



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA**

Corso di laurea Magistrale in
Scienze e tecniche della attività motoria preventiva e adattata
(LM67)

**Attività motoria adattata nella Malattia di Charcot Marie Tooth:
revisione della letteratura e intervento motorio in pazienti seguiti presso la
Clinica Neurologica dell'Università di Genova.**

Relatrice:
Prof.ssa Marina Grandis

Candidata:
Alice Meloni

Anno accademico 2021/22

INDICE

ABSTRACT.....	2
1.INTRODUZIONE.....	3
1.1. Malattia di Charcot Marie Tooth	
1.2. Trasmissione Ereditaria	
1.3.Classificazione CMT	
1.4. Sintomi e segni clinici	
1.5. CMT1A	
1.6.Diagnosi	
1.7.Trattamento	
1.8.CMT e attività motoria	
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	17
3. MATERIALI E METODI.....	18
3.1. Setting sperimentale	
3.2. Partecipanti	
3.3. Descrizione dell'intervento motorio	
3.4. Programma di potenziamento muscolare	
3.5. Descrizione della tipologia e delle tempistiche di valutazione per monitorare i progressi	
3.6. Analisi dell'efficacia del trattamento	
4. RISULTATI	27
5. DISCUSSIONE	33
6. CONCLUSIONI	37
7. BIBLIOGRAFIA.....	38
8. RINGRAZIAMENTI.....	42

ABSTRACT

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è una patologia neurologica ad eziologia genetica classificata tra le malattie rare. A fronte di una notevole eterogeneità genetica (sono note mutazioni in più di 100 geni distinti), il quadro clinico più frequente è caratterizzato da una polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente lentamente progressiva. I pazienti presentano solitamente ipostenia distale simmetrica agli arti inferiori e ipoestesia tattile con gradiente peggiorativo in senso prossimo-distale. Con il passare del tempo, l'ipostenia del muscolo tibiale anteriore con conseguente deficit nella flessione dorsale dei piedi si accentua e il piede si presenta cadente e cavo, compromettendo la deambulazione. L'ipostenia agli arti superiori coinvolge successivamente le mani, con particolare difficoltà nei movimenti fini. La malattia non riduce l'aspettativa di vita, ma compromette in modo rilevante la qualità della vita della persona.

L'obiettivo dell'elaborato è quello di proporre un'attività fisica adattata, sulla base della letteratura disponibile e delle conoscenze acquisite dalla Candidata frequentando l'Ambulatorio Integrato per le Neuropatie Ereditarie della Clinica Neurologica universitaria di Genova.

Il programma è stato proposto a due giovani pazienti con diagnosi genetica di malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 1A (CMT1A), la forma più frequente di CMT, dovuta alla duplicazione del locus 17p11.2, dove si trova il gene codificante per una proteina della mielina periferica, la PMP22.

Il protocollo scelto si articola in un programma di allenamento della durata di 12 settimane e prevede una valutazione iniziale, una valutazione intermedia dopo 6 mesi ed una valutazione conclusiva al termine dei tre mesi. La tesi verte sulla descrizione del programma e sulle scale eseguite all'inizio dello studio e dopo 6 settimane. L'intervento motorio ha come obiettivi: il rinforzo degli arti inferiori e superiori, il miglioramento dell'equilibrio, la riduzione della fatica e una buona velocità durante la deambulazione.

Lo studio ha evidenziato dei miglioramenti in alcune scale già nelle prime 6 settimane.

La gestione precoce è essenziale per limitare le conseguenze della patologia e cercare di rallentarne la progressione.

INTRODUZIONE

1.1 Malattia di Charcot-Marie-Tooth

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è una patologia neurologica del Sistema Nervoso periferico (SNP), ad eziologia genetica. Si tratta della malattia neuromuscolare ereditaria più diffusa con prevalenza complessiva di 1: 2.500 persone; ciò comporta che solo nell'Unione Europea vi sono 200.000 pazienti [1]. Nonostante sia classificata tra le malattie rare, la CMT è più frequente di patologie come la Miastenia Gravis o la distrofia muscolare di Duchenne [2].

La patologia prende il nome da Charcot, Marie e Tooth, che sono i tre neurologi che descrissero la patologia nel 1800 ed è spesso definita con l'acronimo di CMT o come neuropatia sensitiva e motoria ereditaria (HSMN).

La prima descrizione della patologia fu redatta nel 1886 ad opera del professore francese Jean Martin Charcot e dallo studente Pierre Marie, i quali descrissero le caratteristiche salienti della malattia, cui diedero il nome di Atrofia Muscolare Peroneale, oggi desueto [3]. Nonostante la chiarezza della descrizione clinica, la localizzazione del substrato anatomico non era chiara a Charcot e Marie. Fu Howard Henry Tooth nello stesso anno ad ipotizzare, per primo, che il disturbo fosse causato dalla disfunzione del nervo periferico, attribuendogli dunque il carattere di neuropatia [4]

Sul piano clinico, si tratta di una polineuropatia sensitivo-motoria, lunghezza-dipendente, lentamente progressiva. [5] I pazienti presentano solitamente ipostenia distale simmetrica agli arti inferiori e ipoestesia tattile con gradiente peggiorativo in senso prossimo-distale. Con il passare del tempo, l'ipostenia della muscolatura del piede e dei muscoli della loggia antero-laterale della gamba si accentuano, causando l'alterazione del piede che si presenta cadente e cavo; i pazienti sono costretti a sollevare le ginocchia più del normale per evitare di inciampare con la punta dei piedi: questa deambulazione – che ricorda quella del cavallo – è detta “steppante” o equina. L'ipostenia agli arti superiori coinvolge soprattutto le mani, con particolare difficoltà ad abbottonare e a sbottonare le camicie, ad aprire una bottiglia e a girare le chiavi nella serratura. Si hanno tipicamente riduzione o assenza dei riflessi osteo-tendinei [6] e atrofia muscolare. Possono verificarsi anche tremore distale agli arti superiori, crampi muscolari (soprattutto a livello di piedi e gambe), acrocianosi e piedi freddi [7]. Raramente vi può essere anche una compromissione del sistema nervoso centrale.

Nella maggior parte dei pazienti la malattia di Charcot-Marie-Tooth non influisce sull'aspettativa di vita, [8] ma peggiora in modo significativo la qualità della vita e riduce, soprattutto in età avanzata, l'autonomia motoria.

L'età di esordio è variabile, ma nella maggior parte dei casi i primi segni compaiono alla fine della I decade o durante la seconda decade con un'evoluzione cronica e lentamente progressiva. È importante sottolineare come esista un'importante variabilità fenotipica inter e intra-familiare con sintomi e gravità molto diversi anche all'interno della stessa famiglia.

1.2 Trasmissione Ereditaria

La CMT è una malattia genetica estremamente eterogenea, essendo causata da mutazioni in più di 100 geni che codificano per proteine con localizzazione e funzioni diverse quali proteine strutturali della guaina mielinica, proteine del citoscheletro e proteine assonali. Qualunque sia il difetto metabolico o strutturale a carico della mielina o dell'assone, la via comune finale è rappresentata da un processo degenerativo assonale che, nella maggior parte dei casi, coinvolge principalmente le fibre più lunghe e di calibro maggiore. [9]

La trasmissione ereditaria è nella maggior parte dei casi autosomica dominante (AD), ma vi sono anche forme a trasmissione autosomica recessiva (AR) e a trasmissione X-linked.

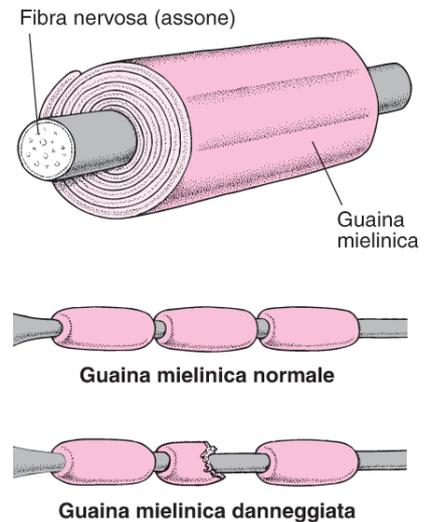
Nonostante l'estrema eterogeneità genetica legata ad oltre 1000 mutazioni differenti in più di 100 geni, quattro geni sono responsabili del 90% circa dei casi geneticamente confermati di CMT. [10] Essi sono PMP22, codificante per la proteina mielinica con peso molecolare pari a 22kDa, il gene GJB1, codificante per la Connexina 32, il gene MPZ, codificante per la proteina mielinica P0 e MFN2, codificante per la proteina mitocondriale mitofusina 2 [11]. Per quanto concerne la trasmissione ereditaria essa è AD per i difetti molecolari di PMP22, MPZ e MNF2, mentre è X-linked per le mutazioni di GJB1. Il difetto molecolare prevalente è la duplicazione del gene PMP22 nel locus 17p11.2 responsabile della forma più comune di CMT, la CMT1A. [12]

Nonostante la continua identificazione di nuovi difetti molecolari, i meccanismi patogenetici rimangono non completamente chiariti e non vi sono al momento terapie efficaci.

1.3 Classificazione CMT

Nella malattia di Charcot-Marie-Tooth esistono differenti classificazioni sulla base dell'ereditarietà (AD, AR o X-linked) e delle caratteristiche neuropatologiche della neuropatia. Sul piano neuropatologico, distinguono quindi forme di CMT:

- A) **Demielinizzanti:** il danno iniziale riguarda la guaina mielinica che riveste il nervo con la funzione di accelerare la velocità di conduzione dell'impulso. In caso di mutazioni di geni codificanti per proteine coinvolte nella struttura mielinica come la PMP22 o la P0, la conduzione nervosa risulta compromessa con valori nettamente inferiori alla norma. In queste forme, la velocità di conduzione motoria (VCM) dei nervi mediano o ulnare a livello dell'avambraccio risulta inferiore a



- 38 metri/secondo. [13]. La forma demielinizzante più frequente è la CMT1A. Nel 5% dei pazienti con forma demielinizzante si rilevano mutazioni del gene MPZ. [14] Nelle biopsie di nervo prevalgono fibre con guaina mielinica sottile e all'analisi delle singole fibre si osservano tratti privi di guaina mielinica. Nei casi di CMT1A si notano anche avvolgimenti mielinici ridondanti tipo "onion bulbs". [15,16]
- B) **Assonali:** ciò che viene compromesso è la fibra nervosa o assone. In queste forme, la velocità di conduzione motoria (VCM) del nervo mediano o ulnare all'avambraccio risulta superiore a 38 metri/secondo. La forma più frequente di CMT2 è quella causata da mutazioni nel gene MFN2, codificante per la mitofusina 2 (proteina mitocondriale), a trasmissione autosomica dominante. [17] L'analisi morfologica del nervo biopsiato, evidenzia numerose fibre in degenerazione assonale.
- C) **Intermedie:** in questi casi la velocità di conduzione motoria (VCM) è compresa tra 25 e 45 metri/secondo (intermedia tra le forme assonali e demielinizzanti). La forma più frequente è quella dovuta a mutazioni nel gene GJB1: trattandosi di una malattia ad ereditarietà X-linked, gli individui di sesso maschile hanno un quadro clinico più grave ad esordio precoce, mentre le donne manifestano la neuropatia in età più tardiva e con un fenotipo più lieve. [18]

Forme	Ereditarietà	GENE	Fenotipo istopatologico	Fenotipo clinico ed elettrofisiologico
CMT1	AD	Duplicazione PMP22 Mutazioni MPZ Mutazioni PMP22 Mutazioni EGR2 Mutazioni LITAF Mutazioni NEFL	Demielinizzazione, avvolgimenti mielinici ridondanti tipo “onion bulbs” e secondaria degenerazione assonale	Esordio prima e seconda decade di vita, NCV motorie < 38 m/s
CMT2	AD o AR	MFN2 (più frequente)	Perdita assonale cronica	Esordio dalla prima alla terza decade di vita, NCV motorie > 38 m/s
CMTX	X-linked	GJB1/Cx32 PRPS1	Perdita assonale e demielinizzazione	uomini più gravi NCV motorie intermedie (30–45 m/s)
CMT3 e CHN	AD o AR	PMP22 MPZ EGR2 PRX	Grave dismielinizzazione, marcati avvolgimenti mielinici ridondanti tipo “onion bulbs”	Esordio molto precoce, talvolta congenito con grave ipostenia distale. NCV motorie >12 m/s
CMT4A		GDAP1	Demielinizzazione	Fenotipo grave con esordio nella prima infanzia, paralisi delle corde vocali con disfonia.
CMT Intermedio	AD	MPZ DNM2 YARS (NEFL)	Perdita assonale e demielinizzazione	Da lieve a moderato. Esordio variabile. NCV motorie intermedie (25–45 m/s arto superiore)
HSAN	AD o AR		Predominante danno assonale	Perdita sensitiva distale (dolore, temperatura),

				ulcere cutanee cronica, disturbi disautonomici
--	--	--	--	---

Tabella 1

La tabella illustra i principali sottotipi di CMT con le caratteristiche genetiche, cliniche ed elettrofisiologiche.

