



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali
Corso di Laurea in Fisioterapia

TESI DI LAUREA

“Valutazione e trattamento riabilitativo dei disturbi
dell’equilibrio nelle persone affette da malattia
di Charcot-Marie-Tooth”

Relatore:

Dott. Francesco Ferraro

Correlatore:

Dott. Ft. Irene Carantini

Laureande:

Alessia Freddi Matricola: 724314

Federica Brigiotti Matricola: 724696

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
CAPITOLO 1 - LA MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH.....	3
1.2 TRASMISSIONE.....	3
1.3 CLASSIFICAZIONE DELLE FORME DI CMT.....	4
1.4 DIAGNOSI.....	6
1.5 ESORDIO.....	8
1.6 SINTOMI.....	8
1.7 CURA E TRATTAMENTO.....	13
CAPITOLO 2 - IL SISTEMA DI EQUILIBRIO: ANATOMIA, FISILOGIA E I DISTURBI ASSOCIATI ALLA PATOLOGIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH.....	19
2.1 NEUROFISIOLOGIA DELL'EQUILIBRIO.....	19
2.2 COMPONENTE SOMATOSENSORIALE.....	20
2.3 COMPONENTE VISIVA.....	24
2.4 COMPONENTE VESTIBOLARE.....	27
2.5 ELABORAZIONE CENTRALE DELLE INFORMAZIONI..... SENSORIALI.....	29
2.6 RISPOSTE MOTORIE AUTOMATICHE E RIFLESSE.....	31
2.7 ALTERAZIONE DELL'EQUILIBRIO NELLA CMT.....	35
CAPITOLO 3 – TRATTAMENTO DEI DISTURBI DI EQUILIBRIO NELLA PERSONA CON CHARCOT-MARIE-TOOTH.....	39
3.1 RINFORZO MUSCOLARE SELETTIVO E GLOBALE.....	39
3.2 RIABILITAZIONE VESTIBOLARE.....	40
3.3 STIMOLAZIONE SOMATOSENSORIALE.....	43
3.4 TERAPIE FISICHE.....	45
CAPITOLO 4 – MATERIALI E METODI.....	46
4.1 SCOPO DELLO STUDIO.....	46
4.2 ORGANIZZAZIONE E TEMPI DELLO STUDIO.....	46
4.3 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE.....	47
4.4 VALUTAZIONE E SCALE UTILIZZATE.....	47
4.4.1 SCALA MRC.....	48
4.4.2 SCALA BERG.....	49

4.4.3	SCALA CTSIB-M	49
4.4.4	SCALA WALK-12	50
4.4.5	SCALA SPPB	50
4.4.6	WALKING HANDICAP SCALE	51
4.4.7	OXFORD HANDICAP SCALE	51
4.4.8	CMT NEUROPATHY SCORE	52
4.4.9	NRS	52
4.5	TRATTAMENTO RIABILITATIVO	53
4.5.1	ESERCIZI PROPRIOCETTIVI.....	53
4.5.2	ESERCIZI VESTIBOLARI.....	62
4.5.3	ESERCIZI DI RINFORZO MUSCOLARE	64
CAPITOLO 5 - RISULTATI.....		65
5.1	CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE.....	66
5.2	STATISTICA DESCRITTIVA.....	67
CAPITOLO 6 - DISCUSSIONE DEI RISULTATI		75
CONCLUSIONI.....		78
BIBLIOGRAFIA		79
SITOGRAFIA		85
ALLEGATI.....		86
RINGRAZIAMENTI		97

INTRODUZIONE

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è una polineuropatia periferica sensitivo-motoria ereditaria. La prevalenza della patologia è stimata a un caso ogni 2'500 persone e per tale ragione rientra nella classificazione delle malattie rare. Vi sono molteplici forme di CMT che si differenziano in base ai sintomi e al tipo di mutazione genetica. Le manifestazioni cliniche sono molto variabili, anche all'interno della stessa famiglia, e comprendono per lo più ipostenia e ipotrofia dei muscoli distali in particolare di mani, piedi e gambe, deformità articolari e deficit sensitivi.

Uno dei sintomi percepiti tra i più invalidanti dai pazienti affetti da questa patologia è l'instabilità posturale, spesso causa di limitazioni nelle attività di vita quotidiana, di disturbi nel cammino e di cadute. Il deficit di equilibrio in tali soggetti può essere procurato dall'alterazione dei sistemi somatosensoriale, vestibolare o entrambi. Ogni paziente presenta un grado di compromissione sensoriale differente che, assieme al deficit muscolare distale, causa un'integrazione centrale errata alterando l'immagine corporea e l'output motorio.

