעה נירו-התפתחותית המאופיינת בליקויים חשיבתיים, תקשורתיים ומוטוריים משמעותיים. למרות הקשרים הגנוטיפיים/פנוטיפיים שזוהו, מידת החומרה הקלינית משתנה מחולה לחולה גם בקרב אלה החולקים את אותה מוטציה גנטית. סביבות חברתיות-תרבותיות שונות, כגון מאפייני המערכת החינוכית, הזמן המושקע עם המשפחה ועוצמת ההתערבות השיקומית, עשויות להשפיע על חומרתן. המחקר הזה בוחן את חומרת ת"ר בקרב ילדות, נערות ונשים באיטליה ובישראל, מדינות הנוקטות גישות סותרות מובהקות לטיפול באנשים עם מוגבלויות מורכבות, בשתי קבוצות גיל. נתונין של 195 ילדות, נערות ונשים (136 נערות ונשים איטלקיות ו-59 נערות ונשים ישראליות) עם ת"ר הוערכו, וחולקו לשתי קטגוריות גיל: מתחת לגיל 12 ומעליו. הנבדקות הוערכו באמצעות Rett Assessment Rating Scale (RARS) שהגו כלי ספציפי להערכת החומרה הקלינית של ת"ר. אף על פי שלא נמצאו הבדלים בגיל, במספר הטיפולים שהוענקו על

ידי מקצועות הבריאות ובמאפיינים הגנטיים, הציונים בקבוצה האיטלקית היו טובים יותר בתחום המוטורי ובמאפייני התסמונת בשתי קבוצות הגיל. יתר על כן, הציונים הכוללים של הנבדקות האיטלקיות הצעירות וגם ציוניהן במאפיינים הרגשיים וההתנהגותיים היו טובים יותר לעומת הנבדקות הישראליות. נוסף על כך, בקבוצה הצעירה נמצאו באופן משמעותי פחות עקמת ופחות בעיות בכף הרגל ואפילפסיה לעומת הקבוצה המבוגרת יותר. ממצאים אלה תומכים בשילוב בנות עם ת"ר במערכת החינוך הרגילה לפרקי זמן מוגבלים ביום, ובעיקר בהשקעה משמעותית בפעילות בסביבה הביתית והקהילתית. כמו כן, מומלץ לספק באופן רציף הזדמנויות יומיומיות לפעילות גופנית וחברות לכל מטופלת עם ת"ר.

מילות מפתח: תסמונת רט, השוואה בין-תרבותית, סולם הדירוג של חומרת רט, מדד חומרת המחלה, חינוך רגיל, חינוך מיוחד, חינוך משלב, מוגבלות התפתחותית

The original article was published in English in:

Diagnostics (Basel) 2023 Nov 6;13(21):3390. doi: 10.3390/diagnostics13213390

היקף הראש והגפיים.^{27,26} הביטוי של חומרת היבטים האלה נע מקל לחמור, והשילוב והאינטראקציה ביניהם קובעים את חומרת ההפרעה עבור כל אחת מן המאובחנות בתסמונת. אף על פי שדווח על קשרי גנוטיפ/פנוטיפ, הקושרים בין חומרת המחלה למוטציות גנטיות ספציפיות,^{29,28} החומרה הקלינית שונה ממטופלת אחת לרעותה בקרב נשים עם אותה מוטציה, מה שמגביל את הערך הפרוגנוסטי של קשרים אלה.³⁰

1.1 השוואה של חומרת ת"ר בין נבדקות מאיטליה לנבדקות מישראל

אף על פי שהגנטיקה ממלאת תפקיד מרכזי בחומרת ת"ר, גורמים סביבתיים משפיעים גם הם על מסלול ההתפתחות של ההפרעה, במיוחד ההתפתחות הקשורה ביכולות התפקודיות. מחקרים עדכניים מצביעים על כך שפעילויות יומיומיות יכולות לשפר מיומנויות קוגניטיביות,³²⁻³¹ תקשורתיות^{34,33} ומוטוריות³⁷⁻³⁵ אצל נשים עם ת"ר. ממצאים אלה מצביעים על כך שסביבה פעילה, השתתפותית, מוטיבציונית ותובענית יכולה לקדם את פיתוח היכולות התפקודיות אצל נשים עם ת"ר. לכן, לסביבות חברתיות-תרבותיות שונות יכולות להיות השפעות על מידת ההתפתחות והתפקוד של נשים אלה.

השוואה בין נערות ונשים עם ת"ר מאיטליה לנערות ונשים עם ת"ר מישראל יכולה להיות בעלת ערך רב בתחום המחקר המדעי מכמה סיבות:

◆ גורמים גנטיים וסביבתיים - השוואת מטופלות מאזורים גיאוגרפיים שונים מאפשרת לחוקרים לחקור שינויים פוטנציאליים ברקע גנטי ובגורמים סביבתיים שעשויים להשפיע על הביטוי של ת"ר ועל התקדמותה. ההבדלים במוטציות הגנטיות או בחשיפות הסביבתיות יכולים לתרום למאפיינים קליניים מובהקים או לתגובות אופייניות לטיפול שונים, בעיקר תרופתיים;

◆ שונות פנוטיפית - ת"ר ידועה בשונות הפנוטיפית שלה, כלומר אצל מטופלות עם אותה מוטציה גנטית יכולים להופיע מגוון רחב של תסמינים ויכולות תפקודיות. על ידי השוואת מטופלות מאוכלוסיות שונות, החוקרים עשויים לזהות דפוסים ספציפיים של סימפטומים ווריאציות בביטויים הקליניים של התסמונת;

תסמונת רט (ת"ר) היא תסמונת נירו-התפתחותית שמשפיעה על 7.1 לכל 100,000 נשים ברחבי העולם,¹ מה שהופך אותה לתסמונת הרב-נכות השנייה בשכיחותה אחרי תסמונת דאון, בקרב נשים.² ת"ר היא הפרעה מורכבת המשפיעה על היבטים התפתחותיים פיזיים ונירולוגיים שונים. מאפיין בולט של ת"ר הוא הרגרסיה בתקשורת התפקודית ובמיומנויות המוטוריות, המתרחשת לאחר תקופה של התפתחות נורמלית לאחר הלידה.

בקרב נשים עם ת"ר קיימת שונות רחבה ביכולות הקוגניטיביות,³ וההערכה הקוגניטיבית היא מסובכת בשל המגבלות התקשורתיות והפיזיות שלהם.⁷⁻⁴ בדרך כלל אין תקשורת מילולית או שהיא מוגבלת לכמה מילים או ביטויים¹¹⁻⁸ עקב קשיים בתכנון תנועה ותיאום.^{9,8,6} אולם נשים רבות עם ת"ר למדו להשתמש בשיטות תקשורת תומכת חלופית (AAC) באופן מכוון.¹³⁻¹⁰ אמצעי התקשורת המדווחים ביותר הם, בין היתר, מבט עיניים, תנועות גוף ומערכות ת"ח אלקטרוניות ושאינן אלקטרוניות, כגון לוחות תקשורת עם סמלים ותמונות.^{14,11,10}

לאחר שלב הרגרסיה, מטופלות עם ת"ר חוות קשיים בקואורדינציה ובשיווי המשקל עקב תנועות בלתי מבוקרות של אזורי גוף שונים והגן, שפוגעות בתפקודן המוטורי הבסיסי.¹⁸⁻¹⁵ רוב המטופלות שומרות על יכולות מוטוריות גסות עד לבגרות, וכמחציתן יכולות ללכת באופן עצמאי או עם תמיכה מינימלית. עם זאת, מגיל 13 ואילך ניכרת ירידה באיכות התפקוד המוטורי, מה שמוביל להסתמכות גוברת והולכת על תמיכה חיצונית.¹⁹ יתר על כן, תנודות בטונוס השרירי והופעתה של קשיחות שרירית מפצה נצפו החל מהילדות המוקדמת.²² אצל ילדות עם ת"ר מופיעים גם ליקויים עצביים-שריריים והפרעות שרירים ושלד, עם עיוותים שכיחים המשפיעים על עמוד השדרה וכפות הרגליים, אף שכל מפרקי הגוף עשויים להיות מושפעים.²¹

נוסף על כך, ייתכן שינוי בתפקוד ההתנהגותי, וייתכנו אפיזודות של רגרסיה חברתית, שינויים במצב הרוח, חרדה, ולעיתים אף פגיעה עצמית.²⁵⁻²² כמו כן, דווחו שינויים פיזיולוגיים וליקויים, כגון פרכוסים, דפוסי נשימה ושינה חריגים וצמיחה ירודה של

(participation). באיטליה כל ילדה עם ת"ר נתמכת על ידי צוות ייעודי שכולל מורה לחינוך מיוחד ומחנכת בעלת מומחיות בתחום. צוות רב-תחומי זה מקיים שיתוף פעולה הדוק כדי להבטיח שהפעילויות החינוכיות מותאמות לצרכיה, ומאפשר לה השתתפות עם חברי הכיתה האחרים. המורה לחינוך מיוחד ממלאת תפקיד מרכזי בהכנת חומרי לימוד התואמים את ההערכה התפקודית של הילדה. עם זאת, החיסרון הוא שבתי ספר רגילים מתקשים להציע טיפולים המבוססים על ידע טיפולי המותאם לאנשים עם תסמונות מורכבות במיוחד, כגון ת"ר. בסיום יום הלימודים בבית הספר, בדרך כלל לאחר ארוחת הצהריים, הילדים נשארים בבית עם משפחותיהם ועשויים להשתתף בפעילויות שיקום או חינוך במקומות מיוחדים. עם זאת, לרוב, ככל שהם מתבגרים, השירותים הניתנים על ידי המערכת מצטמצמים והולכים, ומבוגרים עם מוגבלויות מורכבות נשארים בבית עם משפחותיהם או מגיעים למרכזי-יום המיועדים למבוגרים אחרים עם מוגבלויות. כתוצאה מכך, בבגרותם, אוכלוסייה זו מקבלת מעט התערבויות שיקומיות, ולעיתים אינה זוכה לטיפול כלל.

