

---

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA  
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

---



**Tesi di Laurea Specialistica in  
Medicina Fisica e Riabilitativa**

Dipartimento di Neuroscienze,  
Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica  
e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)

Validazione della versione italiana della scala "The  
Charcot-Marie-Tooth Functional Outcome Measure (CMT-  
FOM).

*Relatore:* Prof.ssa Laura Mori

*Correlatore:* Dott. Riccardo Zuccarino

*Candidato:* Cristina Schenone

Anno accademico 2022-2023

---

*Al Nonno Alfredo*

## INDICE

1. INTRODUZIONE .....	4
1.1 NEUROPATIE EREDITARIE SENSITIVO MOTORIE .....	4
1.2 CLASSIFICAZIONE .....	8
1.3 CMT1 .....	10
1.4 CMTX-LINKED .....	12
1.5 CMT2 .....	13
1.6 CMT4 .....	14
1.7 CMT4C O ARCMT2 .....	15
1.8 MISURE DI OUTCOME.....	15
1.9 CMTNS E COMTNS2.....	18
1.10 CMTFOM .....	21
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO .....	28
3. MATERIALI E METODI.....	29
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO .....	29
4. RISULTATI.....	35
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI .....	38
6. BIBLIOGRAFIA.....	39
7. ALLEGATI .....	42
7.1 ALLEGATO I – CMT NEUROPATHY SCORE, VERSION 2 (CMTNS2) .....	42
7.2 ALLEGATO II – CHARCOT-MARIE-TOOTH PEDIATRIC SCALE .....	43
7.3 ALLEGATO III – CMT FUNCTIONAL OUTCOME MEASURE .....	44
7.4 ALLEGATO IV – VERSIONE PROVVISORIA DELLA CMT-FOM IN ITALIANO .....	45
7.5 ALLEGATO V– INDICE DEGLI ACRONIMI .....	46

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 NEUROPATIE EREDITARIE SENSITIVO-MOTORIE

La Neuropatia di Charcot-Marie-Tooth (CMT), inizialmente descritta come *Hereditary Motor and Sensory Neuropathy* (HMSN), rappresenta la patologia neuroperiferica ereditodegenerativa e può essere trasmessa per via autosomica dominante, recessiva o X-linked. La prevalenza della CMT è stimata fino a 40 individui ogni 100.000, pari a 200.000 casi nell'Unione Europea e 3,5 M al mondo<sup>4,6</sup>. La CMT può risultare in un'importante invalidità che si può manifestare anche nelle prime decadi di vita e può portare ad una progressiva perdita delle autonomie, con anche incapacità lavorativa essendo che spesso colpisce soggetti in giovane età<sup>4</sup>.

I diversi sottotipi di CMT vengono classificati in base alle velocità di conduzione del nervo (NCVs), ereditarietà (autosomiche dominanti, autosomiche recessive, o X-linked), quadro neuropatologico (demielinizzante o assonale), età d'esordio e specifico gene mutato. Essa si caratterizza come un insieme di forme differenti per la grande variabilità fenotipica, a seguito della elevata varietà geni coinvolti e di mutazioni nei singoli geni-malattia o, talora, in geni apparentemente non strettamente correlati al fenotipo specifico. Inoltre, i progressi continui della ricerca in ambito neurologico e genetico fa sì che vengano identificati sempre nuovi geni le cui mutazioni conducono a fenotipi CMT molto particolari [vedi la recente scoperta di mutazioni nel gene RFLC1 nella "Cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome (CANVAS)]. Sebbene non esista una correlazione specifica fra sede di espressione del gene e fenotipo clinico, neurofisiologico e neuropatologico, in linea di massima prodotti della sintesi proteica dei geni che comportano CMT demielinizzanti, miste o assonali, sono espressi rispettivamente nella mielina, nelle giunzioni intercellulari (*gap junctions*) e/o nelle strutture assonali dei nervi periferici. A tutt'oggi sono stati identificati più di 100 geni causali che portano allo sviluppo di una o più forme di CMT; nella stragrande maggioranza dei casi si riconoscono tuttavia mutazioni di soli quattro geni: PMP22, MPZ, GJB1 e MFN2<sup>4</sup>. Tali mutazioni rappresentano la patogenesi della CMT, alla quale consegue un difetto nella mielinizzazione e/o nella funzione assonale del sistema nervoso periferico<sup>5</sup>. Il processo degenerativo assonale secondario, nella maggior parte dei casi, coinvolge principalmente le fibre più grandi

e più lunghe dei nervi periferici: questo spiega il tipico fenotipo della CMT, avente predominanza distale di deperimento muscolare degli arti, debolezza e perdita sensoriale, così come la progressione distopica nel tempo. Quando, in casi più rari, sono presenti mutazioni che coinvolgono solo i nervi motori, per identificare la malattia si usa il termine “neuropatia motoria ereditaria distale” (dHMN)<sup>4</sup>.

Caratteristico è l'esordio della patologia nell'infanzia, o nella 2<sup>^</sup>-3<sup>^</sup> decade di vita, con deficit stenico, ipotrofia muscolare simmetrica con peculiare localizzazione a livello distale degli arti inferiori e decorso progressivo, ipoestesia superficiale e profonda, ipo-areflessia osteotendinea. Negli stadi più avanzati si sviluppano caratteristiche deformità del piede: cavo, equino-varo, con dita a martello; il deficit stenico condiziona e compromette l'andatura che diviene “steppante”. Il decorso è lentamente progressivo con fasi di stato che durano anni e la prognosi “quod vitam” può essere per tanto considerata favorevole; l'esordio in giovane età rende però la CMT una patologia anche gravemente invalidante. Essa comporta anche un importante deterioramento della qualità di vita del paziente, compromettendone le capacità motorie e quindi le funzioni lavorative e sociali, spesso con ripercussioni negative sulla sfera psichica del soggetto.

Non è disponibile al momento alcun trattamento farmacologico, ma sono ancora in fase di studio diversi approcci di tipo genetico molecolare volti a correggere alla origine il difetto genetico. L'unico trattamento efficace per contenere la progressione della malattia e prevenire i danni morfofunzionali responsabili di un'evoluzione più invalidante della CMT, sembra essere esclusivamente quello riabilitativo. In questa direzione è quindi rivolta l'attenzione della ricerca, che si propone inoltre di individuare i parametri su cui impostare nuove e valide scale di valutazione, fondamentali per la programmazione di protocolli riabilitativi adatti ad ogni singolo paziente. Altri sintomi e segni frequenti si manifestano con tremori della mano, crampi muscolari (in particolare del piede e della gamba), piedi freddi, callosità del piede e l'acrocianosi. La deambulazione può essere influenzata significativamente (il paziente spesso necessita di ausili o tutori), ma la perdita completa della capacità di camminare è rara<sup>4</sup>.

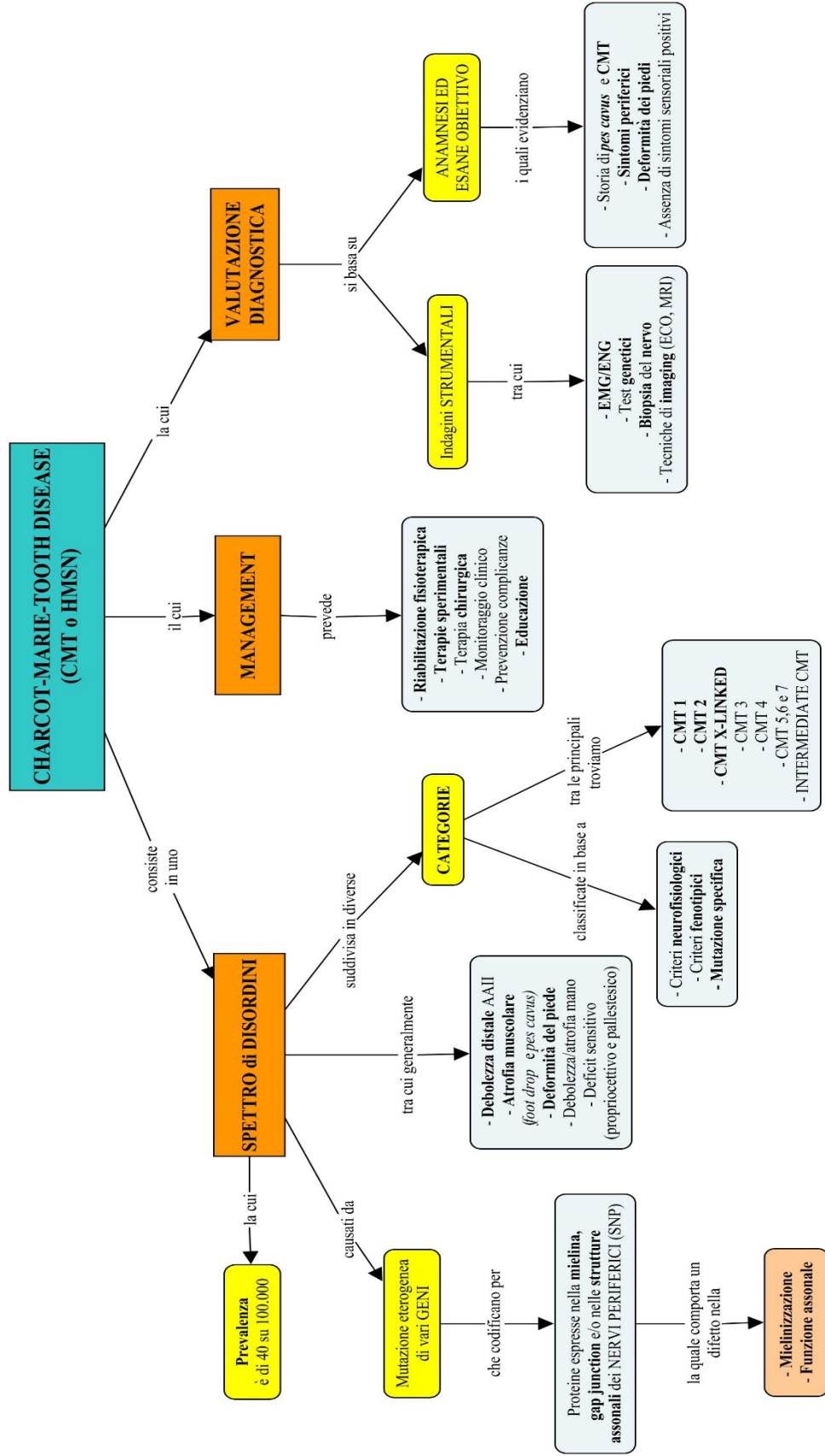
L'esordio della malattia avviene di solito nelle prime due decadi di vita e successivamente mostra una lenta progressione nel corso dei decenni successivi<sup>6</sup>. In

alcuni casi può avvenire così precocemente da causare ipotonia e ritardo nello sviluppo motorio, mentre in casi più rari può avvenire tardivamente<sup>4</sup>.

L'approccio diagnostico prevede: definizione del fenotipo clinico, identificazione del modello di ereditarietà, esame elettrofisiologico, analisi molecolari e, per alcuni casi selezionati ormai eccezionali, la biopsia del nervo. L'anamnesi e l'esame obiettivo portano alla definizione del fenotipo clinico e rappresentano i punti cardine della valutazione in caso di sospetta malattia di CMT. Il passo successivo della valutazione è rappresentato dall'esame elettrofisiologico, che può confermare o smentire la presenza di una neuropatia compatibile con la diagnosi di CMT, oltre a determinarne la probabile fisiopatologia. I test genetici, i quali costituiscono il terzo step dell'iter valutativo, sono fondamentali per la conferma del sospetto diagnostico, dal momento che risultano necessari per l'identificazione specifica del sottotipo di CMT. Bypassare il test elettrodiagnostico a favore di un test genetico immediato può essere appropriato in un paziente avente una storia familiare di CMT confermata con mutazione nota. Dal momento in cui i test genetici hanno assunto un ruolo principe nel processo diagnostico, la biopsia del nervo non viene più utilizzata a scopo diagnostico (se non raramente)<sup>4</sup>.

Come anticipato sopra, non è disponibile una terapia specifica e mirata che possa modificare l'evoluzione progressiva della malattia<sup>4</sup>. La gestione clinica del paziente affetto da CMT si fonda quindi su una terapia di supporto che, naturalmente, può migliorare notevolmente la qualità della vita del paziente<sup>6</sup>. L'approccio deve necessariamente essere multidisciplinare, con una stretta collaborazione tra il neurologo e altre figure professionali. Negli anni sono stati studiati diversi programmi riabilitativi volti al trattamento della CMT, ma solo pochi RCT sono stati eseguiti con rigore metodologico<sup>4</sup>. La riabilitazione fisioterapica conservativa sembra giocare un ruolo predominante nella gestione dei soggetti affetti da CMT, in cui uno dei principali obiettivi è il rallentamento dell'evoluzione della patologia e la prevenzione delle complicanze legate alla CMT, come le deformità articolari e le cadute. La debolezza muscolare, il condizionamento cardio-respiratorio, la deambulazione, l'equilibrio, la coordinazione e la destrezza manuale rappresentano i punti cardine su cui strutturare il programma riabilitativo<sup>5,7</sup>.

La Figura I (tratta dalla tesi di laurea del dr. Alessandro Zambini e gentilmente concessa) sintetizza in una mappa concettuale i caratteri peculiari della CMT.



**Figura 1** – Rappresentazione grafica dei concetti chiave caratterizzanti la CMT: descrizione del quadro clinico, cenni di management del paziente e principi di valutazione diagnostica. (Cortesi del Dr. A. Zampini)

## 1.2 CLASSIFICAZIONE

I diversi sottotipi di CMT, in base a specifici criteri neurofisiologici e neuropatologici, vengono originariamente suddivisi in due grandi categorie: una forma demielinizante (CMT1 e CMT4) caratterizzata da un rallentamento della velocità di conduzione nervosa e da una tipica anormalità strutturale della mielina evidenziabile dopo biopsia del nervo (*onion-bulb formation*) che riflette un processo cronico di demielinizzazione e successiva rimielinizzazione; una forma assonale (CMT2) avente velocità di conduzione nervosa conservata, o solo lievemente rallentata, ma patologica degenerazione assonale e segni istologici di rigenerazione cronica. Questa distinzione è clinicamente utile, poiché la modalità di trasmissione ereditaria e gli studi neurofisiologici permettono di orientare la diagnosi<sup>4</sup>.

