

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



Tesi di laurea

**La valutazione del cammino con tecnologie innovative nei pazienti  
affetti da malattia di Charcot Marie Tooth**

Il relatore:

*Professoressa Laura Mori*

La candidata:

*Silvia Robiolio*

Anno accademico 2019-2020



## Indice

1. La malattia di Charcot Marie Tooth .....	7
1.1 Introduzione .....	7
1.2 Eziopatogenesi .....	9
1.3 Classificazione .....	9
1.4 Clinica .....	13
1.5 Diagnosi .....	15
1.6 Prognosi e terapia.....	16
1.6.1 Terapia medica .....	16
1.6.2 Chirurgia.....	17
1.6.3 Ortesi .....	19
2. Il trattamento riabilitativo nelle neuropatie .....	20
3. La valutazione clinica .....	23
4. La valutazione strumentale del cammino .....	37
5. Lo studio .....	43
5.1 Introduzione .....	43
5.2 Materiale e metodi.....	45
5.3 Risultati .....	47
5.4 Discussione .....	54
5.5 Conclusione.....	56

6. Ringraziamenti.....	57
7. Bibliografia .....	58

## **Legenda**

SNP = Sistema nervoso periferico

CMT = Charcot-Marie-Tooth

HNSM = Neuropatie ereditarie motorie e sensitive

AD = autosomico dominante

AR = autosomico recessivo

ADL = attività di vita quotidiana

TOT = test opposizione pollice

SEGT = test guanto ingegnerizzato a sensori

DH = mano dominante

NDH = mano non dominante

GA = Gait Analysis

NW = normal walk

FW = fast walk

DT = dual task

OB = obstacle

## INTRODUZIONE

Le neuropatie ereditarie sono malattie degenerative che colpiscono i nervi periferici causando un disturbo della conduzione nervosa nel SNP, tra queste la più comune è la malattia di Charcot-Marie-Tooth. I sintomi sono misti, variano a seconda che siano più coinvolti nervi di tipo sensitivo, motorio o autonomo e hanno un decorso lento ma progressivo.

Nel caso specifico della CMT si tratta di sintomi prevalentemente motori, i muscoli più colpiti sono quelli degli arti inferiori con difficoltà nel cammino di gravità variabile. Gli arti superiori, anche se meno colpiti, sviluppano lesioni invalidanti che riducono l'autosufficienza della persona. L'eziologia di questa patologia non è nota, sebbene siano state scoperte diverse mutazioni geniche che causano CMT e altre neuropatie ereditarie. La terapia è di supporto, non esiste infatti ad oggi un trattamento farmacologico efficace, ma si può intervenire con trattamenti chirurgici e riabilitativi grazie ai quali si evidenzia un rallentamento della progressione dei sintomi. L'obiettivo dello studio qui presentato è dimostrare l'utilità del tappeto sensorizzato GAITRite come strumento nella valutazione del cammino di soggetti affetti da Charcot Marie Tooth per ottenere dei dati funzionali che permetteranno di personalizzare il trattamento riabilitativo.

# 1. La malattia di Charcot Marie Tooth

## 1.1 Introduzione

La malattia di Charcot Marie Tooth è una neuropatia periferica degenerativa cronica ereditaria. Le neuropatie del sistema nervoso periferico (SNP) hanno plurime eziologie: danni da agenti tossici, lesioni traumatiche dei nervi, oppure alterazioni genetiche. Facendo un breve excursus sul sistema nervoso ricordiamo che è formato da due componenti:

1) Il sistema nervoso centrale (SNC) è composto da encefalo e midollo spinale, e analizza le informazioni in arrivo dall'ambiente esterno e interno dell'organismo elaborando risposte.

2) Il sistema nervoso periferico (SNP) rappresenta il “braccio” del sistema nervoso centrale, che con una estesa rete di nervi, trasmette con i rami ascendenti i dati captati al SNC e diffonde, tramite i rami discendenti, le risposte elaborate dal SNC verso la periferia.

A seconda della zona, i nervi si distinguono in nervi cranici (12 paia) e nervi spinali (31 paia) e sono di diverso tipo:

-Sensitivi trasportano informazioni sensoriali, captate in periferia, come dolore, percezione tattile e sensibilità propriocettiva.

-Motori controllano i muscoli scheletrici.

-Autonomi regolano le funzioni automatiche del corpo, come per esempio la pressione sanguigna, la digestione o il processo di riempimento/svuotamento della vescica. (1)

Tornando alla neuropatie ereditarie periferiche ci sono diversi metodi di classificazione: una è la distinzione in gangliopatie, mielinopatie o assonopatie, a

seconda che colpiscano rispettivamente il corpo cellulare, la mielina o gli assoni; un'altra è la suddivisione in base al numero di nervi coinvolti in mononeuropatie, multineuropatie o polineuropatie (2); infine possiamo classificarle in motorie, sensitive o autonome a seconda di quali nervi vengono coinvolti. (3)

Le neuropatie periferiche ereditarie hanno una prevalenza di 1:2500 persone, sono tra le più comuni patologie neurologiche ereditarie, esordiscono di solito prima dei 20 anni, anche se sono note forme tardive. (4) La trasmissione avviene più spesso con modalità autosomica dominante, più rare le forme autosomi che recessive o legate al cromosoma x. Ne distinguiamo un tipo primario che hanno come unico sintomo la neuropatia vedi la CMT e un tipo secondario ad altri disturbi ereditari, come la malattia di Refsum, la porfiria e la malattia di Fabry. (5)

## 1.2 Eziopatogenesi

Le neuropatie ereditarie sono causate da mutazioni genetiche differenti responsabili di numerose alterazioni proteiche che determinano la progressiva degenerazione degli assoni, soprattutto delle fibre di larghezza e lunghezza maggiore. Di queste proteine mutate fanno parte quelle della mielina compatta e non compatta, delle cellule di Schwann e degli assoni, coinvolte in diverse funzioni che vanno dal compattamento al mantenimento della mielina alla formazione del citoscheletro. (6)

## 1.3 Classificazione

Nella malattia di CMT sono inclusi 7 sottotipi di neuropatie ereditarie motorie e sensitive (HMSN), rappresentando circa il 90% delle neuropatie genetiche, con prevalenza negli Stati Uniti di 40:100000 abitanti. Un altro gruppo di neuropatie ereditarie sono quelle sensitive e autonome (HSAN) molto più rare che differiscono dalla precedente per il maggior coinvolgimento sensitivo rispetto al quello motorio.

Scendiamo nel dettaglio delle HMSN: (28)

- CMT1 è demielinizzante con ereditarietà autosomica dominante o x linked. Questa forma è a sua volta suddivisa in altri 3 sottotipi in base alle mutazioni. La forma 1A è la più frequente (70% delle mutazioni per CMT1), associata ad una duplicazione di 1.5 Mb situata sul cromosoma 17p11.2, all'interno del quale è contenuto, tra gli altri, il gene di una proteina correlata alla mielina, la proteina mielinica periferica 22 (PMP-22). Questa duplicazione porta ad avere tre copie del gene PMP-22 anziché due. Più raramente si osserva una mutazione puntiforme del gene per PMP-22. Va notato che la CMT 1A può anche manifestarsi in maniera sporadica. Circa il 20% dei pazienti con CMT1 presentano la CMT1B, dovuta a mutazioni della proteina "zero" della mielina (MPZ) localizzata sul cromosoma

1q22.q23. LA CMT 1X è caratterizzata da mutazioni puntiformi nel gene per la connessina 32, localizzato nella regione Xq13.1, in questo tipo i maschi presentano sintomi gravi, le femmine possono anche essere asintomatiche. Infine, le ultime due forme, molto rare, sono la CMT 1C la cui mutazione è sconosciuta, e la CMT 1D che è invece legata a mutazioni puntiformi nel gene che codifica per un fattore di trascrizione che controlla le fasi iniziali del processo di mielinizzazione, “early growth response gene 2” (EGFR2). (7) (8) (9)

- CMT2 autosomica dominante o recessiva è assonale. Viene distinta dalla CMT1 oltre che per la diversa mutazione genica, per la degenerazione assonale che causa segni di denervazione ma, a differenza del tipo demielinizzante la velocità di conduzione non è inferiore a 38 m/s. L’ampiezza dei potenziali d’azione motori e sensitivi è solitamente ridotta. Riconosciamo anche qui diverse forme: mutazione del gene KIF1B che caratterizza la CMT 2A1 e del gene MNF2 per la forma 2A2. In seguito, è stata osservata una mutazione puntiforme nel gene 3q13-q22, denominata CMT 2B, e molte altre forme più rare. La biopsia del nervo evidenzia una degenerazione walleriana con rarefazioni delle fibre mieliniche, rare formazioni “a bulbo di cipolla” segno di rimielinizzazione, e rigenerazione assonale. Le forme ad ereditarietà autosomica recessiva, più rare, sono più gravi e ad esordio più precoce. Il gene maggiormente coinvolto nelle forme AR è GDAP1. (7) (8)

- CMT3 chiamata neuropatia ipertrofica interstiziale o malattia di Dejerine-Sottas è una rara forma autosomica dominante e demielizzante infatti la velocità di conduzione risulta molto ridotta, in genere inferiore a 12 m/s. È associata a

mutazioni puntiformi dei geni per la PMP-22 (DSD A) e la P0 (DSD B), inoltre sono state riscontrate mutazioni puntiformi di EGR 2 (DSD C) legate al cromosoma 8q23-24 (DSD D) o della periaxina (DSD E). Sebbene la fase iniziale sia simile alla malattia di Charcot-Marie-Tooth, la debolezza muscolare progredisce più rapidamente e i bambini affetti si presentano globalmente ipotonici, con grave ritardo nello sviluppo motorio, areflessia profonda ed ipertrofia dei nervi periferici. Il decorso è ingravescente e porta ad una grave invalidità, fino all' impossibilità a deambulare. (7)

- CMT 4 (CMT 1 AR) autosomica recessiva è demielinizzante infatti la velocità di conduzione nervosa è molto ridotta. Presenta ipotonia e/o ritardo dello sviluppo motorio nell'infanzia, con possibile insufficienza respiratoria, interessamento dei nervi cranici, sordità, associati al quadro clinico caratteristico della CMT (debolezza e atrofia dei muscoli distali, perdita sensoriale e deformità dei piedi). La prognosi però risulta più grave. (7)
- Neuropatia ipomielinizzante congenita (NIC) in questa malattia i nervi periferici sono pressoché privi di mielina già alla nascita. Clinicamente e neurofisiologicamente identica alla DSD.
- Neuropatia con aumentata suscettibilità alla paralisi da pressione o neuropatia tomaculare (HNPP) demielinizzante e autosomica dominante: è causata da una mutazione del gene *PMP22* (17p12). Esordisce di solito in età giovane adulta. I sintomi di esordio più comuni sono la perdita sensoriale focale, dolorosa e improvvisa associata a debolezza muscolare. Questi sintomi focali acuti sono

scatenati per lo più da stress meccanici sul nervo quali compressione, movimento ripetuto o allungamento degli arti interessati. Nel 50% dei casi, la remissione avviene dopo pochi giorni-mesi mentre, negli altri casi, è parziale e permangono deficit motori e sensoriali focali ricorrenti. (7) (8)

- Forme complesse di CMT, molto più rare, si caratterizzano per il coinvolgimento del sistema piramidale con paraparesi spastica (HMSN 5 o CMT 5), atrofia ottica (HMSN 6 o CMT 6), retinite pigmentosa (HMSN 7).