לעומת זאת, בישראל, אנשים עם מוגבלויות מורכבות לומדים בבתי ספר מיוחדים או במרכזים המיועדים לבעלי מוגבלויות, בכל קבוצות הגיל ובמשך כל היום. בדרך כלל הם לומדים תשע שעות ביום (08:00-17:00), חמישה ימים בשבוע, ועוד חמש שעות ביום שישי - ובסה"כ 50 שעות בשבוע. בבתי ספר אלה הם מקבלים סיוע מיוחד וטיפול שיקומי עד בגרותם. אף על פי שמודל זה מספק סיוע שיקומי מסודר יותר וטיפול מסור, ומאפשר לשני ההורים לעבוד במשרה מלאה, הזדמנויות ההשתתפות עם עמיתים בעלי התפתחות תקינה והאינטראקציות החברתיות מוגבלות לעתים קרובות רק לצוות החינוכי. עם זאת, המערכת הישראלית מספקת למשפחות של אנשים עם מוגבלויות מורכבות מטפלים ייעודיים מתחום מקצועות הבריאות, התומכים בחיי היומיום של המשפחה וברווחתה. יש לציין כי עצם הגעת הילדה לביתה בסביבות 18:00 בכל יום, לא מותיר זמן לפעילות שיקומית / חברתית, והזמן מוקדש לפעילויות פנאי וסידורי טרום שינה (רחצה / ארוחת ערב) ושינה.

1.3 מטרת המחקר

המחקר הזה נועד להשוות את רמת החומרה של ת"ר אצל ילדות, נערות ונשים החיות בישראל לעומת אלה החיות

◆ גישות טיפוליות - מחקרים השוואתיים יכולים לשפוך אור על יעילותן של הגישות הטיפוליות השונות הנהוגות בישראל ובאיטליה. וריאציות בפרקטיקות רפואיות, התערבויות טיפוליות ומערכות בריאות יכולות להשפיע על התוצאות ולספק תובנות חשובות לגבי אופטימיזציה של טיפולים עבור ת"ר;

◆ הכללת נתונים - ממצאי מחקר המבוססים על מדגם מגוון של מטופלות מישראל ומאיטליה יכולים להוביל למסקנות כלליות יותר לגבי ת"ר. נתונים מאוכלוסיות מגוונות מחזקים את התוקף החיצוני של מחקרים, ומאפשרים יישום רחב יותר של ממצאים על אוכלוסיות אחרות ברחבי העולם;

◆ פרספקטיבות בין-תרבותיות - השוואת מקרי ת"ר בין מדינות מאפשרת פרספקטיבה בין-תרבותית על פרקטיקות הטיפול, על התמיכה החברתית ועל הדינמיקה המשפחתית. גישה כזו יכולה לסייע בזיהוי גורמים תרבותיים שעשויים להשפיע על איכות החיים והטיפול שמקבלות מטופלות עם ת"ר;

◆ זיהוי שיטות עבודה מומלצות - אם קיימים הבדלים בולטים בתוצאות הטיפול או באסטרטגיות הניהול בין שתי המדינות, ניתוח השוואתי יכול לסייע בזיהוי "שיטות עבודה מומלצות" אשר עשויות להביא לשיפור איכות החיים והתוצאות התפקודיות עבור מטופלות עם ת"ר.

1.2 מודלים של טיפול באנשים עם צרכים מורכבים באיטליה לעומת ישראל

איטליה וישראל אימצו מודלים שונים של טיפול באנשים עם הפרעות מורכבות, כולל אלה עם ת"ר, על יתרוניהם וחסרונותיהם.

באיטליה, ילדים ובני נוער עם מוגבלויות מורכבות לומדים בדרך כלל בבתי ספר רגילים עם בני גילם, לפעמים עד לבגרות, בממוצע שש שעות ביום (מ-8 בבוקר עד-13 בצהריים, חמישה ימים בשבוע, סה"כ כ-30 שעות בשבוע), במסגרת מודל משלב (inclusive) של בית ספר. שילובם בבתי ספר רגילים מאפשר לבנות עם תסמונת רט אינטראקציה יומיומית עם ילדים בעלי התפתחות תקינה, ואלה יכולים לקיים איתן מערכות יחסים ותקשורת כדי לקדם את השתתפותן בפעילות חברתית

מאמרי מחקר מהספרות הבינלאומית

טבלה 1: מספר ואחוז הנבדקות הנושאות מוטציה ספציפית של MeCP2

המוטציות השכיחות ביותר על הגן - MeCP2 על פי Bebbington et al.²⁹ דווחו. המוטציות שאינן ממוקמות לא על רכיב ה-MBD ולא על רכיב ה-NTD של הגן דווחו כ"אחרות" בהתאמה לדיווח של Good ועמיתיו.³⁹

מספר הנבדקות (%)		
איטלקיות	ישראליות	מוטציה
1 (1,4%)	2 (5,7%)	NTD
24 (33,8%)	7 (20,0%)	MBD
46 (64,8%)	26 (74,3%)	Others
71 (100%)	35 (100%)	Total

מידע ספציפי על עוצמת ההתערבויות השיקומיות המתמשכות בזמן איסוף הנתונים היה זמין עבור 166 משתתפות (85.1%). עוצמת הטיפול השיקומי חולקה לשלוש קטגוריות על פי מספר הטיפולים שהתקבלו: לא אינטנסיבי או לא קיים (בין 0 ל-1 טיפול בשבוע), אינטנסיבי למחצה (בין 2 ל-4 טיפולים בשבוע), ואינטנסיבי, מעל 4 טיפולים בשבוע.

2.2 סולם הדירוג להערכת רט

Rett Assessment Rating Scale (RARS) - ה-RARS הוא כלי המודד את החומרה הקלינית הספציפית לת"ר שהשתמשו בו כבר בכמה מחקרים.^{41,40} זהו כלי סטנדרטי שפותח כדי להעריך ולנטר את החומרה הקלינית של הסימפטומים ואת ההתקדמות שלהם אצל בנות שאובחנו עם ת"ר.⁴² ה-RARS מורכב מפריטים המעריכים תחומי תפקוד שונים אצל בנות עם ת"ר, כולל יכולות פיזיות, מיומנויות מוטוריות, תקשורת והתנהגות חברתית. ה-RARS מאפשר הערכה מקיפה ומדויקת של בנות עם ת"ר על ידי ניתוח והערכה פרטניים של מאפיינים ספציפיים. מתוך 31 הפריטים המרכיבים את ה-RARS, 30 קובצו לשישה תחומי הערכה:

◆ תחום קוגניטיבי - אזור זה מתייחס ליכולות הקוגניטיביות אצל בנות עם ת"ר, לאור הרגרסה הראשונית, הרמה הקוגניטיבית הבאה לידי ביטוי ברור הינה לרוב מעוכבת מאוד.

באיטליה, שנוקטת גישת טיפול שונה לאנשים עם מוגבלויות מורכבות. המטרה השנייה היא לנתח את רמות החומרה של ת"ר על פי הגיל כדי לספק תובנות חשובות לגבי אופי ההתערבויות הטיפוליות המתאימות לאוכלוסייה ייחודית זו ולניהול הטיפולי של מטופלות ת"ר לאורך זמן. כמו כן, השוואת רמות החומרה של המחלה בין שתי המדינות ובקבוצות גיל שונות תאפשר לזהות הבדלים ודפוסים פוטנציאליים שיכולים לתרום להבנה טובה יותר של ההשפעה של גורמים סביבתיים ותרבותיים על הטיפול והניהול של ת"ר.

אחרון, מחקר השוואתי זה יכול לקדם את הידע המדעי על ת"ר, הצגתו הקלינית ויעילותם של מודלים טיפוליים שונים על ידי התחשבות בהשפעות הגנטיות ובהשפעות הסביבתיות. חוקרים יכולים להשיג תובנות חשובות לגבי המורכבות של ההפרעה, מה שמוביל להתערבויות משופרות ותמיכה בבנות עם ת"ר ובבני משפחותיהם.

2. חומרים ושיטות

2.1 המדגם

במחקר העוקבה הרטרוספקטיבי הראשוני הזה השתתפו 136 ילדות ונערות איטלקיות (גיל ממוצע 7.9 ± 14.5 שנים) ו-59 ילדות ונערות ישראליות תואמות-גיל (גיל ממוצע 7.9 ± 14.4 שנים) עם ת"ר (N. Tot = 195). נתוני הנבדקות נלקחו ממאגרי המידע של העמותות לתסמונת רט האיטלקית והישראלית. כדי להיכלל במחקר זה, המשתתפות היו צריכות להיות מאובחנות עם ת"ר בצורתה הקלאסית,¹⁵ בגילאי 3 עד 40 שנים, להתגורר בבית עם משפחותיהן, ולחיות באיטליה או בישראל. יתר על כן, קרובי משפחתן החוקיים סיפקו הסכמה מדעת לשימוש אנונימי בנתונים שנאספו למטרות מחקר.