L'idea di questa tesi è nata dall'esperienza di tirocinio svolta presso la struttura di riabilitazione neuromotoria del presidio di Bozzolo "Don Primo Mazzolari" (ASST di Mantova). La frequenza presso il centro riabilitativo diretto dal Dott. Francesco Ferraro ci ha permesso di conoscere e riflettere riguardo tale rara patologia; grazie al fondamentale sostegno della fisioterapista dell'associazione ACMT-Rete Dott.ssa Irene Carantini, abbiamo potuto approfondire l'aspetto riguardante i deficit di equilibrio, spesso in comune con altre patologie. Il nostro interesse è stato affrontare l'aspetto globale dell'alterazione dei diversi sistemi implicati nel controllo dell'equilibrio, cercando di differenziare le problematiche somatosensoriali da quelle vestibolari attraverso un'accurata valutazione iniziale che ha permesso di identificare le capacità senso-motorie e le necessità principali dei pazienti.

Con lo scopo di acquisire strumenti terapeutici efficaci e con il sostegno della letteratura disponibile sono stati pensati esercizi riabilitativi personalizzati e mirati alla risoluzione del problema. In particolare, sono stati proposti esercizi di

riabilitazione propriocettiva, vestibolare e di rinforzo muscolare degli arti inferiori e della *core-stability* che hanno confermato l'efficacia del programma proposto. Tale approccio alle problematiche dei disturbi dell'equilibrio può essere applicato anche in altri ambiti della riabilitazione e non solo nel trattamento della patologia in esame.

CAPITOLO 1 - LA MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH

1.1 INTRODUZIONE DELLA PATOLOGIA

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è una neuropatia motorio-sensitiva periferica ereditaria di carattere cronico degenerativo, compresa tra le Neuropathies (HMSN), e conosciuta anche come Atrofia Peroneale, Atrofia Muscolare Progressiva (PMA) o Charcot-Marie (CM). La patologia prende il nome dai tre medici che nel 1886 per primi la descrissero: Jean-Martin Charcot e Pierre Marie (entrambi dalla Francia) e Howard Henry Tooth (Inghilterra); con una prevalenza stimata in 1:2500 è stata classificata tra le malattie rare, tuttavia è la neuropatia periferica ereditaria più comune e attualmente si stima che 3 milioni di persone al mondo ne siano affette.

1.2 TRASMISSIONE

La trasmissione della malattia di Charcot-Marie-Tooth avviene prevalentemente da genitore affetto a figlio, ad eccezione di casi *de novo* (almeno il 10% dei casi di CMT1A) in cui la mutazione si verifica spontaneamente durante la formazione dell'embrione pur non essendovi genitori affetti. La CMT è una malattia definita a penetranza variabile in quanto, a causa di un complesso meccanismo di trasmissione presenta diversa espressione fenotipica anche tra i componenti della stessa famiglia. Questa caratteristica della patologia è anche dimostrata dal fatto che mutazioni differenti dello stesso gene possono causare manifestazioni fenotipiche diverse e che lo stesso fenotipo può, a sua volta, essere causato da mutazioni in differenti geni. La trasmissione autosomica dominante (AD) è il modello più frequente, vi sono poi le modalità autosomica recessiva (AR) e legata all'X. Ad oggi, più di 90 variazioni genetiche distinte sono state identificate e riconosciute come causa del quadro clinico della CMT e del gruppo delle neuropatie ereditarie motorie e sensitive. La più frequente mutazione nella CMT1A è associata alla duplicazione del gene PMP22 sul cromosoma 17p11.2 che, normalmente, codifica per le proteine connessina nell'uomo. Il gene PMP22,

in particolare, si traduce per una proteina 22kD responsabile della sintesi del 2%-5% della mielina da parte delle cellule di Schwann del sistema nervoso periferico (Morena J. et al., 2019). La conseguente mutazione genetica impedisce quindi la normale conduzione nervosa fisiologica.

1.3 CLASSIFICAZIONE DELLE FORME DI CMT

Le forme di CMT sono numerose e differenti per genetica e sintomi. Molte sono ancora da scoprire o in via di studio e, per questo, saranno menzionate solamente le principali tipologie.

In generale si possono distinguere tre grandi gruppi:

1. Le forme demielinizzanti, in cui la mielina, ovvero la struttura isolante che ricopre le fibre nervose con la principale funzione di garantire la corretta trasmissione degli impulsi nervosi, si consuma progressivamente alterando la conduzione nervosa. In particolare, all'esame elettroencefalografico (ENG) si registra una riduzione della velocità di conduzione motoria (VCM), che in queste forme risulta essere inferiore a 38 metri/secondo. Tra le forme più frequenti si possono annoverare:

- CMT tipo 1A: trasmessa con eredità autosomica dominante è la forma più comune, circa il 60% dei casi. La corrispondente mutazione genetica che interessa la duplicazione del gene PMP22 (Peripheral Myelin Protein 22) collocato sul cromosoma 17 causa la demielinizzazione dei nervi periferici. L'esordio è precoce, nella prima o seconda decade di vita (Bird T.D. et al., 1998) mentre i sintomi più comuni che la caratterizzano sono: debolezza, atrofia muscolare, ipostenia, perdita della sensibilità, iporeflessia o areflessia, con un coinvolgimento iniziale degli arti inferiori a livello distale, deformazione dei piedi, i quali nella maggior parte dei casi risultano cavi e supinati con dita a martello. Più tardi risulta essere il coinvolgimento degli arti superiori, soprattutto a livello della mano con progressiva debolezza nelle prese e diminuzione della motilità fine;
- CMT tipo 1B: a trasmissione autosomica dominante, è causata dalla mutazione del gene MPZ sul cromosoma 1, che codifica per la proteina P0, chiamata anche proteina mielinica periferica. La maggior parte dei

casi esordisce in modo più grave nell'età infantile prima dei 5 anni con ritardo nell'acquisizione della deambulazione; l'esordio in età adulta è invece caratterizzato da una forma più lieve con insorgenza dei sintomi dopo i 40 anni.

- CMT tipo C: la trasmissione è autosomica recessiva e la mutazione è a carico del gene LITAF situato sul cromosoma 16; rappresenta il tipo di CMT demielinizzante con esordio più precoce (entro la prima decade) e con sintomatologia più grave. I soggetti affetti presentano perdita di sensibilità e debolezza distale a mani e piedi, atrofia e velocità di conduzione nervosa molto lenta.
- CMT tipo 4: anche in questo caso la trasmissione è autosomica recessiva. Si presenta come una grave neuropatia che spesso causa limitazioni nella deambulazione e che, oltre al classico quadro clinico, può comportare anche ritardo dello sviluppo motorio, interessamento dei nervi cranici, possibile insufficienza respiratoria e prognosi più grave.
- CMTX: riscontrata in più del 10% di tutti i pazienti con CMT, è causata da una mutazione del gene GJB1 (Gap Junction protein Beta 1) situato sul cromosoma X, per cui la trasmissione è X-linked e di conseguenza le femmine risultano meno colpite rispetto ai maschi.

2. Le forme assonali che vedono la compromissione dell'assone, in questo caso la velocità di conduzione motoria (VCM) registrata è uguale o maggiore di 38 metri/secondo. In tale forma, sebbene la velocità sia nella norma, vi è una riduzione dell'intensità con la quale il segnale viene trasmesso. Tra le forme assonali vi è la CMT2, a trasmissione autosomica dominante, dovuta a mutazione del gene MFN2 nella maggior parte dei casi. Essa presenta un vasto numero di sottotipi che conferiscono una grande variabilità in termini di età di insorgenza, gravità del quadro clinico e grado di disabilità. I sintomi sono simili al tipo 1: deformità del piede, atrofia muscolare, debolezza distale e perdita di sensibilità.

3. Le forme intermedie, molto più rare rispetto alle precedenti (1: 10.000 individui), si caratterizzano per aspetti comuni alle forme demielinizzanti e assonali. Le Neuropatie Ereditarie Motorie (dHMN distale o dSMA) ne sono un esempio; si tratta di “forme spinali” nelle quali vi è un coinvolgimento del sistema nervoso centrale, oltre che al nervo periferico, malformazioni a livello del midollo spinale o atrofia dei muscoli della respirazione, come diaframma e muscoli infrascapolari.
4. La forma ereditaria con predisposizione alle paralisi da pressione denominata HNPP (Hereditary Neuropathy to Liability Pressure Palsies). La modalità di trasmissione è autosomica dominante, anche in questa forma è coinvolto il gene PMP22, ma, a differenza del tipo di CMT precedente, in questo caso avviene una delezione del gene. Si tratta di una neuropatia che induce paralisi in cui la compressione dei nervi è per lo più causata da stress meccanici sul nervo come compressione (ad esempio sedersi a gambe incrociate comprimendo il nervo peroneo o appoggiarsi sui gomiti contro il nervo ulnare), movimenti ripetuti o allungamenti degli arti interessati. I pazienti riferiscono periodi transitori caratterizzati da intorpidimento focale, formicolio e debolezza muscolare agli arti che possono durare giorni, mesi o diventare permanenti. I nervi coinvolti più frequentemente sono il nervo peroneo, nervo ulnare, nervo radiale e nervo mediano. Gli episodi di intorpidimento possono insorgere anche a seguito di attività fisiche lievi che in persone sane non creerebbero problemi; inoltre, in alcuni casi la sintomatologia è così lieve che le persone non si accorgono di avere tale patologia.