Le neuropatie ereditarie sensitive e disautonomiche (HSAN) sono più rare. Fa parte di questo gruppo la neuropatia ereditaria sensoriale tipo 1, una malattia neurologica a evoluzione lenta, eredità autosomica dominante ed esordio in età giovanile o adulta. Il principale segno clinico dell'HSN1 è la riduzione della sensibilità alle parti distali degli arti superiori e inferiori, ma presenta anche debolezza muscolare distale e ulcere cutanee croniche, inoltre sono stati osservati spesso segni a carico del sistema autonomo, (come disturbi della sudorazione) . Sono complicazioni gravi e comuni le fratture spontanee, l'osteomielite e l'artropatia neuropatica, che può portare fino all'amputazione.

La malattia ha un'evoluzione lenta e non modifica le aspettative di vita, ma spesso causa disabilità gravi dopo un lungo decorso della malattia. (7)

## 1.4 Clinica

I sintomi si manifestano solitamente nella giovane età, soprattutto nella sfera motoria, caratterizzati da un simmetrico e progressivo indebolimento e deterioramento dei muscoli distali dovuto alla perdita di innervazione. Non sempre sono colpite le funzioni di entrambe gli arti superiori e inferiori, anche se il deficit neurologico è evidenziato in tutto il sistema periferico, si possono avere problemi evidenti solo nel cammino e non alle funzioni delle mani (quasi mai viceversa). (10)

Il paziente lamenta una progressiva perdita di equilibrio, limitazioni funzionali e difficoltà nel movimento percepita inizialmente con una marcia incerta fino ad una andatura steppante e frequenti cadute. All'esame obiettivo, osserviamo segni di ipotrofia e atrofia dei muscoli della gamba, in particolare i più colpiti sono i : i peronei, i tibiali anteriori e i flessori delle dita. Con l'atrofia dei muscoli, si accorciano di conseguenza i tendini, tra i quali il tendine di Achille che porta ad un'alterazione osteoarticolare del piede (piede cavo o equino) (12) con una tendenza a camminare sulle punte e i tendini flessori ed estensori della dita che causano le "dita a martello". Gli arti superiori, colpiti più raramente e tardivamente, presentano le stesse alterazioni con ipostenia, atrofia distale e deformità delle mani. Caratteristiche sono la "mano di scimmia" dovuta a perdita dei muscoli tenar , ipotenar e abilità di opposizione molto limitata e la "mano ad artiglio" caratterizzata da perdita dei muscoli interossei dorsali e palmari con iperestensione della prima falange e flessione delle altre due falangi; queste deformazioni causano una riduzione della manualità e dell'autosufficienza della persona. In alcuni casi sono presenti anche deformità della colonna vertebrale come la scoliosi. I riflessi osteotendinei risultano ridotti o del tutto assenti, e seguono anche loro l'andamento distale-proximale. I pazienti possono lamentare anche disturbi sensitivi come parestesia, ipoestesia e ipopallestesia ed infine disturbi meno specifici

quali tremori, crampi muscolari, piedi freddi e callosità. Non mancano tuttavia le implicazioni di natura fisica e psicologica, legate al dolore cronico , soprattutto localizzato ai piedi, agli avambracci e alla colonna vertebrale, dovuto alle deformità scheletriche e alle anomalie posturali che incidono notevolmente sulla qualità di vita dei pazienti. (11)



## 1.5 Diagnosi

La diagnosi delle neuropatie periferiche ereditarie inizia con l'anamnesi del paziente che riferisce sintomi legati a un coinvolgimento di nervi sia motori che sensitivi ad andamento lentamente progressivo. L'anamnesi familiare rappresenta un importante step per la diagnosi delle malattie ereditarie, anche se talvolta può risultare negativa perché i soggetti sono paucisintomatici o asintomatici, altre volte invece perché siamo di fronte a mutazioni de novo. L'esame obiettivo evidenzia una caratteristica distribuzione distale della debolezza muscolare, la presenza di deformità osteoscheletriche, e una riduzione dei riflessi osteotendinei. Posto il sospetto deve essere confermato con studi elettrofisiologici che permettono di distinguere la forma demielinizante e la forma assonale. Questa suddivisione dipende dal risultato dell'elettromiografia, che dimostra una velocità di conduzione ridotta (<38 m/S) nella forma demielinizante, mentre è normale o solo leggermente ridotta nella forma assonale (>38 m/S). (4)

Esistono inoltre altre forme non inseribili in uno di questi due gruppi, che fanno parte delle forme miste come la CMT1X (solo nell'uomo) o DI-CMT (dominante intermedia) che presentano una velocità di conduzione intermedia tra 25 m/s e 45 m/s.

Fondamentale è l'analisi genetica, con la ricerca di mutazioni dei geni coinvolti, che consente la diagnosi precisa in una buona percentuale di casi riducendo l'uso della biopsia che è sicuramente un'indagine più invasiva per il paziente. Quest'ultima resta utile nella diagnosi dei casi più complessi e nello studio anatomopatologico infatti, soprattutto nella CMT1, evidenzia segni di demielinizzazione e rimielinizzazione di alcune fibre, con proliferazione concentrica del citoplasma delle cellule di Schwann intorno a fibre con guaina mielinica sottile che appaiono come "bulbi di cipolla". (7)

(11)

## **1.6 Prognosi e terapia**

Le neuropatie ereditarie essendo malattie degenerative vanno incontro ad una lenta ma inesorabile progressione ed i pazienti sono seguiti per tutta la vita in regime ambulatoriale. La prognosi è buona ma la qualità di vita dei pazienti varia in base alla gravità della malattia: infatti si passa da casi asintomatici a casi gravi in cui l'atrofia muscolare e le deformazioni a livello dei piedi e delle mani possono compromettere l'autosufficienza del paziente e richiedono la necessità di interventi ortopedici o l'uso di ortesi. Purtroppo non esiste ancora una terapia farmacologica approvata per questi pazienti.

### **1.6.1 Terapia medica**

I farmaci per la CMT non esistono ancora, nonostante negli anni siano stati fatti diversi studi. Una possibilità si sta aprendo in questi ultimi mesi dalla Pharnext con la richiesta di approvazione del farmaco PXT3003 basato sulla combinazione dei principi attivi baclofene, naltrexone e sorbitolo. Il rationale di questa combinazione è la Pleoterapia, che propone l'utilizzo di più principi attivi con diverso meccanismo d'azione, per colpire da più punti un determinato bersaglio, potendo così utilizzare dosaggi più bassi. Negli studi effettuati in fase preclinica o fase I, il medicinale ha dimostrato la sua efficacia nel bloccare la sovra-espressione del gene mutato *PMP22*, che è alla base della CMT1A, migliorando la mielinizzazione dei nervi periferici e, di conseguenza, la funzionalità motoria e sensoriale. Superata la fase II che aveva lo scopo di valutare sicurezza e tollerabilità di questo cocktail, è stata avviata una sperimentazione di fase III sull'uomo. Questo studio, denominato PLEO-CMT, iniziato a dicembre 2015, ha valutato la sicurezza della terapia e la sua efficacia (rispetto a placebo) su 323 pazienti. A novembre 2019 sono stati diffusi alcuni dati relativi allo studio, che mostravano un miglioramento statisticamente significativo

di alcuni parametri clinici (come la scala di valutazione della gravità di malati neurologici e il tempo necessario a camminare per 10 metri). Tuttavia, durante la sperimentazione è stato identificato un effetto inatteso, relativo alla stabilità a lungo termine della combinazione farmacologica che ha interessato i partecipanti che assumevano la dose più alta del farmaco. Nello studio, infatti, un gruppo di pazienti è stato trattato con una dose da 6 mg di baclofene, 0.7 mg di naltrexone e 210 mg di sorbitolo, mentre un secondo gruppo è stato sottoposto ad un dosaggio esattamente doppio. A causa di questo evento inatteso, la Food and Drug Administration (FDA), ha chiesto a Pharnext di condurre un'ulteriore sperimentazione prima della presentazione della richiesta di approvazione del farmaco. I dati che emergeranno da questo nuovo studio, che partirà nella seconda metà del 2020, verranno usati anche per supportare la richiesta di immissione in commercio in Europa, che verrà pertanto presumibilmente posticipata. (13)

Un secondo studio meno recente di Passage e colleghi aveva preso in considerazione l'acido ascorbico in quanto sembrava ridurre i livelli di mRNA di PMP-22 attraverso una via mediata da cAMP. Lo studio sui topi dimostrò che la terapia ad alti dosaggi di vitamina C rendeva le fibre più mielinizzate migliorando la durata della vita e la performance. Nella fase successiva con la sperimentazione sull'uomo si evidenziarono però diversi problemi. Al dosaggio efficace di 5g/die la metà dei soggetti manifestarono effetti gastrointestinali intollerabili e un tasso di ritiro dallo studio del 42%; al dosaggio inferiore di 1,5 g/die i pazienti non presentarono effetti collaterali ma neanche benefici sostanziali. (14)

### **1.6.2 Chirurgia**

Gli interventi più invasivi di tipo ortopedico vengono fatti nelle forme più severe soprattutto di piede cavo, scogliosi e deformità della mano. Le scelte del tipo di

intervento sul piede deve prevedere un'attenta valutazione del sistema funzionale in toto e rispettare i presupposti di un'ottimale funzionalità, comfort ed equilibrio. Per quanto riguarda la mano invece la situazione è più delicata poiché non ci sono molte ortesi veramente funzionali per sostituire le delicate e specifiche funzioni delle dita.

Il dott. S. Ferranti al recente congresso de "La chirurgia del piede e della mano nella Charcot-Marie-Tooth: in Italia, in Europa e nel mondo" organizzato da AICMT ha fatto cenno ad alcune problematiche legate alla chirurgia su questi pazienti, come la cute spesso compromessa dai numerosi interventi e i lunghi periodi di degenza e immobilità. Ad oggi, spiega il dott. Ferranti, con lo sviluppo di nuove tecniche ad invasività minima, si possono ovviare questi problemi, intervenire in regime di day surgery con un'anestesia locale e consentire la dimissione dei pazienti lo stesso giorno.