המשתתפות חולקו לשתי קבוצות גיל: בין 3 ל-11 שנים (קבוצת U11) ובין 12 ל-40 (קבוצת U40) כמו במחקר קודם על הזדקנות אצל בנות עם ת"ר.³⁸ באיטליה, קבוצת U11 כללה 55 נבדקות (גיל ממוצע 2.2 ± 7.2 שנים) וקבוצת U40 כללה 81 נבדקות (גיל ממוצע 6.2 ± 19.6 שנים), ואילו בישראל, קבוצת U11 כללה 21 נבדקות (גיל ממוצע 2.3 ± 6.2 שנים) וקבוצת U40 כללה 38 נבדקות (גיל ממוצע 6.0 ± 18.9 שנים). פרטים ספציפיים על מוטציות בגן MeCP2 היו זמינים עבור 106 נבדקות (54.3%) (ראו טבלה 1).

◆ הסעיף האחרון של הבדיקה (סעיף 31) עוסק ברושם הכללי שיש להורים או למטפלים הממלאים את ה-RARS לגבי חומרת המחלה אצל הבת.

השימוש בסולם נעשה בדרך כלל באמצעות תצפיות מובנות ודיווחי מטפלים, המבטיחים הערכה רב-ממדית של יכולותיו וקשייו של הנבדק. הפריטים מדורגים על פי התדירות והחומרה של התנהגויות ותסמינים שנצפו. המאפיין של הפרט מדורג בסולם בדיד בן 7 נקודות, כדלקמן: 1 = השלמת משימה היא עצמאית/בגבולות הנורמליים/ היעדר המגבלה; 2 = השלמת המשימה היא עצמאית, אך עם קשיים או רק באופן ספורדי/רמת מוגבלות נמוכה; 3 = השלמת משימה דורשת תמיכה/מוגבלות בינונית עד חמורה; 4 = השלמת משימה אינה אפשרית/היעדר חמור. ערכי ביניים (1.5, 2.5 ו-3.5) משמשים כאשר התשובה אינה תואמת במדויק לערך שלם כלשהו. לכן, ערכים נמוכים יותר מייצגים תוצאה טובה עבור הנבדקת. כתוצאה מכך, ה-RARS מכמת את חומרת התסמינים, התקדמות המחלה ואף מאפשר למדוד את תגובת הנבדקת להתערבות לאורך זמן. ה-RARS אומת עם 220 מאובחנות בת"ר, ואישר את תקפותו הסטטיסטית ואת מהימנותו. ניתוח הציונים הראה התפלגות נורמלית עם ציונים ממוצעים דומים לחציון ולמצב. ערכי ההטיה עבור התפלגות הציון הכוללת היו 0.110 ו-0.352, מה שמצביע על נורמליות. מדד אלפא של קרונברג הראה עקיבות פנימית גבוהה עבור הסולם הכולל (0.912) ותת-התחומים במידה (0.811-0.934).²⁸

השימוש ב-RARS ככלי הערכה יכול להניב כמה יתרונות בעלי ערך ראשית, שימוש כזה מאפשר אבחון מוקדם והתערבות על ידי זיהוי של סימפטומים הקשורים בת"ר ומידת חומרתם. התערבות מוקדמת היא חיונית כדי לייעל את תוצאות הטיפול ולתמוך בהתפתחות הנבדקת. שנית, קנה המידה מאפשר מעקב אחר התקדמות המחלה, ומאפשר לאנשי המקצוע בתחום הבריאות להתאים טיפולים והתערבויות בהתאם לצרכיה המשתנים של הנבדקת. יתר על כן, האופי הסטנדרטי של ה-RARS משפר את יכולת ההשוואה של נתונים בין חולות ומחקרים שונים, ותורם להבנה מקיפה יותר של התסמונת ושל יעילות הגישות הטיפוליות.

אינדיקטורים מדויקים הקשורים להתפתחות קוגניטיבית כוללים יכולות קשב, התמצאות מרחבית וטמפורלית, זיכרון, מיומנויות תקשורת מילולית, תקשורת לא-מילולית באמצעות הבעות פנים, היכולת לשמור על קשר עין ותשומת לב משותפת, ונוכחות של חיוך מגיב;

◆ תחום חושי - בנות עם ת"ר עלולות לחוות בעיות ראייה המאופיינות במבט היקפי ובבעיות שמיעה הכוללות תנודות ברגישות השמיעתית. לכן, שני פריטים הקשורים לראייה ושמיעה כלולים ב-RARS;

◆ תחום מוטורי - קשיים מוטוריים אצל בנות עם ת"ר משפיעים בעיקר על יכולת ההליכה שלהן ועל תנועות סטריאוטיפיות של הידיים. קריטריוני האבחון של ת"ר כוללים את הופעתן של תנועות סטריאוטיפיות בידיים, וכן הופעתן של תנועות הליכה אטקטיות ואפרקטיות בגו ובגפיים. האזור המוטורי של ה-RARS כולל ארבעה פריטים הקשורים לגוף, לידיים, לעקמת ולרגליים;

◆ תחום רגשי - לאנשים שמתקשרים עם בנות עם ת"ר קל ליצור איתן קשרים משום שהן מגיבות לגירויים חברתיים ומחייכות, ולרוב נועצות מבט חודר בעיניהם של המעורבים במפגש. המצבים הרגשיים המוחצנים שלהן קשורים בדרך כלל לדאגה לרווחתן המיידית.⁴² לכן הפריטים בתחום הרגשי נוגעים לרגשות הבסיסיים (הערכת היכולת להביע ולהבין רגשות, כולל רגשות של אחרים), וכן לשינויים במצב הרוח וחרדה, הנפוצים אצל בנות עם ת"ר;

◆ תחום האוטונומיה - אזור זה כולל הערכת השליטה בסוגרים, היכולת לאכול באופן עצמאי ומיומנויות הקשורות להיגיינה אישית, כגון רחצה והתלבשות.

◆ מאפיינים אופייניים של ת"ר - ניתן לסווג אותם למאפיינים הקשורים למחלות ולהתנהגות. הפריטים הקשורים לתכונות הקשורות למחלה חוקרים את הנוכחות והעוצמה של אפילפסיה, עוויתות, משברי קוצר נשימה ואירופגיה (בליעת אוויר לקיבה). הפריטים הנוגעים למאפיינים התנהגותיים חוקרים נוכחות של היפראקטיביות, אגרסיביות, ברוקסיזם (חריקת שיניים), העדפות באכילה, דיסטוניה ומתח שרירים;

3. תוצאות

נכון לרגע איסוף הנתונים, 132 (97.1%) מן הבנות האיטלקיות לומדות בבתי ספר רגילים, ו-58 (98.3%) מן הבנות הישראליות לומדות בבתי ספר מיוחדים. לא נמצאו הבדלים בגילי הנבדקות בין שתי קבוצות הגיל האיטלקית והישראלית ($U11$ ו- $U40$; $p = 0.601$). יתר על כן, מתחם MeCP2 המושפע הזמין והתפלגות עוצמת הטיפול השיקומי אינם שונים בין שתי הקבוצות הלאומיות ($p = 0.096$ ו- $p = 0.231$) - בהתאמה, כך שניתן לומר ששתי הקבוצות אינן שונות זו מזו באופן משמעותי סטטיסטית, ולכן הן בנות השוואה.

השוואת ציוני ה-RARS בין קבוצות הגיל האיטלקית והישראלית מוצגת בטבלה 2. בממוצע, הקבוצה האיטלקית השיגה ציוני RARS נמוכים (טובים) יותר בתחום המוטורי בכל אחת מקבוצות ($U11$ $p = 0.006$; $U40$ $p = 0.020$). אותו הבדל נמצא גם לגבי המאפיינים הקשורים למחלה ($U11$ $p = 0.016$; $U40$ $p = 0.013$). יתר על כן, ציוניהן של הנבדקות האיטלקיות בקבוצה U11 היו טובים יותר / נמוכים יותר גם בתחום הרגשי ($p = 0.014$), בתחום המאפיינים ההתנהגותיים ($p = 0.011$) ובציון RARS הכולל ($p = 0.039$). עם זאת, הבדלים אלה לא נצפו בקבוצה U40. ההשוואה בין ציוני תת היחידות של ה-RARS של קבוצות הגיל מתוארת באיור 1.

ה-RARS ניתן במהלך הערכות שגרתיות שנערכו על ידי אנשי המקצוע בתחום השיקום של האגודה האיטלקית לתסמונת רט וצוות ההערכה הארצי של תסמונת רט הישראלית בין השנים 2016-2018. שני הצוותים שהניעו למילוי הסולם הינם אנשי שיקום מנוסים בהערכה וטיפול בבנות עם ת"ר. המטפלים העיקריים (לרוב הורים) של הנבדקות מילאו את הסולם בפיקוח צוותי השיקום של צוותי ההערכה הארציים, שנתרו זמינים עד סוף מילוי הסולם למתן הבהרות ועזרה במידת הצורך.