AD: trasmissione autosomica dominante; AR: trasmissione autosomica recessiva; CHN: neuropatia ipomielinizzante congenita; CMT: Malattia di Charcot – Marie – Tooth; HSAN: neuropatia ereditaria sensitiva e autonoma; NCV: velocità di conduzione nervosa; PMP22: proteina della mielina periferica 22; MPZ: proteina mielinica zero; EGR2: proteina di risposta alla crescita precoce 2; LITAF: lipopolisaccaride indotta fattore TNF-alfa; NEFL: neurofilament light chain; MFN2: mitofusina 2; GJB1/C32 gap junction protein beta 1/ connexina 32; PRPS1: fosforibosil pirrofosfatasi 1; PRX : periaxina; GDAP1: ganglioside induced differentiation associated protein 1; DNM2: dynamin 2; YARS: tirosil-tRNA sintetasi; NEFL: neurofilament light chain.

1.4. Sintomi e segni clinici

I sintomi si manifestano generalmente entro la seconda decade di vita con un'evoluzione cronica e lentamente progressiva. La malattia non influisce sull'aspettativa di vita. L'ipostenia comincia nei settori distali degli arti inferiori, ma in seguito anche i muscoli delle mani vengono colpiti. Nei casi paucisintomatici si possono avere esclusivamente il piede cavo e le dita dei piedi a martello.

Agli Arti Inferiori i **sintomi più comuni** sono:

- Ipostenia del muscolo tibiale anteriore con conseguente limitazione nella flessione dorsale del piede, che porta a frequenti inciampamenti per piccoli dislivelli e gradini;
- Facilità alle distorsioni delle caviglie.
- Ipoestesia tattile e termica con gradiente peggiorativo in senso prossimo-distale (a calza);
- Parestesie a tipo formicolio distali;
- Ipopallestesia con gradiente peggiorativo in senso prossimo-distale;
- Crampi ai polpacci;

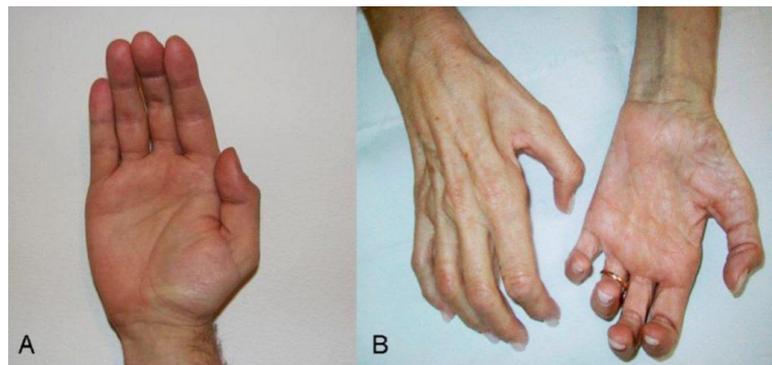
Una deformità tipica è il *piede cavo*, presente nella maggioranza dei casi. Il tipico piede nel paziente con Charcot-Marie-Tooth può essere cavo, cavo varo supinato, equino, con dita a griffe, callosità e ulcere. [19]. Spesso il paziente adatta



spontaneamente il cammino, utilizzando scarpe con il tacco e facendo rialzare dal calzolaio la parte laterale esterna della suola, perché tende a consumarsi di più. Con il passare del tempo, l'indebolimento della flessione dorsale dei piedi si accentua e il paziente è costretto a sollevare le ginocchia più del normale, per evitare di inciampare con la punta dei piedi: questo cammino – che ricorda quello del cavallo – è detto deambulazione “steppante” o equina. [20]. Raramente la malattia si diffonde ai muscoli delle cosce; quando questo avviene la conseguenza è lo scarso controllo del ginocchio e conseguenti cadute, che possono portare alla decisione di utilizzare la sedia a rotelle.

Per quanto riguarda gli arti superiori, l'inizio dei sintomi è solitamente più tardivo e spesso l'ipostenia è talmente lieve che non determina un deficit funzionale. Man mano che la

patologia progredisce le mani si deformano anch'esse con una flessione delle dita che conferisce l'aspetto ad artiglio. I disturbi più frequentemente



lamentati riguardano la

motilità fine delle mani: difficoltà ad abbottonare e a sbottonare le camicie, a usare chiusure lampo, a cucire, a scrivere calcando, a girare la chiave in una serratura, a svitare tappi e coperchi di barattoli. Questi problemi si accentuano con freddo.

Il dolore non è il sintomo principale della CMT, ma viene ricercato e identificato con sempre maggiore frequenza. Esso è principalmente nocicettivo, di tipo osteo-articolare, dovuto alle deformità scheletriche e alle anomalie posturali, ma anche in parte correlato all'affaticamento muscolare. Il dolore neuropatico non è frequente a parte quello dei crampi. [21]

I pazienti con CMT presentano anche affaticamento, che è probabilmente associato a diversi fattori, tra cui una ridotta forza muscolare e possibilmente una ridotta prestazione cardiopolmonare. Non è noto se la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, che potrebbe essere comune nei pazienti con CMT, abbia anche un ruolo nel generare affaticamento e se correggerla sarebbe benefico.

Sebbene dopo i 50 anni di età si verifichi un lento peggioramento, nella maggior parte dei casi la disabilità non è grave. La malattia non riduce la durata della vita, ma ne peggiora sensibilmente la qualità.

Nel 10% dei casi vi è *cifoscoliosi*. Esistono infine forme rarissime, in cui si indeboliscono anche i muscoli respiratori e quelli della fonazione, con paralisi delle corde vocali, e anche forme in cui sono compromessi altri organi e apparati (specie l'orecchio, con sordità neurosensoriale, e l'occhio, con atrofia ottica).[22]

1.5 CMT1A

Dopo aver dato una visione globale delle differenti forme di CMT, l'elaborato si sofferma principalmente sulla descrizione della CMT1A perché si tratta della forma di CMT più frequente e perché le pazienti coinvolte nello studio sono affette da questa forma.

La CMT1A è una malattia ereditaria autosomica dominante causata da una duplicazione di 1,4 Mb nel locus 17p11.2 dove si trova il gene che codifica per la proteina mielinica periferica di 22 kD, PMP22 [23]. La trisomia del gene PMP22 causerebbe un'aumentata espressione di questa proteina con una conseguente alterazione strutturale della composizione mielinica ed una neuropatia dismielinizzante [24,25].

Tipicamente l'esordio clinico si verifica alla fine della prima decade o durante la seconda decade di vita, ma i primi segni come la perdita dei riflessi e il rallentamento delle velocità di conduzione possono essere rilevati anche nella prima infanzia ad indicare un danno strutturale del nervo molto precoce.[26] Il fenotipo tipico è relativamente benigno rispetto ad altri sottotipi e quasi tutti i pazienti conservano la deambulazione per tutta la vita. Tuttavia, questa forma della malattia è caratterizzata da una gravità ampiamente variabile. In rari casi i pazienti presentano un ritardo delle tappe motorie, marcate deformità scheletriche (compresa la scoliosi) e necessitano di ausili per la deambulazione o, ancora più raramente, possono perdere completamente l'autonomia.[27]. Al contrario, altri pazienti con CMT1A sono quasi o completamente asintomatici o non sono consapevoli di esserne colpiti. Tale sostanziale variabilità fenotipica può verificarsi anche all'interno della stessa famiglia; sono stati segnalati gemelli monozigoti con diversi livelli di gravità della malattia.[28] La ricerca è ora focalizzata sui fattori modificatori genetici e ambientali che possono influenzare la gravità della malattia.

Sul piano clinico condivide le caratteristiche già descritte nei paragrafi precedenti. La disabilità progredisce lentamente. Non è chiaro se il tasso di progressione sia costante o associato all'età. Dyck e colleghi hanno riportato una possibile progressione più lenta durante l'adolescenza. [29] In generale, le valutazioni delle funzioni sensitive e motorie dimostrano un peggioramento graduale.

Nei pazienti con CMT1A, la velocità media di conduzione motoria dell'arto superiore è di 19,9 m/s con un range di 5–34 m/s [13,30]; la maggioranza si colloca intorno ai 20 m/s. Il rallentamento della conduzione è tipicamente uniforme e simmetrico.

Le velocità di conduzione nervosa sono lente nei bambini già prima della comparsa delle manifestazioni cliniche della malattia. Nei singoli pazienti, le velocità di conduzione dei nervi motori rimane costante nel corso degli anni, mentre diminuisce, seppur lentamente, l'ampiezza del potenziale di sommazione motorio (CMAP) ad indicare la graduale atrofia dell'assone.