Un altro criterio utilizzato per classificare la CMT nei suoi diversi sottotipi è la modalità di trasmissione ereditaria: si tratta di CMT1 se il paziente ha una neuropatia demielinizante con ereditarietà autosomica dominante; di CMT2 se la neuropatia è di natura assonale e la modalità di trasmissione ereditaria è dominante; di CMTX se il paziente ha una neuropatia legata al cromosoma X; di CMT4 se la neuropatia è di natura demielinizante e trasmessa in modo recessivo<sup>4</sup>.



	Inheritance	Phenotype	Mutated genes
CMT1	AD	Usually typical clinical phenotype Uniform and diffuse motor and sensory NCV slowing (<38 m/s in upper-limb motor nerves) Nerve biopsy: onion bulbs or other myelin abnormalities; secondary axonal degeneration	PMP22 duplication MPZ PMP22 point mutations EGR2 SIMPLE/LITAF NEFL
CMT2	AD or AR	Usually typical phenotype Normal or slightly reduced NCV (>38 m/s in upper-limb motor nerves) and decreased amplitudes Nerve biopsy: chronic axonal neuropathy usually without any specific diagnostic features	MFN2 MPZ NEFL HSPB1 (HSP27) HSPB8 (HSP22) RAB7 GARS GDAP1 (AD/AR) LMNA (AD/AR) MED25 (AR)
CMTX	X-linked	CMTX1: men more affected than women; motor NCV commonly intermediate in men (30–45 m/s) and in the lower range of CMT2 in women; NCV slowing can be non-uniform and asymmetrical; nerve biopsy: axonal loss and some demyelination, few onion bulbs; occasional CNS involvement Other CMTX types: only males affected	GJB1/Cx32 PRPS1
Intermediate CMT	AD	Mild to moderate severity NCVs intermediate between CMT1 and CMT2 (25–45 m/s) Pathological features of both CMT1 and CMT2	MPZ DNM2 YARS (NEFL)
CMT3 (HMSN III; DSN-CHN)	AD or AR	Early onset; more severe than CMT1 Very slow NCVs Nerve biopsy: dysmyelination, onion bulbs CHN: congenital onset, extreme severity, hypomyelination	PMP22 MPZ EGR2 PRX
CMT4	AR	Earlier onset and more severe course than CMT1 Vocal cord paresis, sensorineural deafness, and facial and diaphragmatic weakness can occur Slowed NCV (<38 m/s)	GDAP1 MTMR2 SBF2/MTMR13 KIAA1985/SH3TC2 NDRG1 EGR2 PRX FGD4 FIG4
dHMN	AD or AR X-linked	Pure motor involvement on clinical, electrophysiological, and morphological basis Preserved or mildly slowed NCVs; >38 m/s in upper-limb motor nerves; normal sensory action potential Sural nerve biopsy normal or near-normal	HSBP1 HSBP8 GARS BSCL2 DCTN1 (IGHMBP2)
CMT5 with pyramidal features (HMSN V)	AD	Pyramidal involvement ranges from increased deep-tendon reflexes with Babinski sign to spastic paraplegia Electrophysiology: usually axonal loss; reduced sensory action potential amplitudes	MFN2 BSCL2 GJB1
CMT6 with optic atrophy (HMSN VI)	AD	Early onset Severe visual loss with optic atrophy NCVs preserved or mildly slowed	MFN2

AD=autosomal dominant. AR=autosomal recessive. BSCL2=Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy type 2. CHN=congenital hypomyelinating neuropathy. CMT=Charcot-Marie-Tooth disease. CMTX=X-linked CMT. DCTN1=dynactin. dHMN=distal hereditary motor neuronopathy. DNM2=dynamin 2. EGR2=early-growth-response 2. DSN=Déjérine-Sottas neuropathy. FGD4=FGD1-related F-actin binding protein. FIG4=FIG4 homologue of *Saccharomyces cerevisiae*. GARS=glycyl-tRNA synthetase. GDAP1=ganglioside-induced differentiation-associated protein 1. GJB1/Cx32=gap junction B1/connexin 32. HMSN=hereditary motor and sensory neuropathy. HSPB1/HSP27=heat shock 27-kDa protein 1. HSPB8/HSP22=heat shock 22-kDa protein 8. IGHMBP2=immunoglobulin mu binding protein 2. KIAA1985/SH3TC2=SH3 domain and tetratricopeptide repeat domain 2. LMNA=lamin A/C nuclear envelope protein. MED25=mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 25. MFN2=mitofusin 2. MPZ=myelin protein zero. MTMR2=myotubularin-related protein 2. NCV=nerve-conduction velocity. NDRG1=N-myc downstream-regulated gene 1. NEFL=neurofilament light chain. PMP22=peripheral myelin protein 22. PRPS1=phosphoribosylpyrophosphate synthetase 1. PRX=periaxin. RAB7=small GTPase late endosomal protein RAB7. SBF2/MTMR13=set-binding factor 2/myotubularin-related protein 13. SIMPLE/LITAF=small integral membrane protein of lysosome/late endosome; lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor-alpha factor. YARS=tyrosyl-tRNA synthetase.

**Figura II** – Elenco dei diversi sottotipi esistenti di CMT associati ai loro fenotipi e geni mutati<sup>4</sup>.

### 1.3 CMT1

La CMT1 rappresenta la categoria demielinizzante più diffusa, con un rapporto di CMT1:CMT2 di 2:1, ed è caratterizzata da un modello di ereditarietà autosomica dominante. Essa è causata da mutazioni nei geni che codificano per proteine espresse nelle cellule di Schwann. I tipi più comuni di CMT1 sono stati suddivisi in CMT1A e CMT1B in base al gene coinvolto<sup>4</sup>.

Dal punto di vista clinico i soggetti affetti da CMT1 presentano di solito i primi sintomi tra la prima e terza decade di vita con ipostenia distale agli arti inferiori, anche se possono rimanere asintomatici anche in età avanzata. C'è un interessamento precoce del comparto anteriore (gruppo muscolare peroneale), risultante in caduta progressiva del piede (*foot drop*). Ciò comporta una scarsa *clearance* delle dita durante il cammino in particolare su superfici irregolari. Il tutto comporta frequenti distorsioni e cadute. In genere non presentano disturbi soggettivi della sensibilità, che può essere utile nella diagnosi differenziale con le forme acquisite di neuropatia. Tuttavia, il deficit di sensibilità è evidenziabile alla visita medica, e i riflessi osteotendinei sono ipoevocabili o assenti. È spesso presente ipo-atrofia dei muscoli al di sotto del ginocchio, in particolare del comparto anteriore, che porta al quadro delle cosiddette *gambe a bottiglia Champagne invertite*. Raramente si può trovare pseudoipertrofia del tripicipide della sura. La maggior parte dei pazienti presenterà deformità a livello distale, con piede cavo, equinovaro, dita a martello, che spesso causano forte sintomatologia dolorosa. Circa due terzi degli individui con CMT1 hanno anche debolezza distale e atrofia a livello degli arti superiori. Nei casi più gravi possiamo arrivare ad avere deformità anche a livello degli arti superiori con mani ad artiglio, con conseguente grave disabilità. Inoltre in alcuni individui si può manifestare un coinvolgimento del nervo frenico con conseguenti disturbi respiratori. Circa un terzo dei pazienti con CMT1 presenta un tremore essenziale (sindrome di Roussy-Levy). Alcuni individui affetti sviluppano anche sordità o pupille di Adie. Inoltre, un sottotipo, CMT1G, è associato alla glomerulosi segmentale focale.

La CMT1A, dovuta alla duplicazione del gene PMP22, rappresenta circa il 70-80% dei casi di CMT1. La CMT1A è associata ad una duplicazione di 1,5 Mb o, meno comunemente, ad una mutazione puntiforme nel gene della proteina mielinica periferica 22 (PMP22) sul cromosoma 17p11.2-p1. La duplicazione comporta una

sovraespressione della proteina, mentre le mutazioni puntiformi ne alterano la distribuzione. I fenomeni clinici peculiari che caratterizzano la CMT1A sono quelli “tipici” della CMT sopradescritti. Questa forma presenta una gravità molto variabile con una notevole variabilità sia intra che inter-familiare<sup>4</sup>

La CMT1B è più frequentemente causata da mutazioni puntiformi nel gene della proteina zero della mielina (MPZ) sul cromosoma 1q22-23, che causano una sovraespressione della principale proteina strutturale della mielina<sup>4</sup>. Sono note più di 100 mutazioni nel gene *MPZ*, la maggior parte delle quali sono mutazioni missenso, ma sono state riportate anche mutazioni nonsense e frameshift. P0 è la proteina più rappresentata nella mielina periferica, e in qualità di molecola d'adesione delle lamelle della mielina, è estremamente importante per la sua integrità strutturale e funzionale. La maggioranza delle mutazioni in questo gene, determina il classico fenotipo della CMT1 con esordio precoce, progressiva debolezza muscolare distale e perdita della sensibilità. Tuttavia, alcune mutazioni portano a disordini più gravi quali la sindrome di Dejerine-Sottas (DSS) o la neuropatia ipomielinizzante congenita (CHN); alcune specifiche mutazioni sono invece associate ad un fenotipo assonale (CMT2), come ad esempio la mutazione Thr124Met che comporta anche anomalie pupillari e sordità. Le caratteristiche elettrofisiologiche nella CMT1B corrispondono a quelle della CMT1, ma in rari casi sono stati osservati blocchi di conduzione. Pazienti con esordio particolarmente precoce della malattia possono avere una riduzione molto importante della velocità di conduzione motoria (<20 m/s), mentre pazienti con esordio più tardivo possono presentare la MNCV nel range delle CMT assonali.

La CMT1C è una rara neuropatia causata da mutazioni nel gene LITAF (lipopolisaccaride-induced tumor necrosis factor-alpha factor) situato sul cromosoma 16p13.1-p12.3<sup>14,15,16</sup>. In un ampio studio su 968 casi non correlati di CMT1, la percentuale di pazienti con mutazioni LITAF era solo dello 0,6%<sup>16</sup>. LITAF, nota anche come SIMPLE (small integral membrane protein of the lysosome/ late endosome), codifica una proteina espressa nelle cellule di Schwann e può svolgere un ruolo nelle vie di degradazione delle proteine<sup>17</sup>.

La CMT1D è causata da mutazioni nel gene early growth response 2 (ERG2) sul cromosoma 10q21.1-q22.1<sup>18</sup>. Si ritiene che ERG2 sia un fattore di trascrizione che lega il DNA attraverso tre domini zinc finger e probabilmente svolge un'azione

importante nella regolazione dei geni della mielina nelle cellule di Schwann. La CMT1D rappresenta <1% dei casi di CMT1 definiti a livello molecolare.

CMT1E si riferisce alle famiglie con CMT1 associate alla sordità. È stato dimostrato che è allelica alla CMT1A e causata da mutazioni puntiformi nella PMP22.

La CMT1F è causata da mutazioni nel gene della catena leggera del neurofilamento (NEFL o NFL) localizzato sul cromosoma 8p13-21.<sup>19,20</sup> Di solito è associata a CMAP di bassa ampiezza e a NCV normali o solo leggermente lenti, per cui viene spesso classificata come una forma assonale di CMT (CMT2E). Tuttavia, sono stati segnalati alcuni casi con NCV motorie nella metà dei vent'anni e quindi sono stati classificati come CMT1F.

La CMT1G è associata alla glomerulosclerosi focale segmentaria (FSGS) ed è causata da mutazioni nel gene che codifica per la formina inversa 2 (INF2).<sup>21,22</sup> Le mutazioni in questo gene sono anche una delle principali cause di FSGS isolata. Circa un terzo dei pazienti presenta anche una perdita uditiva neurosensoriale. Alcuni individui affetti presentano disabilità intellettive e anomalie della materia bianca e dilatazione ventricolare alla risonanza magnetica cerebrale. La formina 2 interagisce con la Rho-GTPasi CDC42 e con la proteina mielinica e linfocitaria (MAL) ed è ritenuta importante nelle fasi essenziali della mielinizzazione e del mantenimento della mielina.<sup>23</sup>

#### **1.4 CMTX-linked**

Esistono forme dominanti e recessive di CMT X-linked: nel complesso, le forme X-linked rappresentano circa il 10-15% di tutti i casi di CMT. La forma dominante X-linked di CMT, il tipo CMTX1, è la seconda forma più comune di CMT dopo la CMT1A (rappresenta il 7-12% di tutti i casi di CMT) ed è la più rappresentata forma X-linked di CMT (rappresenta circa il 50% dei casi X-linked)<sup>4</sup>.

Alla CMTX1 sottende una mutazione nel gene codificante per la proteina beta 1 della giunzione cellulare (*gap junction protein beta 1* - GJB1), noto anche come gene della connexina 32 (Cx32), sul cromosoma Xq13.1, la quale causa una perdita di funzione della proteina<sup>4</sup>.

Nonostante entrambi i sessi possono essere colpiti, i sintomi della CMTX1 si mostrano più evidenti ed iniziano prima nei ragazzi (nella prima o seconda decade di

vita), con un decorso inevitabilmente progressivo e una notevole compromissione tardiva. Le donne, essendo portatrici eterozigoti per la CMTX1, possono essere completamente asintomatiche o mostrare lievi evidenze cliniche ed elettrofisiche della CMT: solo rari casi di grave CMT attribuiti all'inattivazione del cromosoma X.3 sono stati riportati in letteratura<sup>4</sup>.