### 1.6.3 Ortesi

Le ortesi e gli ausili esterni rappresentano una buona soluzione per compensare alcuni dei deficit funzionali che presentano i pazienti con CMT, agevolando la deambulazione, la manualità e migliorando notevolmente la qualità della vita del paziente. Questi supporti sono molteplici. I plantari vengono prescritti per provare a correggere le deformità del piede e per risolvere il dolore da esse provocato. I materiali usati sono preferibilmente quelli semirigidi con intersezioni di parti morbide nei punti dolenti. Se costruiti bene sono sufficienti nell'apportare notevoli benefici soprattutto nei bambini e prevenire le deformità. Le ortesi di caviglia invece si applicano esternamente all'arto per sostenerlo, stabilizzarlo, migliorare la velocità del cammino e risparmiare sull'energia muscolare necessaria alla deambulazione. Queste ortesi sono chiamate genericamente "molle" perché sono composte da materiali che conferiscono un movimento elastico che consente il controllo della caduta del piede nel naturale movimento oscillatorio del cammino e un migliore appoggio della pianta. Infine per prevenire le cadute si possono utilizzare scarpe su misura e supporti quali bastoni, stampelle, deambulatore o sedia a rotelle. E' molto importante evitare le cadute perché lunghi periodi di immobilizzazione possono essere deleteri per i pazienti.



## **2. Il trattamento riabilitativo nelle neuropatie**

Da quanto visto in precedenza, non esiste ancora una cura specifica per queste malattie. Bensì diverse terapie di supporto che possano aiutare il paziente, in questo campo la riabilitazione svolge un ruolo fondamentale. Sono stati fatti molti studi sulle diverse possibilità di riabilitazione nei pazienti affetti da CMT ma i dati in letteratura scientifica sono ancora insufficienti a dimostrarne l'efficacia, e non esistono protocolli chiari ed univoci che definiscano il tipo di trattamento e la durata ideali.

La mobilizzazione sia passiva che attiva assistita favorisce la funzione trofica, metabolica e circolatoria del muscolo, delle parti molli, dell'osso e delle articolazioni. Tali aspetti, insieme alla riduzione dell'edema, contribuiscono al controllo dei fattori locali che, secondo la teoria metabolica, facilitano la sensibilizzazione dei nocicettori e la cronicizzazione del dolore. Nei pazienti affetti da CMT sicuramente i muscoli e le articolazioni più compromesse sono quelli degli arti inferiori, compromettendo la mobilità e l'equilibrio di queste persone. Per questo motivo gli studi sulla riabilitazione si concentrano in questo ambito. Un vecchio studio di Lindeman valutò la risposta ad un allenamento di forza muscolare per 24 settimane, a 60%, 70%, 80% della forza massimale per 25-20-15 secondi per 3 volte. Presero parte allo studio 62 pazienti di cui 29 affetti da CMT. Al termine del percorso si dimostrò un possibile guadagno di forza dei muscoli prossimali e un incremento della velocità del cammino di 6 metri, ma non ci fu alcun miglioramento nella velocità dei movimenti, né sulla qualità di vita del paziente sebbene un guadagno nelle attività di vita quotidiana (ADL) (15). Un altro studio di Chetlin dimostrò invece un miglioramento della forza nei muscoli prossimali e una diminuzione del tempo di esecuzione dei movimenti dopo un programma di esercizi di resistenza di 12 settimane 3 volte a settimana. Lo studio fatto di 20 pazienti tra

uomini e donne, dimostrò un miglioramento nelle ADL in ugual misura dei due sessi, mentre la forza aumentava maggiormente nelle donne che avevano l'80% della forza normale in 8 misure su 10 contro 1 su 10 degli uomini (16).

Lo studio più recente di L. Mori e colleghi, partendo dal presupposto che un rafforzamento muscolare, stretching e trattamento propriocettivo potrebbero rallentare la progressione dei sintomi, era volto a dimostrare la sicurezza e l'efficacia di una riabilitazione con allenamento su tapis roulant nei pazienti affetti da CMT1A. Allo studio presero parte 53 pazienti, e vennero divisi in modo randomizzato in due gruppi: il primo sottoposto a stretching ed esercizi propriocettivi, il secondo allenato anche con il tapis roulant. Il risultato principale riguardava la valutazione del cammino e dell'equilibrio. I pazienti di entrambi i gruppi mostravano un miglioramento in almeno uno dei due ambiti dopo 3 mesi nel 89.4% e nel 95% dopo 6 mesi di trattamento, ma soprattutto nessuno mostrò effetti avversi e basso tasso di abbandono dallo studio. (17)

L'altro coinvolgimento importante nei pazienti affetti da CMT è la debolezza nella muscolatura delle dita e delle braccia che porta a difficoltà nei movimenti fini delle mani, e dunque ad una riduzione nelle ADL. Inizialmente in questi pazienti è utile prescrivere strumenti di supporto per ridurre la stanchezza da sovraccarico e migliorare il rendimento, successivamente, per aiutarli a mantenere e aumentare la forza dei muscoli delle mani e delle braccia, è bene prescrivere esercizi conservativi, che possono includere l'utilizzo di creta ed elastici di diversa resistenza.

Per molto tempo, soprattutto a livello della mano, è stato discusso se una riabilitazione eccessiva possa causare la debolezza da superlavoro e quindi creare un ulteriore danno nella mano dominante.

Uno studio condotto da Prada e colleghi si concentrava su questo dibattito. Lo studio era composto da 120 soggetti, di cui 60 con CMT, in cui valutavano forza del pizzico e dell'impugnatura con dinamometro, il test di opposizione del pollice (TOT) e il test con un guanto ingegnerizzato a sensore (SEGT) che percepisce la gravità della disfunzione delle mani. Il risultato più significativo era un punteggio nel TOT più alto nella mano non dominante (NDH) rispetto a quella dominante (DH), mentre per forza e SEGT i risultati erano simili. Al contrario nei controlli la mano dominante funzionava sempre meglio. (18) In conclusione questo studio ha dimostrato per la prima volta che esiste una debolezza da superlavoro nella CMT. Dunque è fondamentale evitare esercizi sovra massimali ed insegnare ai pazienti di smettere l'attività quando inizia la sensazione di affaticamento e che solo in questo modo il trattamento riabilitativo può aiutare a rallentare la progressione della malattia.

Uno studio svolto da M. Alberti e colleghi ha invece dimostrato come l'uso del guanto ingegnerizzato a sensore sia utile per valutare in modo oggettivo e quantitativo l'accuratezza spaziale e temporale dei movimenti della mano. Infatti andando a confrontare i risultati tra i pazienti con CMT e il gruppo controllo si sono viste molte diversità soprattutto nei "finger tapping" a massima velocità e nel "index-medium-ring-little" a massima velocità e modalità auto stimolata. Studi più ampi devono ancora essere svolti per capire se la sensibilità del SEGT possa anche obbiettivare i progressi della riabilitazione e il decadimento funzionale nelle diverse fasi (19).

### 3. La valutazione clinica

La valutazione clinica dei pazienti affetti da CMT viene fatta con l'uso delle scale di valutazione che permettono di inquadrare nel tempo e in modo univoco la condizione psicofisica dei pazienti. Questi strumenti valutano la sintomatologia dei soggetti affetti da CMT e ci permettono di seguire il decorso della malattia. (20)

Le scale di valutazione presentano diversi vantaggi: la facilità e la rapidità di somministrazione, sono economiche e ci permettono di analizzare diversi ambiti, più nel dettaglio vediamo quali sono queste scale e cosa valutano.

#### 1. **Scala di Berg (BBS):** valutazione dell'equilibrio in diverse condizioni. (21)

Vengono fatte le seguenti prove:

1.	Passaggio dalla posizione seduta alla quella eretta senza ausilio delle mani
2.	Stare in posizione eretta per 2 minuti senza ausili
3.	Stare seduto senza piedi sul pavimento e con le braccia conserte per 2 minuti
4.	Passaggio dalla posizione eretta a quella seduta
5.	Trasferimenti: passa dalla sedia al letto e ritorno. Una volta verso una sedia con i braccioli e una volta verso una sedia senza braccioli
6.	Stazione eretta per 10 secondi ad occhi chiusi senza supporti
7.	Stazione eretta con i piedi uniti senza supporti
8.	Allungarsi in avanti con il braccio disteso: solleva il braccio a 90°, distendi le tue dita e raggiungi davanti a te più lontano che tu possa. La misura registrata è la distanza in avanti che le dita raggiungono mentre il soggetto è nella posizione di maggior inclinazione in avanti.

9.	Raccogliere un oggetto da terra posto di fronte ai piedi
10.	Girarsi per guardare indietro/sopra la spalla dx e sn
11.	Ruotare di 360° in entrambe le direzioni
12.	Contare il numero di step nel tempo toccando alternativamente con i piedi uno sgabello di altezza prestabilita
13.	Stazione eretta senza supporti, un piede di fronte all'altro (tandem)
14.	Stare su una gamba senza supporto

Il punteggio viene calcolato da 0 ( incapacità ad eseguire la prova) a 4 (nessuna necessità di aiuto per eseguirla). Un punteggio > di 45 indica una deambulazione sicura senza bisogno di ausili, > di 35 deambulazione sicura ma con ausili.

2. **CMT disease neuropathy score:** valuta la gravità delle neuropatia.

Punteggio	0	1	2	3	4
Sintomi sensoriali	nullo	Limitati alle dita dei piedi	Si estende alle caviglie	Si estende al ginocchio	Sopra al ginocchio
Sintomi motori gambe	nullo	Cadute a terra o piede cadente	Ortesi su 1 gamba o supporto alla caviglia	Bastone e chirurgia	Sedia a rotelle
Sintomi motori braccia	nullo	Difficoltà con zip o pulsanti	Impossibilità ad usare pulsanti ma può scrivere	Impossibilità a scrivere	Parte prossimale dell'arto
Sensibilità puntura di spillo	normale	Ridotta alle dita mani/piedi	Ridotta fino a polso/caviglia	Ridotta fino a gomito/ginocchio	Ridotta sopra gomito/ginocchio
Vibrazioni	normale	Ridotta alle dita mani/piedi	Ridotta fino al polso/caviglia	Ridotta fino al gomito/ginocchio	Ridotta sopra gomito/ginocchio
Forza nelle gambe	normale	4 nella dorsi flessione del piede	< 3 nella dorsi flessione del piede	< 3 nella dorsi flessione e flessione plantare	Debolezza prossimale
Forza nelle braccia	normale	4 negli intrinseci o estensori delle dita	< 3 negli intrinseci o estensori delle dita	< 5 negli estensori del polso	Scarso sopra il gomito
Ulnar CMAP (potenziale)	>6mV	4.0-5.9 mV	2.0-3.9 mV	0.1-1.9 mV	assente

d'azione muscolare composto)					
Ulnar SNAP (potenziale d'azione nervo sensoriale)	>9microV	6.0-8.9 microV	3.0-5.9 microV	0.1-2.9 microV	Assente

3. **The foot posture index (FPI-6):** è un metodo di misura quantitativa della biomeccanica statica del piede. Il paziente dovrebbe stare in piedi con le braccia lungo i fianchi e lo sguardo in avanti, può essere utile che faccia qualche passo sul posto ma senza ruotarsi per vedere cosa accade intorno a lui. (22) Vengono valutati i seguenti parametri:

	Retropiede	Avampiede
1.	Palpazione testa dell'astragalo	Congruenza talonavicolare
2.	Curve sopra e sotto i malleoli	Altezza media dell'arco
3.	Inversione ed eversione calcaneare	Adduzione e abduzione avampiede

Il punteggio rispecchia la posture del piede e si calcola da -2 (molto supinato) a +2 (molto pronato), 0 (posizione neutra).