1.4 DIAGNOSI

La diagnosi di malattia di Charcot-Marie-Tooth non è semplice in quanto il quadro clinico potrebbe essere assimilabile ad altre patologie quali la distrofia muscolare o neuropatie dovute ad altre cause e spesso non si riesce a giungere ad una definizione genetica precisa a causa delle innumerevoli mutazioni che i geni possono subire. Al fine di individuare le caratteristiche principali del quadro clinico e sintomatologico del deficit motorio e/o sensitivo, il paziente viene sottoposto ad un preciso e accurato iter diagnostico attraverso la collaborazione di

un'equipe multidisciplinare, solitamente composto da neurologo, fisiatra, genetista, neuropsicologo, fisioterapista, terapeuta occupazionale, tecnico ortopedico e ortopedico.

Uno dei primi aspetti da considerare è senza dubbio l'anamnesi del paziente, sono indagati i primi sintomi avvertiti, le relative difficoltà riscontrate e il contesto socio-ambientale in cui si trova il soggetto; anche l'anamnesi familiare è uno step importante nel percorso diagnostico dato il carattere ereditario della malattia, tuttavia, è anche possibile trovare un'anamnesi familiare negativa.

L'esame obiettivo risulta fondamentale per indagare i segni comuni della patologia: deformità osteoscheletriche a livello di mani e piedi, la debolezza muscolare, l'ipostenia, i disturbi di sensibilità, la riduzione dei riflessi osteotendinei.

Successivamente è necessario ricorrere a una serie di esami strumentali per poter accertare la forma di CMT:

- L'esame neurofisiologico comprende l'elettroencefalografia (ENG) per valutare l'impulso e la velocità della conduzione nervosa, l'elettromiografia (EMG) per testare la forza dei segnali elettrici nei muscoli di arti superiori e inferiori risultano utili per differenziare la forma demielinizzante (velocità di conduzione nervosa ridotta <38 m/s) da quella assonale (velocità di conduzione nervosa normale o lievemente ridotta >38 m/s).
- Analisi genetica, eseguita tramite prelievo del sangue con lo scopo di analizzare il DNA e ricercare il gene che ha subito la mutazione e individuare la forma di CMT. Nei casi più rari è possibile escludere alcune forme, senza però arrivare ad una diagnosi effettiva anche se ad oggi il test viene eseguito mediante la ricerca di ampi pannelli genetici.
- L'esame del liquor cerebrospinale, si tratta di una puntura lombare con prelievo del liquor e viene effettuata solo in casi particolari per la diagnosi differenziale con le polineuropatie infiammatorie.
- La biopsia del nervo è l'indagine più invasiva per il paziente, utilizzata in passato per la diagnosi di malattia, ad oggi viene presa in considerazione solo in casi molto particolari.

1.5 ESORDIO

L'età d'esordio dei sintomi della CMT è molto variabile, nella maggior parte dei casi i sintomi si manifestano nella seconda decade di vita. Normalmente la patologia presenta un andamento cronico e lentamente progressivo con possibili periodi di stabilizzazione; nei casi più comuni i pazienti all'esordio lamentano disturbi dell'andatura con frequenti cadute o inciampi e difficoltà nella corsa (Mori L. et al., 2019) e piede cavo sin dall'infanzia o adolescenza (Shy M.E. et al., 2005). I primi sintomi possono però variare considerevolmente da persona a persona e talvolta indipendentemente dalla forma di CMT. Il coinvolgimento motorio e sensitivo inizia di solito con distribuzione disto-proximale quindi, le prime problematiche sono avvertite distalmente a piedi, gambe e mani. Sono comunque presenti delle eccezioni come famiglie affette da CMT, in cui la patologia si è manifestata con i primi sintomi molto tardivamente (Harding A.E. & Thomas P.K., 1980; Shy M.E. et al., 2005).

1.6 SINTOMI

L'eterogeneità della CMT è caratteristica anche per quanto riguarda i sintomi; vi sono infatti persone affette che presentano disturbi molto diversi le une dalle altre, da individui asintomatici o paucisintomatici ad altri con importanti disabilità. La patologia interessa la globalità della persona e, per questo motivo, la presa in carico deve seguire un approccio assistenziale multidisciplinare, sono affrontate le problematiche inerenti al movimento, alla sensibilità, alla perdita della funzione e alla psicologia. I disturbi che generalmente si possono rilevare sono:

- **Atrofia o ipotrofia muscolare:** generalmente è prima interessata la muscolatura distale delle gambe (coinvolgimento più precoce e severo delle fibre nervose più lunghe degli arti inferiori), più tardi la muscolatura delle mani e infine la componente distale delle cosce. All'esame obiettivo si possono riscontrare segni di ipotrofia o atrofia dei muscoli della gamba, specialmente dei peronei, tricipite surale, tibiale anteriore, flessori delle dita e di quelli intrinseci dei piedi mentre alle mani dei muscoli intrinseci, dei gruppi tenar e ipotenar, interossei dorsali e palmari, flessori ed estensori delle dita. Tipici sono alcuni aspetti morfologici che si possono