I soggetti affetti, presentano generalmente nell'infanzia o nell'adolescenza problemi nella deambulazione (difficoltà a camminare sulle punte, sui talloni o a correre per esempio); alcuni soggetti si presentano nell'infanzia con deformità del piede (*pes planus* o *pes cavus*). Caratteristiche meno comuni includono tremore, debolezza delle mani e sordità neurosensoriale. In ogni caso, tutti i soggetti colpiti rimangono deambulanti<sup>4</sup>.

La fisiopatologia tipica della CMTX1 include caratteristiche demielinizzanti ed una perdita assonale: queste caratteristiche si riflettono nei report degli studi neurofisiologici. La demielinizzazione e la perdita assonale sono evidenziabili istologicamente tramite biopsia del nervo, ma la formazione di bulbi di cipolla è minima. La natura demielinizzante della neuropatia è dimostrata dall'anormale assottigliamento della mielina intorno agli assoni di grosso calibro<sup>4</sup>.

## 1.5 CMT2

La CMT2 è caratterizzata da un danno principalmente assonale e da una modalità di trasmissione ereditaria autosomica dominante (include circa un terzo di tutti i casi di CMT con trasmissione AD). La lesione assonale si riflette in una diminuzione delle ampiezze motorie (CMAP - potenziale d'azione motorio composto), sensitive (SNAP - potenziale d'azione sensitivo composto) e con una velocità di conduzione normale o lenta negli studi di conduzione nervosa, con segni di reinnervazione cronica all'EMG. La biopsia del nervo surale mostra la degenerazione assonale senza caratteristiche ipertrofiche, mentre la demielinizzazione con formazione di bulbo di cipolla non si verifica o è minima. Queste sono le caratteristiche principali che distinguono la CMT2 dalla CMT1<sup>4</sup>.

Le manifestazioni cliniche classiche della CMT2 sono simili a quelle tipiche della CMT1 ed includono debolezza distale, atrofia, perdita sensoriale, diminuzione

dei riflessi tendinei profondi e deformità variabile del piede. L'esordio dei sintomi avviene di solito nella seconda o terza decade di vita (più tardi rispetto alla CMT1). Il decorso clinico è paragonabile a quello della CMT1, ma i sintomi sensoriali, con perdita della sensibilità propriocettiva e pallestesica, possono essere più prominenti, ed i nervi periferici non si presentano allargati alla palpazione<sup>1</sup>. Tuttavia, la CMT2 comporta una minor disabilità rispetto ai CMT1<sup>4</sup>.

La CMT2A è il fenotipo CMT2 più comune e rappresenta circa il 20% dei casi di CMT assonale e il 5% di tutta la CMT. Il gene più comunemente implicato nella CMT2A è la proteina di fusione mitocondriale mitofusina 2 (MFN2). La modalità di eredità è, nella maggior parte dei casi, autosomica dominante. A seconda del tipo di mutazione, la malattia può presentarsi presto nella vita ed avere una rapida progressione, oppure il suo esordio può essere tardivo con decorso lieve. Alcuni portatori di mutazioni sono addirittura asintomatici<sup>4</sup>.

## 1.6 CMT4

La CMT4 è una forma di polineuropatia ereditaria demielinizzante con un pattern di trasmissione AR. La CMT4A è stata associata a mutazioni nel gene *GDAP1* localizzato sul cromosoma 8q13-q21. Gli ultimi studi hanno evidenziato come questo gene sia prevalentemente espresso nei neuroni e nelle cellule di Schwann. La proteina *GDAP1* inoltre, è stata localizzata nei mitocondri, e questo suggerisce che la CMT4A possa essere una neuropatia mitocondriale. La mutazione in questo gene, causa sia la forma demielinizzante di CMT (CMT4A), sia la forma assonale (AR-CMT2).

La CMT4A presenta un esordio molto precoce, causa un danno motorio molto severo e comporta lo sviluppo di scoliosi progressiva. I valori della velocità di conduzione sono compresi tra 25 e 35 m/s, e l'esame istologico mostra demielinizzazione con presenza di "bulbi di cipolla".

La CMT4B1 è associata a mutazioni nel gene per *MTMR2* (myotubularin-related protein 2), localizzato sul cromosoma 11q22, che codifica per una tirosin-fosfatasi che influenza la trascrizione e la proliferazione cellulare. La malattia si presenta nell'infanzia, causa una disabilità molto grave ed invalidante, ed alcuni pazienti possono sviluppare anche glaucoma e cecità. La velocità di conduzione motoria è marcatamente ridotta, con valori compresi tra 9 e 22 m/s, mentre l'esame istologico mostra aree focali di ripiegamento della mielina ("myelin unfolding").

## 1.7 CMT4C o AR-CMT2

CMT4C1 o AR-CMT2B1 è associata a mutazioni nel gene *LMNA* (lamin A/C nuclear envelope protein) ed è stata inizialmente descritta in una grande famiglia marocchina correlata al cromosoma 1q21.2-q21.3. Le laminine sono proteine componenti della lamina nucleare. I dati sperimentali suggeriscono che una deficienza nelle laminine A/C sia correlata con un'alterata meccanica nucleare e con una riduzione della trascrizione genica. I segni e i sintomi clinici si presentano in un'età variabile, compresa tra i 6 e i 27 anni. I pazienti mostrano un esordio molto precoce e grave con coinvolgimento dei muscoli distali e estensione anche ai muscoli prossimali. La velocità di conduzione è normale o solo lievemente ridotta, mentre l'ampiezza dei potenziali è ridotta proporzionalmente alla durata della malattia, fino all'inevitabilità dei CMAP e dei SAP. L'esame istologico mostra una grave perdita delle fibre mieliniche di tutti i calibri.

## 1.8 MISURE DI OUTCOME

Vista la importanza di disporre di misure di outcome affidabili e riproducibili nell'ambito della riabilitazione, è necessario individuare quelle più efficaci nella valutazione clinica dei pazienti affetti da CMT<sup>7,6</sup>. La questione è stata inizialmente affrontata da due revisioni Cochrane, le quali suggeriscono che i test di camminata possono essere misure sensibili, affidabili e pratiche per valutare la disabilità nella CMT<sup>7</sup>. Ciò nonostante, non esiste ancora un consenso su quali siano le migliori misure di outcome da utilizzare per determinare l'efficacia degli studi riabilitativi o farmacologici in questa tipologia di pazienti<sup>9</sup>.

Il problema delle misure di outcome nella CMT è stato affrontato in maniera molto approfondita nell'ambito del progetto di ricerca *TreSPE Study Group* (2011) ove sono state selezionate diverse misure di outcome aventi l'obiettivo di valutare il grado di compromissione respiratoria, la risposta cardiopolmonare all'esercizio ed il livello di disabilità motoria nei soggetti presi in esame, tenendo in considerazione gli *impairments* motori dei pazienti con CMT. I pazienti che hanno svolto questo protocollo riabilitativo sono stati valutati mediante: la forza degli arti inferiori con la *scala MRC* (nonostante non abbia permesso una valutazione statistica significativa a

causa dell'estrema discrepanza dei risultati); l'articolari  della caviglia (Range Of Motion, ROM) in dorsiflessione attraverso una misurazione goniometrica; l'equilibrio e l'andatura tramite la *Tinetti Balance Scale* (TPOMA – strumento affidabile ed efficace per pianificare una strategia clinica nella gestione del rischio di cadute); le capacit  funzionali globali attraverso la *Physical Lower Extremity Function Performance Battery* (PLEFPB – strumento efficiente, pratico e sicuro nella valutazione della funzionalit  degli arti inferiori); la capacit  cardio-respiratoria con il *6MWT*<sup>7</sup> (si tratta di un test gi  validato con successo nei pazienti con CMT in un precedente studio randomizzato<sup>6</sup>); il *CPET*, che determina l'intensit  dell'esercizio durante il training; ed, infine, la percezione della fatica tramite la *scala di BORG*<sup>7</sup>. Queste misure di outcome si sono rivelate utili e sensibili per rilevare la compromissione clinica dei pazienti affetti da CMT e per pianificare il trattamento riabilitativo specifico per ogni paziente. Tuttavia, non   chiaro se questo protocollo di riabilitazione migliori la qualit  della vita del paziente dal momento che non   stata ancora proposta una scala utile ad indagare questo fattore<sup>7</sup>.

Con lo scopo di identificare le misure di outcome pi  utili per determinare e quantificare la disabilit  nei pazienti affetti da CMT1A, Mori *et al.* (2019) – in collaborazione col *TreSPE Study Group* – hanno selezionato cinquantat  soggetti con diagnosi clinica e geneticamente confermata di CMT1A, ai quali hanno somministrato diversi strumenti di valutazione clinica. In primo luogo, ai pazienti   stata somministrata la *CMT Neuropathy Score* (CMTNS), la scala pi  comunemente usata attualmente per misurare il grado di disabilit  e di compromissione neurologica nei pazienti con malattia CMT. Gli Autori hanno proposto ai pazienti anche il *10MWT*, il *6MWT*, la scala *Walk12*, la *Berg Balance Scale* (BBS) e lo *Short Physical Performance Battery* (SPPB), essendo la deambulazione e l'equilibrio due funzioni fortemente condizionate dalla malattia. La valutazione   stata completata con la somministrazione del *Medical Outcomes Study - Short Form 36* (SF36), una scala relativa alla qualit  della vita (QoL)<sup>6</sup>.

Inoltre, un altro gruppo di ricerca ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra alcune misure di outcome (il *10MWT*, il *9-Hole Peg Test* e la *dinamometria* in dorsiflessione e plantiflessione del piede) che permette di distinguere i pazienti gravemente affetti da quelli compromessi solo lievemente<sup>6</sup>.



Tuttavia, la maggior parte degli studi che si sono posti l'obiettivo di identificare le migliori misure di outcome per la valutazione clinica dei pazienti affetti da CMT hanno ottenuto risultati generici perché privi della sensibilità necessaria a rilevare e oggettivare l'influenza della malattia nelle aree importanti della vita dei pazienti.

Tuttavia, la maggior parte degli studi volti a identificare le migliori misure di outcome per la valutazione clinica dei pazienti con CMT hanno ottenuto risultati aspecifici perché mancano della sensibilità necessaria per rilevare e oggettivare gli effetti della malattia nelle aree critiche della vita del paziente.

Per ovviare a questa lacuna, alcuni autori [Johnson *et al.* (2018)] hanno presentato un modello per comprendere come le limitazioni funzionali influiscono sul carico di malattia in questa specifica popolazione: il Charcot-Marie-Tooth Health Index (CMTHI). Questa misura di outcome centrata sul paziente è stata progettata per essere utilizzata negli studi clinici e per catturare il carico complessivo della malattia percepito dal soggetto affetto. Quest'ultimo aumenta durante la malattia ed è strettamente correlato alla capacità lavorativa. La CMTHI può anche classificare i pazienti con vari gradi di compromissione neurologica e disabilità<sup>11</sup>

Recentemente, nell'ambito dell'*Inherited Neuropathies Consortium* (INC), un insieme integrato di centri medici accademici, organizzazioni a supporto dei pazienti e risorse di ricerca clinica dedicato a condurre la ricerca nelle diverse forme di CMT, è stata sviluppata la scala Charcot-Marie-Tooth per bambini (CMTPedS) e la scala Charcot-Marie-Tooth per neonati (CMTInfS) come misure reattive e affidabili della disabilità funzionale nei soggetti di età inferiore a 20 anni<sup>10</sup>. CMTPedS ha dimostrato un'elevata reattività al cambiamento in un periodo di 2 anni in bambini con diversi tipi di CMT (inclusa CMT1A)<sup>9</sup>.

In realtà, la ricerca scientifica sulla CMT1A e sulle altre forme di CMT sarà indirizzata verso una popolazione prevalentemente adulta, dato il decorso insidioso della malattia, l'età variabile di insorgenza dei sintomi e la fattibilità di terapie geniche o farmacologiche maggiore negli adulti che nei bambini. Obiettivo fondamentale è quindi quello di poter disporre di misure di outcome valide, reattive e significative per gli adulti con CMT. Nel tentativo di ottenere una misura oggettiva della capacità funzionale nei pazienti adulti con CMT, Eichinger *et al.* (2018) – in collaborazione con INC – ha proposto una nuova scala di misurazione: la Charcot-Marie-Tooth Functional Outcome Measures (CMT-FOM) che si basa su CMTPedS ed è progettata per

soddisfare i requisiti FDA<sup>9</sup>. Per CMTPedS, CMTInfS, CMTNS2 e CMT-FOM, è disponibile uno strumento di punteggio online (ClinicalOutcomeMeasures.org sviluppato dall'Università di Sydney) che è utile in ambito clinico e può essere utilizzato durante la registrazione<sup>2</sup>.

Presentiamo ora una descrizione approfondita ed un'analisi critica delle caratteristiche peculiari delle scale di misura maggiormente utilizzate nella pratica clinica in questo contesto: la CMTNS2 e la CMT-FOM, diretta protagonista di questo elaborato di tesi.

## 1.9 CMTNS e CMTNS2

La scala Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS) è progettata per misurare il deterioramento motorio e sensoriale nelle neuropatie ereditarie. Affidabile e valida, la CMNTS è composta da nove item divisi in tre gruppi, ciascuno dei quali indaga un aspetto caratteristico della patologia: sintomi (tre item), segni clinici (quattro item) e indagini neurofisiologiche (due sezioni). Ciascun item è valutato su una scala da 0 a 4 punti, che riflette la crescente gravità della menomazione (il punteggio totale varia da 0 a 36 punti). Il punteggio del sintomo (CMTSS) e il punteggio dell'esame fisico (CMTES) rappresentano due sottopunteggi della CMTNS i cui risultati sono calcolati rispettivamente dal punteggio totale del solo gruppo di sintomi e dal punteggio totale del gruppo di sintomi.. Gruppo di sintomi più segni clinici. Sulla base del punteggio totale, i pazienti sono classificati secondo criteri di gravità crescente: lieve se punteggio CMTNS  $\leq 10$  punti; moderato se punteggio 11-20 punti; grave se punteggio  $> 20$  punti. Successivamente, sono state dimostrate buone correlazioni tra CMTNS e altre misure di esito, tra cui Ambulation Index (AI), Nine-hole Peg Test e Neurological Impairment Score (NIS)<sup>8</sup>.