4. **Modified fatigue impact scale (MFIS):** è una scala che valuta come e con quale frequenza la fatica ha condizionato il paziente nelle ultime 4 settimane. Vengono valutati i seguenti parametri:

1.	Sono stato meno vigile
2.	Ho avuto difficoltà a prestare attenzione per molto tempo
3.	Non sono stato in grado di pensare in modo lucido
4.	Sono stato maldestro e scordinato
5.	Sono stato smemorato
6.	Ho dovuto rallentare la mia attività fisica
7.	Sono stato meno motivato a fare esercizio fisico
8.	Sono stato meno motivato a partecipare ad attività sociali
9.	Sono stato limitato nella capacità di fare cose fuori casa
10.	Ho avuto problemi a compiere sforzi fisici per molto tempo
11.	Ho avuto difficoltà nel prendere decisioni
12.	Sono stato poco motivato a compiere azioni che richiedano di pensare intensamente
13.	Sento i miei muscoli molto deboli
14.	Sono stato male fisicamente
15.	Ho avuto problemi a portare a termine compiti che chiedano riflessione
16.	Ho avuto difficoltà nell'organizzare i miei pensieri svolgendo incarichi a casa o al lavoro
17.	Ho avuto maggiori difficoltà del solito a concludere compiti che richiedano uno sforzo fisico
18.	La mia capacità di ragionamento è rallentata

19.	Ho avuto problemi di concentrazione
20.	Ho limitato le mie attività fisiche
21.	Ho avuto necessità di riposarmi più spesso del solito e più a lungo

Il punteggio si calcola da 0 (non ha inciso per nulla) a 4 (ha inciso sempre).

5. **Scala del cammino (WALK-12):** valuta limitazioni nel cammino dovute alla neuropatia periferica nelle ultime 2 settimane. Vengono studiati i seguenti parametri:

	Nelle ultime 2 settimane la sua neuropatia periferica ha..
1.	Limitato la sua capacità di camminare?
2.	Limitato la sua capacità di correre?
3.	Limitato la sua capacità di salire o scendere le scale?
4.	Reso più difficoltoso stare in piedi quando svolge un'attività?
5.	Limitato il suo equilibrio stando in piedi o nel cammino?
6.	Limitato la massima distanza per cui è in grado di camminare?
7.	Aumentato lo sforzo necessario per camminare?
8.	Reso necessario usare un sostegno (per es appoggiarsi ai mobili o usare un bastone) nel camminare dentro casa?
9.	Reso necessario usare un sostegno (per es usare un bastone o un girello) nel camminare fuori casa?
10.	Rallentato il suo cammino?
11.	Influenzato il fatto di riuscire a camminare senza intoppi?
12.	Richiesto che lei si concentrasse sul cammino?

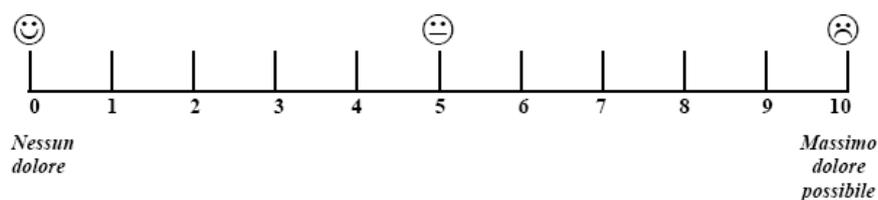
Il punteggio si calcola da 1 (la neuropatia non ha inciso per nulla) a 5 (la neuropatia ha inciso estremamente).

6. **Manual ability measure:** valuta la difficoltà con cui il paziente compie determinate attività. Vengono studiati i seguenti parametri:

1.	Mangiare un panino
2.	Sollevarre una brocca d'acqua mezza piena
3.	Utilizzare coltello o forchetta
4.	Tagliare la carne nel piatto con un coltello
5.	Spremere il dentifricio sullo spazzolino
6.	Lavarsi i denti
7.	Strizzare un asciugamano
8.	Chiudere la cerniera di una giacca
9.	Abbottonare vestiti
10.	Usare il telefono
11.	Girare la chiave per aprire una porta
12.	Aprire un barattolo già aperto in precedenza
13.	Aprire una medicina con chiusura di sicurezza
14.	Contare i soldi
15.	Prendere qualcosa dal portafoglio
16.	Scrivere in maniera leggibile qualche frase

Il punteggio si calcola da 0 (il paziente non riesce a svolgere l'attività) a 4 (al paziente risulta facile svolgere l'attività).

7. **Walking handicap scale (Perry e Garrett):** valuta la qualità del cammino e come influisce sulla vita del paziente. Il punteggio segue il seguente schema:
- 1 punto: cammino fisiologico per esercizio
  - 2 punti: cammino domestico con limitazioni
  - 3 punti: cammino domestico senza limitazioni
  - 4 punti: cammino in ambito sociale con grosse limitazioni
  - 5 punti: cammino in ambito sociale con poche limitazioni
  - 6 punti: cammino in ambito sociale senza limitazioni
8. **Questionario di valutazione della qualità di vita (SF 36):** valuta cosa il paziente pensa della sua salute e su come riesce a svolgere le attività quotidiane.
9. **Scala analogica visiva (VAS) su dolore, fatica e crampi:** si chiede al paziente di indicare sulla scala quanto dolore, fatica e crampi ha provato nelle ultime 2 settimane:



10. **Sollermann Hand Function scale:** valuta le abilità della mano nello svolgimento di attività quotidiane. Vengono studiati 20 parametri in modo distinto tra mano destra e sinistra, questi sono:

1.	Mettere una chiave nella serratura e girare di 90°
2.	Raccogliere una moneta da una superficie piatta e metterla in un borsellino montato su una parete
3.	Aprire/chiudere una cerniera
4.	Raccogliere monete da un borsellino
5.	Sollevare dei cubi di legno oltre i 5 cm di altezza
6.	Sollevare un ferro da stiro oltre i 5 cm di altezza
7.	Girare una vite con un cacciavite
8.	Raccogliere bulloni
9.	Svitare il coperchio di un vasetto
10.	Abbottonare bottoni
11.	Tagliare la plastilina
12.	Mettere una benda tubulare sull'altra mano
13.	Scrivere
14.	Piegare un foglio e metterlo nella busta
15.	Prendere una graffetta e metterla nella busta
16.	Prendere il telefono e portarselo all'orecchio
17.	Girare la maniglia della porta di 30°

18.	Versare l'acqua da un contenitore tipo tetrapak
19.	Versare acqua da una caraffa
20.	Versare acqua da una tazza

Il punteggio segue i seguenti criteri:

-4 punti il paziente svolge il compito senza difficoltà entro i 20 secondi e con una presa di buona qualità

-3 punti il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale

- 2 punti il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro i 40 secondi ma entro i 60 secondi oppure il compito non è stato completato la presa necessaria

- 1 punto il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi

-0 punti il paziente non è riuscito a svolgere il compito.

11. **Oxford handicap scale:** valuta quanto il grado di handicap influisca sulla vita del paziente con un punteggio da 0 (nessun handicap e nessun cambio di vita) a 5 (severo handicap con assistenza totale giorno e notte).

12. **Short physical performance battery (SPPB):** test che valuta la funzionalità degli arti inferiori. Vengono esaminate 3 sezioni. (23)

- valutazione dell'equilibrio in 3 prove :
  - il mantenimento della posizione a piedi uniti per 10 secondi
  - il mantenimento della posizione di semi-tandem per 10 secondi ( alluce di lato al calcagno)
  - il mantenimento della posizione tandem sempre per 10 secondi (alluce dietro al tallone).

Il punteggio varia da un minimo di 0 se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10 secondi ad un massimo di 4 se riesce a compiere tutte e tre le prove.

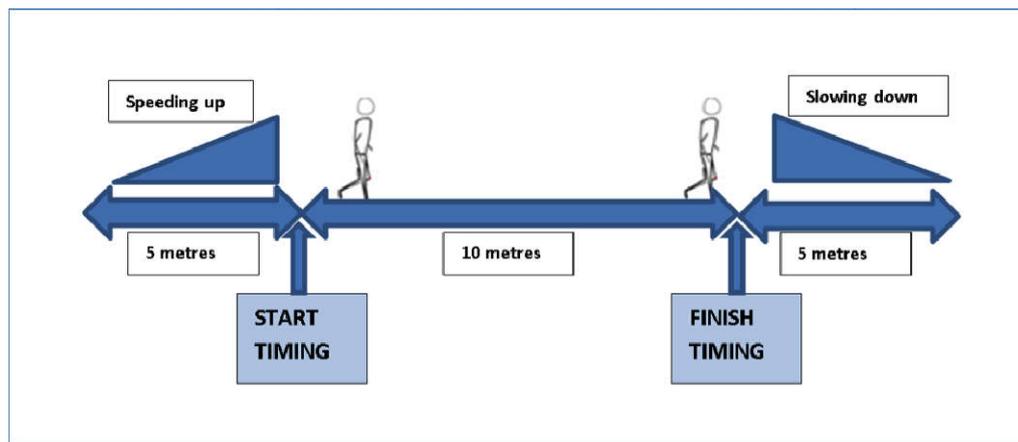
- valutazione del cammino ( gait ) su 4 metri lineari il punteggio della sezione varia sulla base del tempo occorrente per la prova da 0 se incapace, a 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,1 secondi.
- valutazione della capacità di eseguire, per 5 volte consecutive, il sit to stand da una sedia senza utilizzare gli arti superiori, che per la prova devono essere incrociati davanti al petto. Il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2 secondi.

Punteggio	0	1	2	3	4
Equilibrio	Piedi paralleli	Semi-tandem 0-9 secondi	Tandem 0-2 secondi	Tandem 3-9 secondi	Tandem 10 secondi
Cammino 4 mt	Incapace	>7.5 secondi	7.4- 5.4 secondi	5.3 -4,1 secondi	<4.1 secondi
Sit to stand	Incapace	>16.6 secondi	16.6 -13.7 secondi	13.6-11.2 secondi	<11.2 secondi

Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12.

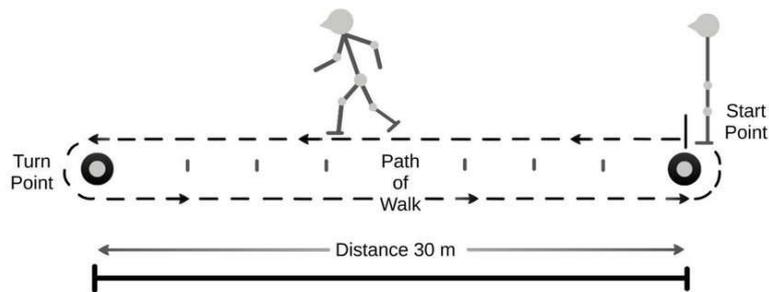
Infine queste ultime tre scale per la valutazione del cammino.