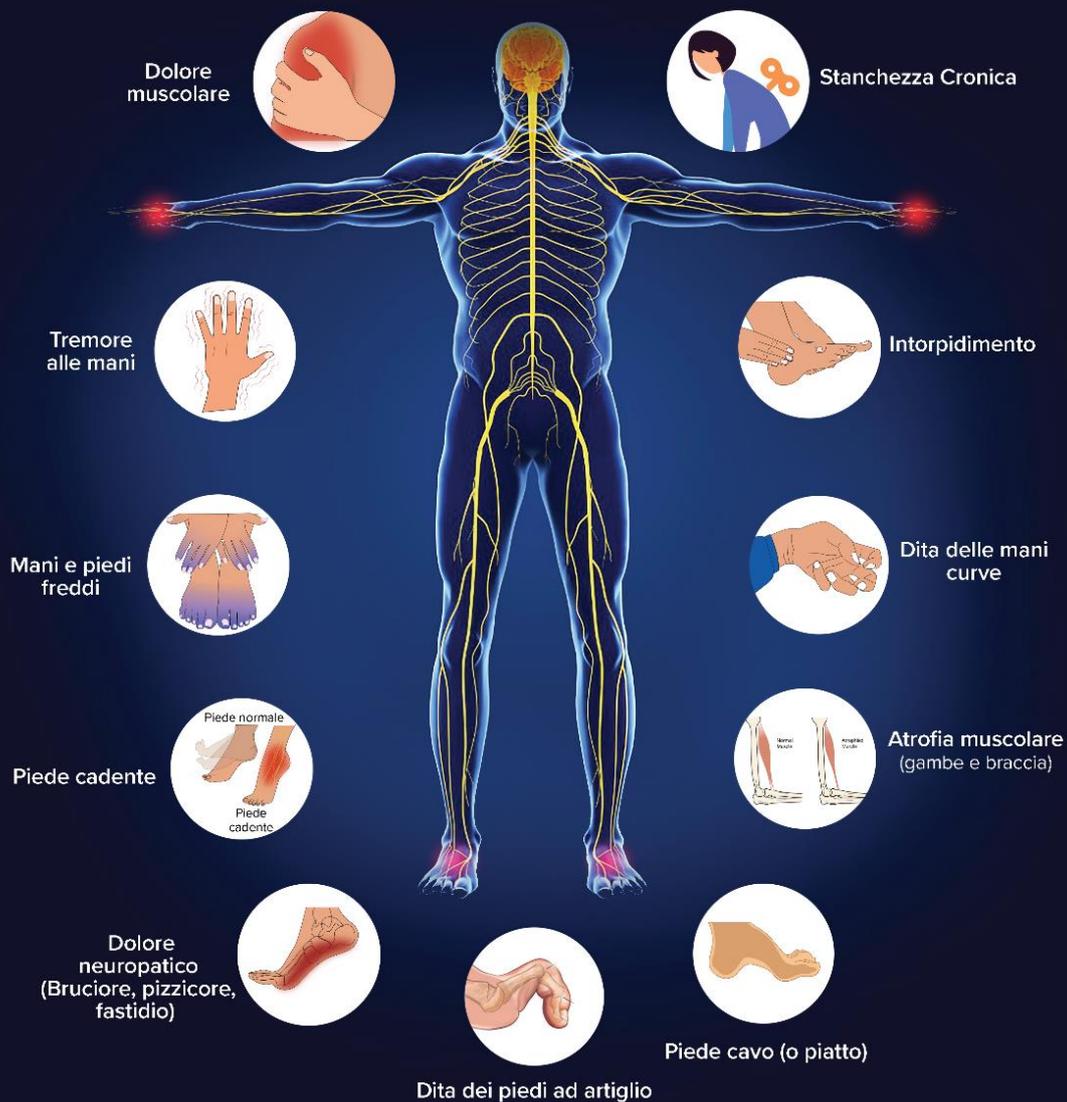
Tramite biopsia si nota che i nervi si modificano nel corso della malattia: la demielinizzazione è più importante nei bambini, mentre gli assoni "ipomielinizzati" (assoni con guaine mieliniche eccessivamente sottili rispetto al calibro assonale) diventano relativamente più numerosi con l'età. [31] Le biopsie dimostrano anche una perdita assonale correlata all'età che è la principale causa del progredire della disabilità. Sebbene la duplicazione PMP22 sia di gran lunga la causa più comune di CMT1A, alcune mutazioni di PMP22 producono un quadro clinico simile (ad esempio la CMT1E).

Cos'è la CMT?

Malattia di Charcot-Marie-Tooth

La CMT è una malattia dei nervi periferici che controllano i muscoli. È la neuropatia periferica ereditaria più comune, si stima che 3 milioni di persone al mondo ne soffrano, a prescindere dal genere o dall'etnia. Solitamente la CMT viene ereditata da uno dei due genitori, sebbene esistano casi di nuove e spontanee mutazioni, e può essere trasmessa ai propri figli. La CMT ha solitamente una progressione lenta, con perdita delle normali funzioni e/o della sensibilità di piedi/gambe e mani/braccia. Al momento non esiste una cura per la CMT, che non ha solitamente esiti fatali ma può essere molto invalidante in alcune persone.

Sintomi Comuni della CMT



Tra gli altri sintomi:

Inciampi/cadute, spasmi muscolari/crampi, cammino steppante, problemi alle anche, mancanza di propriocezione (percezione del proprio corpo nello spazio), apnee notturne, problemi di coordinazione, disturbi della sfera emotiva, scoliosi, inabilità lavorativa (per via delle limitazioni fisiche), difficoltà a respirare, debolezza della muscolatura respiratoria, displasia dell'anca, disturbi dell'udito, paralisi delle corde vocali.



1.6. Diagnosi

La diagnosi di sospetta malattia di Charcot-Marie-Tooth parte dall'osservazione clinica e si avvale principalmente di un esame elettrofisiologico che comprende l'elettroencefalografia (ENG) eseguita su almeno 4 nervi motori e sensitivi con particolare attenzione per quelli agli arti superiori per definire la velocità di conduzione motoria. L'elettromiografia può servire per confermare la sofferenza neurogena dei muscoli e in alcuni casi lo studio può essere completato con i potenziali vocati sensitivi (PES) e motori (PEM).

Lo studio neurofisiologico ed in particolare la determinazione della velocità di conduzione motoria agli arti superiori, consente di distinguere tra neuropatie assonali e demielinizzanti, offrendo un dato importante per orientare le indagini genetiche. Solo dopo la visita neurologica e lo studio neurofisiologico, il paziente si sottopone al test genetico.

Una situazione di ereditarietà già nota consente di abbreviare i tempi della ricerca genetica. L'identificazione genetica dei vari tipi di CMT permette al paziente di pianificare il proprio futuro, decidendo per un'eventuale procreazione medicalmente assistita, e comporta anche una maggiore consapevolezza per la gestione del trattamento riabilitativo.

Anche in assenza di familiarità, quando il quadro clinico è chiaro e le velocità di conduzione motoria all'arto superiore sono di circa 20 m/s, il test genetico iniziale è rappresentato dalla ricerca della duplicazione del locus 17p11.2, responsabile della CMT1A. Di solito, per l'individuazione della CMT1A occorrono poche settimane, perché è la forma più diffusa e geneticamente ben identificata. Per altre forme di CMT possono occorrere diversi mesi ai fini di una diagnosi precisa. In alcuni casi più rari, il risultato del test del DNA può solo escludere alcune forme di CMT, senza arrivare ad una diagnosi definitiva. Soprattutto per le forme assonali molti casi rimangono senza diagnosi a dimostrazione che molti geni sono tuttora sconosciuti.

Nella maggior parte dei casi, gli esami sopracitati sono sufficienti a identificare la forma di CMT specifica. Quando ciò non sia possibile, per la particolarità dei sintomi presentati o per la rarità della forma, possono essere proposti altri esami di approfondimento, quali:

- la rachicentesi diagnostica con analisi del liquido cefalorachidiano, effettuata solo in casi ben selezionati, qualora ci sia una progressione improvvisa e veloce con sospetto di polineuropatia infiammatoria;
- la biopsia del nervo, che rappresenta l'ultimo step nell'iter diagnostico della neuropatia, effettuata solo in casi selezionati

Un'ulteriore arma è la Next Generation Sequencing (NGS), una nuova tecnica di analisi che permette di studiare contemporaneamente molti geni, aumentando significativamente la probabilità di diagnosi.[32]

Come per molte altre malattie, i pazienti con CMT hanno spesso domande sulla diagnosi, la prognosi e il trattamento. Per la maggior parte dei pazienti con CMT, è possibile rispondere alle domande relative alla diagnosi, poiché circa il 70% dei pazienti può ora ricevere una precisa diagnosi genetica molecolare

1.7. Trattamento

Nessuno farmaco provato negli ultimi anni si è dimostrato efficace. Circa 15 anni fa è stata avviata, in più paesi, una sperimentazione con alte dosi di acido ascorbico nei pazienti affetti da CMT1A, senza che si sia ottenuto un significativo beneficio rispetto al placebo. Attualmente è in fase di sperimentazione un protocollo clinico con tre molecole: Naltrexone, Baclofene e Sorbitolo in pazienti affetti da CMT1A. Lo studio prevede anche un adeguato gruppo di controllo in terapia con placebo.

Finora quindi il trattamento della malattia è essenzialmente riabilitativo, con utilizzo di ausili o chirurgico per correggere le deformità articolari.

- **Riabilitativo:**

La riabilitazione riguarda una serie di interventi che possono essere effettuati al fine di ottenere un recupero e/o il mantenimento delle capacità residue della persona. In termini riabilitativi la prevenzione è l'elemento cardine per ridurre il più possibile l'insorgenza di danni secondari. 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. Le problematiche da affrontare riguardano le deformità scheletriche, equilibrio, deambulazione, manualità dell'arto superiore, fatica, dolore, crampi e non per ultima la componente psicologica, ragion per cui si richiede di attuare un intervento multidisciplinare. Nei diversi anni sono stati effettuati numerosi studi, atti a migliorare la qualità di vita di questi pazienti, tramite programmi riabilitativi . Alcuni studi come quello di El Mhandi L., hanno verificato un significativo miglioramento nelle capacità cardiopolmonari, di tolleranza allo sforzo e un leggero miglioramento della forza e delle capacità funzionali del soggetto, attuando 3 trattamenti settimanali per la durata di 12 settimane di interval training. [33]

Attività di adattamento allo sforzo, attuate tramite un programma di esercizi a domicilio, migliorano la forza e le attività di vita quotidiana in modo equivalente, sia nell'uomo che nella donna [34]. Fondamentale è la prevenzione delle retrazioni tendinee e quindi evitare lunghi periodi di allettamento che possono essere deleteri in termini di lunghezza muscolare. Quindi, Il trattamento riabilitativo è un importante presidio, utile a migliorare la condizione del soggetto affetto. Infine, un moderato esercizio fisico può migliorare la capacità deambulatoria e la forza degli arti inferiori [35]

- **Ortesi**

In molti pazienti con CMT, l'utilizzo dell'ortesi diventa un valido aiuto, sia per evitare il peggioramento di una determinata condizione (come può essere una retrazione tendinea), ma soprattutto per sfruttare al meglio le capacità residue. Questo aspetto è fondamentale nella deambulazione, allo scopo di evitare eccessivi meccanismi di compenso, ma anche per mettere in sicurezza il paziente durante il cammino. Ramdharry GM hanno evidenziato che una corretta prescrizione di un AFO (Ankle Foot Orthosis) riduce l'equinismo del piede durante la deambulazione, riducendo anche l'utilizzo della muscolatura prossimale come meccanismo di compensazione. Rispetto al solo utilizzo di calzature ortopediche, l'utilizzo di un AFO migliora l'equilibrio posturale, soprattutto in presenza di alcuni deficit muscolari [36]. Nello studio di Menotti F. et al., si è visto come l'utilizzo di un AFO dinamica, in pazienti con CMT1A, incrementa la capacità deambulatoria del soggetto in termini di distanza e riduca la faticabilità.[37]

- **Chirurgia funzionale**

La chirurgia funzionale aiuta a correggere le deformità e migliorare il cammino nelle persone affette da malattia di Charcot- Marie-Tooth, attraverso tecniche di trasposizione o allungamento tendineo. Solitamente si procede con l'intervento chirurgico nei casi in cui la terapia fisioterapica non riesca più a compensare il deficit presente. Occorre infatti valutare con estrema attenzione lo stato del singolo in rapporto all'età, al danno presente e alle capacità residue. In uno studio condotto da Ferraro F. et al., si è visto che un approccio di chirurgia funzionale, accompagnato da un precoce ciclo di riabilitazione intensiva, porta nei pazienti con CMT1A miglioramenti per quel che riguarda la stabilità nel cammino, la sintomatologia dolorosa e la faticabilità. Si è evidenziato, inoltre, un miglioramento della dorsiflessione della caviglia e di conseguenza una diminuzione dell'equinismo. Si può quindi affermare che un trattamento chirurgico combinato con un periodo di riabilitazione

successivo all'intervento può essere preso in considerazione come un valido approccio per aumentare la performance nei pazienti con CMT1A.