Sebbene la CMTNS sia una misura affidabile, alcuni elementi inclusi nella scala hanno effetti “tetto” o “pavimento”. Ad esempio, se i potenziali d'azione sensoriali cilindrici (SAP) sono assenti, il paziente otterrà il punteggio più alto possibile per quel particolare elemento. Tuttavia, il SAP ulnare è spesso assente nei pazienti affetti da CMT (anche in quelli lievemente affetti), quindi, sebbene il paziente abbia progredito, questo elemento non può peggiorare e costituirà un progresso non rilevabile nel tempo<sup>8</sup>. Questi dati sono stati confermati da un altro studio precedente i

cui risultati confermavano che il CMTNS è inadeguato quando utilizzato come misura degli esiti riabilitativi: è infatti difficile dimostrare un miglioramento degli esiti funzionali nel tempo. Infatti, nelle malattie neurologiche a progressione lenta, la risposta al trattamento riabilitativo può essere difficile da individuare<sup>7</sup>. Inoltre, nel CMTNS originale non sono stati identificati standard metodologici per le domande dei pazienti, il che potrebbe portare a possibili differenze nell'interpretazione dei dati<sup>8</sup>.

Con il duplice obiettivo di ridurre l'effetto "tetto/pavimento" e standardizzare la valutazione del paziente, al fine di migliorare la sensibilità della CMTNS nel rilevare i cambiamenti nel tempo, si è deciso di implementare diverse modifiche alla scala CMTNS (CMTNS2) (Appendice 1) che differisce dalla versione originale nei seguenti modi: le istruzioni verbali sono standardizzate in modo che ai pazienti possano essere poste esattamente le stesse domande nello stesso modo e gli elementi nel gruppo sensoriale dei sintomi sono stati rivisti per differenziare i pazienti i cui sintomi si estendono al terzo distale della gamba da coloro che riferiscono sintomi sensoriali solo al terzo prossimale (ai pazienti viene inoltre chiesto di individuare la localizzazione dell'area sintomatica attraverso la rappresentazione grafica, per garantire una valutazione oggettiva (valore)<sup>8</sup>.

Nella CMTNS2 è stato aggiunto, nel gruppo dei sintomi motori, un item riferito all'uso di solette, ed il valore del fattore «*foot surgery*», è stato diminuito per ridurre l'effetto pavimento di questo item (molti pazienti con CMT hanno subito un intervento chirurgico alla caviglia a causa di una patologia ortopedica, non legata quindi alla CMT in sé). Invece, per quanto riguarda il gruppo dei sintomi motori riferiti all'arto superiore, l'item «*any difficulty with buttons/zippers*» è stato suddiviso in due parti: «*mild difficulty with buttons*» e «*severe difficulty or unable to do buttons*». Anche l'item «*cannot write or use keyboard*» incluso nei sintomi motori ha subito una modifica (trasformandosi in «*unable to cut most food*») dal momento che molte persone non scrivono nulla se non quando devono firmare, oltre al fatto che molti pazienti utilizzano una tastiera adattata<sup>8</sup>.

Per riflettere il cambiamento dei sintomi sensoriali, è stata rivista anche la sensibilità dolorifica (*pinprick*): per testare questo item viene utilizzato un Neurotip. Per il test della sensibilità pallestesica invece si utilizza un diapason Rydel-Seiffer, uno strumento affidabile e sensibile per determinare il grado di percezione delle vibrazioni, permettendo di classificare la percezione vibratoria di un paziente da 8 (piena), a 5 o

superiore (normale), a 0 (assente). La sensibilità pallestesica viene testata sul dorso dell'articolazione metatarso-falangea dell'alluce, sul malleolo mediale e sulla tuberosità tibiale<sup>8</sup>.

Nella valutazione della forza degli arti inferiori, nei punteggi 1 e 2 è stata inclusa anche la debolezza nella flessione plantare della caviglia, poiché alcuni sottotipi di CMT causano debolezza maggiore in flessione plantare più che in dorsiflessione. Per ottenere il punteggio più alto un paziente deve dunque soddisfare i requisiti di tutti i punteggi sottostanti. Anche la valutazione della forza dell'arto superiore è stata modificata, aggiungendo il valore MRC della forza del primo interosseo dorsale (FDI) e dell'abducente breve del pollice (APB), così da migliorare l'accuratezza della valutazione del deterioramento della forza nelle mani<sup>8</sup>.

Infine, nella valutazione della velocità di conduzione nervosa, è stato sostituito il valore del SAP ulnare col radiale, poiché il SAP ulnare è spesso assente già all'inizio del decorso della malattia rispetto al SAP radiale che può essere, invece, più spesso conservato, permettendo un monitoraggio più affidabile del peggioramento nel tempo ed una riduzione dell'effetto "tetto"<sup>8</sup>.

Uno dei motivi per cui questi autori hanno rivisto la CMTNS è stato il cambiamento minimo rilevato nel tempo da studi a lungo termine su pazienti con CMT. Gli stessi autori hanno dimostrato che la seconda versione della CMTNS era maggiormente affidabile con valori di coefficiente di correlazione intraclasse e inter-rater (ICC) compresi tra 0,96 e 0,97. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che la CMTNS2 è una versione più standardizzata, riducendo la possibilità di variazione tra diversi esaminatori. Confrontando le due versioni della scala, sembra che le differenze significative siano principalmente legate al cluster di sintomi sensoriali e motori (estremità superiori), alla valutazione della sensibilità al dolore (spilli e aghi), della forza (arto superiore) e al SAP, tutti i componenti sono stati molto modificati. Il punteggio medio era inferiore in CMTNS2 rispetto a CMTNS, ad eccezione del punteggio medio per i sintomi motori degli arti superiori che appariva più alto in CMTNS2. Anche le misurazioni dell'ampiezza CMAP e SAP hanno mostrato un'eccellente affidabilità test-retest con ICC > 0,92. Tuttavia, la valutazione della sensibilità al dolore e della sensibilità vibratoria, sembra mostrare un minore accordo inter- e intra-valutatore rispetto agli altri componenti della scala: questi due item sono forse più soggettivi di altri, anche se sono stati utilizzati strumenti standardizzati come

il diapason di Rydel-Seiffer e il Neurotip Sebbene vi fosse un modesto accordo su questi ultimi due fattori, il consenso sull'uso di CMTSS2 e CMTES2 è rimasto elevato tra i revisori: quindi è stato suggerito che la versione rivista può essere utilizzata da diversi valutatori e in luoghi diversi per ricerche future (con addestramento all'uso delle relative scale). Pertanto, la CMTNS2 non rappresenta una misura continua ma fornisce un punteggio composito che include sintomi, segni ed esiti neurofisiologici: per le altre scale ordinali, quindi la differenza nel punteggio totale potrebbe non avere lo stesso significato nell'intero intervallo di punteggio<sup>8</sup>.

In conclusione, il CMTNS2 risulta una scala affidabile per i pazienti con CMT, con un'alta affidabilità inter- e intra-rater per i suoi componenti clinici (CMTSS2 e CMTES2)<sup>8</sup>.

## **1.10 CMT-FOM**

L'obiettivo della *Charcot-Marie-Tooth Functional Outcome Measure* (CMT-FOM), progettata dall'INC per essere applicata negli studi clinici, è quello di fornire una misurazione oggettiva della disabilità funzionale negli adulti con CMT, in particolare per quelli affetti dalla CMT1A (allegato 3)<sup>9,2</sup>: stabilire una misura fattibile, valida e sensibile della funzione è essenziale per la futura sperimentazione clinica in questo contesto<sup>10</sup>. La CMT-FOM rappresenta un ri-modellamento della CMTPedS (allegato 2) che, nel tempo, ha subito ulteriori modifiche grazie al contributo di evidenze scientifiche, interviste ai pazienti ed opinioni di esperti nel settore, volte a sostegno della validità del contenuto<sup>9</sup>.

Gli Autori responsabili della progettazione della scala hanno selezionato gli item in base alle seguenti particolarità: i caratteri peculiari della malattia, la rilevanza funzionale per il paziente, l'indice di affidabilità/validità della scala, il grado di reattività al cambiamento, la disponibilità di linee guida e la facilità di somministrazione ed interpretazione<sup>10</sup>. La CMT-FOM è costituita da 13 item che indagano la forza e la funzione degli arti superiori/inferiori, la destrezza, l'equilibrio, la mobilità, la capacità deambulatoria e la resistenza cardio-polmonare<sup>9</sup>.

Vengono presentati ora i singoli item della CMT-FOM, suddivisi per domini specifici e con il relativo rationale clinico<sup>9</sup>:

- *Strenght*

*Hand Grip\* (N)*

Per la valutazione del grado di compromissione della forza muscolare distale degli arti superiori viene utilizzato un dinamometro manuale. Si richiede quindi al paziente di compiere una contrazione massima isometrica volontaria in chiusura della mano dell'arto dominante (prensione palmare a pieno palmo)<sup>1</sup>. In totale, vengono effettuate tre misurazioni: il valore unico finale viene ottenuto tramite la media aritmetica delle tre misurazioni compiute. L'unità di misura utilizzata è il Newton.

1. *Foot Plantarflexion\* (N)*

2. *Foot Dorsiflexion\* (N)*

Per quanto riguarda la misurazione della forza muscolare degli arti inferiori viene utilizzato lo stesso dinamometro manuale visto in precedenza, ma con un dispositivo di rilevazione specifica. Infatti, lo strumento utilizzato in questo test è munito di un elemento chiamato "miometro" a forma di semiluna, che viene posizionato sul paziente in modo tale da testare la forza dei muscoli distali della gamba, cercando di limitare i bias da parte dell'esaminatore. Il paziente compie quindi una contrazione massima isometrica volontaria in dorsiflessione e plantiflessione di caviglia dell'arto dominante in posizione supina su lettino. Similmente al test precedente, vengono effettuate tre misurazioni per ogni movimento: il valore finale si calcola tramite la media aritmetica dei valori emersi delle rispettive prove<sup>6</sup>.

- *Upper limb function*

3. *Functional Dexterity Test\* (sec)*

Il *Functional Dexterity Test* (FDT) è uno strumento di valutazione portatile che misura l'abilità di manualità fine e la coordinazione motoria della mano in una vasta gamma di gruppi di popolazione. Il FDT fornisce un outcome oggettivo del deficit della manipolazione dinamica della mano e dei modelli di presa tri-digitale funzionale<sup>1</sup>.

4. *9-Hole Peg Test\* (sec)*

Il *9-Hole Peg Test* è un test di valutazione standardizzato e quantitativo della destrezza motoria delle dita della mano. Si richiede al paziente di riporre, nel più breve tempo

possibile, dei pioli sparsi dentro un contenitore in un pannello predisposto con 9 fori. Il tempo impiegato ad eseguire il compito viene espresso in secondi<sup>1</sup>.

- *Lower limb function*

5. *10-Meter Walk/Run Test (sec)*

Il 10MWT è un test validato nella malattia CMT che misura la mobilità funzionale e la velocità del cammino in metri al secondo (m/s), per una breve durata e su una distanza stabilita<sup>6,1</sup>.

6. *Stair Climb (sec)*

Con questo test viene calcolato il tempo che il paziente impiega per salire 4 gradini consecutivi e con altezza equivalente: il paziente, in base alle proprie capacità funzionali, sceglie la velocità di movimento. L'utilizzo di ortesi e/o di ausili per durante l'esecuzione del compito vengono segnalati. Anche in questo caso il tempo viene espresso in secondi<sup>9</sup>.

7. *30-Second Chair Stand Test (Sit to Stand)*

Il *30-Second Chair Stand Test* (30CST) è una misura di outcome che valuta la forza globale degli arti inferiori negli anziani adulti. Questo test è stato sviluppato per risolvere il problema dell'effetto "pavimento" del *Sit to Stand* (un test a 5 o 10 ripetizioni negli adulti più anziani). Nel 30CST viene calcolata la quantità massima di ripetizioni del "*Sit to Stand*" che il paziente riesce ad effettuare in 30 secondi<sup>1</sup>.

- *Balance*

8. *Stance with feet apart on line with eyes open\* (10 sec)*

9. *Stance with feet apart on line with eyes closed\* (10 sec)*

10. *Single leg stance with eyes closed\* (20 sec)*

Questi tre item, che indagano la funzione di equilibrio, sono inclusi nella *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency - Second Edition* (BOT-2). Altre scale di misura validate in letteratura per gli adulti con CMT contengono parte di questi item: la *Berg Balance Scale* (BBS) e la *Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment* (TPOMA). La BBS è una scala di misura convalidata in persone affette da disturbi neurologici, inclusi i pazienti con CMT<sup>6</sup>. Anche la TPOMA ha dimostrato di essere

uno strumento affidabile e preciso nel rilevamento del deficit di equilibrio nei pazienti con CMT<sup>7</sup>. In questi item della CMT-FOM viene perciò chiesto al paziente di mantenere l'equilibrio nelle tre posizioni indicate per un periodo di tempo stabilito e senza ausili (viene concesso l'utilizzo dell'ortesi se necessario)<sup>9</sup>.

- *Mobility*

*11. Time Up And Go (sec)*

Il *Time Up And Go* (TUG) è un test che indaga diversi domini funzionali negli adulti anziani: la mobilità, l'equilibrio, la capacità di camminare ed il rischio di caduta<sup>1</sup>.