**13. 10 meters walk test (10MWT):** la prova consiste nel misurare la velocità media del cammino su una distanza di 10 metri. Per allestire il percorso bisogna riportare sul pavimento 4 linee per segmentare la distanza in tre tratti: a 5m + 10 m + 5m (come riportato in figura). (23)



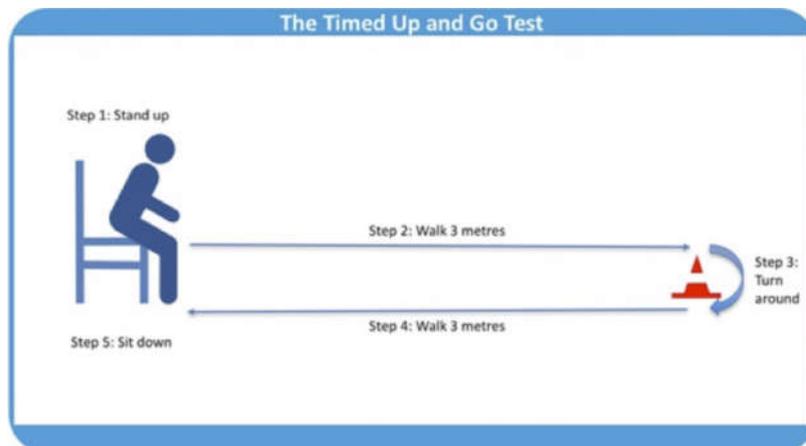
La velocità media va calcolata considerando il solo tratto di 10 m dove il soggetto ha esaurito la fase di accelerazione iniziale e non è ancora nella fase di decelerazione finale. Il test può essere eseguito a velocità preferita (in questo caso si chiede al paziente di camminare alla sua andatura abituale) o eseguito a velocità massima ( in questo caso si chiede al paziente di camminare più veloce che può).

14. **Six minutes walking test (6MWT):** misura la distanza che un soggetto può percorrere camminando il più velocemente possibile su una superficie piana in sei minuti. Per allestire il percorso è sufficiente posizionare due coni sulla stessa linea distanti 30 mt.(vedi figura), il paziente dovrà compiere più giri possibili e può fermarsi ogni volta che lo ritenga necessario. (23)



Allo scadere di ogni minuto vengono rilevate la frequenza cardiaca e la saturazione di emoglobina e il numero di metri percorsi.

15. **Time up and go test (TUG):** serve per misurare il livello di mobilità di una persona. La prova consiste nel misurare quanto tempo il paziente impiega ad alzarsi dalla sedia, camminare per 3 metri, girarsi, tornare alla sedia e sedersi di nuovo. Durante il test il soggetto deve usare gli ausili normalmente adoperati per muoversi.



#### 4. La valutazione strumentale del cammino

Il cammino è un fenomeno complesso, risultato dell' interazione del sistema nervoso, del sistema muscolo-scheletrico e del sistema sensoriale e si caratterizza per il susseguirsi di passi. Il passo è definito come un ciclo periodico di movimenti che coinvolge gli arti inferiori.

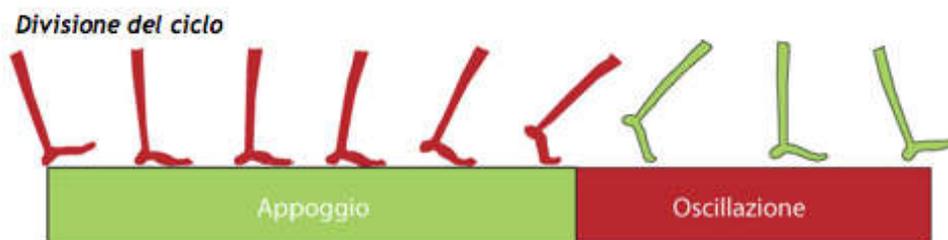
Il ciclo del passo (o gait cycle) si divide in due grandi fasi:

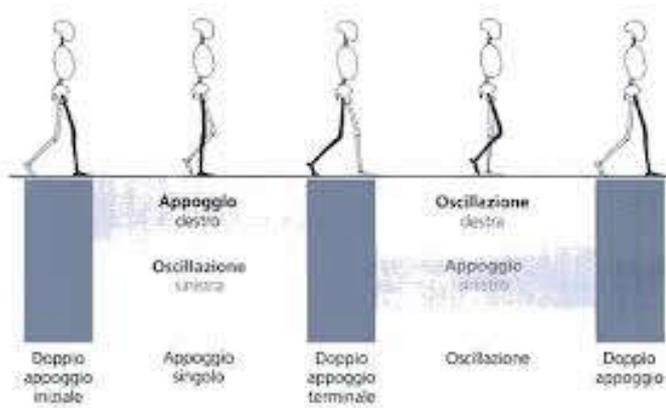
1) La stance (fase di appoggio): periodo durante il quale il piede è in contatto con il terreno (60%-62% del ciclo) che a sua volta si articola in 5 sottofasi:

- 3 fasi di doppio appoggio in cui entrambi i piedi sono a contatto con il terreno
- 2 fasi di appoggio monopodalico in cui l'arto inferiore sostiene l'intero peso del corpo

2) La swing (fase di oscillazione): periodo in cui il piede si trova sollevato per l'avanzamento dell'altro arto (38% - 40% del ciclo) che a sua volta si articola in 3 sottofasi che descrivono la traiettoria percorsa dell'arto in volo durante la progressione.

L'inizio del ciclo, seppur di difficile standardizzazione, si fa corrispondere con il contatto iniziale sul terreno del tallone del piede di riferimento. (24)





La **Gait Analysis (GA)** o analisi computerizzata del cammino consente di studiare, registrare e monitorare nel tempo la deambulazione del paziente affetto da diverse patologie di interesse neurologico, ortopedico e reumatologico.

La GA si basa sull'utilizzo di più strumenti integrati ed interfacciati tra loro, ognuno con lo scopo di indagare un diverso aspetto del movimento: ripresa video con più telecamere per ricostruire nelle tre dimensioni dello spazio lo spostamento (cinetica); pedane di forza e pressione, per misurare l'energia scambiata con il suolo (dinamica); elettrodi di superficie che consentono di registrare contemporaneamente l'attività elettrica dei gruppi muscolari coinvolti durante l'atto motorio (elettromiografia). Per acquisire un'analisi standardizzata e ripetibile nel tempo il protocollo più comune di acquisizione è il sistema DAVIS, che prevede le seguenti fasi:

1. Eseguire misure antropometriche: altezza, peso corporeo e parametri relativi ai segmenti ossei, necessari per stimare i centri articolari (per esempio la distanza tra le spine iliache anteriori-superiori destra e sinistra etc.)
2. Dopo il posizionamento dei marcatori corporei si procede ad un'acquisizione statica: il soggetto rimane in posizione eretta per circa 2-5 secondi durante i quali vengono acquisite le posizioni nello spazio dei marcatori. Queste misure, integrate con quelle antropometriche, permettono di calcolare i sistemi di

riferimento associati ai segmenti ossei e la posizione dei centri articolari degli arti inferiori.

3. Infine si effettua l'acquisizione dinamica degli atti motori di interesse. Il percorso che il soggetto compie è di circa 10-15 metri, ripetuto diverse volte (solitamente 3 o 5 volte) in modo da avere un numero di passi congruo per una corretta analisi statistica. Di solito durante il percorso sono previsti passi su piattaforme di forza/pressione o più raramente su 2 o più scalini di dimensioni standard.

La GA è dunque una metodica molto interessante in ambito clinico-riabilitativo in quanto permette di misurare quantitativamente non solo gli aspetti di cinematica del movimento umano ma anche aspetti dinamici ed elettromiografici di fondamentale importanza nella valutazione complessiva del paziente. Questo porta il clinico ad una visione più dettagliata della situazione del paziente e conseguentemente all'analisi di un percorso terapeutico/riabilitativo più mirato alla esigenza del paziente. I vantaggi di questa metodica sono diversi: non è invasiva, quindi ripetibile nel tempo, è "patient-oriented" ovvero il sistema può essere adattato ai disturbi di movimento del soggetto e all'uso di ortesi, infine fornisce dati obiettivi e quindi confrontabili tra diverse equipe di valutazione. (25) (26)

Il gold standard per la valutazione del cammino è il **GAITRite**, un tappeto sensorizzato che analizza i parametri spazio-temporali del cammino e anomalie dell'andatura in brevissimo tempo. Questo strumento è composto da un tappeto di 7 metri munito di sensori a pressione in grado di rilevare l'appoggio e lo stacco del piede durante la marcia e di misurare le caratteristiche spazio-temporali del cammino sfruttando la percezione delle proprietà geometriche degli oggetti e la loro disposizione nello spazio bidimensionale.



Inoltre sono stati elaborati tappeti componibili e di varie lunghezze per ottenere diversi percorsi e quindi analizzare qualsiasi pattern di cammino si desidera.



I dati acquisiti dal GAITRite vengono rielaborati da un software, il PKAMS per ottenere variabili spazio-temporali del cammino.

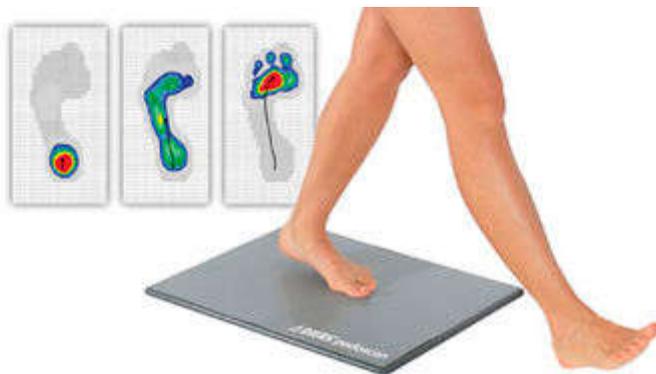
I parametri spaziali che vengono studiati sono: lunghezza del passo, lunghezza della falcata e larghezza della base; quelli temporali sono: tempo di passaggio, tempo del ciclo del passo, velocità, singolo supporto e % di singolo supporto, doppio supporto totale e % di doppio supporto totale, tempo di oscillazione e % di oscillazione, tempo di posizione e % di posizione, cadenza.

La valutazione può essere effettuata chiedendo al paziente di camminare per almeno 1 minuto a:

- velocità normale (NW)
- velocità aumentata (FW)
- dual task (DT) eseguendo un doppio compito cognitivo-motorio
- obstacle (OB) ponendo un ostacolo in altezza e uno in lunghezza sul tappeto.

Questi tappeti sono caratterizzati da elevata affidabilità, portabilità e facilità di utilizzo per gli operatori e richiedono solo un abbigliamento adeguato per il paziente.