1.8 CMT e attività motoria

Diversi studi hanno anche affrontato il ruolo benefico dell'esercizio fisico, anche considerando la giovane età dei pazienti affetti da questa patologia.

È ben noto che l'esercizio fisico praticato da individui sani comporta innumerevoli benefici per la salute, tra cui un ridotto rischio di obesità, osteoporosi, malattie cardiache e diabete. L'esercizio per le persone con malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) può essere utile per mantenere la forza e la mobilità funzionale, utilizzando esercizi di rafforzamento muscolare, allungamenti ed esercizi funzionali.

Aitkens et al hanno determinato che un programma di allenamento della forza di intensità da bassa a moderata possa migliorare la forza della parte superiore e inferiore del corpo nei pazienti con malattie neuromuscolari, inclusa la CMT. Un moderato esercizio fisico può migliorare la capacità deambulatoria e la forza degli arti inferiori [38].

Allo stato attuale non ci sono delle linee guida per soggetti con CMT formulate dall'American College of Sports Medicine (ACSM), esistono però degli studi clinici i cui risultati possono essere così sintetizzati.

- Allenamento di forza: sei studi hanno riportato cambiamenti nella forza. Nello studio di Chetlin et al., hanno ottenuto miglioramenti in quattro di queste misure di forza (estensione del ginocchio sinistro, flessione del ginocchio destro, presa della mano sinistra, presa della mano destra; $p < 0,05$). [39]. Inoltre l'allenamento ha influito positivamente sulla massima contrazione volontaria (isometrica) dei flessori dell'anca sinistra ($p < 0,05$), ($p < 0,05$), estensione isocinetica ($p = 0,01$).
- Allenamento funzionale: sono state descritti in nove articoli. Tutti gli studi hanno riscontrato cambiamenti positivi in una o più scale cliniche. In uno studio di Smith et al., 2006 il tempo per alzarsi dalla sedia è migliorato significativamente sia per il gruppo di trattamento che per quello di controllo (entrambi $p < 0,05$). Lindeman et al hanno riportato un progresso nella velocità di camminata oltre i 6 m dopo un programma di allenamento di resistenza di 24 settimane.

- allenamento aerobico antigravitazionale: uno studio svolto da Kirsten L. Knak, et al., descrive l'effetto dell'esercizio aerobico antigravitazionale di intensità moderata in pazienti deboli con CMT1A e X, eseguito per tre volte alla settimana per un totale di 10 settimane. Gli autori hanno riscontrato una differenza positiva significativa nella scala di equilibrio di Berg, nel test di stabilità posturale e nel test del cammino di 6 minuti. [40]

SCOPO DELLO STUDIO

La presa in carico precoce in un programma di medicina fisica e riabilitativa dei pazienti con malattia di Charcot-Marie-Tooth è essenziale per limitare le conseguenze della malattia e cercare di rallentarne la progressione. Alla fisioterapia si può affiancare un programma motorio con lo scopo di migliorare ulteriormente le prestazioni di questi pazienti.

Lo scopo dello studio è quello di sottoporre due pazienti di sesso femminile affette da CMT1A a un programma di allenamento di potenziamento muscolare di 12 settimane e di stabilire attraverso scale di valutazione i possibili miglioramenti. L'alterazione strutturale del piede, la retrazione del tendine di Achille, il deficit sensitivo, nonché l'ipostenia della muscolatura intrinseca del piede, mettono continuamente a rischio questo tipo di pazienti. L'intervento motorio verte al potenziamento delle fragilità motorie riferite e percepite dalle pazienti al fine di migliorare la loro qualità di vita.

MATERIALI E METODI

3.1. Setting sperimentale

Il programma di allenamento è stato condotto presso la palestra 'Fit lab Project', e si è articolato in parti svolte con l'ausilio dei macchinari nella sala pesi ed altre nella sala fitness. L'intervento motorio in sede è stato organizzato con una cadenza bisettimanale, mentre una volta alla settimana l'allenamento è stato svolto in modalità online con supervisione del chinesioologo.

3.2. Partecipanti

Le pazienti che hanno accettato di attuare il programma di resistenza, sono due sorelle, E. e J., con diagnosi genetica di CMT1A, con età rispettivamente di 32 e 30 anni. Sono pazienti seguite presso l'Ambulatorio Integrato per le Neuropatie Ereditarie della Clinica Neurologica dell'Università di Genova da 10 anni. Nell'ambulatorio i pazienti sono visitati dal Consulente Gentista, dal Neurologo e dal Fisiatra durante la stessa seduta. Le visite avvengono con cadenza solitamente annuale.

Anche il padre è affetto da CMT1A e tre zii paterni hanno il piede cavo. La paziente E. ha 2 figlie, una della quali con sospetta diagnosi di CMT.

Entrambe presentano una disabilità moderata che si riflette in un punteggio della scala clinica CMT-neuropathy score (CMTNS) di 11/36.

Per quanto riguarda le anomalie osteoscheletriche, entrambe le partecipanti presentano piede cavo, retropiede varo e limitazione dell'articolazione tiobiotarsica nella dorsiflessione del piede.

Entrambe le pazienti riferiscono astenia generalizzata e precoce affaticamento. La deambulazione scorretta, inoltre, determina meccanismi di compenso che acuiscono i dolori e ne aumentano la durata.

Nonostante la familiarità, la malattia si presenta con alcune caratteristiche differenti: per J. la parte più disabilitante della malattia è il percepire costantemente dolore, faticabilità e pesantezza a livello degli arti inferiori; mentre per E., oltre alla difficoltà nella deambulazione, in alcuni periodi, si aggiungono dolori alle mani persistenti. La paziente riferisce in particolare crampi provocati soprattutto dal tenere a lungo oggetti in mano, dall'asciugarsi i capelli e dall'abbottonarsi la camicia.

In questo studio, verranno monitorate come casi singoli al fine di descrivere dettagliatamente il paziente e successivamente confrontare i risultati dei test prima e dopo 6 settimane dall'intervento.

3.3.Descrizione dell'intervento motorio

L'intervento motorio comprende 3 sessioni settimanali di allenamento di forza della durata di 60 minuti per un periodo di 12 settimane. Il protocollo di allenamento è suddiviso in tre parti ben distinte: la prima parte è riservata al rinforzo muscolare; la seconda parte si focalizza su mobilità e stretching per mantenere l'ampiezza del movimento degli arti inferiori; e l'ultima parte, non meno importante, mira al rinforzo degli arti superiori. I pazienti sottoposti al trattamento in studio sono stati adeguatamente informati e hanno firmato un modulo di consenso, nel quale sono riportate tutte le specifiche riguardanti il trattamento. Ogni soggetto ha partecipato regolarmente al programma di allenamento di forza per 6 settimane, eseguito 2 volte alla settimana, presso Fit lab Project, una palestra che ha dato la possibilità di realizzare in concreto il percorso di ricerca; una volta alla settimana il programma è invece stato svolto a casa con supervisione del chinesologo per via telematica.

Prima dell'attuazione del programma, ogni paziente è stato sottoposto a un'attenta valutazione con la somministrazione di alcune scale di valutazione. Le stesse scale sono poi state somministrate alla fine delle 6 settimane in modo da valutare l'efficacia del trattamento. Le scale di valutazione utilizzate mirano a valutare dolore, forza, equilibrio, deambulazione e qualità di vita. L'intervento motorio ha tenuto traccia degli studi presenti in letteratura; tuttavia, è stato adattato e modificato in base alle capacità iniziali delle pazienti.

L'approccio al trattamento è stato guidato principalmente da tre obiettivi:

1. **migliorare le capacità propriocettive**, in particolare la percezione della posizione del corpo nello spazio e dello stato di contrazione dei propri muscoli con esercizi controllati;
2. **migliorare la stabilità posturale**, ripristinando l'equilibrio tra l'accentuata retrazione del tendine achilleo e la debolezza dei muscoli dorsiflessori e pronatori di caviglia, lavorando in particolare su allungamento e rinforzo muscolare rispettivamente. Infatti, nello studio di Tozza S. et al. si è visto che maggiore era l'instabilità posturale e minore era la forza dei muscoli intrinseci del piede; questo

determina un'alterazione del cammino, con conseguente ripercussione sul ciclo del passo e sulla meccanica corporea.

3. **implementare l'equilibrio** tramite esercizi monopodali in piedi e in quadrupedia. Nello studio di Lencioni T. et al. si è notata una correlazione tra la componente posturale e il sistema sensitivo e muscolare. [41] Infatti, sembra che la capacità di equilibrio statica e dinamica sia compromessa in base al coinvolgimento delle fibre sensitive e della componente muscolare. Le fibre di piccolo calibro, assieme ai flessori plantari di caviglia, sembrerebbero maggiormente coinvolte nell'equilibrio statico, mentre quelle di calibro maggiore, assieme ai dorsiflessori, nell'equilibrio dinamico, ovvero durante il movimento.

3.4. Programma di allenamento di potenziamento muscolare.

Dopo aver individuato gli obiettivi dell'intervento motorio, è stato stilato il programma di allenamento, il quale è definito come segue:

- colloquio con il paziente per monitorare l'andamento dei sintomi e per valutare la sua risposta al trattamento e di conseguenza porre le basi per la seduta successiva;
- mobilizzazione di tutte le articolazioni, in particolare quella tibio-tarsica;
- allungamento del tendine d'Achille e rinforzo dei muscoli tibiale e peroneale;
- esercizi di equilibrio;
- scala Borg (sottoposta ad ogni seduta);
- esercizi effettuati sia passivamente con l'utilizzo di bande elastiche sia attivamente con coinvolgimento dei muscoli agonisti e antagonisti;
- rinforzo degli arti inferiori e superiori tramite l'uso di macchinari e pesi.

Sono state eseguite tre serie di ripetizioni per la flessione e l'estensione del gomito e del ginocchio. Il peso utilizzato per gli esercizi era basato sulla forza di base di ciascun soggetto. La quantità di lavoro è stata incrementata sistematicamente regolando le resistenze per ciascuna fase ogni 2 settimane. La resistenza è stata aumentata durante ciascuna fase come segue: flessori ed estensori del gomito 50% (fase I), 50% (fase II) e 60% (III) di massima forza isometrica volontaria (MVIS), mentre per flessori ed estensori del ginocchio, 50%

(fase I), 60% (fase II) e 65% (III) MVIS. Il numero di ripetizioni è rimasto costante, mentre il peso è stato aumentato gradualmente. Nella prima fase è stata data priorità alla giusta esecuzione del movimento, cercando di ridurre le compensazioni eventualmente presenti, al fine di garantire un miglior controllo del movimento, indispensabile per le successive fasi. Nella seconda e terza fase è stato incrementato il peso andando ad aumentare la forza resistente, senza mai arrivare però a un eccessivo affaticamento.

È stato utilizzato un periodo di riposo di un minuto tra ogni serie per tutti gli esercizi. Alle pazienti è stato richiesto di descrivere, in maniera qualitativa, lo sforzo percepito, il dolore e l'affaticamento sperimentati immediatamente dopo l'allenamento utilizzando una scala ordinale a 3 punti (cioè, 1, minimo; 2, moderato; 3, grave). [40]

Il chinesiologo ha seguito le pazienti e fornito loro istruzioni sul modo in cui eseguire gli esercizi nella sessione di allenamento in casa, la quale è stata semplificata rispetto alla versione proposta in palestra per via della mancanza di attrezzatura specifica.