2.3 ניתוח הנתונים

הגילים והאינטנסיביות של טיפולי השיקום המתמשכים בקבוצות האיטלקית והישראלית הושוו באמצעות מבחן Mann-Whitney's U. המבחן הזה השווה את פריטי ה-RARS על פי מדינה ואת התפלגויות הציונים הכוללים על פי הגיל. סף המובהקות הסטטיסטית של הניתוח שהוזכר לעיל נקבע על $\alpha < 0.05$.

התפלגות מוטציות הגן Methyl-CpG Binding Protein 2 (MeCP2) בכל אחת משתי הקבוצות הושוותה באמצעות מבחן חי בריבוע. מוטציות MeCP2 קובצו לשלוש קטגוריות עיקריות בהתבסס על פרוטוקול קודם.³⁹ בקטגוריה הראשונה נכללות מוטציות המשפיעות על מתחם ה-N טרמינל (N-terminal Domain - NTD), אשר מווסתות את היכולת של הגן MeCP2 לתקשר עם ה-DNA⁴² וגם על יכולתו להשפיע על קצב התחלופה של החלבון.^{44,43} הקטגוריה השנייה משפיעה על מתחם קשירת קבוצת המתיל (Methyl Binding Domain - MBD), שהוא המקטע היחיד ב-MeCP2 שמאורגן מבנית. מקטע זה משפיע על המבנה השלישוני (קיפול)⁴⁵ של מתחם זה, ובכך משפיע על זיקתו לתפקוד תקין ומלא.⁴⁶ הקטגוריה השלישית כוללת מוטציות המשפיעות על שאר המולקולה. חלק ניכר מן המוטציות הנותרות ממוקמות במתחם C-terminal CTD^{56,55} ויכולות להשפיע על קשריו של הגן MeCP2 עם רבים משותפי האינטראקציה שלו⁴⁹ כולל הכרומטין עצמו⁵⁰ וה-RNA. לכן, ההתפלגויות של מוטציות MeCP2 הושוו בתוך הקטגוריות האלה (טבלה 1) כדי להעריך את אפשרויות ההשוואה בין המשתתפות השונות על פי המוטציות שלהן (שעל פי חלק מהדיווחים יש להן קשר לרמת התפקוד של בנות עם תסמונת רט).

מאמרי מחקר מהספרות הבינלאומית

טבלה 2: סטטיסטיקה תיאורית של אזורי RARS וציונים כוללים על פי גיל ועל פי מדינה, ותוצאות מבחן Mann-Whitney U

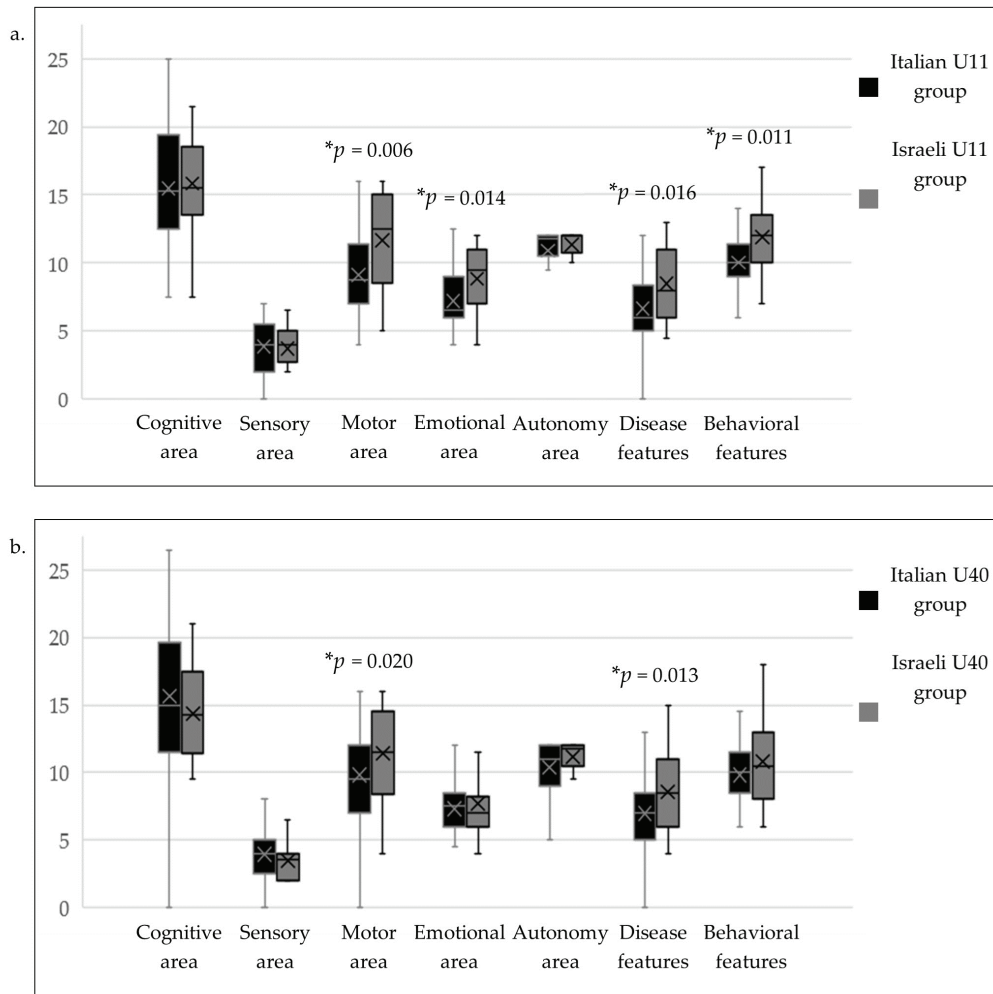
U40					U11					
ערך P	איטלקיות		ישראליות		ערך P	איטלקיות		ישראליות		
	ממוצע (SD)	חציון (טווח)	ממוצע (SD)	חציון (טווח)		ממוצע (SD)	חציון (טווח)	ממוצע (SD)	חציון (טווח)	
0.190	15.8 (5.0)	15.0 (26.5-7.5)	14.3 (3.4)	14.3 (21.0-9.5)	0.944	15.7 (4.8)	15.5 (25.0-7.0)	15.8 (4.3)	15.5 (27.5-7.5)	תחום קוגניטיבי
0.101	4.0 (1.6)	4.0 (8.0-2.0)	3.4 (1.4)	3.5 (6.5-2.0)	0.720	4.0 (1.7)	4.0 (7.0-2.0)	3.7 (1.2)	4.0 (6.5-2.0)	תחום חושי
0.020 *	9.9 (3.1)	9.5 (16.0-5.0)	11.4 (3.3)	11.5 (16.0-4.0)	0.006*	9.3 (2.8)	9.0 (16.0-4.0)	11.6 (3.5)	12.5 (16.0-5.0)	תחום מוטורי
0.991	7.4 (1.8)	7.5 (12.0-4.5)	7.7 (2.4)	7.0 (13.0-4.0)	0.014 *	7.3 (2.2)	6.5 (12.5-4.0)	8.9 (2.4)	9.5 (12.0-4.0)	תחום רגשי
0.082	10.5 (1.8)	11.0 (12.0-5.0)	11.2 (1.3)	11.8 (12.0-6.0)	0.406	11.1 (1.3)	12.0 (12.0-6.0)	11.3 (1.2)	12.0 (12.0-7.5)	תחום אוטונומיה
0.013 *	7.1 (2.3)	7.0 (14.0-4.0)	8.5 (3.1)	8.5 (15.0-4.0)	0.016 *	6.8 (2.1)	6.0 (12.0-4.0)	8.5 (2.8)	8.0 (13.0-4.5)	מאפייני התסמונת
0.236	9.9 (2.1)	10.0 (14.5-6.0)	10.8 (3.0)	10.5 (18.0-6.0)	0.011 *	10.2 (2.1)	10.0 (15.0-6.0)	11.9 (2.6)	12.0 (17.0-7.0)	מאפיינים התנהגותיים
0.210	67.6(12.8)	65.5 (97.0-41.0)	70.7(12.8)	68.0 (99.5-46.0)	0.039 *	67.4 (13.0)	66.5 (95.5-37.0)	74.9 (11.7)	75.5 (95.0-54.0)	סה"כ

הנבדקות האיטלקיות, בשתי שכבות הגיל שנבדקו, היו פחות עוויות ואפילפסיה מאשר אצל הנבדקות הישראליות - ($p < 0.001$, U40, $p = 0.033$ בהתאמה) ו- ($p < 0.001$, U11, $p = 0.006$ בהתאמה). אחרון, באשר למאפיינים ההתנהגותיים, נמצא כי בקרב הנבדקות האיטלקיות בקבוצה U11 היו פחות משברים דיסטוניים ($p = 0.032$) והעדפות אכילה ($p = 0.008$). אבל רמת ההתנהגות ההיפראקטיבית הייתה גבוהה יותר בהשוואה לנבדקות הישראליות ($p = 0.007$) באותה שכבת גיל. הבדלים אלה נשמרו גם בקבוצות ה-U40 ($p = 0.002$), ההתנהגותיים בקבוצות אלה ($p = 0.013$ ו- $p = 0.010$, בהתאמה); לא נמצא הבדל במאפיינים ההתנהגותיים בקבוצות אלה ($p = 0.236$).