*12. 6-Minute Walk Test\* (m)*

Il 6MWT rappresenta un test di resistenza affidabile, sensibile e validato recentemente anche nei pazienti affetti da CMT<sup>6</sup>.

\* Item in comune con la CMTPedS.

Per la somministrazione degli item viene utilizzata la metodologia standard di istruzioni prevista dalla CMTPedS considerata rilevante per gli adulti. Gli elementi comuni tra la CMTPedS e la CMT-FOM sono nove, mentre sono stati omessi dalla CMT-FOM la prova del salto in lungo (per ragioni di sicurezza e mancanza di rilevanza nell'adulto), il test della sensibilità dolorifica e pallestesica (perché inclusi nella CMTNS2) e la valutazione qualitativa dell'andatura. Anche la valutazione dell'equilibrio nella CMT-FOM rispetto alla CMTPedS è stata modificata, così da includere gli elementi rilevanti e sicuri per gli adulti. Alla CMT-FOM sono state altresì aggiunte quattro misure di outcome che riflettono le limitazioni funzionali identificate dai pazienti: il *Sit to Stand*, il *10 m walk/run*, lo *Stair Climb* ed il *Timed Up and Go*. Questi elementi, utilizzati già in altri studi, hanno mostrato una potenziale reattività non solo per i pazienti con CMT1A, ma anche per altre affezioni di natura neuromuscolare. Gli item della CMT-FOM sono valutati su una scala a gravità crescente da 0 a 4 pt<sup>9</sup>.

La CMT-FOM include inoltre una sezione dedicata al profilo clinico del paziente, dove vengono raccolte le variabili demografiche, i sintomi riferiti, il grado di flessibilità della caviglia ed una valutazione qualitativa della postura podalica e dell'andatura. Le variabili demografiche includono l'età, il sesso, l'altezza, il peso, gli



eventuali ausili e la dominanza degli arti. Tra i sintomi riportati dal paziente troviamo la presenza di dolore ai piedi, la debolezza, il dolore e/o il tremore della mano, i crampi alle gambe, la sensazione di instabilità delle caviglie, gli episodi di inciampo e/o le cadute quotidiane ed altri sintomi sensoriali. Per la valutazione della postura del piede si utilizza il *Foot Posture Index* (FPI) a 6 item: il punteggio a 0 identifica la posizione neutra; al punteggio di -2 si associa una marcata supinazione; al punteggio di +2 si associa invece una marcata pronazione. Il punteggio totale del FPI varia da un valore di -12 (piede estremamente supinato/piede cavo) ad un valore di +12 (piede estremamente pronato/piede piatto). La flessibilità della caviglia viene misurata tramite un goniometro durante il test di affondo in carico. L'andatura è categorizzata con una scala qualitativa basata su tre punti (*no, un po', sì*) che corrispondono ai seguenti criteri: il grado di caduta del piede e la difficoltà a camminare sui talloni/punte dei piedi. Per l'esame della sensibilità dolorifica e pallestesica si fa riferimento alla CMTNS2<sup>10</sup>.

Il tempo di somministrazione della CMT-FOM è di circa 40 minuti. Il metodo di calcolo del punteggio è simile alla CMTPedS: per generare un punteggio totale che va da 0 a 52, il punteggio parziale di ogni item viene convertito in uno *z-score*, basato su valori normativi di riferimento abbinati per età e sesso, e categorizzato da una scala *Likert* che va da 0 a 4 pt lungo un continuum crescente di compromissione: normale (0), molto lieve (1), lieve (2), moderato (3), grave (4). La conversione dei punteggi parziali degli item in *z-score* si basa sul *1000 Norms Project*, che identifica le differenze di sesso ed i cambiamenti legati all'età. La CMTES2 rappresenta uno degli item della CMT-FOM ed è, come abbiamo precedentemente presentato, un *sub-score* della CMTNS2: riflette un punteggio composito che valuta i sintomi e la compromissione sensori-motoria del paziente, ma senza includere gli studi di conduzione nervosa<sup>9</sup>.

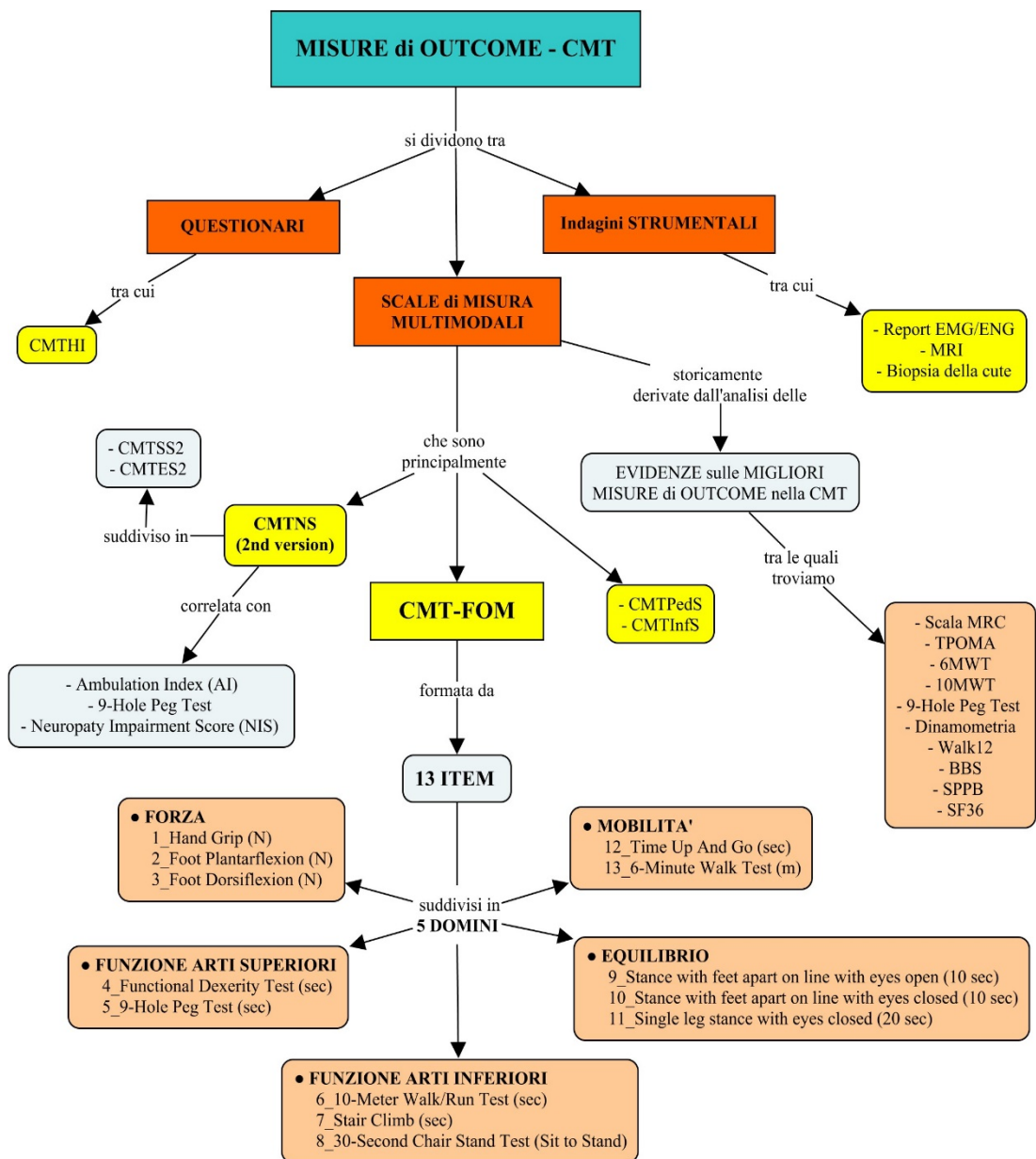
Dal punto di vista dell'analisi statistica, l'affidabilità test-retest (ICC) è risultata di 0,92 mentre l'affidabilità test-retest dei singoli item è apparsa abbastanza buona (ICC >0,70), ad eccezione del *single limb stance* (ICC = 0,37). Inoltre, è stato dimostrato che la CMT-FOM può discriminare gli individui con compromissione lieve da quelli con gravità moderata-grave<sup>9</sup>. Questi dati sono stati confermati da uno studio successivo condotto da Bray *et al.* (2020), nella quale tutti gli item del CMT-FOM

hanno dimostrato un'affidabilità inter-rater eccellente per i punteggi singoli, per gli *z-scores* e per il punteggio totale<sup>10</sup>.

Rispetto a studi clinici preesistenti, dalla CMT-FOM sono stati esclusi quegli item senza indice di validità per la popolazione adulta, che potrebbero essere soggetti ad effetto “tetto/pavimento”, per essere sostituiti con altri item che indagano aree sensibili ai pazienti stessi, tra cui la ridotta mobilità e la qualità della vita. Le moderate correlazioni esistenti tra i punteggi dei singoli item ed il punteggio totale della scala, suggeriscono che nessun item è unicamente responsabile della compromissione funzionale globale nella CMT1A. La modesta correlazione tra la CMT-FOM e la CMTES è dovuta al fatto che le scale esaminate misurano aspetti diversi della malattia: la CMT-FOM valuta la funzione sensori-motoria integrata, mentre la CMTES enfatizza il deficit neurologico. Inoltre, si è visto come la CMT-FOM sia meno soggetta ad un effetto pavimento e che gli adulti con CMT1A di gravità lieve possono presentare relative limitazioni funzionali rispetto alla popolazione sana della stessa età e sesso<sup>9</sup>.

La CMT-FOM risulta quindi valida ed affidabile nella valutazione clinica dei pazienti con CMT1A; tuttavia risulta necessario uno studio di convalida più ampio per valutare ulteriormente le sue proprietà psicometriche (ridondanza degli item, la validità di costrutto, l'affidabilità intra- ed inter-rater, la capacità di rilevare il cambiamento ed il MCID)<sup>9</sup>.

I concetti chiave descritti in questo paragrafo sono stati riassunti e rappresentati graficamente nella Figura III.



**Figura III** – Diagramma riassuntivo dei concetti chiave relativi alle misure di outcome validate per la CMT (gentilmente fornita dal Dr. Alessandro Zampini).

## 2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Secondo l'*International Classification of Function and Disease* (ICF), la Charcot-Marie-Tooth Functional Outcome Measure (CMT-FOM) rappresenta una misura valida in grado di oggettivare il grado di disabilità nella CMT. Questa misura di outcome può essere utilizzata nella valutazione clinica dei pazienti affetti dalla malattia di CMT di età compresa tra i 18 e i 74 anni: rappresenta una misura affidabile, valida, sensibile e reattiva al cambiamento<sup>10</sup>.

Non essendo stata tradotta in nessuna lingua, non esiste ancora una versione italiana della CMT-FOM, per cui si riscontra un suo limitato utilizzo nei nostri contesti clinici. Con lo scopo di colmare questa lacuna è stato ideato un progetto di ricerca volto a tradurre e, successivamente, validare una versione italiana della CMT-FOM. Lo studio in questione è per sua natura multicentrico e coinvolge un team eterogeneo di professionisti provenienti da diversi centri specializzati, avente ognuno un determinato ruolo. Lo scopo del lavoro di tesi è dunque quello di descrivere passo dopo passo le diverse fasi di progettazione e di attuazione di questo studio.

### 3. MATERIALI E METODI

#### 3.1. DISEGNO DELLO STUDIO

Per produrre la versione italiana della CMTFOM è stato utilizzato un metodo di traduzione inversa parallela, basato sulle linee guida della FDA, l'ente responsabile della protezione della salute pubblica americana, e sulla precedente traduzione della *CMT Clinical Outcome Assessments*. Nelle linee guida sopracitate viene riportato il processo di traduzione e di adattamento culturale che è stato ideato e convalidato dall'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR). Nel 1999, l'ISPOR ha costituito il *Quality of Life Special Interest Group* (QoL-SIG) ed il *Translation and Cultural Adaptation group* (TCA group) con lo scopo di creare delle indicazioni metodologiche standard per la traduzione e l'adattamento culturale delle *Patient-reported Outcome* (PRO) *measure*: risultato di questo lavoro è il documento intitolato "*Translation and Cultural Adaptation of Patient Reported Outcomes Measures - Principles of Good Practice (PGP)*". Gli Autori di tale studio hanno così dimostrato che è possibile trovare un consenso sulle PGP sia nella traduzione che nell'adattamento culturale in riferimento alle misure di outcome orientate sul paziente<sup>14</sup>. Questo processo di traduzione è composto da 10 fasi così suddivise:

- Fase 1: "*Preparazione*". Durante questa prima fase, il responsabile del progetto identifica i concetti cardine dell'elaborato da tradurre e recluta i professionisti che andranno a comporre il team di ricerca dopo aver ottenuto il permesso per la traduzione dall'Autore del testo originario.

- Fase 2: "*Traduzione avanzata*". Vi è un accordo generale nelle linee guida riguardo alla necessità di effettuare più di una traduzione prima di ottenere l'elaborato definitivo. Tutti i traduttori coinvolti dovrebbero essere di madrelingua – secondo l'idioma di destinazione dell'elaborato definitivo – con un'esperienza pregressa nella traduzione di misure PRO.

- Fase 3: “*Riconciliazione*”. Processo di confronto ed integrazione fra le diverse traduzioni nella lingua di destinazione e la successiva redazione di un documento unico. Attualmente esistono tre approcci applicativi possibili:

- 1\_ tramite una commissione composta dalla figura “chiave” di un dato paese, da tutti i professionisti coinvolti nelle traduzioni successive e dal responsabile del progetto;

- 2\_ tramite un professionista indipendente madrelingua secondo l’idioma di destinazione che non venga però coinvolto in altre successive traduzioni;

- 3\_ tramite un ricercatore nominato nel paese di destinazione, che potrà anche produrre una successiva traduzione e che condurrà sia il test pilota che il debriefing cognitivo.