La Tabella 2, di seguito, mostra un prototipo di allenamento eseguito dalle partecipanti in palestra.

SETTING: Palestra	GIORNI: Martedì-Giovedì	ESERCIZI	N Set per ripetizioni
Fase iniziale	Mobilità Collo, spalle, bacino e caviglie	- Circonduzioni; -Flessione dorsale tibio- tarsica passiva con elastico; - Stretching tendine d'Achille;	30'' per 3 serie cad alternato
Durata	15'		
Fase centrale: Arti inferiori	Rinforzo muscoli Tibiali e Peroneali;	In isometria attiva mantenere la flessione dorsale in decubito supino e da seduti	10'' on per ciascuna parte x 10 volte x 3 serie

	Grande e medio Glutei, Quadricipite e ischiocrurali	Squat libero e con ausilio palla Hip trust Leg extension Leg curl	3x12 3x10 3x12 3x12
Durata Arti superiori	20' Rinforzo flessori ed estensori del gomito e spalle	Curl manubri Push down/double kick back Alzate laterali	3x16 3x12 3x12
Durata	15'		
Terza parte:	Addome ed equilibrio	Plank Affondi alternati in posizione quadrupedica con distensione arti controlaterali	3x 30'' on e 1' 0ff 3x10 3x10
Durata	10'		

3.5. Descrizione della tipologia e delle tempistiche di valutazione per monitorare i progressi

L'intervento proposto dura 12 settimane e le valutazioni per monitorare i progressi vengono fatte: prima di iniziare il protocollo (T0), a 6 settimane (T1) e al termine delle 12 settimane (T2). Il programma è stato intrapreso per 6 settimane, per cui i dati che verranno considerati sono gli obiettivi a medio termine.

Test, scale e questionari di valutazione

- Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS)

- Romberg test
- Six-minute walking test (6 MWT)
- 30-Arm curl test (ACT)
- 30-Chair stand test (CST)
- Time up and go (TUG)
- Visual Analogic Scale (VAS)
- Scala di Borg
- Twelve Item Walking scale (Walk-12)
- Questionario di valutazione della qualità della vita (SF-36)

Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score

La Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS) è una scala utilizzata per valutare i sintomi e la loro progressione nella malattia di CMT. [42] Questa scala è composta da 9 items che valutano differenti aspetti della malattia. Gli items comprendono segni, sintomi e test neurofisiologici ricorrenti nella storia clinica delle persone affette da CMT. A ogni item viene assegnato un punteggio da 0 a 4. La somma di tutti i punteggi misura lo stato di gravità della malattia. Più il punteggio è alto, più vi sarà una compromissione funzionale del paziente. Disabilità:

- lieve: ≤ 10
- moderata: 11-20
- severa: > 21

Allegato 1

Romberg test

Il test di Romberg serve per diagnosticare disturbi legati alla perdita di equilibrio e di coordinazione motoria. La postura è il risultato dell'integrazione di differenti processi sensitivi (propriocezione, funzione vestibolare e vista) che concorrono insieme a mantenere in omeostasi il corpo nello spazio. Il Test di Romberg Posturale valuta la strategia posturale del paziente in merito ai tre processi sensitivi soprariportati. Si chiede al soggetto

di sostare in posizione eretta, con braccia rilassate lungo i fianchi, talloni uniti e punte dei piedi leggermente divaricate (30°) in un ambiente privo di fonti sonore e di eccessiva illuminazione. Si valuta inizialmente la strategia posturale a occhi aperti per 30 secondi. Successivamente il paziente eseguirà il Test di Romberg Posturale a occhi chiusi per 1 minuto. In caso di incremento delle oscillazioni, il test risulterà positivo, indicando una compromissione delle sensibilità profonde (nei disturbi dell'equilibrio causati da disfunzione cerebellare, infatti, non ci saranno differenze con la chiusura degli occhi).

Six-minutes walking test (6 MWT)

Il test del cammino di 6 minuti (6 MWT) valuta la resistenza allo sforzo fisico e la funzionalità aerobica. Il test misura la distanza che un paziente può percorrere su una superficie piana in un periodo di 6 minuti (6 MWD). Esso rileva, pertanto, la risposta integrata e globale di tutti i sistemi coinvolti durante l'esercizio: sistema polmonare, sistema cardiovascolare, circolazione sistemica, circolazione periferica, sistema neuromuscolare e metabolismo muscolare. Non è un test diagnostico e non fornisce informazioni specifiche sulla funzionalità di ogni sistema, ma solo informazioni globali. Il test si svolge prevalentemente in ambiente chiuso, lungo un corridoio lungo e stretto, con superficie rigida e piana. Una volta preparato il setting, si istruisce il paziente spiegando che l'obiettivo del test è quello di camminare il più lontano possibile per 6 minuti. Si chiede infine al paziente una valutazione della dispnea basale e della fatica generale tramite scala Borg.

30-Arm curl test (ACT)

Il test Arm Curl è un test che valuta la forza muscolare degli arti superiori. Prevede una fase concentrica in cui si compie una flessione del gomito e contemporaneamente una supinazione dell'avambraccio. Lo scopo di questo test è di eseguire il maggior numero possibile di curl delle braccia in 30 secondi. Il peso utilizzato per l'esecuzione del test è di 2 Kg / 4 Kg rispettivamente per le donne e gli uomini.

30-Chair stand test (CST)

Il 30 Second Sit to Stand Test serve per testare la forza e la resistenza degli arti inferiori.

Il test della sedia di 30 secondi viene somministrato utilizzando una sedia pieghevole senza braccioli, con un'altezza del sedile di 17 pollici (43,2 cm). La sedia è appoggiata ad un muro per impedirne il movimento. Lo scopo del test è quello di svolgere il maggior numero possibile di stand completi entro 30 secondi. Il partecipante inizia il test seduto al centro

della sedia con la schiena dritta con i piedi circa alla larghezza delle spalle e posizionati sul pavimento ad un angolo leggermente arretrato rispetto alle ginocchia. Le braccia sono incrociate ai polsi e tenute contro il petto. Il partecipante è incaricato di sedersi completamente tra ogni stand.

Time up and go (TUG)

Il test Time Up and Go (TUG) è un semplice test per misurare il livello di mobilità di una persona e richiede abilità di bilanciamento statico e dinamico. Misura il tempo che una persona impiega per alzarsi da una sedia, camminare per tre metri, girarsi, tornare alla sedia e sedersi di nuovo. È uno dei 4 test utilizzati nella The Balance Outcome Measure for Elder Rehabilitation. Occorre osservare la stabilità posturale, l'andatura, la lunghezza del passo e l'oscillazione del paziente. Alcuni cambiamenti possono indicare problemi neurologici che richiedono un'ulteriore valutazione.

Scala analogica visiva (VAS)

E' una delle scale di valutazione del dolore ed è stata utilizzata per la prima volta nel 1921 da Hayes e Patterson. Viene spesso utilizzata nella ricerca epidemiologica e clinica per misurare l'intensità o la frequenza di vari sintomi. La scala è rappresentata da una retta di 10 cm alle cui estremità si trovano due percezioni del dolore diverse: "nessun dolore" e "massimo dolore" (di cui si ha avuto esperienza diretta). Il vantaggio è la semplicità, sia in termini di spiegazione che di esecuzione da parte del paziente. Rappresenta un valido strumento per misurare la percezione del dolore in due diversi momenti e valutare quindi eventuali miglioramenti. La VAS è una misura unidimensionale dell'intensità del dolore, utilizzata per registrare la progressione del dolore dei pazienti. Allegato 2

Scala di Borg

La scala di Borg (nota anche come scala RPE, acronimo del termine inglese Rating of Perceived Exertion) rappresenta un utile strumento per la valutazione della percezione dello sforzo. Oggi questo parametro viene ampiamente utilizzato per quantificare l'intensità dell'esercizio e per monitorare il carico globale di allenamento sia per gli atleti che per soggetti aventi disturbi motori. Esistono differenti scale di Borg. Tuttavia la Category Ratio 0-10 scale (CR-10), ad oggi, risulta essere quella più diffusa. Allegato 3

Twelve Item Walking scale (Walk-12)

Il Walk-12 è un questionario, composto da 12 domande, che viene compilato dal paziente, per valutare le limitazioni del cammino dovute a neuropatie periferica nelle ultime settimane.
Allegato 4

La Short Form Health Survey 36 (SF-36)

SF-36 è un questionario compilato dal paziente che permette di cogliere l'impatto di una malattia su varie dimensioni della qualità di vita. È uno strumento generico, multidimensionale, costituito da 36 domande suddivisibili in 8 scale.

- Funzionamento fisico (10 item)
- Limitazioni dovute alla salute fisica (4 item)
- Limitazioni dovute a problemi emotivi (3 item)
- Energia e fatica (4 item)
- Benessere emotivo (5 item)
- Attività sociali (2 item)
- Dolore (2 item)
- Percezione salute generale (5 item)

Allegato 5

3.6 Analisi dell'efficacia del trattamento

Sono state analizzate le differenze nei risultati di alcuni test (6 MWT, 30-Arm curl test, 30-Chair stand test, Time up and go) e questionari (Walk-12, SF-36) eseguiti all'inizio (T0, prima dell'avvio del protocollo) e dopo 6 settimane di allenamento (T1). Le differenze tra i punteggi finali e iniziali sono state espresse in percentuale e si è deciso di quantificare gli eventuali miglioramenti come segue:

- 0 punti – differenza tra valutazione finale e iniziale inferiore al 5%;
- 1 punto – differenza del 5-10%;
- 2 punti – differenza del 10-15%;
- 3 punti – differenza del 15-20%;
- 4 punti – differenza superiore al 20%.

RISULTATI

La tabella sottostante mostra i risultati ottenuti nei vari test dalle partecipanti al momento della valutazione iniziale (T0) e dopo 6 mesi di allenamento (T1).

TEST	PARTECIPANTI	T ₀	T ₁	Miglioramento (%)	Miglioramento (0-4)
Romberg	E.	Positivo	Positivo		0
	J.	Negativo	Negativo		0
6 MWT	E.	538	546	1,5%	0
	J.	517	562	8,7%	1
30-Arm curl test	E.	21	27	28,6%	4
	J.	21	29	38,1%	4
30-Chair stand test	E.	21	25	19,0%	3
	J.	20	30	50,0%	4
Time up and go	E.	5.36''	5.38''	- 0,4%	0
	J.	5.85''	5.40''	7,7%	1
Walk-12	E.	22	22	0%	0
	J.	25	23	8,0%	1
SF-36	E.	54,86	55,70	-1,5 %	0
	J.	71.52	75	-4.9 %	0

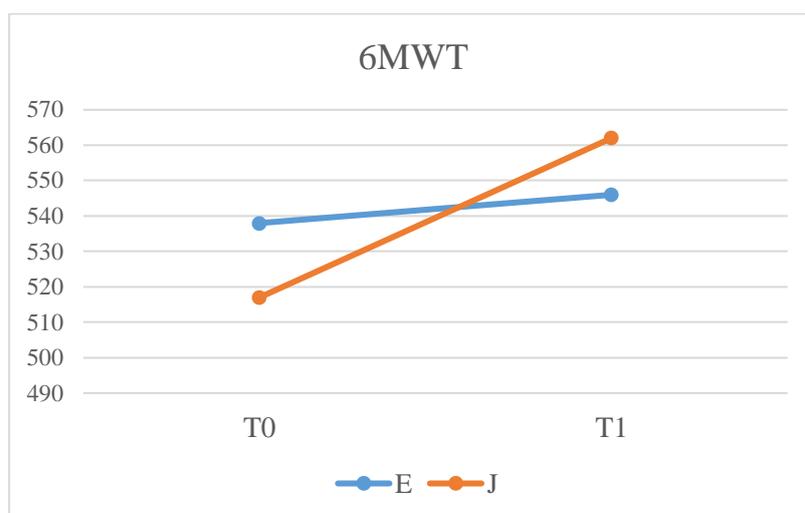


Grafico 1. Metri percorsi al 6MWT al tempo 0 e dopo 6 settimane di allenamento. Si nota un lieve miglioramento (aumento dei metri percorsi in 6 minuti), minimo per E., più rilevante per J. (1 punto).