Un secondo metodo di supporto alla GA è l'**analisi baropodometrica** che permette di eseguire una corretta valutazione delle pressioni podaliche studiando il paziente in condizione di ortostatismo ed in fase di dinamica del passo. Il baropodometro è uno strumento composto da una pedana a sensori di pressione collegata ad un PC,. I dati relativi alla distribuzione dei carichi pressori esercitati sulla pedana dall'individuo vengono quindi inviati al PC ed elaborati, da questa procedura otteniamo poi un grafico sul quale sono indicati, con valori percentuali massimali e temporali, le differenze di distribuzione dei carichi esercitati dal piede destro e piede sinistro e la differenza di carico sul piede prendendo in considerazione la scomposizione della superficie podalica in retropiede, mesopiede ed avampiede. L'analisi baropodometrica ha il vantaggio della velocità di esecuzione e costi di impianto più contenuti, dunque nello studio del carico dell'appoggio podalico e in un eventuale costruzione di plantare per il paziente risulta molto utile. (27)



## 5. Lo studio

### 5.1 Introduzione

Come detto nei primi capitoli, la CMT è la neuropatia ereditaria più comune. Nella CMT i sintomi esordiscono nella prima o seconda decade di vita con ipostenia e ipotrofia muscolare distale lentamente progressiva. I dorsiflessori della caviglia e del piede risultano i muscoli più colpiti causando in questi pazienti disturbi nell'andatura e difficoltà nella corsa. Le deformità articolari e l'alterata propriocezione compromettono ulteriormente la funzione muscolare, il cammino e l'equilibrio esponendo il paziente ad un aumentato rischio di cadute. Non esiste cura, allo stato attuale, per questa malattia, ma è dimostrato che il trattamento riabilitativo riduce le complicanze e rallenta la progressione di malattia. Non vi è però accordo tra i diversi autori su quale sia il trattamento migliore né per gli arti inferiori, né per gli arti superiori. Recenti studi hanno dimostrato l'utilità di una combinazione di trattamento propriocettivo associato a stretching ed esercizi respiratori nel contrastare la progressione della disabilità agli arti inferiori, mentre il trattamento su treadmill non sembrerebbe apportare ulteriori benefici. Ma studi su popolazioni più ampie sarebbero necessari per confermare il dato.

Sempre più, stanno prendendo campo studi basati sul trattamento riabilitativo mediante exergames, riconosciuti essere un utile coadiuvante nel trattamento riabilitativo ed in particolar modo nel trattamento dei disturbi dell'equilibrio. Tali studi sono stati effettuati su popolazioni di soggetti affetti da diversi tipi di patologie neurologiche, ma non su pazienti affetti da CMT.

Abbiamo quindi programmato uno studio in singolo cieco, randomizzato, controllato, per verificare l'utilità del trattamento per gli arti inferiori e per l'equilibrio mediante exergames. In questo studio si è programmato di reclutare 60 pazienti affetti da CMT e

dividerli, in maniera randomica, in 3 gruppi: un primo gruppo sottoposto a trattamento con esercizi propriocettivi e stretching, un secondo gruppo sottoposto a trattamento mediante exergames (sistema Nintendo Wii e Wii Balance Board) e un terzo gruppo sottoposto a trattamento placebo (massoterapia agli AAI).

Attualmente sono stati reclutati 24 soggetti affetti da CMT e tutti hanno effettuato il trattamento. Lo studio è ancora in corso, anche se i dati di alcuni pazienti dovranno essere riconsiderati alla luce dell'emergenza sanitaria che abbiamo vissuto e che ha reso problematico effettuare i follow up previsti.

Per valutare gli effetti dei diversi tipi di trattamento, tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione tramite scale cliniche per l'equilibrio ed il cammino e a valutazione strumentale del cammino mediante sistema GAITRite.

Abbiamo quindi deciso di effettuare un sotto-studio per verificare se la valutazione strumentale sia in grado di percepire le differenze nei vari parametri spazio temporali del cammino dei soggetti affetti da CMT ed affiancare quindi la valutazione clinicospécialistica.

## **5.2 Materiale e metodi**

### **Popolazione dello studio:**

Finora sono stati reclutati 24 soggetti affetti da CMT (età media di 54.8 anni, range 27-76), e un gruppo controllo di 20 pazienti sani (età media 52.8 anni, range 20-75). Tutti i 24 soggetti hanno effettuato la valutazione al baseline e dopo trattamento. I soggetti erano affetti da diverse varianti di CMT (19 con CMT1A, 2 con CMT1X, 2 con CMT1B, 1 con CMT4C) 14 donne e 10 uomini (peso medio 74 Kg e altezza media di 167 cm).

### **I criteri di inclusione:**

- diagnosi di CMT confermata sia clinicamente che geneticamente
- età dei soggetti compresa tra 18 e 75 anni
- capacità di camminare senza supporti, con o senza ortesi
- punteggio alla Short Physical Performance Battery (SPPB) tra 2 e 10
- capacità di firmare il consenso informato

### **I criteri di esclusione:**

- pregressi interventi di chirurgia maggiore agli AAIL
- concomitante patologia psichiatrica
- presenza di altro disturbo neurologico diverso dalla CMT
- presenza di deficit cognitivi

Tutti i soggetti sono stati valutati mediante scale cliniche: CMT neuropathy score (CMTNS), scala specifica di malattia; scala soggettiva per la qualità della vita SF36; Timed Up and Go test (TUG), Short Physical Performance Battery (SPPB) e Berg

Balance scale (BBS) per la valutazione dell'equilibrio; scala soggettiva per la percezione del cammino, Walk 12.

Inoltre, è stata eseguita una valutazione strumentale del cammino mediante sistema GAITRite. Il GAITRite è un tappeto sensorizzato di 7 metri di lunghezza che mediante sensori a pressione in grado di rilevare l'appoggio e lo stacco del piede durante la marcia e misurare le caratteristiche spazio-temporali del cammino sfruttando la percezione delle proprietà geometriche degli oggetti e la loro disposizione nello spazio bidimensionale. Con il GAITRite sono state eseguite 4 prove che prevedevano di camminare lungo il tappeto per un minuto a velocità normale (NormalWalk – NW), a velocità maggiore, ma senza correre (Fast Walk – FW), durante un compito cognitivo-motorio in dual task (Dual Task – DT). È stata inoltre effettuata una prova che prevedeva il superamento di ostacoli in lunghezza e in larghezza posizionati in punti strategici lungo il percorso (Obstacle – OB), ma i dati di questa valutazione sono attualmente in mano agli ingegneri per l'elaborazione.

Tutti i pazienti sono stati valutati al baseline (T0), dopo un mese di trattamento effettuato a cadenza bisettimanale per la durata di un'ora a seduta (T1), dopo un ulteriore mese (T2) e verranno nuovamente valutati dopo un anno (T3). In questo studio, come detto, valuteremo però le sole prestazioni al baseline.

L'analisi statistica dei dati preliminari è stata eseguita mediante Test T di Student per dati indipendenti nel confronto tra i diversi gruppi e per dati appaiati nel confronto delle diverse prove, ponendo come livello di significatività  $p < 0.05$ . Le correlazioni sono state effettuate mediante test di Pearson per le misure di tipo continuo, mentre per le misure di tipo ordinale è stato utilizzato il test di Spearman.

### 5.3 Risultati

<b>Scale cliniche soggetti CMT</b>	<b>T0</b>
<b>CMTES</b>	<b>8,36± 2,98</b>
<b>BBS</b>	<b>45,29 ± 10,09</b>
<b>SPPB</b>	<b>7,1 ± 2,09</b>
<b>10MWT</b>	<b>9,9 ± 2,80 (secondi)</b>
<b>6MWT</b>	<b>361,9 ± 94,26 (metri)</b>

Analizzando i dati delle scale cliniche al T0 abbiamo rilevato che i soggetti affetti da CMT mostravano un punteggio medio alla CMTES di 8,36 ad indicare una compromissione di grado lieve/moderata; i punteggi ottenuti alle prove di equilibrio, invece, mostrano un aumento del rischio di cadute (un punteggio alla BBS <40 denota un alto rischio di caduta).

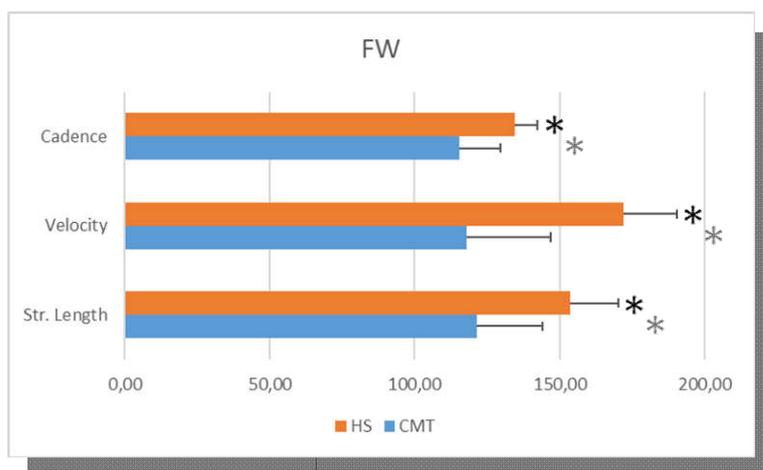
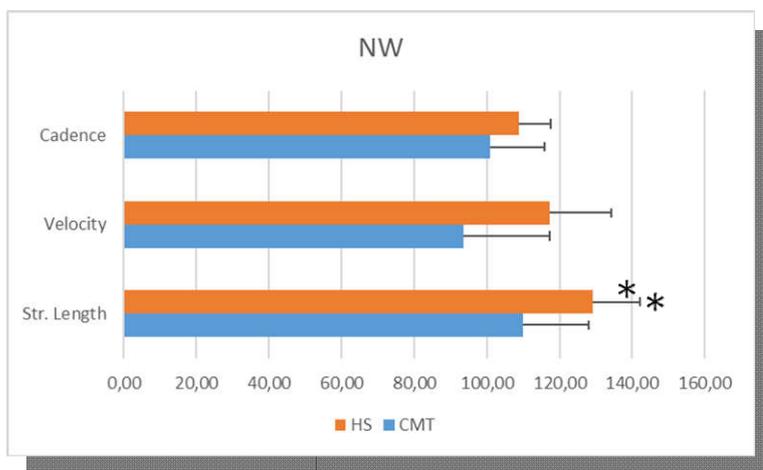
Analizzando i dati ottenuti al 10MWT abbiamo ottenuto un valore medio di 9,9 secondi e al 6MWT un valore medio di 361,9 m, con un'ampia variabilità tra i soggetti.