Nei PGP vengono accettate tutte queste modalità, suggerendo che sarebbe preferibile il contatto diretto tra i vari professionisti coinvolti. La cosa più importante è che tutte le decisioni vengano riviste da o riferite al responsabile del progetto: questo permetterebbe un certo grado di coerenza e di armonizzazione con le altre versioni tradotte.

- Fase 4: “*Contro-traduzione*”. Le linee guida suggeriscono diversi approcci a questa fase, nella quale l’elaborato verrà ritradotto nella lingua di origine. I ricercatori protagonisti dello studio si sono trovati d’accordo sulla necessità di coinvolgere nel processo professionisti di madrelingua originale. Per quanto riguarda la metodologia da utilizzare, il gruppo di lavoro del TCA ha convenuto che, per scopi pratici, una contro-traduzione strettamente letterale risulta maggiormente utile rispetto ad una traduzione più concettuale. Tuttavia, ulteriori discussioni hanno evidenziato il bisogno potenziale di traduzioni di natura più “concettuale” e meno “letterale”, specie nel caso di rapporti più soggettivi, come nelle misure di outcome per la QoL.

- Fase 5: “*Revisione della contro-traduzione*”. Il gruppo TCA ha ritenuto che la revisione della contro-traduzione fosse una delle componenti più importanti del processo di adattamento interculturale, tuttavia la maggior parte delle linee guida esistenti non ha ancora affrontato la questione in modo specifico. La revisione della contro-traduzione consiste nel confronto fra la contro-traduzione successiva con la versione originale della scala di misura. In questo modo le discrepanze via via identificate potranno sollecitare un’ulteriore modifica della versione riconciliata così

da eliminare le incoerenze. Tale revisione andrebbe effettuata dal responsabile del progetto. Qualsiasi altra revisione delle versioni tradotte dovrebbe inoltre essere sempre concordata dalla persona “chiave” del paese con il responsabile del progetto.

- Fase 6: “*Armonizzazione*”. Nel processo di traduzione e adattamento culturale, l'armonizzazione gioca un ruolo predominante. “Armonizzare” le diverse traduzioni è infatti essenziale per assicurare la validità dell'inter-traduzione e per permettere un'affidabile raccolta dei dati dagli studi clinici randomizzati. Secondo alcuni ricercatori, questo obiettivo è raggiungibile solo attraverso un incontro formale fra i professionisti coinvolti, dove vengono confrontate le diverse traduzioni sia tra di loro che con il testo originale. Altri ricercatori, invece, con tale modalità operativa integrano ogni fase principale del processo di traduzione. Per cui possiamo concludere che nei PGP non è stabilito un unico approccio all'armonizzazione.

- Fase 7: “*Debriefing cognitivo*”. Lo scopo del debriefing cognitivo è quello di assicurarsi che il testo infine tradotto sia generalmente comprensibile alla popolazione. Il gruppo TCA ha stabilito delle raccomandazioni abbastanza rigorose per garantire lo scopo di questa fase del processo, suggerendo un intervallo numerico di pazienti da includere negli RCT che dovranno soddisfare i criteri di inclusione definiti dalle linee guida.

- Fase 8: “*Revisione dei risultati del debriefing cognitivo e finalizzazione del processo*”. Similmente alla fase di revisione della contro-traduzione, questo passaggio rappresenta uno stato del processo non sempre descritto in modo specifico. La revisione dei risultati del debriefing cognitivo rispetto alla versione originale dello strumento rappresenta la chiave che assicura la rilevanza culturale del rapporto finale. Questa revisione dovrebbe essere effettuata dal responsabile del progetto e concordata con la persona “chiave” del paese di riferimento.

- Fase 9: “*Correzione*”. Il gruppo di esperti che ha lavorato sulle traduzioni ha convenuto che includere una fase di “correzione” sia alquanto importante per garantire che eventuali errori – anche minori – siano corretti prima che lo strumento finale sia approvato per l'utilizzo in clinica.

- Fase 10: “*Rapporto finale*”. Nel processo di traduzione anche il “rapporto finale” diviene un passo importante: esso fornisce una descrizione di tutte le decisioni

metodologiche prese durante il processo stesso. Tale passaggio diviene utile per interpretare i dati raccolti nei vari RCT, o per informare – rispetto alla metodologia utilizzata – quei professionisti che vorranno tradurre lo stesso strumento in altre lingue.

Il processo di traduzione della CMT-FOM che il presente elaborato descrive è stato condotto seguendo le linee guida precedentemente riportate. Il team di professionisti coinvolti nel progetto di ricerca include diversi esperti nelle varie componenti della scala, tra cui l'autore dello strumento originario, un fisiatra, un neurologo, un fisioterapista ed un terapeuta occupazionale (da sottolineare l'assenza di un qualsiasi conflitto d'interesse da parte degli Autori). Di seguito vengono presentati gli Autori con le rispettive affiliazioni (nota in apice) e contributi offerti allo studio:

1. *Zuccarino Riccardo, MD, PMR*<sup>a,b</sup>

Concetto e disegno dello studio, analisi ed interpretazione dei dati, redazione e revisione critica del manoscritto per il contenuto intellettuale.

2. *Pisciotta Chiara*<sup>d</sup>

Ideazione e progettazione dello studio, analisi statistica e interpretazione dei dati, revisione critica del manoscritto per il contenuto intellettuale.

3. *Schenone Angelo*<sup>c</sup>

Ideazione e progettazione dello studio, analisi statistica ed interpretazione dei dati, revisione critica del manoscritto per il contenuto intellettuale.

4. *Shy Michael E.*<sup>a</sup>

Concetto e disegno dello studio, analisi ed interpretazione dei dati, revisione critica del manoscritto per il contenuto intellettuale.

5. *Burns J*<sup>e</sup>

6. *Hermann David*<sup>f</sup>

Ideazione e progettazione dello studio, analisi statistica ed interpretazione dei dati, revisione critica del manoscritto per il contenuto intellettuale.

7. *Pareyson Davide*<sup>d</sup>

Ideazione e progettazione dello studio, analisi statistica e interpretazione dei dati, revisione critica del manoscritto per il contenuto intellettuale.

8. *Eichinger Katie*<sup>f</sup>



Concetto e disegno dello studio, analisi statistica ed interpretazione dei dati, revisione critica del manoscritto per il contenuto intellettuale.

9. *Schenone Cristina<sup>c</sup>*

Reclutamento, valutazione dei pazienti e somministrazione della scala, analisi ed interpretazione dei dati raccolti.

Affiliazioni:

- a) Department of Neurology, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA, USA;
- b) Neuromuscular Omnicentre (NeMO) Trento-Fondazione Serena Onlus, Ospedale Villa Rosa, Via Spolverine 84, Pergine Valsugana, Trento, Italy;
- c) Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics and Maternal/Child Sciences, University of Genova and IRCCS San Martino, Genoa, Italy;
- d) Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy;
- e) University of Sydney School of Health Sciences & Children's Hospital at Westmead, Sydney, New South Wales, Australia;
- f) University of Rochester, NY, USA.

Per garantire la miglior corrispondenza possibile tra la versione originale e quella italiana, nella traduzione sono state seguite le diverse e specifiche fasi facendo riferimento al vocabolario utilizzato nella pratica clinica in Italia. Per quanto riguarda la questione etica, durante la fase di progettazione dello studio sono state visionate le raccomandazioni del *Journal* e si conferma che la sperimentazione è coerente con tali linee guida.

Innanzitutto è stata contattata la Dott.ssa Katie Eichinger, autrice dello strumento originario, per avere il permesso di eseguire la traduzione. Nella fase di “traduzione avanzata”, sono state prodotte due nuove versioni da due esperti in CMT con una buona conoscenza della lingua inglese.

Per affrontare la fase relativa alla “riconciliazione”, si è poi riunito un gruppo di esperti nella malattia di CMT che ha rivisto entrambe le traduzioni e prodotto un'unica versione della scala il più accurata possibile, coerente con la pratica clinica in

Italia (è stato quindi scelto il primo approccio metodologico descritto nelle linee guida della FDA). Da un interprete certificato appartenente ad una società specializzata in traduzioni è stata eseguita la “contro-traduzione” dall’italiano all’inglese.

Il gruppo di esperti si è dunque nuovamente riunito per confrontare la versione tradotta in inglese con la versione originale della CMT-FOM ed assicurarsi sull'equivalenza dei concetti, oltre che per esaminare articoli e/o discrepanze al fine di garantire la validità inter-traduttiva (fase di “revisione della contro-traduzione” e di “armonizzazione”). Entrambe le versioni sono state quindi riviste per individuare eventuali differenze. Durante questa riunione il gruppo di lavoro ha inoltre identificato quei concetti potenzialmente problematici o confusi rispetto alle istruzioni per la somministrazione della scala: gli item in questione sono stati rivisti e la nuova versione italiana è risultata così alquanto migliorata. Quest’ultimo processo è denominato “debriefing cognitivo” e viene descritto nei PGP della FDA.

Per la “revisione dei risultati del debriefing cognitivo” sono stati reclutati pazienti di nazionalità italiana affetti da CMT (18-74 anni), e valutati con la versione italiana preliminare della CMT-FOM (allegato 4). In questa fase, l’obiettivo è stato quello di verificare la comprensione degli elementi caratteristici della scala di misura e le istruzioni del medico o dell'operatore sanitario in situazioni cliniche reali. L'affidabilità test-retest della CMT-FOM in italiano è stata valutata utilizzando il coefficiente di correlazione intraclassa (ICC) con i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (95% CI): i risultati sono stati considerati eccellenti se con un punteggio di 0,75 o superiore; da discreti a buoni se con un punteggio da 0,40 a 0,75; scarsi se con un punteggio di 0,40 o inferiore.

## 4. RISULTATI

Il CMTFOM (italiano) è stato tradotto nella versione italiana con successo attraverso il metodo descritto in precedenza. Il CMTFOM (italiano) è stato quindi somministrato a 18 pazienti (9 donne e 9 uomini) con diagnosi genetica di CMT (14 soggetti affetti da CMT1A, 2 CMT1X, 2 CMT1B) arruolati presso il Centro Clinico NeMO Trento dell'Ospedale Riabilitativo Villa Rosa di Pergine Valsugana, presso il Dipartimento di Neurologia dell'Ospedale San Martino di Genova, presso l'Istituto Besta di Milano da Aprile 2023 ad Ottobre 2023. I partecipanti sono stati reclutati come parte della loro visita clinica. A tre partecipanti è stato somministrato un secondo test dopo 2 settimane. Le tabelle 1 e 2 riassumono le caratteristiche dei soggetti valutati e i risultati del CMTFOM (italiano). L'età media dei pazienti era di 45 anni SD 16,36 (range 20 - 70 anni) e il punteggio totale medio in CMTFOM (italiano) era 20,61 (DS 9,67, range 8-44 sulla scala 0-52 punti). La valutazione ha richiesto circa 35 minuti per essere completata. Il CMTFOM (italiano) ha mostrato un'elevata affidabilità test-retest (ICC 0.989, 95% CI 0.958-0.995).

Non sono stati individuati problemi nella somministrazione della misura di esito. Le istruzioni dei diversi items sono state chiaramente comprese da tutti gli operatori sanitari. La somministrazione del CMTFOM (italiano) è stata semplice e di facile comprensione per i pazienti. I medici e i fisioterapisti che hanno somministrato il CMTFOM (italiano) hanno commentato che i partecipanti si sono impegnati a dovere durante la valutazione e che il tempo di completamento della scala era compatibile con la pratica clinica. Non sono state necessarie ulteriori revisioni dopo i test sui pazienti ed è stata generata la versione finale del CMTFOM (italiano) (Figura 1).

ID	Età (anni)	CMT	Sesso	Punteggio Totale
1	70	CMT1A	F	44
2	66	CMT1A	M	24
3	45	CMT1A	M	12
4	23	CMT1A	F	10
5	28	CMT1A	F	15
6	57	CMT1A	M	11
7	23	CMT1A	M	35
8	52	CMT1A	F	22
9	25	CMT1A	M	30
10	54	CMT1A	M	18
11	20	CMT1X	F	16
12	69	CMT1A	M	15
13	46	CMT1A	F	21
14	32	CMT1X	F	16
15	43	CMT1A	M	8
16	49	CMT1B	F	19
17	55	CMT1B	M	21
18	53	CMT1A	F	34

**Tabella 1:** Caratteristiche dei soggetti, distribuzione dei sottotipi di CMT e punteggio CMTS FOM

Caratteristiche dei soggetti, distribuzione dei sottotipi di CMT e punteggio CMTFOM	
Pazienti (N)	18
Età Media (anni $\pm$ SD)	45 $\pm$ 16.36
Range di età	20-70
M/F	9
Sottotipi CMT	
	%(N)
CMT1A	78(14)
CMT1B	11(2)
CMT1X	11(2)
CMTFOM (Media Punteggio Totale $\pm$ SD)	20.61 $\pm$ 9.67

**Tabella 2:** Caratteristiche dei soggetti, distribuzione dei sottotipi di CMT e punteggio CMTS FOM

## 5. DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

Il CMTFOM (italiano) è una misura di outcome clinico affidabile e culturalmente adattata per l'uso nella popolazione italiana. Può ora essere somministrato a tutta la popolazione CMT dai 18 anni di età in Italia e non solo a coloro che parlano inglese. Ciò consente l'inclusione di persone di lingua italiana negli studi clinici e negli studi di storia naturale utilizzando il CMTFOM (italiano).