notare all'osservazione del paziente: le gambe a "bottiglia di champagne rovesciata", le mani a "mano di scimmia" date dall'atrofia dei muscoli dell'eminenza tenar e ipotenar (per cui per azione del muscolo adduttore del pollice, il quale prevale su questi ultimi, il primo metacarpo si allinea sul piano degli altri metacarpi, rendendo molto difficoltosa o impossibile l'opposizione) oppure, diversamente, presentare una conformazione ad artiglio causata dall'ipotrofia dei muscoli interossei con conseguente squilibrio con i gruppi muscolari flessori più forti e creando un atteggiamento caratterizzato dall'iperestensione della prima falange e dalla flessione delle altre due. Meno frequente è invece l'atrofia della muscolatura prossimale in particolare degli arti superiori (ACMT-Rete.it).

- Deficit motori: la debolezza muscolare di grado variabile è il sintomo più frequente e con prevalente distribuzione distale; l'indebolimento della muscolatura è simmetrico e progressivo, tuttavia, non sempre sono colpite le funzioni di entrambi gli arti superiori e inferiori. I movimenti degli arti inferiori di solito più compromessi sono quelli al di sotto del ginocchio principalmente dei piedi, in particolare: la dorsiflessione e la plantiflessione con l'incapacità di camminare sui talloni o sulle punte, l'eversione e l'inversione, l'estensione e la flessione delle dita. I movimenti degli arti superiori deficitari sono in particolare quelli delle mani in cui è richiesta la manualità fine e l'utilizzo della forza (prese e pinze). L'affaticabilità e l'astenia sono spesso presenti anche come conseguenza della debolezza muscolare e, di frequente, i pazienti riferiscono facile esauribilità durante lo svolgimento di attività più o meno intense. L'ipostenia muscolare contribuisce all'assunzione di atteggiamenti caratteristici come l'andatura steppante con passi brevi e incerti, la mancanza della fase di spinta del passo, un cammino lento e dispendioso, l'incapacità di mantenere una stazione eretta ferma e, spesso, tale ipovalidità muscolare è anche percepita attraverso sensazioni di cedimento e/o mancanza di sicurezza.
- Disturbi del movimento: possono essere presenti tremori, crampi, contrazioni muscolari involontarie, miotonie (rare).

- Disturbi della sensibilità: la perdita delle fibre nervose sensitive solitamente segue le stesse caratteristiche topografiche del deficit motorio e nella maggior parte dei casi, interessa distalmente gli arti inferiori e in minor misura gli arti superiori. La sensibilità può essere soggetta a riduzione di modalità differenti, risulta utile dunque nella valutazione del paziente un esame della sensibilità tattile, termica, dolorifica, vibratoria e propriocettiva. L'ipoestesia è di solito distribuita a calza e a guanto con livelli variabili di compromissione. Possono essere presenti sintomi sensitivi positivi come parestesie spontanee e dolore sempre nelle porzioni distali degli arti, tuttavia, sono riscontrabili in una minoranza dei pazienti. Spesso la compromissione della sensibilità agli arti inferiori è tale da obbligare il paziente a compensare e integrare la mancanza di informazioni sensoriali attraverso l'utilizzo della vista, di conseguenza attività funzionali come, ad esempio, il cammino perdono il corretto automatismo. L'interessamento della componente sensitiva dei nervi periferici è comunque meno comune di quella motoria e più sfumata (Harding A.E. & Thomas P.K., 1980; Thomas et al., 1997; Shy M.E. et al., 2005).
- Riduzione/assenza dei ROT (riflessi osteotendinei): graduale riduzione dei ROT a partire dalle estremità distali fino alla parte prossimale soprattutto degli arti inferiori.
- Perdita di equilibrio: un aspetto saliente nella CMT riguarda la perdita di stabilità posturale che è spesso causa di cadute, inciampi e difficoltà nella marcia. La problematica viene avvertita a livello soggettivo come paura di cadere, sensazione di sbandamento, necessità di aggiustare costantemente la propria base d'appoggio, oggettivamente è possibile notare oscillazioni di tronco e bacino nella marcia, deviazioni della traiettoria del cammino, incapacità di mantenere la stazione eretta statica per alcuni secondi, compenso di fissazione della testa e degli occhi al terreno. Sul disturbo di equilibrio nella Charcot-Marie-Tooth ancora ad oggi la letteratura è molto scarsa, alcuni studi avanzano ipotesi sull'origine di questo deficit annoverando tra le cause la scarsa propriocezione (Van der Linden M.H. et al., 2010), il deficit motorio a livello dei dorsiflessori e plantiflessori

(Lencioni T. et al., 2015; Tozza S. et al., 2021), alterazioni biomeccaniche e disfunzione vestibolare, presente secondo alcuni autori in più del 50% dei soggetti esaminati fin dagli esordi della patologia (Akdal G. et al, 2020).