כדי לנתח לעומק את אופי ההבדלים בין הקבוצות באזורי ה-RARS, נותחו תת-פריטי ה-RARS. בתחום הרגשי, קבוצת U11 האיטלקית קיבלה ציון טוב יותר בסעיף הרגש הבסיסי ($p = 0.014$), והפגינה יכולת גדולה יותר להביע את רגשותיה בפני האחרים. לא נמצא הבדל סטטיסטי מובהק בין שתי קבוצות ה-U40. בתחום המוטורי, נמצא כי מצב העקמת אצל הנבדקות האיטלקיות בקבוצת U11 היה חמור פחות מזה של הנבדקות הישראליות ($p < 0.001$), אך הבדל כזה לא נמצא בין קבוצות U40. מצד שני, קבוצת U40 האיטלקית השיגה ציונים טובים יותר בפריטים "גוף" ($p = 0.026$) ו"יד" ($p = 0.033$), המייצגים יכולת הליכה ועמידה טובה יותר ושימוש פונקציונלי יותר ביד. בחינת המאפיינים הקשורים למחלה מראה כי אצל

מאמרי מחקר מהספרות הבינלאומית

איור 1: השוואת הציונים בתחומי ה-RARS בין הנבדקות האיטלקיות לנבדקות הישראליות בקבוצות הגיל U11 (a) ו-U40 (b)



הבדלים בין שתי קבוצות הגיל הללו. נמצא כי בקבוצת U11 אובחנו פחות עקמת ($p < 0.001$), פחות בעיות בכף הרגל ($p = 0.031$) ופחות אפילפסיה ($p = 0.027$) בהשוואה לקבוצה המבוגרת יותר. מצד שני, נמצא כי בקבוצת U40 אובחנו פחות ברוקסיזם ($p = 0.027$) וציוניהן של הנבדקות בסעיף אכילה עצמאית היו גבוהים יותר לעומת קבוצת U11 ($p = 0.050$). עם זאת, הבדלים אלה לא נמצאו אצל הנבדקות בישראל. הנבדקות בקבוצה U40 הפגינו הבנה טובה יותר של רגשות האחרים ($p = 0.029$), אבל לא נמצאו הבדלים משמעותיים נוספים.

הגבולות התחתונים של התיבה מייצגים את הרביעון הראשון של ההתפלגות, והגבולות העליונים מייצגים את הרביעון השלישי (לא כולל החציון). הקווים לרוחב התיבה מציגים את הציון החציוני של כל קבוצה. הצלבים בתוך התיבות מסמנים את הערך הממוצע של כל ערכת נתונים. הקצוות העליונים והתחתונים של הקווים האנכיים מציגים את ערכי ההתפלגות המינימליים והמקסימליים (חריגים שזוהו בשיטת טוקי אינם נכללים) ($P < 0.05$).

אף על פי שלא נמצא הבדל מובהק סטטיסטית בין אזורי ה-RARS לציונים הכוללים בתוך כל אחת מקבוצות הגיל

4. דיון

מחקר ראשוני זה ניתח והשווה את רמת החומרה של ת"ר אצל בנות באיטליה לעומת בנות בישראל, בשתי קבוצות גיל. נמצא כי בקבוצה האיטלקית הציונים טובים יותר באופן משמעותי בתחומים "גוף", "רגש", "מאפייני המחלה" ו"מאפיינים התנהגותיים". נמצא כי הבדלים הללו פוחתים עם הגיל על פי ההשוואה בין הבנות המבוגרות יותר בכל אחת משתי הקבוצות. באיטליה ובישראל קיימות מערכות חינוך ותמיכה השונות זו מזו. באיטליה מערכת החינוך עבור אנשים עם ליקויים מורכבים, כגון ת"ר, נוקטת גישה מכלילה, המאפשרת אינטראקציות חברתיות מוגברות עם עמיתים בעלי התפתחות נירופיפיקאלית. בישראל מועדפים בתי הספר לחינוך מיוחד משום שניתן להעניק בהם טיפול מקצועי על ידי צוותי מקצועות הבריאות במהלך היום, ושני ההורים יכולים לעבוד במשרה מלאה. לכן, באיטליה - לעומת ישראל - הבנות חוזרות מבית הספר בשעות מאוחרות יותר (17:00-18:00), והן עייפות מכדי לקחת חלק ברוב סוגי הפעילות. לפיכך, בנות איטלקיות עם ת"ר פעילות יותר בקבוצה במהלך היום. אורח חיים פעיל הומלץ במשך שנים רבות על ידי מומחים בתחום ת"ר^{52,51} והיה קשור להפחתת עצירות,⁵³ לפרוגנוזה משופרת לעקמת,⁵⁵ לאוסטאופורוזיס ברמה מופחתת⁵² ולוויסות טוב יותר של המערכת האוטונומית.⁵⁴

4.1 השוואה בין הנבדקות, על פי מדינה

מכיוון ששתי קבוצות ה-U11 נמצאו דומות בגיל, במוטציות הגנטיות ובעוצמת ההתערבות הטיפולית, ניתן ליחס את רוב ההבדלים ביניהן ליתרונות של גישה החינוך המכלילה ולאורח החיים הפעיל. תרגול יומיומי של פעילויות מוטוריות בסביבה מועשרת, המספקת גירויים חברתיים (למשל, מעורבות עם ילדים אחרים), חושיים (למשל, חדר צבעוני ושירים) וקוגניטיביים (למשל, קשר עין, פעילות מותאמת גיל עם מטרה, ושבחים על מאמצים והישגים) וגירויים משופרים, הביאו לשיפור ביכולות המוטוריות של בנות עם ת"ר.⁵⁴ רוב סוגי ההעשרה הסביבתית הזו נמצאת במסגרות חינוכיות באיטליה, במיוחד בגני ילדים ובבתי הספר היסודיים, שבהם ילדים עם מוגבלויות רשומים באותה פעילות מוטורית כמו

שאר בני גילם (עם ההקלות הדרושות להשגת הצלחה). במהלך פעילויות אלה, הכיתה משבחת את הילד ומכירה במאמציו ובהצלחתו, ומעניקה לו חיזוק חיובי על התרגול שלו.⁵⁵ בשל האופי החברותי של בנות עם ת"ר,⁵³ מפגשים כאלה עם ילדים נירופיפיקליים מעודדים מאוד את המוטיבציה אצל הילדה עם ת"ר ולכן מגביר את רמת המעורבות ותנועתיות של ילדות אלו.

יתר על כן, כיוון שיום הלימודים מסתיים בצוהריים, נותר לבנות מספיק זמן כדי להשתתף בסביבה פעילה, ללכת, לשחק ולעסוק בפעילויות ובסביבות שונות. לעומת זאת, בנות עם מוגבלויות מורכבות הנמצאות במסגרות של חינוך מיוחד (בישראל) מתרגלות את כישוריהן המוטוריים רק במסגרת שיקומית, המאפשרת מאמץ והכשרה מסוימים במהלך טיפולים ספציפיים, אך חסרה את ההעשרה הסביבתית שצוינה לעיל, ובעיקר את הזמן הפנוי לעסוק בפעילות גופנית ברמה מספקת, באופן שישמר ויקדם את יכולותיהן מעבר לזמן במסגרת החינוכית. פעילויות אינטנסיביות ממושכות חשובות ביותר, במיוחד עבור אנשים המאובחנים עם אפרקסיה,⁵³ כגון אלה עם ת"ר, שכן הן מאפשרות הכללה של מיומנויות ספציפיות הנהוגות בסביבה השיקומית. יתר על כן, תוצאות המחקר הראשוניות תומכות בשילוב תוכניות של פעילות גופנית יומיומית משלימות ושל פעילויות שנועדו למניעת החמרה של עקמת אצל בנות עם ת"ר.⁵⁵ אף על פי שבאיטליה ילדות עם ת"ר אינן זוכות לקבל תוכניות כאלה דרך שגרה, התרגול המועשר בבתי הספר הרגילים והזמן הפנוי הרב שמאפשר לעסוק בפעילויות הבאות במסגרת הביתית לאחר החזרה המוקדמת מבית הספר עשויים לקדם סימטריה טובה יותר בשרירי הגו ולהפחית את הימצאות של עקמת בקבוצה זו.