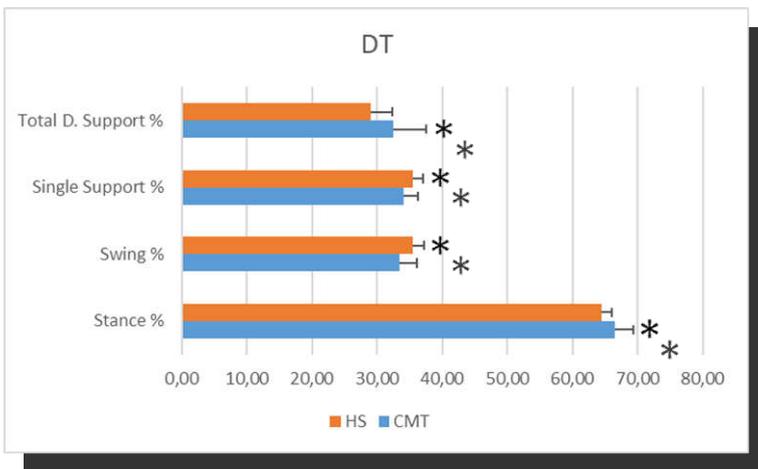
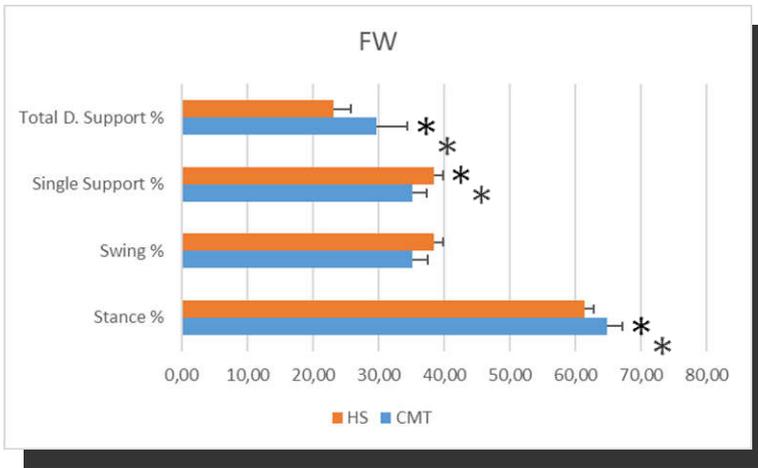
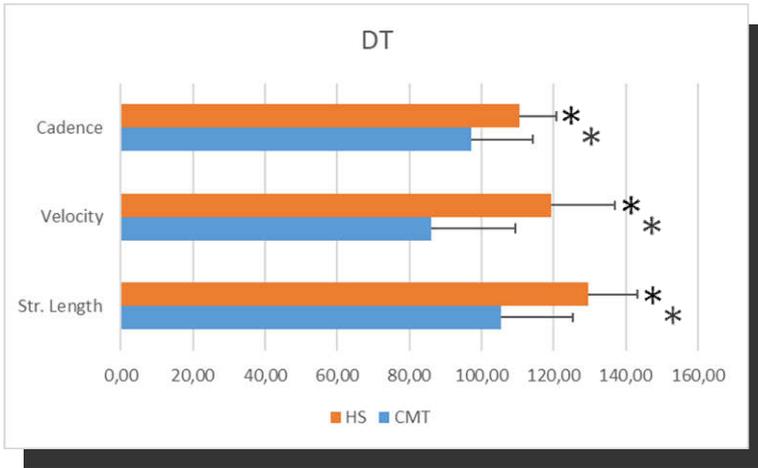
Differenze tra Gruppo di controllo e Pazienti CMT:

Confrontando i dati ottenuti al GAITRite tra pazienti affetti da CMT e controlli sani abbiamo riscontrato al NW differenze statisticamente significative nella velocità e nella

lunghezza del passo che risultano entrambe maggiori nei controlli sani, al FW esistono differenze statisticamente significative tra i due gruppi in tutti i parametri esaminati, mentre nel DT sono risultate statisticamente differenti le diverse fasi del passo, la velocità, la cadenza e la lunghezza del passo.

In nessuna delle prove si sono riscontrare differenze statisticamente significative tra i due gruppi nella larghezza del passo.

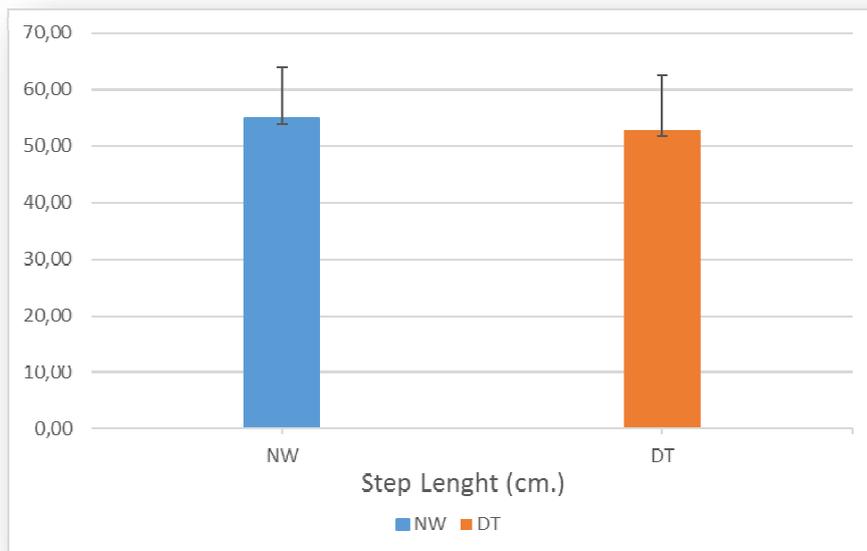


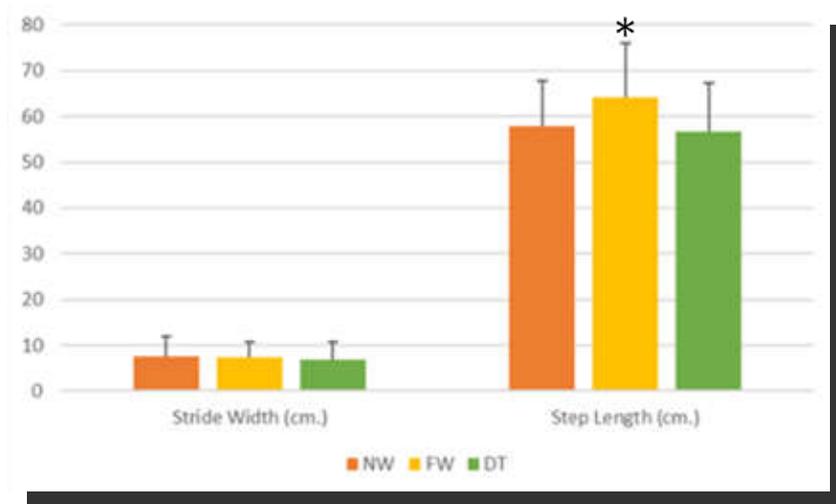
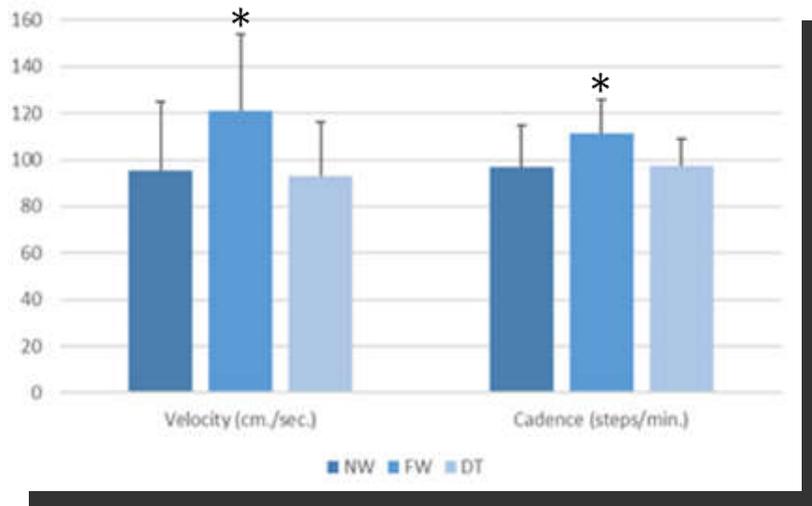


Analizzando i dati del GAITRite dei soli pazienti affetti da CMT abbiamo trovato differenze statisticamente significative nella lunghezza del passo, nella velocità e nella cadenza che risultano aumentate nella prova FW, rispetto al NW.

Nella prova DT, rispetto al NW, è risultata inferiore la lunghezza del passo (con una differenza statisticamente significativa  $p < 0,05$ ) ma non si sono registrate altre differenze statisticamente significative tra le due prove confermando, anche sulla base dei risultati precedentemente illustrati, che in questi pazienti la prestazione cognitiva non è compromessa e quindi non ha ripercussioni sul cammino che risulta invece già di per sé alterato.

\*





Abbiamo inoltre cercato delle correlazioni tra le scale cliniche di valutazione e la velocità registrata al GAITRite durante il NW.

Abbiamo osservato una forte correlazione inversa tra velocità e 10MWT (che mostra che all'aumentare della velocità registrata al GAITRite si riduce il tempo per percorrere i 10 m)

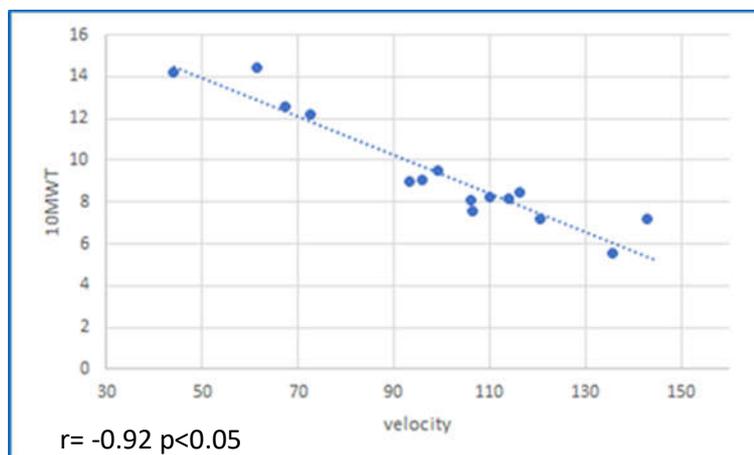
e una forte correlazione diretta tra velocità e 6MWT (all'aumentare della velocità sono maggiori i metri percorsi dal soggetto).

Le scale SPPB e BBS presentano una forte correlazione diretta con la velocità indicando che i soggetti più veloci al GAITRite sono quelli che hanno un miglior controllo dell'equilibrio e una migliore funzionalità degli AAIL.

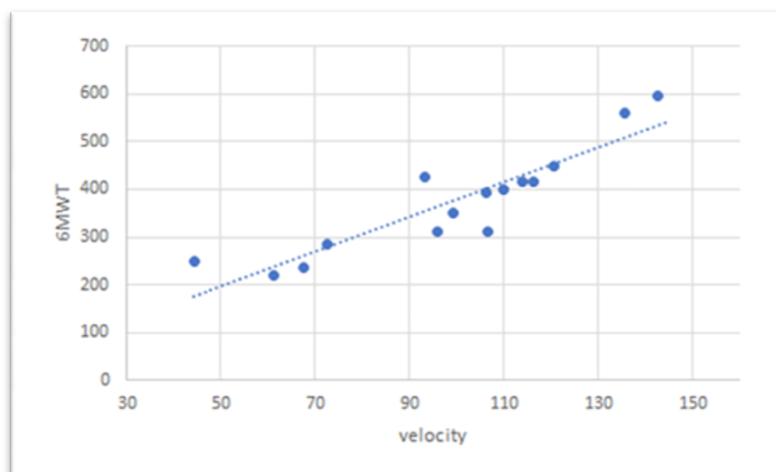
Si è poi trovata una correlazione inversa tra velocità ed età e tra velocità e scala CMTES.