- Retrazioni muscolo-tendinee e deformità: lo sviluppo di retrazioni muscolo-tendinee e la strutturazione di deformità sono molto comuni e costituiscono la causa principale delle limitazioni articolari nella CMT (fig. 1). Il piede si presenta spesso cavo, varo e supinato (equino nei casi più strutturati) con le dita a martello o dita *en griffe* e retrazione del tendine d'Achille (fig. 2).



Figura 1: limitazione articolare nella dorsiflessione di caviglia che genera iperestensione di ginocchio durante il cammino. (fonte: elaborazione propria)

Le mani, non sempre interessate e spesso coinvolte dalla malattia in un secondo momento possono presentare anch'esse griffe digitali assumendo la cosiddetta forma "a mano di scimmia". Queste deformità possono presentarsi in gradi differenti a seconda del paziente, rendendo difficoltose attività come abbottonare i bottoni, chiudere cerniere,



Figura 2: piedi di un paziente con CMT. (fonte: elaborazione propria)

raccogliere monete o aprire barattoli molto stretti. La sensazione di rigidità articolare spesso avvertita dai pazienti alle estremità di solito peggiora con il freddo. Le deformità muscolo-scheletriche sono riscontrabili nel 66% dei pazienti affetti dalla patologia, senza considerarne i diversi sottotipi e dal 70%-95% dei pazienti affetti dalla sola CMT1A; meno comune è invece la scoliosi (Harding A.E. & Thomas P.K., 1980; Hoogendijk J.E. et al., 1993; Shy M.E. et al., 2005). I meccanismi che sottendono a tali disordini muscolo-scheletrici sono dovuti principalmente allo squilibrio presente tra muscoli intrinseci del piede (interossei, lombricali), ipostenici,

e muscoli estrinseci (tibiale anteriore, tricipite surale, peronei, tibiale posteriore) solitamente più forti e tendenzialmente retratti. Tali deformità nelle forme ad esordio tardivo possono essere meno evidenti. In alcuni casi le anomalie seguono un andamento temporale, con la comparsa dapprima di piede piatto e successivamente di piede cavo (García A. et al., 1998).

- Dolore: è un sintomo presente nel 50% dei pazienti, non correlato alla gravità della malattia; sono ancora in corso studi che confermano l'origine del dolore (nocicettivo/meccanico, centrale/cronico oppure neuropatico); riferendosi alla letteratura scientifica, la maggior parte degli studi condotti fin ora affermano che il dolore è di tipo neuropatico, mentre nei bambini e nella CMT 1A è prevalentemente biomeccanico, legato alle alterazioni strutturali a livello dei piedi (Azevedo H. et al., 2018). Un altro studio, invece, afferma che i pazienti con CMT di tipo 1A presentano, con prevalenza di 1/3, un dolore di tipo neuropatico; in questo caso l'iperplasia delle cellule di Schwann presente nei soggetti affetti da CMT 1A va ad aumentare il diametro dei nervi, esponendoli maggiormente a schiacciamento e compressione (Bjelica B. et al., 2019). Nella maggior parte dei casi il dolore riferito dai pazienti è causato da crampi muscolari, da deformità muscolo-scheletriche o da rigidità articolari; anche la postura errata e l'affaticamento muscolare inducono dolori di vario genere. Le sedi più frequenti di dolore articolare sono piedi, ginocchia e rachide.
- Crampi muscolari: dovuti primariamente alla polineuropatia, si tratta di una sintomatologia molto fastidiosa e invalidante, spesso presente di notte, la quale influisce molto negativamente sulla qualità di vita dei pazienti, nelle ADL e nell'esercizio fisico (in alcuni casi si presentano anche durante le sedute fisioterapiche); per alleviare questo sintomo è possibile lavorare con la neurodinamica, posture, allungamento miotensivo, massaggi decontratturanti ed esercizio fisico per il recupero della resistenza muscolare.
- Disturbi psicologici: l'impatto della malattia sulla vita di ogni singolo individuo è soggettivo, è normale che vi siano momenti di sconforto o reazioni negative e, per tale ragione, è fondamentale il supporto

psicologico laddove il paziente ne necessita o lo richieda. Spesso i pazienti riferiscono sensazioni come stanchezza e spossatezza fisica e mentale che devono essere affrontate e approfondite; la qualità della vita possiede un ruolo centrale nel processo riabilitativo di ogni paziente e per questo motivo non deve esserne trascurato nessun aspetto.

- Compromissione della funzione, attività e partecipazione: i deficit motori e sensitivi possono nel tempo compromettere l'autonomia e lo svolgimento di alcune attività funzionali dapprima svolte facilmente dal paziente, come ad esempio camminare, fare le scale, fare sport, scrivere, etc.