לעומת זאת, הבנות בישראל שוהות במסגרת החינוכית (בעיקר בתנוחת ישיבה), לאורך כל היום, וחוזרות הביתה מאוחר מכדי לעסוק בפעילויות שונות. גישה זו מאפשרת לשני ההורים לשמור על עבודה במשרה מלאה אך לכפות אורח חיים יושבני על המטופלת עם ת"ר, מה שמביא לפרוגנוזה גרועה יותר שבאה לידי ביטוי בתוצאות ה-RARS. בהתאם לתוצאות אלה, ובהתאם לניתוח של כמה תוכניות התערבות, יש להמליץ על תוכנית גופנית אישית שתיושם באופן קבוע ואינטנסיבי בקרב בנות עם ת"ר (ואנשים עם צרכים מיוחדים בכלל), כדי לשמור

4.2 השוואה בין הנבדקות, על פי גיל

תוצאות ההשוואה בין שתי קבוצות הגיל במחקר זה תואמות חלקית את תוצאות המחקרים הקודמים. בסך הכול, המדגם שלנו מבטא מאפיינים קליניים ותפקודיים יציבים בין שתי קבוצות הגיל כפי שהם מיוצגים על ידי ציוני השטח הכולל של RARS, כפי שהראו מחקרים קודמים.^{65,64} במדגם הנוכחי, הנבדקות המבוגרות יותר דירגו את בעיות העקמת וכפות הרגליים כגורעות ביותר (רגליים קטנות, קרות או עם הפרעות מפרקים) שדווחו כיציבות בקרב מתבגרות ומבוגרות עם ת"ר במחקר קודם.⁶⁵ הבדלים אלה מוסברים בטווחי הגילאים השונים שנבדקו במחקר זה. הנבדקות שגויסו למחקר הקודם היו בנות 16 ומעלה. לעומת זאת, המחקר שלפנינו קיבץ את הנבדקות מגיל 12, בדומה ל-Cianfaglione et al.³⁸ וגיל ההתבגרות המוקדם ופרץ הגדילה הם קריטיים להתפתחות עקמת בת"ר.^{67,66}

מצד שני, קיימת הסכמה ראשונית על החמרת ההתקפים אצל מזדקנות עם ת"ר, כמו בממצאים שלנו.^{65,64} אף על פי שמחקר קודם מצא קשר בין שינוי קליני והתנהגותי לגיל, לא מצאנו הבדלים בין קבוצות גיל ועוצמת ההתנהגויות החריגות.³⁸ שכיחות נמוכה של ברוקסיזם דווחה אצל נשים מבוגרות עם ת"ר במדגם שלנו. הבדל זה מדגיש את הצורך בכלי הערכה המיועדים במיוחד עבור ת"ר כגון RARS, אשר מאפשרים הערכה של מאפייני ת"ר ספציפיים.³⁸ למשל, Cianfaglione et al. השתמשו בשאלון אחר שאינו בוחן את התופעה של חריקת השיניים.³⁸

למחקר שלפנינו ישנן כמה מגבלות, המחייבות זהירות בפירוש התוצאות. ראשית, מוטציות MeCP2 ספציפיות היו זמינות עבור כמחצית מהנבדקות. ההשוואה החלקית בין התפלגות המוטציות יכלה להטות את ההשוואה כפי שדווח על הקשר גנוטיפ-פנוטיפ בת"ר.^{29,28} עם זאת, התפלגות מתחמי המוטציות על גבי גן ה-MeCP2 הייתה דומה בין הקבוצה האיטלקית לקבוצה הישראלית. לאור זאת, יש לנהוג זהירות בטיפול בקשר גנוטיפ-פנוטיפ בשל השונות הרחבה של ביטוי ת"ר בין מוטציות גנטיות.³⁰ נוסף על כך, המידע הנוגע לטיפול השיקומי לאורך זמן שניתן על ידי מקצועות הבריאות היה זמין עבור 85% מן הנבדקות. אף על פי שלא נמצא הבדל מובהק סטטיסטית באינטנסיביות הטיפול בין שתי הקבוצות, הנתונים החסרים עלולים להגביל את תוקפה של תוצאה זו.

על אוטונומיה ולשפר את מצבם התפקודי, ובכך לשפר את איכות החיים שלהן ושל הוריהן כאחד.⁵⁶

מעניין לציין שקבוצת U40 האיטלקית הראתה יכולת הליכה ועמידה טובה יותר ושימוש פונקציונלי יותר ביד מעמיתותיה הישראליות. מכיוון שהמערכת הישראלית מספקת יותר תמיכה טיפולית (כלומר, מטפלים מסורים), היה צפוי שנבדקות ישראליות מבוגרות יחוו יותר הזדמנויות לתרגול מוטוריקה גסה ועדינה. המחברים מאמינים כי תוצאה זו עשויה לנבוע מפרדוקס: כאשר מתבגרים ומבוגרים איטלקים מבלים את אחר הצוהריים שלהם עם בני משפחתם, הם מתבקשים להסתובב איתם ומעודדים אותם להשתמש בידיהם בפעילויות היומיומיות שלהם (למשל לאכול גלידה). לעומת זאת, הישראלים שוהים כל היום בבתי ספר או במסגרות לחינוך מיוחד, מתרגלים את המוטוריקה התפקודית שלהם בעיקר במסגרת מפגשי טיפול, המוגבלים בזמן. בהקשר זה, הצוות המסור דואג לצרכיה היומיומיים של הילדה עם ת"ר, ובסופו של דבר מגביל את ההזדמנות להשתתף בפעילויות כאלה, וכתוצאה מכך אינו מאפשר תרגול מספיק, למשל, של השימוש ביד. ממצאים אלה מבליטים שוב את החשיבות הטמונה באורח חיים פעיל - עבור בנות עם ת"ר בפרט, ועבור אנשים עם צרכים מיוחדים בכלל - כפי שנמצא גם במחקרים קודמים.⁵⁹⁻⁵⁷

יתר על כן, תלמידים עם מוגבלויות רבות שהושמו בסביבות חינוכיות פחות מגבילות (חינוך רגיל) קיימו אינטראקציות חברתיות מוגברות, ביטאו רמות גבוהות יותר של יכולת חברתית מאחרים, והיו בעלי רשתות חברות נרחבות יותר של עמיתים ללא מוגבלויות.^{61,60} ריבוי ההזדמנויות לאינטראקציות חברתיות מאפשר תרגול ומשפר את היכולת להביע רגשות ולהיות מובנים על ידי אחרים, מה שמסביר בסופו של דבר את הציון הגבוה יותר בסעיף הרגש ב-RARS בקבוצה האיטלקית הצעירה. היעדר הבדל כזה בין שתי קבוצות ה-U40 עשוי להיות מוסבר בכך שהזדמנות לסוציאליזציה עבור הבנות האיטלקיות פוחתת לאחר שהן מסיימות את בית הספר, וכתוצאה מכך פחות חוויות יומיומיות של רגשותיהן מובנות על ידי אנשים מחוץ למשפחתן. בהסתמך על הנתונים שהוצגו לעיל, נראה כי הנבדקות באיטליה נהנו מסביבה פחות מגבילה (least restrictive) המועילה להתפתחותן החברתית וגם המוטורית.

4. Fontanesi J, Haas RH. Cognitive profile of Rett syndrome. *J Child Neurol.* 1988;3 Suppl:S20-4. doi: 10.1177/0883073888003001s05. PMID: 3198900.
5. Demeter K. Assessing the developmental level in Rett syndrome: an alternative approach? *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2000 Sep;9(3):227-33. doi: 10.1007/s007870070047. PMID: 11095046.
6. Byiers B, Symons F. The need for unbiased cognitive assessment in Rett syndrome: is eye tracking the answer? *Dev Med Child Neurol.* 2013 Apr;55(4):301-2. doi: 10.1111/dmcn.12088. PMID: 23488946; PMCID: PMC4331338.
7. Byiers BJ, Symons FJ. Issues in estimating developmental level and cognitive function in Rett syndrome. *Int rev res dev disabil* 2012;(43):147-85.
8. Hetzroni O, Rubin C, Konkol O. The Use of Assistive Technology for Symbol Identification by Children with Rett Syndrome. *J. Intellect. Dev. Disabil* 2002;(27):57-71. DOI: 10.1080/13668250120119626-1
9. Djukic A, McDermott MV. Social preferences in Rett syndrome. *Pediatr Neurol.* 2012 Apr;46(4):240-2. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.01.011. PMID: 22490770.
10. Bartolotta TE, Zipp GP, Simpkins SD, Glazewski B. Communication Skills in Girls With Rett Syndrome. *Foc Aut Other Dev Disabil* 2011;26(1):15-24 <https://doi.org/10.1177/1088357610380042>
11. Didden R, Korzilius H, Smeets E, Green VA, Lang R, Lancioni GE, Curfs LM. Communication in Individuals with Rett Syndrome: an Assessment of Forms and Functions. *J Dev Phys Disabil.* 2010 Apr;22(2):105-118. doi: 10.1007/s10882-009-9168-2. Epub 2009 Nov 10. PMID: 20339577; PMCID: PMC2837828.
12. Urbanowicz A, Downs J, Girdler S, Ciccone N, Leonard H. Aspects of speech-language abilities are influenced by MECP2 mutation type in girls with Rett syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 Feb;167A(2):354-62. doi: 10.1002/ajmg.a.36871. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25428820.
13. Urbanowicz A, Leonard H, Girdler S, Ciccone N, Downs J. Parental perspectives on the communication abilities of their daughters with Rett syndrome. *Dev Neurorehabil.* 2016;19(1): 17-25. doi: 10.3109/17518423.2013.879940. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24564222.
14. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(2):61-5. doi: 10.1002/mrdd.10020. PMID: 12112728.

יתר על כן, במחקר שלפנינו נבדקו רק שתי קבוצות גיל, שכן גיוסו רק מעט מבוגרות. יש צורך בנייתו מעמיק יותר, הכולל קבוצות גיל נוספות מילדות לבגרות, כדי להבין טוב יותר את חומרת תסמיני ת"ר הקשורה בגיל. כמו כן, לא נאספו במחקרנו נתונים על מצבן החברתי-כלכלי והרכבן המשפחתי של הנבדקות. מכיוון שהמצב החברתי-כלכלי וגודל המשפחה והרכבה עשויים למלא תפקיד משמעותי במידת המעורבות של המשפחה וההורים בהתפתחות המוטורית, הקוגניטיבית והרגשית של בנות עם ת"ר, ראוי כי סוגיה זו תיבחן במחקרים עתידיים. בשל היעדר נתונים אלה בנייתו שנעשה, יש לפרש את התוצאות בזהירות, ונדרש מחקר-המשך, לרבות ניתוח מקיף של המשתנים המתערבים בהתפתחות הבנות.