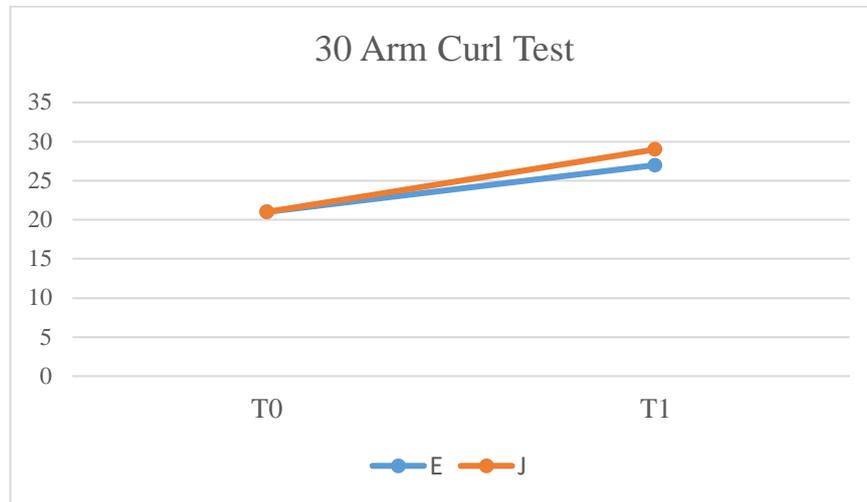


Grafico 2. 30 Arm Curl Test al tempo 0 e dopo 6 settimane di allenamento. In entrambe le pazienti c'è stato un miglioramento della forza (4 punti per entrambe).

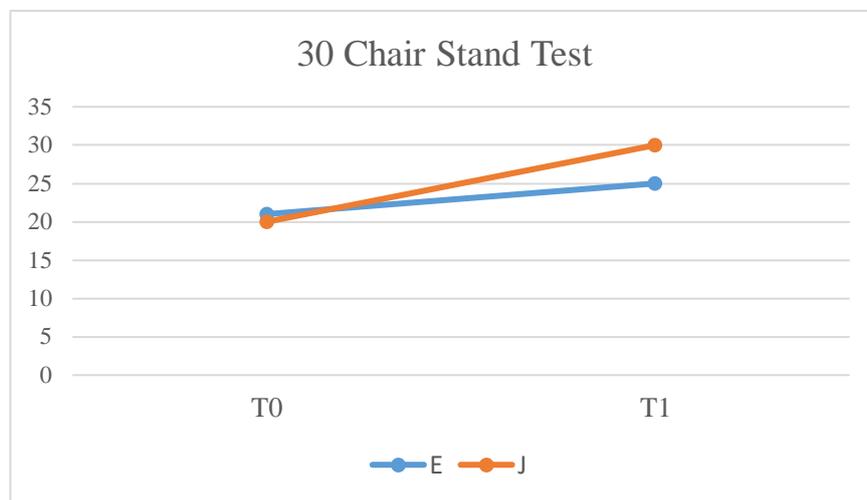


Grafico 3. 30 Chair Stand Test al tempo 0 e dopo 6 settimane di allenamento. Entrambe le pazienti hanno ottenuto un importante miglioramento (3 punti per E., 4 punti per J.).

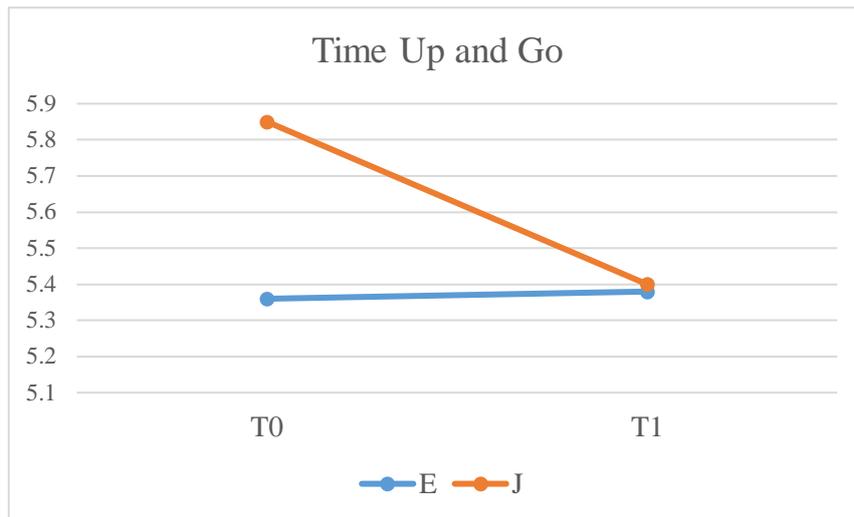


Grafico 4. Secondi del Time Up and Go al tempo 0 e dopo 6 settimane di allenamento. I secondi impiegati da E. sono rimasti sostanzialmente invariati, mentre J. ha avuto un miglioramento nel test (1 punto).

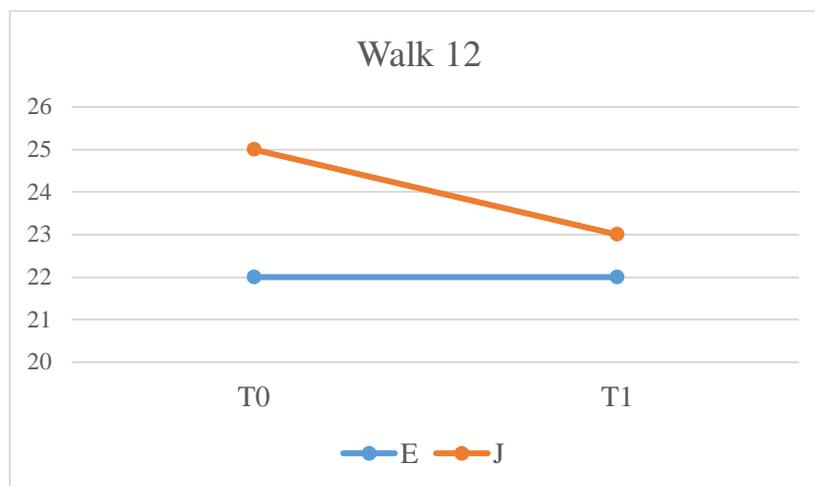


Grafico 5. Punteggio del questionario Walk 12 al tempo 0 e dopo 6 settimane di allenamento. Mentre non ci sono state variazioni per la paziente E., J. ha avuto un lieve miglioramento (1 punto).

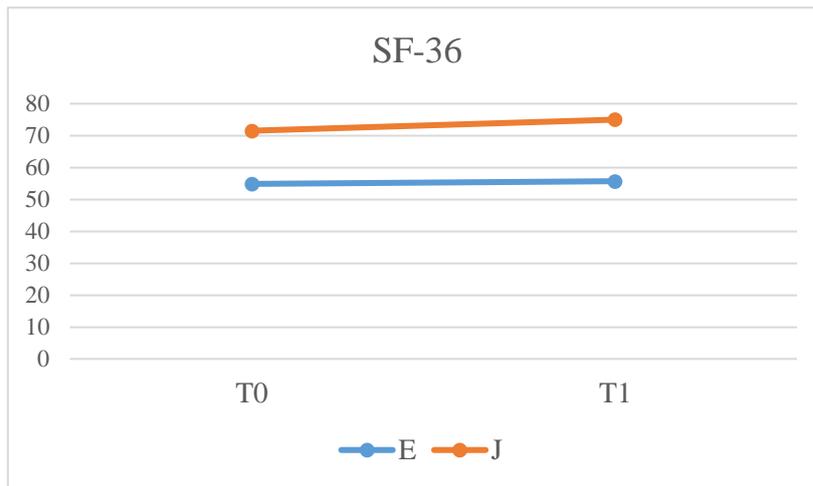


Grafico 6. Punteggio del questionario SF-36 al tempo 0 e dopo 6 settimane di allenamento. Si osserva un lievissimo aumento del punteggio, indicativo di un minimo peggioramento nella percezione delle pazienti della propria qualità di vita.

Le pazienti hanno tollerato bene l'allenamento di potenziamento muscolare e non sono stati segnalati eventi avversi gravi durante l'intervento motorio.

L'impegno nell'allenamento fisico è stato definito come il numero effettivo di sessioni di allenamento completate diviso per il numero possibile di sessioni di allenamento[43]. Le ragazze si sono impegnate nel perseguire con determinazione il programma. L'affaticamento è stato monitorato durante le sessioni di allenamento tramite la scala VAS, mentre la percezione dello sforzo è stata valutata con la scala di Borg, per cercare di evitare un eccessivo affaticamento.

Entrambe le pazienti hanno un CMTNS di 11/36, rimasto stabile nello studio.

La paziente E., a differenza di J., al momento dell'arruolamento nello studio, presentava un test di Romberg positivo, cosa che si è mantenuta anche dopo la prima fase del programma di allenamento, ma con riduzione dell'entità delle oscillazioni sul piano frontale.

I test di valutazione di forza e resistenza agli arti superiori e inferiori sono notevolmente migliorati in entrambe le pazienti, ma in particolare in J.

Nel Timed Up and Go (TUG), che misura il livello di mobilità di una persona e richiede abilità di bilanciamento statico e dinamico, si è arrivati ad un miglioramento nella durata di esecuzione del test nella paziente J., mentre per E. il test è rimasto pressoché invariato, così come il 6 MWT.

Secondo il questionario Walk-12, non ci sono stati dei grandi cambiamenti sul cammino se non per J., che ha migliorato di un punto l'equilibrio in ortostatismo e ha riferito una minore difficoltà nel mantenimento prolungato della stazione eretta durante lo svolgimento di attività.

Nella Tabella 3 sono descritte le caratteristiche biometriche delle pazienti, che non hanno subito significative variazioni. Si segnala che entrambe le pazienti hanno iniziato il programma di allenamento con un BMI alla norma.

Pazienti	ALTEZZA (H)	PESO (0)	PESO (1)	BMI (0)	BMI (1)
E.	1.60	56,6	55.5	22.10	21.67
J.	1.53	51.8	51.8	22.13	22.13

Tab. 3. BMI = indice di massa corporea

Per quanto riguarda la deambulazione, entrambe le pazienti presentavano un'andatura tallonante con appoggio del piede prevalentemente sul margine laterale (supinazione: fenomeno più marcato nella paziente J.). Dopo le prime 6 settimane di allenamento, J. ha ottenuto un miglior controllo dell'appoggio dei piedi durante la deambulazione con notevole riduzione del tallonamento. J., a differenza di E., trovava meno difficile la deambulazione a piedi scalzi.

Di seguito, vengono condivise alcune foto al momento dell'arruolamento nello studio e dopo le 6 settimane di allenamento. A causa della limitata mobilità delle articolazioni tibio-tarsiche, per eseguire un piegamento sugli arti inferiori entrambe le pazienti erano costrette a compensare sollevando il calcagno. Tramite esercizi specifici, atti a ridurre la disarmonia tra muscoli anteriori e posteriori della parte distale dell'arto inferiore, si sono ottenuti risultati visibili.