Più rari sono i sintomi respiratori, uditivi, visivi, vocali, perineali e cognitivi. In letteratura è stato descritto il coinvolgimento di alcune di queste funzioni già dai primi stadi di malattia (Spiesshoefer J. et al., 2019).

1.7 CURA E TRATTAMENTO

Ad oggi, nonostante la ricerca sulla terapia farmacologica e genetica della Charcot-Marie-Tooth non esiste terapia causale. Per questo motivo sono di fondamentale importanza la riabilitazione, la chirurgia funzionale e i corretti stili di vita. Come dimostra la letteratura scientifica la riabilitazione gioca un ruolo fondamentale nel contrastare i sintomi della patologia e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Generalmente le terapie che vengono proposte al paziente, in base al quadro clinico, possono essere:

1. Trattamento riabilitativo conservativo: la riabilitazione in questo contesto svolge un ruolo estremamente importante, la collaborazione di diverse professioni come il medico fisiatra, il fisioterapista, il logopedista, il terapeuta occupazionale, il neuropsicologo, il tecnico ortopedico, l'infermiere e il laureato in scienze motorie è indispensabile. Dal punto di vista fisioterapico si previene lo sviluppo di danni secondari, come retrazioni muscolo-tendinee o precoce atrofia muscolare, ma allo stesso tempo si aiuta il paziente a mantenere il più a lungo possibile le capacità motorie residue. Il trattamento riabilitativo si concentra su diversi aspetti della patologia, ponendosi obiettivi significativi come: la prevenzione e il trattamento delle deformità articolari, la riorganizzazione posturale

globale, la prevenzione e il trattamento del dolore e dei sintomi sensitivi, la rieducazione respiratoria, il rinforzo muscolare globale e selettivo, il miglioramento dell'equilibrio e la prevenzione delle cadute, il miglioramento delle performance del cammino, l'aumento della tolleranza allo sforzo, il miglioramento della funzionalità manuale, l'individuazione e il corretto utilizzo delle ortesi.

Numerosi studi hanno dimostrato la reale efficacia di alcuni programmi riabilitativi:

- Allenamento di endurance, resistance e rinforzo muscolare, hanno dimostrato effetti vantaggiosi nel miglioramento della gravità della patologia e nel rallentamento della progressione (Moinuddin A., 2020); secondo il protocollo TRESPE (Maggi G. et al., 2011) un trattamento globale, eseguito 2 volte all'anno, di tipo aerobico migliorano la fatica del paziente affetto da CMT, spesso riferito come uno dei sintomi più invalidante nella vita quotidiana. Un miglioramento delle capacità aerobiche si ha anche eseguendo allenamenti alla cyclette, 3 volte a settimana in palestre locali, con supervisione di un personal trainer; ciò significa che lo svolgimento di attività fisica, in modo costante, corrisponde ad una diminuzione nella fatica, associato ad una minore difficoltà nel cammino e minor disabilità (Wallace, 2019).
- L'utilizzo di treadmill con carichi progressivi (prima costante poi aumentato fino al 70%), associato a stretching, esercizi di respirazione, esercizi propriocettivi, posturali e training dell'equilibrio hanno mostrato un notevole miglioramento nel cammino, nella resistenza allo sforzo, nell'equilibrio e una riduzione significativa dei crampi, senza causare danni da overuse (Mori L. et al., 2019). La letteratura ha mostrato come un allenamento di endurance migliori determinate performance: attraverso 6 mesi di trattamento individualizzato di rinforzo progressivo (con pesi dal 50% al 70%) dei muscoli dorsi-flessori di caviglia, 3 volte a settimana, migliora la forza muscolare preservandola (5% in più) rispetto ad un trattamento non progressivo (-23% di forza). I risultati vengono visti dopo un anno (Burns J. et al., 2017).

- La mobilizzazione passiva e attiva assistita è utile per favorire la funzione trofica, metabolica e circolatoria del muscolo, delle ossa e dei tessuti; anche lo stretching ed esercizi di allungamento muscolare sono importanti per prevenire o trattare le retrazioni muscolari che spesso si trovano in pazienti con Charcot-Marie-Tooth anche se la letteratura a riguardo è scarsa. Si è visto che lo stretching giornaliero, passivo e attivo, aiuta ad aumentare di 2-5° il ROM articolare (Radford J.A. et al., 2006).
- Esercizi di balance, nonostante vi sia scarsa letteratura a riguardo si sono dimostrati utili nel miglioramento del disturbo dell'equilibrio. Nella pratica clinica si è visto che il trattamento integrato che include rinforzo muscolare degli arti inferiori, stimolazione sensoriale, rinforzo dei muscoli del tronco, esercizi di coordinazione e rieducazione vestibolare risulta essere efficace. Il trattamento di tale deficit sarà affrontato in modo più approfondito all'interno del capitolo 3 "Trattamento dei disturbi di equilibrio nella persona con Charcot-Marie-Tooth".