Il CMTFOM è attualmente utilizzato in uno studio di storia naturale in corso su pazienti con CMT coordinato dall'Inherited Neuropathies Consortium (INC). E' attualmente in corso una valutazione in Rash analysis della scala. Un primo studio trasversale ha mostrato risultati comparabili ai nostri risultati CMTFOM (italiano), fornendo ulteriore supporto per l'uso di questa valutazione così tradotta. L'INC ha riportato che pazienti adulti (età media  $25.3 \pm 8.7$ ) con CMT1A hanno un punteggio medio CMTFOM di  $25.3 \pm 8.7$ , range 12-44/52 e che i nostri 14 pazienti con CMT1A hanno un punteggio medio di  $21.36 \pm 10.87$ . I pazienti con CMT1X sono stati segnalati per essere più lievi delle forme con CMT1A con una media di  $15 \pm 7.5$  dall'INC, che è ancora una volta paragonabile ai nostri pazienti con CMT1X (punteggio di 16 e 16). Pertanto, i dati del CMTFOM (italiano) sembrano essere paragonabili a quelli ottenuti dalla versione anglofona, ma saranno necessari studi più ampi per confermarlo.

Negli ultimi anni si stanno investigando sempre più potenziali terapie per la CMT. Dalla scoperta della duplicazione di 17p come la causa di CMT1A ci sono stati progressi significativi sia nella scoperta di nuovi geni per altre forme di CMT che nello sviluppo di terapie in modelli preclinici di CMT. I progressi nella terapia genica mediante vettori virali adeno-associati (AAV) e degli oligonucleotidi antisenso (ASO)/RNAI che hanno mostrato un successo in altre malattie neuromuscolari come ad esempio l'atrofia muscolare spinale (SMA) ci portano a pensare che in futuro le diverse forme di CMT saranno potenzialmente suscettibili di terapia<sup>24, 25, 26</sup>. Inoltre, la crescente importanza del unfolded protein response (UPR) e dell'infiammazione associata ai macrofagi presente in diverse forme di CMT1 ha portato allo sviluppo di piccole molecole inibenti l'UPR e la risposta infiammatoria, che hanno mostrato risultati promettenti in modelli animali.<sup>27, 28</sup>

Un passo essenziale è quindi quello di essere in grado di dimostrare che un trattamento sia efficace o meno. Un disegno di studio scadente, che utilizzi misure di outcome non sensibili, non risponderà quindi a questa domanda. Un farmaco efficace può non mostrare efficacia in una sperimentazione clinica con una durata troppo breve e una misura di outcome non sensibile. Similmente, multipli trial con le misure di outcome imprecise potrebbero portare ad un risultato impropriamente positivo.

Il CMTFOM risulta quindi essere una misura di esito clinico adatta allo scopo, pronta per l'uso negli studi clinici e la traduzione di questo strumento consentirà l'inclusione di più pazienti adulti nei futuri studi clinici sulla CMT. Anche il manuale di equipaggiamento e addestramento CMTFOM è stato tradotto in italiano ed è disponibile negli allegati (manuale d'uso ed equipaggiamento). Il CMTFOM (italiano) è una versione affidabile, culturalmente adattata e comparabile con il CMTFOM originale pronto per l'uso nelle valutazioni cliniche di adulti di lingua italiana con CMT. Ciò migliorerà il follow-up e il monitoraggio della gravità della malattia delle persone adulte italiane affette.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Shirley Ryan AbilityLab. Rehabilitation Measures Database. Disponibile da: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures>.
2. The Inherited Neuropathy Consortium. Clinical Outcome Measures. Disponibile da: <https://clinicaloutcomemeasures.org>.
3. Wild D., MSc, Grove A., MSc, Martin M., MPA, Eremenco S., MA, McElroy S., BA, Verjee-Lorenz A., MSc, Erikson P., PhD. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value in Health*. 2005; **8**(2):94-104.
4. Pareyson D., Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; **8**:654-67.
5. Corrado B., Ciardi G., PhD, Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot–Marie–Tooth Syndrome. A Systematic Review of the Literature. *Medicine* 2016; **95**(17).
6. Mori L., Prada V., Signori A., Pareyson D., Piscosquito G., Padua L., Pizzaglia C., Fabrizi G.M., Smania N., Picelli A., Schenone A., TreSPE Study Group. Outcome measures in the clinical evaluation of ambulatory Charcot-Marie-Tooth 1A subjects. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2019; **55**(1):47–55.
7. Maggi G., Monti Bragadin M., Padua L., Fiorina E., Bellone E., Grandis M., Reni L., Bennicelli A., Grosso M., Saporiti R., Scorsone D., Crimi E., Schenone A., Zuccarino R. Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by charcot-marie-tooth neuropathy: A pilot study. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2011; **90**(8):628–637.
8. Murphy S.M., Herrmann D.N., McDermott M.P., Scherer S.S., Shy M.E., Reilly M.M., Pareyson D. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2011; **16**(3):191–198.
9. Eichinger K., PhD, Burns J., PhD, Cornett K., PhD, Bacon C., BS, Shepherd M.L., BS, Mountain J., BS, Sowden J., BSc, Shy R., MD, Shy M.E., MD, Herrmann



- D.N., MBBCh. The Charcot-Marie-Tooth functional outcome measure (CMT-FOM). *Neurology* 2018; **91**(15):e1381–e1384.
10. Bray P., Cornett K.M.D., Estilow T., Pareyson D., Zuccarino R., Skorupinska M., Pipis M., Swoden J.E., Scherer S., Relly M.M., Shy M.E., Hermann D.N., Burns J., Eichinger K.J. Reliability of the Charcot-Marie-Tooth functional outcome measure. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2020; **25**(3):288–291.
  11. Johnson N.E., MD, Heatwole C., MD, MS-CI, Creigh P., MD, McDermott M.P., PhD, Dilek N., MS, Hung M., PhD, Bounsanga J., BS, Tang W., PhD, Shy M.E., MD, Herrmann D.N., MBBCh. The Charcot Marie Tooth Health Index: Evaluation of a Patient Reported Outcome. *Ann Neurol.* 2018; **84**(2):225–233.
  12. Burns J., PhD, Ouvrier R., MD, Estilow T., OT, Shy R., MD, Laurá M., MD, PhD, Pallant J.F., PhD, Lek M., BE, BSc, Muntoni F., MD, Reilly M.M., MD, Pareyson D., MD, Acsadi G., MD, PhD, Shy M.E., MD, Finkel R.S., MD. Validation of the Charcot-Marie-Tooth disease pediatric scale as an outcome measure of disability. *Ann Neurol.*, 2012; **71**(5):642–652.
  13. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P.A., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.*, 2009; **6**(7): e1000100.
  14. Bennett CL, Shirk AJ, Huynh HM, et al. SIMPLE mutation in demyelinating neuropathy and distribution in sciatic nerve. *Ann Neurol.* 2004;**55**(5):713–720.
  15. Street VA, Bennett CL, Goldy JD, et al. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot–Marie–Tooth disease 1 C. *Neurology.* 2003;**60**(1):22–26.
  16. Latour P, Gonnaud PM, Ollagnon E, et al. SIMPLE mutation analysis in dominant demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease: Three novel mutations. *J Peripher Nerv Syst.* 2006;**11**(2):148–155.
  17. Shirk AJ, Anderson SK, Hashemi SH, Chance PF, Bennett CL. SIMPLE interacts with NEDD4 and TSG101: Evidence for a role in lysosomal sorting and implications for Charcot–Marie–Tooth disease. *J Neurosci Res.* 2005;**82**(1):43–50.

18. Warner LE, Mancias P, Butler IJ, et al. Mutations in the early growth response 2 (ERG2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet.* 1998;18:382–384.
19. Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, et al. Giant axon and neurofilament accumulation in Charcot–Marie–Tooth disease type 2E. *Neurology.* 2004;62(8):1429–1431.
20. Zuchner S, Vorgerd M, Sindern E, Schroder JM. The novel neurofilament light (NEFL) mutation Glu397Lys is associated with a clinically and morphologically heterogeneous type of Charcot–Marie–Tooth neuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2004;14(2):147–157.
21. Mademan I, Deconinck T, Dinopoulos A, et al. De novo INF2 mutations expand the genetic spectrum of hereditary neuropathy with glomerulopathy. *Neurology.* 2013;81(22):1953–1958.
22. Boyer O, Nevo F, Plaisier E, et al. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med.* 2011;365:2377–2388.
23. Amato A, Russel A, *Neuromuscular Disorders* second edition.
24. Rossor AM, Liu C-H, Petzold A, Malaspina A, Laura M, Greensmith L, Reilly MM, 2016. Plasma neurofilament heavy chain is not a useful biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle and Nerve*53. 10.1002/mus.25124
25. Rossor AM, Reilly MM, Sleight JN, 2018. Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. *Pract. Neurol*18. 10.1136/practneurol-2017-001764
26. Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, Kuntz S, Li J, Mohan A, Kim A, Hung G, Scheideler MA, Scherer SS, Svaren J, Swayze EE, Kordasiewicz HB, 2018. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models. *J. Clin. Invest*128, 359–368. 10.1172/JCI96499 [PubMed: 29202483]
27. Das I, Krzyzosiak A, Schneider K, Wrabetz L, D’Antonio M, Barry N, Sigurdardottir A, Bertolotti A, 2015. Preventing proteostasis diseases by selective inhibition of a phosphatase regulatory subunit. *Science*348, 239–42. 10.1126/science.aaa4484 [PubMed: 25859045]
28. Klein D, Patzkó Á, Schreiber D, van Hauwermeiren A, Baier M, Groh J, West BL, Martini R, 2015. Targeting the colony stimulating factor 1 receptor alleviates

two forms of Charcot-Marie-Tooth disease in mice. *Brain*138, 3193–205.  
10.1093/brain/awv240 [PubMed: 26297559]

## 7. ALLEGATI

### 7.1 Allegato I – CMT Neuropathy Score, Version 2 (CMTNS2)<sup>8</sup>.

Parameter	0	1	2	3	4
Sensory symptoms *	None	Symptoms below or at ankle bones	Symptoms up to the distal half of the calf	Symptoms up to the proximal half of the calf, including knee	Symptoms above knee (above the top of the patella)
Motor symptoms (legs) <sup>†</sup>	None	Trips, catches toes, slaps feet Shoe inserts	Ankle support or stabilization (AFOs) Foot surgery <sup>‡</sup>	Walking aids (cane, walker)	Wheelchair
Motor symptoms (arms)	None	Mild difficulty with buttons	Severe difficulty or unable to do buttons	Unable to cut most foods	Proximal weakness (affect movements involving the elbow and above)
Pinprick sensibility * <sup>§</sup>	Normal	Decreased below or at ankle bones	Decreased up to the distal half of the calf	Decreased up to the proximal half of the calf, Including knee	Decreased above knee (above the top of the patella)
Vibration/	Normal	Reduced at great toe	Reduced at ankle	Reduced at knee (tibial tuberosity)	Absent at knee and ankle
Strength (legs) <sup>¶</sup>	Normal	4+, 4, or 4- on foot dorsiflexion or plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion or ≤3 on foot plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion and ≤3 on plantar flexion	Proximal weakness
Strength (arms) <sup>¶</sup>	Normal	4+, 4, or 4- on intrinsic hand muscles **	≤3 on intrinsic Hand muscles **	≤5 on wrist extensors	Weak above elbow
Ulnar CMAP	≥6 mV	4–5.9 mV	2–3.9 mV	0.1–1.9 mV	Absent
(median)	(≥4 mV)	(2.8–3.9)	(1.2–2.7)	(0.1–1.1)	(absent)
Radial SAP amplitude, antidromic testing	≥15 μV	10–14.9 μV	5–9.9 μV	1–4.9 μV	<1 μV

\*Use the picture below to discriminate the level of the symptoms.

†Uses aid most of the time. The patient was prescribed to wear/use or should be wearing/using the aid in the examiner's opinion.

7.2 Allegato II – Charcot-Marie-Tooth Pediatric Scale (CMTPedS)<sup>13</sup>.

cmtpediatricscale

Initial Evaluation  Re-Evaluation  Date:

Patient Profile											
ID:			D.O.B:			Age (yrs):			Gender: Boy <input type="checkbox"/> Girl <input type="checkbox"/>		
Height (m):		Weight (kg):		Dominant Hand: L <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/>		Dominant Foot: L <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/>		Diagnosis:			
Symptoms:	Foot pain <input type="checkbox"/>		Leg cramps <input type="checkbox"/>		Unsteady ankles <input type="checkbox"/>		Daily trips and/or falls <input type="checkbox"/>		Hand pain <input type="checkbox"/>		
	Hand weakness <input type="checkbox"/>		Hand tremor <input type="checkbox"/>		Sensory symptoms (e.g. pins and needles, tingling, numbness, prickling) <input type="checkbox"/>						
Lunge test (degrees)					Left:			Right:			
Foot Posture Index	Talar head palpation										
	Curves above and below lateral malleolus										
	Inversion/eversion of the calcaneus										
	Bulge in the region of the talonavicular joint										
	Congruence of the medial longitudinal arch										
	Abd/adduction of forefoot on rearfoot (too-many-toes)										
Total (-12 to 12)											
Hand Dexterity											
1. Functional Dexterity Test (sec)					2. Nine-hole peg test (sec)						
Strength		Trial 1		Trial 2		Trial 3		Average			
3. Hand grip (N)								x2:			
4. Foot plantarflexion (N)											
5. Foot dorsiflexion (N)											
Sensation	0	1	2	3	4	Score					
6. Pinprick	Normal	Decreased below or at ankle bones	Decreased at or below midline of calf	Decreased above calf midline up to and including knee	Decreased above knee (above top of patella)						
7. Vibration	Normal	Reduced at first metatarsal bone	Reduced at ankle	Reduced at knee (tibial tuberosity)	Absent at knee and ankle						
Balance		Assistive device required (e.g. AFO) Y/N. Describe device and footwear:									
8. Bruininks Oseretsky Test		Raw Score		Conduct second trial only if examinee does not earn the maximum score on the first trial						Point score	
		Trial 1	Trial 2								
Standing with feet apart on a line-eyes open		Raw	0.0-0.9	1.0-2.9	3.0-5.9	6.0-9.9	10				
		Point	0	1	2	3	4				
Walking forward on a line		Raw	0	1-2	3-4	5	6				
		Point	0	1	2	3	4				
Standing on one leg on a line-eyes open		Raw	0.0-0.9	1.0-2.9	3.0-5.9	6.0-9.9	10				
		Point	0	1	2	3	4				
Standing with feet apart on a line-eyes closed		Raw	0.0-0.9	1.0-2.9	3.0-5.9	6.0-9.9	10				
		Point	0	1	2	3	4				
Walking forward heel-to-toe on a line		Raw	0	1-2	3-4	5	6				
		Point	0	1	2	3	4				
Standing on one leg on a line-eyes closed		Raw	0.0-0.9	1.0-2.9	3.0-5.9	6.0-9.9	10				
		Point	0	1	2	3	4				
Standing on one leg on a beam-eyes open		Raw	0.0-0.9	1.0-2.9	3.0-5.9	6.0-9.9	10				
		Point	0	1	2	3	4				
Standing heel-to-toe on a balance beam		Raw	0.0-0.9	1.0-2.9	3.0-5.9	6.0-9.9	10				
		Point	0	1	2	3	4				
Standing on one leg on a beam-eyes closed		Raw	0.0-0.9	1.0-2.9	3.0-4.9	5.0-7.9	8.0-9.9	10			
		Point	0	1	2	3	4				
Balance Subscale from the Bruininks Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). Copyright© 2005 NCS Pearson, Inc. Adapted and reproduced with permission. All rights reserved.										Total	
Motor Function		Assistive device required (e.g. AFO) Y/N. Describe device and footwear:									
9. Gait		Foot drop: No <input type="checkbox"/> Some <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>			Difficulty heel walking: No <input type="checkbox"/> Some <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>			Difficulty toe walking: No <input type="checkbox"/> Some <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>			
10. Long jump (cm)					11. Six-minute walk test (m)						
Item Scores (0-4)											
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	Total Score (0-44)