Non si sono trovate correlazioni tra velocità e questionario di autovalutazione del cammino Walk-12.

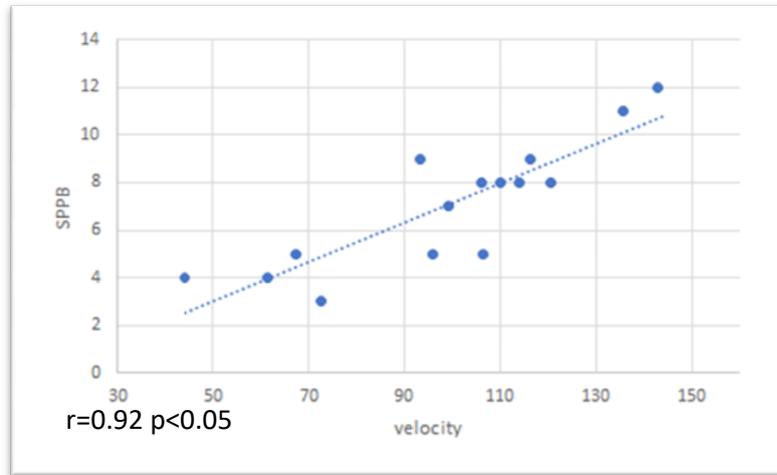
## 10MWT-Velocità



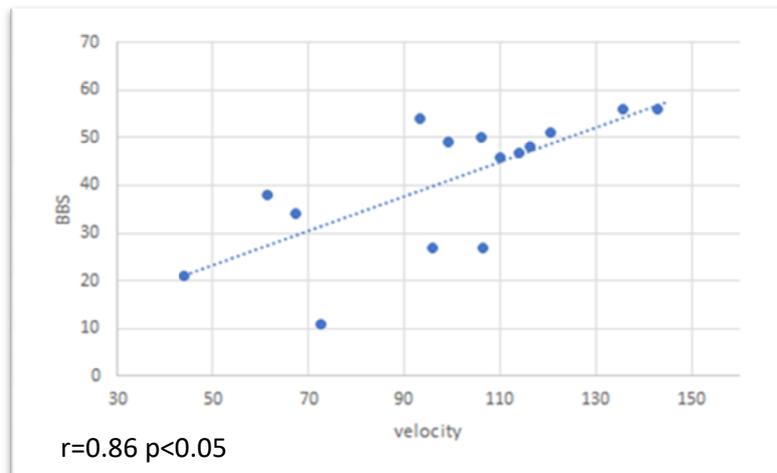
## 6MWT-Velocità



## SPPB-Velocità



## BBS-Velocità



## 5.4 Discussione

I dati sopra riportati suggeriscono che il GAITRite sia uno strumento rapido ed utile per discriminare tra soggetti affetti da CMT e soggetti sani. In particolare, dalle scale cliniche di valutazione si evince che i soggetti reclutati appartengano ad una categoria di malattia lieve/moderata, cosa che si spiega nella necessità di reclutare soggetti che non abbiano perso la capacità di deambulare. Inoltre, il rischio di caduta di questi soggetti è lieve (un punteggio alla BBS <40 denota un alto rischio di caduta).

Il sistema GAITRite sembra riuscire a discriminare le caratteristiche dei soggetti patologici rispetto al gruppo di controllo, in tutte le prove eseguite. Già alla velocità normale si evidenzia una riduzione di velocità e lunghezza del passo, mentre il fatto che questi soggetti non abbiano necessità di allargare la base d'appoggio a velocità normale, ma solo a velocità più sostenuta fa comprendere che i meccanismi di compenso vengono meno in questa condizione.

Ad un confronto tra le prestazioni in DT e NW nei soggetti CMT, non si evidenziano differenze significative, andando a confermare il dato, ben noto essendo una neuropatia periferica e non una patologia centrale, che questi soggetti non siano affetti da disturbi cognitivi. Si è però evidenziata una riduzione nella lunghezza del passo.

Per quanto riguarda le correlazioni tra scale cliniche di valutazione e parametri spazio temporali del GAITRite, la correlazione inversa trovata tra velocità del cammino e CMTES, e tra velocità ed età dimostra che i soggetti più gravi e i soggetti più anziani camminano meno velocemente, risultato che non stupisce ma suggerisce l'utilità dello strumento nella valutazione clinica delle CMT. La correlazione diretta tra velocità del cammino e scale dell'equilibrio (SPPB e BBS), dimostrano che i soggetti con maggior disequilibrio camminano più lentamente e riescono a percorrere distanze minori. Anche questo risultato era atteso, ma suggerisce la bontà dello strumento.

Una volta verificati i risultati ai diversi follow up, potremo capire se lo strumento riesca a percepire differenze nel cammino di questi soggetti nel tempo, considerando che la malattia per lo più progredisce lentamente ed è difficile per il clinico oggettivare cambiamenti anche a distanza di uno o due anni dalla precedente valutazione.

## **5.5 Conclusione**

Ad oggi, complice anche l'emergenza sanitaria che stiamo vivendo, i risultati sono ancora preliminari e manca la rivalutazione dei dati a T2 e T3. Tutti i dati andranno poi riconfermati su un campione numericamente maggiore. Sarà inoltre utile verificare le differenze tra i vari sottogruppi di CMT. I dati raccolti finora ci consentono però di suggerire l'uso del sistema GAITRite come strumento utile e rapido nella valutazione del cammino dei soggetti CMT, in grado di valutare le modifiche dell'andatura sia nei parametri spaziali che temporali.

## **6. Ringraziamenti**

Ringrazio la professoressa Lauri Mori per la disponibilità e per il lavoro che siamo riuscite a svolgere nonostante questo periodo di emergenza sanitaria che mai ci saremmo aspettati. Ringrazio la mia famiglia per l'opportunità che mi ha dato e per essermi sempre stata accanto. Ringrazio i miei amici e il mio ragazzo per avermi sempre aiutato, ognuno a suo modo, in questo percorso.

## 7. Bibliografia

1. Anastasi G, Capitani S, Carnazza M, Cinti S, Cremona O, De Caro R, Trattato di anatomia umana, 2010, volume 3°, p. 229-232.
2. C. Loeb, E. Favale & Co. “Neurologia”. Società Editrice Universo, IV Edizione 2003, Vol. 2, Cap. 33
3. Casale R., La Manna A., Salvini S., Maini M., La riabilitazione delle neuropatie periferiche. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25:4, 456-464.
4. Monti Bragadin M., Francini L., Bellone E., Grandis M., Reni L., Canneva S., Gemelli C., Ursino G., Maggi G., Mori L., Schenone A., Tinetti and Berg Balance scales correlate with disability in hereditary peripheral neuropathies: a preliminary study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015; 51:423-7.
5. Rubin M. , Le neuropatie periferiche ereditarie, Manuale msd. 2018, url “[www.msdmanuals.com/it-it/professionale/malattie-neurologiche/malattie-del-sistema-nervoso-periferico-e-disfunzioni-delle-unit%C3%A0-motorie/neuropatie-ereditarie](http://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/malattie-neurologiche/malattie-del-sistema-nervoso-periferico-e-disfunzioni-delle-unit%C3%A0-motorie/neuropatie-ereditarie)”
6. Pareyson D, Marchesi C. “Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease”. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):654-67. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70110-3. Review. PMID:19539237
7. Bernard R, De Sandre-Giovannoli A, Delague V, Lévy N. Molecular genetics of autosomal-recessive axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 87-106.
8. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002; 51: 190-201

9. Mandich P, Fossa P, Capponi S, Geroldi A, Acquaviva M, Gulli R et al. Clinical features and molecular modelling of novel MPZ mutations in demyelinating and axonal neuropathies. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:1129-1134.
10. Burgunder JM, Schöls L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *Eur J Neurol* 2011; 18: 207-217.
11. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009a; 8: 654-667.
12. Guyton GP, Mann RA. The pathogenesis and surgical management of foot deformity in Charcot- Marie-Tooth disease. *Foot Ankle Clin* 2000; 5: 317-326.
13. Noto Y, Ascorbic Acid and Charcot-Marie-Tooth Disease. *Brain Nerve*. 2015;67(10):1241-6.
14. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot–Marie–Tooth disease. *Nat Med* 2004; 10: 396–401.
15. Lindeman E, Spaans F, Reulen J, Leffers P, Drukker J. Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG. *J Electromyogr Kinesiol*. 1999;9(6):379-84.
16. Chetlin RD, Gutmann L, Tarnopolsky M, Ullrich IH, Yeater RA. Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: recommendations for exercise prescription. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(8):1217-23.
17. Mori L, Signori A, Prada V, Pareyson D, Piscoquito G, Padua L, et al. Treadmill training in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy:

- results of a multicenter, prospective, randomized, single-blind, controlled study. Eur J Neurol. 2020;27(2):280-7.
18. Prada V, Mori L, Accogli S, Rivarola M, Schizzi S, Hamedani M, et al. Testing overwork weakness in Charcot-Marie-tooth disease: Is it true or false? J Peripher Nerv Syst. 2018;23(2):124-8
  19. Alberti MA, Mori L, Francini L, Poggi I, Monti Bragadin M, Bellone E, et al. Innovative quantitative testing of hand function in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2015;20(4):410-4.
  20. Scale di valutazione, ACMT-Rete, url “[www.acmt-rete.it/riabilitazione/scale-di-valutazione](http://www.acmt-rete.it/riabilitazione/scale-di-valutazione)”
  21. Berg K, Wood-Dauphinee SL and Williams JL. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. Can. J. Public Health 83: supp 2:S7-S11, 1992.
  22. Redmond Anthony, 1998, url ” [www.leads.ac.uk/medicine/FASTER/FPI](http://www.leads.ac.uk/medicine/FASTER/FPI)”
  23. Mori L., Prada V., Signori A., Pareyson D. Piscoquito G., Padua L., Pazzaglia C., Fabrizi M., Picelli A., Schenone A., Outcome measures in the clinical evaluation of ambulatori Charcot Marie Tooth 1A subjects. Eur J Phys Rehabil Med 2018, DOI: 10.23736/S1973-9087.18.05111-0.
  24. Ashutosh Kharb , Vipin Saini , Y.K Jain, Surender Dhiman, A review of gait cycle and its parametres. IJCEM International Journal of Computational Engineering & Management, Vol. 13, July 2011 ISSN (Online): 2230-789
  25. Frigo C, Rabuffetti M, Kerrigan M, Deming L, Pedotti A. Functionally oriented and clinically feasible quantitative gait analysis method. 1998, Medical & biological engineering & computing, Vol. 36, p. 179-185.

26. Davis III R, Ounpuu S, Tyburski D, Gage J. A. A gait analysis data collection and reduction technique. 1991, Human movement science, Vol. 10, p. 575-587.
27. Villani C., Mantegna N., Ruo P., Chiozzi F, L'appoggio plantare fisiologico (Valutazione baropodometrica), Chirurgia Del Piede 2000 June; 24(2):151-72.
28. Schenone A, Malattia di Charcot Marie Tooth, 2018, UILDM, url "<https://www.uildm.org/malattia-di-charcot-marie-tooth>".