Per quanto riguarda i sintomi delle pazienti, E. riferisce che i crampi a livello dei quadricipiti sono aumentati in frequenza e intensità nelle giornate successive all'allenamento, in particolare durante la prima settimana; J., invece, ha notato inizialmente la comparsa di lievi edemi declivi a livello di entrambi i piedi, ma in particolare a destra. Nelle settimane successive, la frequenza dei crampi di E. si è ridotta e gli edemi declivi di J. non si sono ripresentati. Nella quinta settimana entrambe le pazienti hanno sostenuto di avere dolori muscolari dopo l'allenamento agli arti superiori in seguito ad un incremento del carico di lavoro.

Durante gli esercizi di rinforzo entrambe le pazienti riuscivano a percepire l'allungamento dei muscoli posteriori della gamba, ma non la contrazione dei muscoli anteriori. Lavorando ad ogni seduta sull'attivazione dei flessori dorsali del piede, entrambe le pazienti sono riuscite a percepirne la contrazione.

DISCUSSIONE

La CMT è la più frequente malattia neuromuscolare ereditaria e colpisce i pazienti sin dalla giovane età, quando analogamente ai loro coetanei vorrebbero praticare delle attività sportive che vengono spesso precluse per il timore di riportarne un eccessivo affaticamento e anche per l'opinione dei medici che sono spesso restii a consigliare le attività motorie ai pazienti neuromuscolari.

Tradizionalmente, l'esercizio in pazienti con CMT, sia per quanto riguarda l'allenamento della forza che per quanto riguarda il condizionamento aerobico, è stato messo in discussione per potenziali, teorici, esiti avversi. L'esercizio altamente ripetitivo e ad alta resistenza potrebbe causare una prolungata perdita di forza muscolare nel muscolo indebolito o denervato. In particolare, gli esercizi eccentrici ad alta resistenza possono essere dannosi, perché le contrazioni danneggiano le fibre muscolari, soprattutto se l'esercizio viene eseguito più di 4 giorni alla settimana. Nei muscoli denervati o miopatici c'è un'alterazione del normale equilibrio tra lesione e riparazione, quindi la lesione delle fibre muscolari indotta dalla contrazione, che è benefica negli individui normali, potrebbe essere dannosa nelle malattie neuromuscolari.[44]

Negli ultimi anni l'approccio alle attività motorie è stato rivisto e vi è una letteratura crescente a sostegno di programmi motori adattati per i pazienti neurologici e neuromuscolari in particolare.

Questo studio ha mostrato che un programma di potenziamento muscolare di 6 settimane in palestra e a domicilio ha migliorato la forza in due giovani donne affette da CMT. Le pazienti hanno seguito il programma in modo regolare e non si sono verificate complicanze significative.

Tenendo conto degli studi presenti in letteratura, il programma è stato svolto con l'utilizzo di carichi che permettessero di realizzare gli obiettivi preposti senza il rischio di danni a lungo termine. Il programma ha tenuto traccia dei feedback riportati dalle pazienti durante e dopo l'allenamento e nei giorni di riposo. Una sfida importante nello sviluppo di una terapia fisica è progettare un regime che possa essere seguito senza difficoltà, in modo da ottimizzare la compliance.

La ridotta mobilità dell'articolazione tibio-tarsica, su cui si focalizza l'allenamento, non è causata soltanto da un disequilibrio dei muscoli agonisti e antagonisti coinvolti nella

flessione dorsale e plantare del piede, ma anche da anomalie osteoscheletriche. Infatti, nelle nostre pazienti sono state riscontrate diverse anomalie osteoscheletriche, come piede cavo, retropiede varo, limitazione dell'articolari  tiobiotarsica (angolo testa perone-malleolo peroneale-testa V metatarso) in dorsiflessione (articolari  pari a 110° bilateralmente) e lievi callosit  in corrispondenza della testa del I e V metatarso.

Dopo 6 settimane i principali cambiamenti osservati sono stati: un aumento del livello di mobilit , ottenuto mediante esercizi in isometria e dinamici, raggiunto soprattutto attraverso l'acquisizione di una maggiore consapevolezza corporea durante l'esecuzione del movimento. In particolare, uno degli obiettivi era quello di riuscire a far eseguire alle pazienti uno squat senza che compensassero con il sollevamento dei talloni. E' stata una bella sfida essere riusciti ad arrivare a tale miglioramento, visibile dalle foto condivise.

I test 30-Arm curl test e il 30-Chair stand sono stati utilizzati per analizzare la forza agli arti superiori e inferiori, permettendo di verificare l'andamento positivo di una parte del programma. Nonostante il test Romberg sia rimasto positivo per E. dopo 6 settimane, la sua oscillazione sul piano frontale   diminuita rispetto al primo test svolto. Si consiglia di continuare a proporre vari esercizi di equilibrio.

Per quanto riguarda l'iniziale intensificazione dei crampi a livello del quadricipite di una paziente e l'iniziale comparsa di edemi declivi nell'altra paziente, successivamente andati incontro a risoluzione,   possibile che siano stati causati dall'impatto con un'attivit  motoria mai praticata dalle pazienti, osservazione sostenuta dalla risoluzione con l'allenamento.

Il peggioramento seppure lieve nella qualit  della vita potrebbe essere legato all'aumento dei dolori nella fase iniziale e, per quanto riguarda la paziente E., affetta anche da disturbo dell'umore, il calo del tono timico potrebbe aver influito sui risultati dei test.

E' verosimile che il tono dell'umore possa essere un interessante parametro da prendere in considerazione e da monitorare nel corso degli interventi riabilitativi e motori.

Questo studio ha consentito di ottenere dati nuovi che supportano ulteriormente il ruolo dell'allenamento nel migliorare le prestazioni motorie di pazienti affetti da CMT. Sono peraltro necessari studi estesi ad un maggior numero di pazienti per confermare questa ipotesi.

Ad oggi, non ci sono linee guida uniformi sull'esercizio per le persone con CMT o altri disturbi neuromuscolari. L'American College of Sports Medicine (ACSM) ha formulato

requisiti minimi di prescrizione di esercizi per adulti sani [44] a questi potrebbero non essere ottimali o sicuri per le persone con CMT . Sono sicuramente necessari degli studi più approfonditi per capire quale attività motoria sia più indicata e per adattarne le caratteristiche alla disabilità del singolo paziente.

CONCLUSIONI

Il programma di potenziamento muscolare applicato in questo studio ha permesso alle pazienti di ottenere miglioramenti in mobilità e forza. I risultati descritti riguardano l'intervento motorio delle prime 6 settimane. Le partecipanti attualmente continuano a svolgere il programma come accordato e al termine delle successive 6 settimane verranno somministrati i test per monitorare gli obiettivi precedentemente scelti.

Sarebbe interessante effettuare ulteriori studi con utilizzo di scale e test standardizzati su campioni di maggiori dimensioni al fine di valutare meglio la significatività dei risultati dell'attività motoria adattata nei pazienti con CMT. E' inoltre fondamentale segnalare eventuali eventi avversi, in modo da valutare adeguatamente non solo i benefici, ma anche gli eventuali rischi correlati all'esercizio in pazienti con CMT, ottimizzando così la scelta del tipo di programma riabilitativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Braathen, G.J., et al., Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol*, 2011. 18(1): p. 39-48.
2. Muscle biopsy a modern approach. Dubowitz V Brooke M WB Saunders, London1973: 122-147.
3. Hereditary motor and sensory neuropathies. in: Dyck P Thomas P *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia1993: 1094-1136.
4. Muscle biopsy abnormalities differ between Charcot-Marie-Tooth type 1 and 2. Borg K Ericson-Gripenstedt U *Exerc Sport Sci Rev*. 2002; 30: 4-7.
5. Skre, H., Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*, 1974. 6(2): p. 98-118.
6. CHARCOT MARIE TOOTH Herskovitz S, Scelsa S, Schaumburg H (2010) *Peripheral neuropathies in clinical practice*. Oxford University Press, Oxford.
7. Charcot JM. Sur une forme particuliere d'atrophie musculaire progressive souvent familial, debutante par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev. Med Fr* 1886;6:97– 138.
8. Tooth HH. The peroneal type of peroneal muscular atrophy. Dissertation, University of Cambridge,1886.
9. Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Gabern J, Kamholz J, Shy ME: "Neurological dysfunction and axonal regeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A". *Brain* 2000;123(7): 1516-1527.
10. Werheid, F., et al., Underestimated associated features in CMT neuropathies: clinical indicators for the causative gene? *Brain Behav*, 2016. 6(4): p. e00451.
11. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy Jonathan Morena,¹ Anirudh Gupta,¹ and J. Chad Hoyle^{2,*} Author information.
12. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM: Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):562.
13. Reilly, M.M., S.M. Murphy, and M. Laura, Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*, 2011. 16(1): p. 1-14.

14. Azzedine, H., et al., Molecular genetics of charcot-marie-tooth disease: from genes to genomes. *Mol Syndromol*, 2012. 3(5): p. 204-14.
15. Saporta, A.S., et al., Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*, 2011. 69(1): p. 22-33.
16. Craig L, Chance B, Chance PF. Molecular pathogenesis of hereditary motor, sensory and autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 621-627.
17. Lupski JR et al., Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy: duplication, gene dosage, and genetic heterogeneity. *Pediatr Res*. 1999;45(2):159.
18. Klein CJ, Duan X, Shy ME: Inherited neuropathies: clinical overview and update. *Muscle Nerve*. 2013 Oct;48(4): 604-22.
19. Gutmann, L. and M. Shy, Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Opin Neurol*, 2015. 28(5): p. 462-7.
20. Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin SW, Low PA, Poduslo JF editors. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993 p. 1094-1136.
21. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103(2): 259-80.
22. Shy ME b and Agnes Patzko: "Charcot-Marie-Tooth disease". *Curr Opinion Neurol* 2004: 475-483.
23. 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.
24. Roa, B.B., C.A. Garcia, and J.R. Lupski, Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: molecular mechanisms of gene dosage and point mutation underlying a common inherited peripheral neuropathy. *Int J Neurol*, 1991. 25-26: p. 97-107.
25. Fridman, V., et al., CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(8): p. 873-8.
26. Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, Høyer H, Russell MB. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol*. 2011 Jan;18(1):39-48.

27. Shy ME a: “Charcot-Marie-Tooth disease: an update”. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(5): 579-585.
28. Diagnosis, natural history, and management of Charcot–Marie–Tooth disease Author links open overlay panelDavidePareysonMD^aChiaraMarchesiMD^a .
29. Charcot–Marie–Tooth disease Kinga Szigeti & James R Lupskim *European Journal of Human Genetics* volume 17, pages703–710 Published: 11 March 2009.
30. Malattia di Charcot-Marie-Tooth in età pediatrica Childhood onset Charcot-Marie-Tooth disease 02/2019;39.
31. Murphy, S.M., et al., Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(7): p. 706-10.
32. Pareyson D, Marchesi C: “Diagnosis, natural history and management of Charcot-Marie-Tooth disease”. *Lancet Neurol* 2009; 8:654-67.
33. Benefits of interval-training on fatigue and functional capacities in Charcot-Marie-Tooth disease Lhassan El Mhandi¹, Guillaume Y Millet, Paul Calmels, Antoine Richard, Roger Oullion, Vincent Gautheron, Léonard Féasson PMID: 18335470 DOI: 10.1002/mus.20959.
34. Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: recommendations for exercise prescription. Chetlin RD, Gutmann L, Tarnopolsky M, Ullrich IH, Yeater RA. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Aug;85(8):1217-23. doi: 10.1016/j.apmr.2003.12.025.PMID: 15295743 Clinical Trial.
35. Young P, De Jonghe P, Stögbauer F, Butterfass-Bahloul T. Treatment for Charcot-Marie- Tooth disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2008.
36. Maggi, G. , Monti Bragadin, M. , Padua, L. , Fiorina, E. , Bellone, E. , Grandis, M. , Schenone, A. (2011). Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: A pilot study. *American Journal of Physical Medicine Rehabilitation/Association of Academic Physiatrists*, 90(8), 628–637.
37. An anterior ankle-foot orthosis improves walking economy in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients Federica Menotti¹, Luca Laudani¹, Antonello Damiani², Teresa Mignogna³, Andrea Macaluso⁴ Affiliations expand PMID: **24100074** DOI: 10.1177/0309364613506250.