5. מסקנות

המחקר הראשוני הזה הדגיש את ההבדלים במאפיינים התפקודיים והקליניים של בנות עם ת"ר בשתי מדינות שקיימות בהן מערכות טיפול שונות. התוצאות תומכות בהכללת בנות עם ת"ר במערכת החינוך הרגילה, אך בעיקר!! - לספק להן באופן רציף הזדמנויות יומיות לפעילות גופנית מוגברת, הן בסביבה החינוכית והן בסביבה הביתית והקהילתית מחוץ למערכת החינוך.

6. ביבליוגרפיה

1. Petriti U, Dudman DC, Scosyrev E, Lopez-Leon S. Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023 Jan 16;12(1):5. doi: 10.1186/s13643-023-02169-6. PMID: 36642718; PMCID: PMC9841621.
2. Laurvick CL, de Klerk N, Bower C, Christodoulou J, Ravine D, Ellaway C, Williamson S, Leonard H. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J Pediatr.* 2006 Mar;148(3):347-52. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.037. PMID: 16615965.
3. Baptista PM, Mercadante MT, Macedo EC, Schwartzman JS. Cognitive performance in Rett syndrome girls: a pilot study using eyetracking technology. *J Intellect Disabil Res.* 2006 Sep;50(Pt 9):662-6. doi: 10.1111/j.1365-2788.2006.00818.x. PMID: 16901293.

15. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010 Dec;68(6):944-50. doi: 10.1002/ana.22124. PMID: 21154482; PMCID: PMC3058521.
16. Katz DM, Bird A, Coenraads M, Gray SJ, Menon DU, Philpot BD, Tarquinio DC. Rett Syndrome: Crossing the Threshold to Clinical Translation. *Trends Neurosci.* 2016;39(2):100-13. doi: 10.1016/j.tins.2015.12.008. PMID: 26830113; PMCID: PMC4924590.
17. Lane JB, Lee HS, Smith LW, Cheng P, Percy AK, Glaze DG, et al. Clinical severity and quality of life in children and adolescents with Rett syndrome. *Neurology.* 2011 Nov 15;77(20):1812-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182377dd2. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22013176; PMCID: PMC3233210.
18. Lee JY, Leonard H, Piek JP, Downs J. Early development and regression in Rett syndrome. *Clin Genet.* 2013 Dec;84(6):572-6. doi: 10.1111/cge.12110. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23347273.
19. de Monteiro CB, Savelsbergh GJ, Smorenburg AR, Graciani Z, Torriani-Pasin C, de Abreu LC, et al. Quantification of functional abilities in Rett syndrome: a comparison between stages III and IV. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Jul 3;10:1213-22. doi: 10.2147/NDT.S5733 3. PMID: 25061307; PMCID: PMC4086772.
20. Humphreys P, Barrowman N. The Incidence and Evolution of Parkinsonian Rigidity in Rett Syndrome: A Pilot Study. *Can J Neurol Sci.* 2016 Jul;43(4):567-73. doi: 10.1017/cjn.2016.8. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27050783.
21. Smeets EE, Pelc K, Dan B. Rett Syndrome. *Mol Syndromol.* 2012 Apr;2(3-5):113-127. doi: 10.1159/000337637. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22670134; PMCID: PMC3366703.
22. Sansom D, Krishnan VH, Corbett J, Kerr A. Emotional and behavioural aspects of Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1993 Apr;35(4):340-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.1993.tb11646.x. PMID: 8335149.
23. Mount RH, Hastings RP, Reilly S, Cass H, Charman T. Behaviour problems in adult women with Rett syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2002 Nov;46(Pt 8):619-24. doi: 10.1046/j.1365-2788.2002.00442.x. PMID: 12427169.
24. Mount RH, Hastings RP, Reilly S, Cass H, Charman T. Towards a behavioral phenotype for Rett syndrome. *Am J Ment Retard.* 2003 Jan;108(1):1-12. doi: 10.1352/0895-8017(2003)108<0001:TABPFR>2.0.CO;2. PMID: 12475362.
25. Lotan M, Zwilling M, Romano A. Psychometric Values of a New Scale: The Rett Syndrome Fear of Movement Scale (RSFMS). *Diagnostics (Basel).* 2023 Jun 23;13(13):2148. doi: 10.3390/diagnostics13132148. PMID: 37443542; PMCID: PMC10502954.
26. Hagberg B. Rett syndrome: clinical peculiarities and biological mysteries. *Acta Paediatr.* 1995 Sep;84(9):971-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.1995.tb13809.x. PMID: 8652969.
27. Hagberg B, Anvret M, Wahlstrom J, Wahlström J. *Rett Syndrome-Clinical and Biological Aspects: Studies on 130 Swedish Females*; Cambridge University Press: London, UK, 1993; ISBN 0521412838.
28. Fabio RA, Colombo B, Russo S, Cogliati F, Masciadri M, Foglia S, Antonietti A, Tavian D. Recent insights into genotype-phenotype relationships in patients with Rett syndrome using a fine grain scale. *Res Dev Disabil.* 2014 Nov;35(11):2976-86. doi: 10.1016/j.ridd.2014.07.031. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25124696.
29. Bebbington A, Anderson A, Ravine D, Fyfe S, Pineda M, et al. Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set. *Neurology.* 2008 Mar 11;70(11):868-75. doi: 10.1212/01.wnl.0000304752.50773.ec. PMID: 18332345.
30. Halbach NS, Smeets EE, van den Braak N, van Roozendaal KE, Blok RM, Schrandt-Stumpel CT, et al. Genotype-phenotype relationships as prognosticators in Rett syndrome should be handled with care in clinical practice. *Am J Med Genet A.* 2012 Feb;158A(2):340-50. doi: 10.1002/ajmg.a.34418. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22190343.
31. Fabio RA, Giannatiempo S, Semino M, Capri T. Longitudinal cognitive rehabilitation applied with eye-tracker for patients with Rett Syndrome. *Res Dev Disabil.* 2021 Apr;111:103891. doi: 10.1016/j.ridd.2021.103891. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33581477.
32. Migliorelli C, Medina-Rivera I, Bachiller A, Tost A, Alonso JF, López-Sala A, et al. Cognitive stimulation has potential for brain activation in individuals with Rett syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2022 Mar;66(3):213-224. doi: 10.1111/jir.12902. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34796573.
33. Byiers BJ, Dimian A, Symons FJ. Functional communication training in rett syndrome: a

- preliminary study. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2014 Jul;119(4):340-50. doi: 10.1352/1944-7558-119.4.340. PMID: 25007298.
34. Fabio RA, Castelli I, Marchetti A, Antonietti A. Training communication abilities in Rett Syndrome through reading and writing. *Front Psychol.* 2013 Dec 6;4:911. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00911. PMID: 24367345; PMCID: PMC3854542.
 35. Romano A, Ippolito E, Risoli C, Malerba E, Favetta M, Sancesario A, et, al. Intensive Postural and Motor Activity Program Reduces Scoliosis Progression in People with Rett Syndrome. *J Clin Med.* 2022 Jan 22;11(3):559. doi: 10.3390/jcm11030559. PMID: 35160011; PMCID: PMC8837095.
 36. Stahlhut M. Health-Enhancing Participation in Girls and Women with Rett Syndrome - A Balancing Act; Lund University:Lund, Sweden, 2018; ISBN 978-91-7619-646-5.
 37. Stahlhut M, Downs J, Wong K, Bisgaard AM, Nordmark E. Feasibility and Effectiveness of an Individualized 12-Week "Uptime" Participation (U-PART) Intervention in Girls and Women With Rett Syndrome. *Phys Ther.* 2020 Jan 23;100(1):168-179. doi: 10.1093/ptj/pzz138. PMID: 31584667.
 38. Cianfaglione R, Clarke A, Kerr M, Hastings RP, Oliver C, Felce D. Ageing in Rett syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2016 Feb;60(2):182-90. doi: 10.1111/jir.12228. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26373460.
 39. Good KV, Vincent JB, Ausi6 J. MeCP2: The Genetic Driver of Rett Syndrome Epigenetics. *Front Genet.* 2021 Jan 21;12:620859. doi: 10.3389/fgene.2021.620859. PMID: 33552148; PMCID: PMC7859524.
 40. Rodocanachi Roidi ML, Isaias IU, Cozzi F, Grange F, Scotti FM, Gestra VF, Gandini A, Ripamonti E. Motor function in Rett syndrome: comparing clinical and parental assessments. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Aug;61(8):957-963. doi: 10.1111/dmcn.14109. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30474854.
 41. Lotan M, Ippolito E, Favetta M, Romano A. Skype Supervised, Individualized, Home-Based Rehabilitation Programs for Individuals With Rett Syndrome and Their Families - Parental Satisfaction and Point of View. *Front Psychol.* 2021 Sep 16;12:720927. doi: 10.3389/fpsyg.2021.720927. PMID: 34603144; PMCID: PMC8481588.
 42. Fabio RA, Martinazzoli C, Antonietti A. Development and standardization of the "rars"(Rett assessment rating scale). *Life Span Disabil.* 2005;8(2):257-81.
 43. Martfinez de Paz A, Khajavi L, Martin H, Claveria-Gimeno R, Tom Dieck S, Cheema MS. MeCP2-E1 isoform is a dynamically expressed, weakly DNA-bound protein with different protein and DNA interactions compared to MeCP2-E2. *Epigenetics Chromatin.* 2019 Oct 10;12(1):63. doi: 10.1186/s13072-019-0298-1. PMID: 31601272; PMCID: PMC6786283.
 44. Sheikh TI, de Paz AM, Akhtar S, Ausi6 J, Vincent JB. MeCP2_E1 N-terminal modifications affect its degradation rate and are disrupted by the Ala2Val Rett mutation. *Hum Mol Genet.* 2017 Nov 1;26(21):4132-4141. doi: 10.1093/hmg/ddx300. PMID: 28973632; PMCID: PMC5886153.
 45. Kucukkal TG, Yang Y, Uvarov O, Cao W, Alexov E. Impact of Rett Syndrome Mutations on MeCP2 MBD Stability. *Biochemistry.* 2015 Oct 20;54(41):6357-68. doi: 10.1021/acs.biochem.5b00790. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26418480; PMCID: PMC9871983.
 47. Moncla A, Kpebe A, Missirian C, Mancini J, Villard L. Polymorphisms in the C-terminal domain of MECP2 in mentally handicapped boys: implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 2002 Jan;10(1):86-9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200761. PMID: 11896461.
 48. Bebbington A, Percy A, Christodoulou J, Ravine D, Ho G, Jacoby P, et, al. Updating the profile of C-terminal MECP2 deletions in Rett syndrome. *J Med Genet.* 2010 Apr;47(4):242-8. doi: 10.1136/jmg.2009.072553. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19914908; PMCID: PMC3913726.
 49. Lyst MJ, Ekiert R, Ebert DH, Merusi C, Nowak J, Selfridge J, et, al. Rett syndrome mutations abolish the interaction of MeCP2 with the NCoR/SMRT co-repressor. *Nat Neurosci.* 2013 Jul;16(7):898-902. doi: 10.1038/nn.3434. Epub 2013 Jun 16. PMID: 23770565; PMCID: PMC3786392.
 50. Nikitina T, Ghosh RP, Horowitz-Scherer RA, Hansen JC, Grigoryev SA, Woodcock CL. MeCP2-chromatin interactions include the formation of chromatosome-like structures and are altered in mutations causing Rett syndrome. *J Biol Chem.* 2007 Sep 21;282(38):28237-45. doi: 10.1074/jbc.M704304200. Epub 2007 Jul 27. PMID: 17660293.
 51. Kerr A. *Engerstr6m IW. Rett Disorder and the Developing Brain*; Oxford Medical Publications; Oxford University Press: Oxford, UK, 2001; ISBN 9780192630834.
 52. Downs J, Rodger J, Li C, Tan X, Hu N, Wong K, et, al. Environmental enrichment intervention