7.3 Allegato III – Charcot-Marie-Tooth Functional Outcome Measure (CMT-FOM)<sup>9</sup>.

## CMTFOM

Initial Evaluation      Re-Evaluation  
Date:                      Time:                      CE:

Patient Profile															
ID:				D.O.B:				Age (yrs):				Sex: Male Female			
Height (m):			Weight (kg):			Dominant Side: L R				Diagnosis:					
Ankle-Foot orthoses: Yes No								Footwear: Barefoot Walking shoes Study shoes							
Worn for testing: Solid Hinged Leaf Spring Carbon Other:															
Other Assistive devices: Yes No Required for testing: Cane Walker Walking stick Wheelchair Other:															
Symptoms:		Foot pain		Leg cramps		Unsteady ankles		Daily trips and/or falls		Hand pain					
		Hand weakness		Hand tremor		Sensory symptoms (e.g. pins and needles, tingling, numbness, prickling)									
Lunge test (degrees)								Left:		Right:					
Foot Posture Index		Talar head palpation													
		Curves above and below lateral malleolus													
		Inversion/eversion of the calcaneus													
		Bulge in the region of the talonavicular joint													
		Congruence of the medial longitudinal arch													
		Abd/adduction of forefoot on rearfoot (too-many-toes)													
		<b>Total (-12 to 12)</b>													
<b>Gait</b>		Foot drop: No Some Yes				Difficulty heel walking: No Some Yes				Difficulty toe walking: No Some Yes					
Sensation	0	1	2	3	4	Score									
Pinprick	Normal	Decreased below or at ankle bones	Decreased at or below midline of calf	Decreased above calf midline up to and including knee	Decreased above knee (above top of patella)										
Vibration	Normal	Reduced at first metatarsal bone	Reduced at ankle	Reduced at knee (tibial tuberosity)	Absent at knee and ankle										
Strength							Trial 1	Trial 2	Trial 3	Average					
1. Hand grip (M)										x2:					
2. Foot plantarflexion (M)															
3. Foot dorsiflexion (M)															
Hand Dexterity															
4. Functional Dexterity Test (sec)							5. Nine-hole peg test (sec)								
Lower Extremity Function							Assistive device required:								
6. 10-meter walk/run (sec)				7. Stair climb (sec)			8. 30-second chair stand test (#)								
Balance							Assistive device required:								
9. Stance with feet apart on line with eyes open (10 sec)			T1:	10. Stance with feet apart on line with eyes closed (20 sec)			T1:	11. Single leg stance with eyes closed (20 sec)			T1:				
			T2:				T2:								
Mobility							Assistive device required:								
12. Timed up and go (sec)							13. 6-minute walk test (m)								
Item Scores (0-4)													Total Score (0-52)		
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.			

7.4 Allegato IV – Versione provvisoria del modulo di raccolta dati della CMT-FOM in italiano.

**CMT-FOM (Italiana)**

Valutazione iniziale  Ri-valutazione  Data:

Profilo del paziente			
Identita':	Data Nascita:	Eta' (anni):	Genere : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Altezza (m):	Peso (kg):	Dominanza : Mano S <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> / Piede S <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/>	Diagnosi:
Sintomi:	Dolore ai piedi <input type="checkbox"/>	Crampi alle gambe <input type="checkbox"/>	Instabilita' di caviglia <input type="checkbox"/>
	Inciampi o cadute giornaliere <input type="checkbox"/>	Dolore alle mani <input type="checkbox"/>	
	Debolezza alle mani <input type="checkbox"/>	Tremore alle mani <input type="checkbox"/>	
	Sintomi sensitivi (es.: spilli e aghi, formicolio, intorpidimento, pizzicorio) <input type="checkbox"/>		
Test di inclinazione della caviglia (gradi):		Sinistra:	Destra:
Indice di Postura del Piede	Palpazione della testa del talo (dell'astragalo)		
	Curve sopra e sotto i malleoli laterali		
	Inversione/eversione del calcagno		
	Profilo della regione dell'art. talo-navicolare (astragalo-scafoidea)		
	Congruenza dell'arco longitudinale mediale		
	Abduzione/Adduzione dell'avampiede e del retro piede ("too-many-toes")		
Totale (-12 a 12)			

Destrezza manuale	
1. Test di destrezza funzionale (sec)	2. Test dei nove pioli (sec)

Forza muscolare (N)	Prova 1	Prova 2	Prova 3	Media
3. Prensione				x2 =
4. Flessione plantare di piede				
5. Flessione dorsale di piede				

Sensibilita'	0	1	2	3	4	Punteggio
		Diminuita a livello o al di sotto della caviglia	Diminuita a livello o al di sotto di meta' gamba	Diminuita sopra meta' gamba fino al ginocchio	Diminuita sopra il ginocchio (sopra l'apice della rotula)	
7. Vibrazione	Normale	Ridotta alla testa del primo metatarso	Ridotta alla caviglia	Ridotta al ginocchio (tuberositaa' tibiale)	Assente al ginocchio e alla caviglia	

Equilibrio	Necessario un ausilio (es. Tutore/Calzatura) Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Descrivere ausilio e calzatura:								
8. BruininksOseretskyTest-2	Punteggio grezzo		Eseguire la seconda prova solamente se non raggiunto il massimo punteggio nella prima	Punteggio							
	Prova 1	Prova 2									
Stare con i piedi separati su una linea (occhi aperti)			Grezzo	0,0-0,9	1,0-2,9	3,0-5,9	6,0-9,9	10			
Camminare in avanti su una linea			Punti	0	1	2	3	4			
Stare su un piede solo su una linea- occhi aperti			Grezzo	0,0-0,9	1,0-2,9	3,0-5,9	6,0-9,9	10			
Stare con i piedi separati su una linea- occhi chiusi			Punti	0	1	2	3	4			
Camminare in avanti punta-tacco su una linea			Grezzo	0,0-0,9	1,0-2,9	3,0-5,9	6,0-9,9	10			
Stare su un piede solo su una linea- occhi chiusi			Punti	0	1	2	3	4			
Stare su un piede solo su una trave- occhi aperti			Grezzo	0,0-0,9	1,0-2,9	3,0-5,9	6,0-9,9	10			
Stare in piedi punta-tacco su una trave- occhi aperti			Punti	0	1	2	3	4			
Stare su un piede solo su una trave- occhi chiusi			Grezzo	0,0-0,9	1,0-2,9	3,0-4,9	5,0-7,9	8,0-9,9	10		
			Punti	0	1	2	3	4			
									<b>Totale</b>		

Balance Subscale from the Bruininks Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). Copyright© 2005 NCS Pearson, Inc. Adapted and reproduced with permission. All rights reserved.

Funzione	Necessario ausilio (es. AFO) Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Descrivere ausilio e calzature:	
9. Cammino	Piede cadente:	Difficolta' a camminare sui talloni:	Difficolta' a camminare in punta di piedi:	
10. Salto in lungo (cm):		11. Test del cammino per 6 min (m):		

Punteggio di ciascun item											Punteggio totale
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	

## 7.5 Allegato V – Indice degli Acronimi.

ACRONIMO	TESTO COMPLETO
10MWT	<i>10-Meter Walk/Run Test</i>
6MWT	<i>6-Minute Walk Test</i>
30CST	<i>30-Second Chair Stand Test</i>
AFO	<i>Ankle Foot Orthosis</i>
AI	<i>Ambulation Index</i>
BBS	<i>Berg Balance Scale</i>
BOT-2	<i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency - Second Edition</i>
CMT	<i>Charcot-Marie-Tooth</i>
CMTES	<i>Charcot-Marie-Tooth Examination Score</i>
CMTHI	<i>Charcot-Marie-Tooth Health Index</i>
CMTInfS	<i>Charcot-Marie-Tooth Infant Scale</i>
CMTNS	<i>Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score</i>
CMTNS2	<i>Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score – Version 2</i>
CMTPedS	<i>Charcot-Marie-Tooth Pediatric Scale</i>
CMTSS	<i>Charcot-Marie-Tooth Sensitive Score</i>
CPET	<i>Cardiopulmonary Exercise Testing</i>
dHMN	<i>Distal Hereditary Motor Neuropathy</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FDT	<i>Functional Dexterity Test</i>
FPI	<i>Foot Posture Index</i>
HMSN	<i>Hereditary Motor and Sensory Neuropathy</i>
ICC	<i>Intra-class Correlation Coefficient</i>
INC	<i>Inherited Neuropathies Consortium</i>
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
MRC	<i>Medical Research Council</i>
NIS	<i>Neuropaty Impairment Score</i>
PGP	<i>Principles of Good Practice</i>
PLEFPB	<i>Physical Lower Extremity Function Performance Battery</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcomes</i>
QoL-SIG	<i>Quality of Life Special Interest Group</i>
SF-36	<i>Short Form - 36</i>
SPPB	<i>Short Physical Performance Battery</i>
TCA	<i>Translation and Cultural Adaptation</i>
TPOMA	<i>Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment</i>
TreSPE	<i>Treadmill, Stretching and Proprioceptive Exercises</i>
TUG	<i>Time Up and Go</i>



## RINGRAZIAMENTI

Per prima cosa vorrei ringraziare la Prof.ssa Mori e il Prof. Trompetto, per essere sempre stati presenti, per gli insegnamenti preziosi e per essere sempre disponibili al dialogo. In particolare, con la Prof.ssa Mori, Laura, assieme alle colleghe del mio anno, abbiamo condiviso un periodo non facilissimo in reparto che si è rivelato essere infine uno dei ricordi più belli della specialità, la ringrazio per aver sempre dimostrato fiducia e supporto nei nostri confronti.

Grazie al Dott. Zuccarino, che mi ha guidata negli ultimi mesi di specialità. Grazie a lui ho avuto l'opportunità di crescere sia professionalmente che personalmente, e porterò sempre nel cuore quei sei mesi a Pergine Valsugana e tutte le persone che ho potuto incontrare e che mi hanno accompagnata.

Grazie alle mie colleghe di anno, Benedetta, Carolina, Federica, Silvia. Che dire. Quando ho iniziato la specialità non avrei mai pensato che avrei trovato delle colleghe così speciali, che sarebbero diventate poi delle amiche vere su cui fare affidamento sempre. Abbiamo passato quattro anni di gioie, risate, fatiche, esaurimenti, a turno e tutte assieme. Mai ci siamo dimenticate di supportarci l'un l'altra, e mi sento di dire che siamo diventate una famiglia. Carolina la mamma che ci prepara il cibo e ha cura che dormiamo abbastanza e ci nutriamo a sufficienza, Federica il papà che organizza i viaggi prende in mano le situazioni e che guida sempre la macchina, Benedetta la sorella maggiore precisa e scrupolosa che tiene tutte sull'attenti e fa girare gli ingranaggi, sempre presente nel momento del bisogno ma che se la fai innervosire e se attaccano un membro della famiglia diventa una iena, Silvia la sorella minore viziata e speciale che mette tre cucchiaini belli colmi di Nesquik nel latte che scalda rigorosamente un minuto e 20 secondi nel microonde di cui tutte abbiamo cura ma che tiene alto il morale del gruppo, a cui non si riesce mai a dire di no. Consapevole che non troverò mai delle colleghe come voi, non smetterò mai di pensare che siate il più grande regalo che la specialità mi abbia fatto.

Grazie alla mia famiglia, a mia mamma, mio papà e mia sorella, perché se ho potuto fare le scelte che ho fatto è solo grazie al loro costante supporto, alla certezza che ci saranno sempre per me, e alla loro immotivata fiducia nelle mie capacità.

*In memoria dello Zio Pietro, il mio padrino. Alla discussione so che lo cercherò, perché lui ci sarebbe stato. Lui c'era sempre per me. C'era sempre per tutti. Presenza costante, dolce, un po' rumorosa e fondamentale nella mia vita e in quella di tutta la famiglia. Il pensiero che non possa vedere quest'ultimo traguardo mi intristisce, la consapevolezza che sarebbe venuto alla discussione e che probabilmente si sarebbe addormentato e poi mi avrebbe cantato qualcosa, promettendomi di portarmi a Cuba mi fa tornare il sorriso. Ciao zio.*