38. A pilot study of proximal strength training in Charcot-Marie-Tooth disease.
Ramdharry GM, Pollard A, Anderson C, Laurá M, Murphy SM, Dudziec M, Dewar EL, Hutton E, Grant R, Reilly MM.
39. Systematic review of exercise for Charcot-Marie-Tooth disease Amy D. Sman, Daniel Hackett, Maria Fiatarone Singh, Ché Fornusek, Manoj P. Menezes, Joshua Burns First published: 22 May 2015 <https://doi.org/10.1111/jns.12116> Citations: 37.
40. Resistance training effectiveness in patients with charcot-marie-tooth disease: Recommendations for exercise prescription¹ Presented in part at the Symposium of the North American CMT Consortium, March 8, 2003, London, ON, Canada.
41. Strategies for maintaining dynamic balance in persons with neurological disorders during overground walking. Lencioni T, Anastasi D, Carpinella I, Castagna A, Crippa A, Gervasoni E, Marzegan A, Rabuffetti M, Pelosin E, Cattaneo D, Ferrarin M. *Proc Inst Mech Eng H*. 2021 Sep;235(9):1079-1087. doi: 10.1177/09544119211023624. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34112028.
42. Murphy, S.M., et al., Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*, 2011. 16(3): p. 191-8.
43. Exercise in neuromuscular disease Yaacov Anziska MD, MS, Alex Sternberg ScD, MPH
First published: 30 January 2013.
44. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP; American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul;43(7):1334-59. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213febf.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare:

La mia relatrice, la professoressa Marina Grandis e la Dott.ssa Sara Massucco, per la disponibilità, l'attenzione e la gentilezza dimostrate durante la stesura del lavoro.

Alle 2 ragazze, J ed E, che hanno accettato di svolgere l'intervento motorio proposto da me. Sono state disponibili, affidabili e con il loro grande impegno hanno reso possibile la realizzazione della mia tesi.

La mia mamma, perché è l'unica persona che riesce nei momenti più difficili a darmi la forza di non arrendermi. Lei è la mia più grande sostenitrice. Lei è il mio punto di riferimento. E' una persona così tanto importante nella mia vita che non riesco a spiegare a parole ciò che provo per lei. Ti amo mamma! Questa tesi la dedico a te!

A mio papà, a mio fratello e a mia didina per essere stati il mio pilastro non solo durante questo traguardo ma in qualsiasi scelta abbia fatto. Siete il mio tutto!

Ai miei coinquilini Valentina, Bianca e Luca che mi hanno supportata in questo percorso di laurea e non solo.. Abbiamo avuto modo di condividere interessi, avventure e risate. Siete tutto ciò di cui avevo bisogno per una sana convivenza. Questo non è un addio ma è semplicemente scrivere nero su bianco uno dei tasselli che ha permesso di concludere questo traguardo.

CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE NEUROPATHY SCORE

Parameter	Score				
	0	1	2	3	4
Sensory symptoms	None	Limited to toes	Extends up to and may include ankles	Extends up to and may include knees	Extends above Knees
Motor symptoms Legs	None	Trips, catches toes, slaps feet	AFO on at least 1 leg or ankle support	Cane, walker, ankle surgery	Wheelchair most of the time
Motor symptoms Arms	None	Difficulty with buttons/zips	Unable to do buttons or zips but can write	Can not write or use keyboard	Proximal arms
Pin sensibility	Normal	Reduced in fingers/toes	Reduced up to and may include wrist/ankle	Reduced up to and may include elbow/knee	Reduced above elbow/knee
Vibration	Normal	Reduced at fingers/toes	Reduced at wrist/ankle	Reduced at elbow/knee	Reduced above elbow/knee
Strength Legs	Normal	4+, 4, or 4- on foot dorsiflexion	≤ 3 on foot dorsiflexion	≤3 on dorsiflexion and plantar flexion	Proximal weakness
Strength Arms	Normal	4+, 4, or 4- on intrinsics or finger extensors	≤ 3 on intrinsics or finger extensors	< 5 on wrist extensors	Weak above elbow
Ulnar CMAP (Median)	> 6 mV (> 4 mV)	4.0-5.9 mV (2.8-3.9)	2.0-3.9 mV (1.2-2.7)	0.1-1.9 mV (0.1-1.1)	Absent (Absent)
Ulnar SNAP (Median)	> 9 μV (> 22 μV)	6.0-8.9 μV (14.0-21.9)	3.0-5.9 μV (7.0-13.9)	0.1-2.9 μV (0.1-6.9)	Absent (Absent)

AFO = ankle-foot orthosis

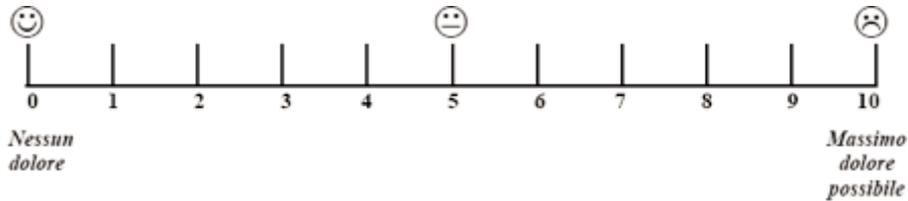
CMAP = compound muscle action potential

SNAP = sensory nerve action potential

Allegato 2

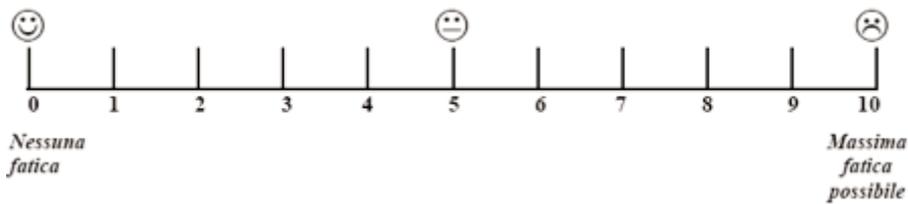
Scala VAS

Quanto dolore ha provato nelle ultime due settimane agli arti (piedi, gambe, mani e braccia)?
Indichi con un segno sulla linea graduata quanto dolore ha provato.



Quanta fatica ha provato nelle ultime due settimane?

Indichi con un segno sulla linea graduata quanta fatica ha provato



Allegato 3.

Scala di Borg

Scala RPE Di Borg (CR10)	
10	Massimale
9	Estremamente difficile
8	
7	Molto difficile
6	
5	Difficile
4	Sembra difficile
3	Moderato
2	Facile
1	Molto facile
0	Nessuno sforzo

QUESTIONARIO SCALA DEL CAMMINO (WALK-12)

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

Allegato 5

Questionario di valutazione della qualità della vita (SF-36)

Ware J, Sherbourne CD. *The MOS 36-item short form health survey (SF-36). 1. Conceptual frame-work and item selection. Med Care 1992;30:47*

ISTRUZIONI:

Questo questionario intende valutare cosa Lei pensa della Sua salute. Le informazioni raccolte permetteranno di essere sempre aggiornati su come si sente e su come riesce a svolgere le Sue attività consuete.

1. In generale, direbbe che la Sua salute è:

Eccellente

Molto buona

Buona

Passabile

Scadente

2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora, la Sua salute in generale?

Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa

Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa

Più o meno uguale rispetto ad un anno fa

Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa

Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa

3. *Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. La Sua salute la limita attualmente nello svolgimento di queste attività?*

(Indichi un numero per ogni domanda)

	Si, mi limita parecchio	Si, mi limita parzialmente	No, non mi limita per nulla
--	-------------------------	----------------------------	-----------------------------

a. Attività fisicamente impegnative , come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	▪	▪	▪
b. Attività di moderato impegno fisico , come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bici	▪	▪	▪
c. Sollevare o portare le borse della spesa	▪	▪	▪
d. Salire qualche piano di scale	▪	▪	▪
e. Salire un piano di scale	▪	▪	▪
f. Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi	▪	▪	▪
g. Camminare per un chilometro	▪	▪	▪
h. Camminare per qualche centinaia di metri	▪	▪	▪
i. Camminare per circa cento metri	▪	▪	▪
l. Fare il bagno o vestirsi da soli	▪	▪	▪

4. Nelle ultime quattro settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa della Sua salute fisica? Risponda SI o NO a ciascuna domanda

	SI	NO
a. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	▪	▪
b. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	▪	▪
c. Ha dovuto limitare alcuni tipi di lavoro o di altre attività	▪	▪
d. Ha avuto difficoltà nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto più fatica)	▪	▪

5. Nelle ultime quattro settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa del Suo stato emotivo (quale il sentirsi depresso o ansioso)? Risponda SI o NO a ciascuna domanda

	SI	NO
a. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	·	·
b. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	·	·
c. Ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro o in altre attività	·	·

6. Nelle ultime quattro settimane, in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali, con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte?

Per nulla

Leggermente

Un po'

Molto

Moltissimo

7. *Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime quattro settimane?*

Nessuno

Molto lieve

Lieve

Moderato

Forte

Molto forte

8. Nelle ultime quattro settimane, in che misura il dolore l'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente (sia in casa sia fuori casa)?

Per nulla

Leggermente

Un po'

Molto

Moltissimo

9. Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito nelle ultime quattro settimane. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso. Per quanto tempo nelle ultime quattro settimane si è sentito...

(Indichi un numero per ogni domanda)

	Sempre	Quasi sempre	Molto tempo	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
a. Vivace e brillante	▪	▪	▪	▪	▪	▪
b. Molto agitato	▪	▪	▪	▪	▪	▪
c. Così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarLa su	▪	▪	▪	▪	▪	▪
d. Calmo e sereno	▪	▪	▪	▪	▪	▪
e. Pieno di energia	▪	▪	▪	▪	▪	▪
f. Scoraggiato e triste	▪	▪	▪	▪	▪	▪
g. Sfinito	▪	▪	▪	▪	▪	▪
h. Felice	▪	▪	▪	▪	▪	▪
i. Stanco	▪	▪	▪	▪	▪	▪

10. *Nelle ultime quattro settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?*

Sempre

Quasi sempre

Una parte del tempo

Quasi mai

Mai

11. *Scelga la risposta che meglio descrive quanto siano **VERE** o **FALSE** le seguenti affermazioni.*

(Indichi un numero per ogni affermazione)

	Del tutto vero	In gran parte vero	Non so	In gran parte falso	Del tutto falso
a. Mi sembra di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	▪	▪	▪	▪	▪
b. La mia salute è come quella degli altri	▪	▪	▪	▪	▪
c. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	▪	▪	▪	▪	▪
d. Godo di ottima salute	▪	▪	▪	▪	▪