- for Rett syndrome: an individually randomised stepped wedge trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jan 10;13(1):3. doi: 10.1186/s13023-017-0752-8. PMID: 29321033; PMCID: PMC5764021.
53. Leonard H, Ravikumara M, Baikie G, Naseem N, Ellaway C, Percy A, et, al. Assessment and management of nutrition and growth in Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Oct;57(4):451-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31829e0b65. PMID: 24084372; PMCID: PMC3906202.
 54. Jefferson A, Leonard H, Siafarikas A, Woodhead H, Fyfe S, Ward LM, et, al. Clinical Guidelines for Management of Bone Health in Rett Syndrome Based on Expert Consensus and Available Evidence. *PLoS One.* 2016 Feb 5;11(2):e0146824. doi: 10.1371/journal.pone.0146824. PMID: 26849438; PMCID: PMC4743907.
 55. Sernheim ÅS, Hemmingsson H, Witt Engerström I, Liedberg G. Activities that girls and women with Rett syndrome liked or did not like to do. *Scand J Occup Ther.* 2018 Jul;25(4):267-277. doi: 10.1080/11038128.2016.1250812. Epub 2016 Nov 6. PMID: 27817243.
 56. Fonzo M, Sirico F, Corrado B. Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2020 Jun 30;10(7):410. doi: 10.3390/brainsci10070410. PMID: 32630125; PMCID: PMC7407501.
 57. Kerr AM. Reflections on the constraints and opportunities in therapy in Rett syndrome. *ScientificWorldJournal.* 2006 Aug 25;6:992-7. doi: 10.1100/tsw.2006.186. PMID: 16937005; PMCID: PMC5917217.
 58. Lotan M, Stahlhut M, Romano A, Downs J, Elefant C. Family-Centered Telehealth Supporting Motor Skills and Activity in Individuals With Rett Syndrome. In *Assistive Technologies for Assessment and Recovery of Neurological Impairments*; Stasolla, F., Ed.; IGI Global: Hershey, PA, USA, 2022; pp.147-71.
 59. Stahlhut M, Esbensen BA, Larsen JL, Bisgaard AM, Downs J, Nordmark E. Facilitators and Barriers of Participation in "Uptime" Activities in Girls and Women With Rett Syndrome: Perspectives From Parents and Professionals. *Qual Health Res.* 2019 Mar;29(4):609-619. doi: 10.1177/1049732318803358. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30304998.
 60. Fryxell D, Kennedy CH. Placement along the Continuum of Services and Its Impact on Students' Social Relationships. *J. Assoc. Pers. Sev. Handicap* 1995;20:259-69.
 61. Evans IM, Salisbury CL, Palombaro MM, Berryman J, Hollowood TM. Peer Interactions and Social Acceptance of Elementary-Age Children with Severe Disabilities in an Inclusive School. *J As Per Hand.* 1992;17(4):205-12. <https://doi.org/10.1177/154079699201700401>
 62. Evans IM, Meyer LH. Having friends and Rett syndrome: how social relationships create meaningful contexts for limited skills. *Disabil Rehabil.* 2001 Feb 15-Mar 10;23(3-4):167-76. doi: 10.1080/09638280150504243. PMID: 11247012.
 63. Bovend'Eerd TJ, Botell RE, Wade DT. Writing SMART rehabilitation goals and achieving goal attainment scaling: a practical guide. *Clin Rehabil.* 2009 Apr;23(4):352-61. doi: 10.1177/0269215508101741. Epub 2009 Feb 23. Erratum in: *Clin Rehabil.* 2010 Apr;24(4):382. PMID: 19237435.
 64. Halbach NS, Smeets EE, Steinbusch C, Maaskant MA, van Waardenburg D, Curfs LM. Aging in Rett syndrome: a longitudinal study. *Clin Genet.* 2013 Sep;84(3):223-9. doi: 10.1111/cge.12063. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23167724.
 65. Halbach NS, Smeets EE, Schrandt-Stumpel CT, van Schrojenstein Lantman de Valk HH, Maaskant MA, Curfs LM. Aging in people with specific genetic syndromes: Rett syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008 Aug 1;146A(15):1925-32. doi: 10.1002/ajmg.a.32361. PMID: 18627042.
 66. Killian JT, Lane JB, Lee HS, Skinner SA, Kaufmann WE, Glaze DG, et, al. Scoliosis in Rett Syndrome: Progression, Comorbidities, and Predictors. *Pediatr Neurol.* 2017 May;70:20-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.032. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28347601; PMCID: PMC5461984.
 67. Downs J, Bergman A, Carter P, Anderson A, Palmer GM, Roye D, et, al. Guidelines for management of scoliosis in Rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Aug 1;34(17):E607-17. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a95ca4. PMID: 19644320.

A Severity Comparison between Italian and Israeli Rett Syndrome Cohorts

Alberto Romano BA, MSc¹, Meir Lotan BPT, Ph.D^{2,3}, and Rosa Angela Fabio Ph.D⁴

¹ Department of Health System Management, Ariel University, Ariel 4070000, Israel

² Department of Physiotherapy, Ariel University, Ariel 4070000, Israel

³ Israeli Rett Syndrome National Evaluation Team, Ramat Gan 5200100, Israel

⁴ Department of Economics, University of Messina, 98122 Messina, Italy

Abstract

Rett syndrome (RTT) is a neurodevelopmental disorder marked by profound cognitive, communication, and motor impairments. Despite identified genotype/phenotype connections, the extent of clinical severity varies even among individuals sharing the same genetic mutation. Diverse sociocultural environments, such as the level of inclusivity of the scholar system, the time spent with family, and the intensity of the rehabilitative intervention provided, might influence their development diversely. This study examines the severity of RTT in people in Italy and Israel, countries with distinct contradictory approaches to caring for those with intricate disabilities, across two age groups. Data from 136 Italian and 59 Israeli girls and women with RTT were assessed and divided into two age categories: above and below 12 years. The RARS, a standardized RTT-specific clinical severity tool, was administered. Despite no differences in age and genetic characteristics, the Italian group showed better scores in the RARS motor and disease-related characteristics areas in both age groups. Moreover, the young Italian participants gathered better total RARS scores and emotional and behavioral characteristics area scores. Furthermore, the young group showed significantly less

scoliosis, foot problems, and epilepsy than the older group. These findings endorse the inclusion of girls with RTT in the regular schooling system for a limited daily period, investing in high activity levels within the home and community environments, and suggest continuously providing the person with daily occasions of physical activity and socialization.

see also:

The original article was published in English in: *Diagnostics (Basel)* 2023 Nov 6;13(21):3390. doi: 10.3390/diagnostics13213390