Gli studi che confermano l'efficacia nell'utilizzo delle terapie fisiche in pazienti con CMT sono ancora dubbi; ciononostante, alcune ricerche mostrano buoni risultati nell'applicazione dell'elettrostimolazione a bassa frequenza (soprattutto su Tibiale Anteriore, Tricipite Surale e Peronei), dell'elettrostimolazione di rinforzo sui muscoli prossimali (Quadricipite Femorale, Grande Gluteo e Ischio Crurali) e infine laser, ultrasuoni, tens e magnetoterapia risultano benefici nella terapia antalgica (Willand M.P. et al., 2011; Alvarez S. et al., 2013; Gordon T. et al., 2016).

Nonostante in letteratura non ci sia ancora un protocollo riabilitativo definito, dagli studi sopracitati si può ipotizzare che un trattamento riabilitativo globale comprendente di rinforzo muscolare, stretching, esercizi propriocettivi, training dell'equilibrio, esercizi posturali, esercizi respiratori, esercizi vestibolari, treadmill possa determinare un miglioramento della qualità di vita nei pazienti affetti da CMT.

Un altro aspetto fondamentale nella riabilitazione del paziente con CMT è l'utilizzo delle ortesi nel compensare i deficit funzionali soprattutto degli arti inferiori.

Alcuni studi confermano che l'utilizzo di ortesi in pazienti con CMT rappresenta una buona soluzione per compensare i deficit funzionali, rallentare la progressione della malattia e sfruttare nel modo migliore le capacità residue dei pazienti; in particolare questi strumenti sono utili per agevolare la deambulazione, riducendo i compensi, migliorando l'equilibrio, il controllo posturale e le performance dei soggetti CMT, riducendo la flessione d'anca e il rischio di cadute; è necessario, però, tenere in considerazione che riducono l'utilizzo del tricipite surale, spesso ipotrofico, è importante prescriberli al bisogno (Petryaeva O.V. et al., 2018). Inoltre, lo studio di Kennedy (et al., 2018) dimostra che la scelta delle scarpe risulta fondamentale, soprattutto nei pazienti CMT dove vi è deficit di forza dei muscoli di caviglia.

I supporti solitamente prescritti dal medico e confezionati dal tecnico ortopedico sono:

- I plantari con lo scopo di correggere le deformità del piede, il quale risulta spesso supinato, varo e cavo, utili soprattutto in casi di CMT con esordio in età infantile per prevenire le deformità scheletriche;
- Le barrette retrometatarsali, separa dita, cuscinetti metatarsali per le malformazioni delle dita dei piedi.
- Le ortesi di caviglia (AFO), conferiscono il controllo della caduta dell'avampiede durante la fase di oscillazione e/o migliorano la spinta durante la fase di push-off del cammino, migliorando l'appoggio della fascia plantare e migliorando lo schema tacco-punta nella deambulazione. Questo tutore dona una maggior stabilità posturale, un migliore controllo dinamico dell'andatura e riduce l'equinismo del piede durante la deambulazione riducendo il rischio di inciampo, l'affaticabilità e i meccanismi di compensazione (Moinuddin A., 2020).

Le ortesi più utilizzate nella CMT sono ortesi breve di caviglia con alette laterali e plantare, ortesi gamba piede ad appoggio posteriore o anteriore, sistemi con tiranti elastici.

- Le ortesi ginocchio-caviglia-piede (KAFO) sono utilizzate più raramente nei deficit muscolari prossimali per sostenere gli arti inferiori nel cammino.

- Gli ausili, ovvero strumenti con il fine di facilitare le attività di vita quotidiana riducendo le difficoltà dei pazienti con deficit motori più gravi, sono prescritti ai pazienti che richiedono più assistenza durante le attività di vita quotidiana; alcuni esempi sono bastoni, deambulatore, carrozzina.
2. Trattamento chirurgico: grazie all'evoluzione della chirurgia funzionale nell'ultimo decennio e allo sviluppo di nuove tecniche meno invasive, la scelta dell'approccio chirurgico è notevolmente aumentata rispetto agli anni precedenti. Tra le possibilità terapeutiche nel trattamento della Charcot Marie Tooth questa risulta essere decisamente la più invasiva, infatti, viene proposta nei casi più gravi, dove le deformità del piede o della mano diventano incompatibili con le attività di vita quotidiana e in quei casi dove l'approccio conservativo fisioterapico non è più in grado di compensare i deficit. L'intervento chirurgico è solitamente preceduto da un'attenta valutazione del quadro clinico, tenendo in considerazione tutti gli aspetti morfo-funzionali del soggetto nonché l'età, le capacità residue e la prognosi futura.

Attualmente, nei pazienti affetti da Charcot-Marie-Tooth gli interventi chirurgici più frequenti sono: trasferimenti e allungamenti di tendini (soprattutto al tendine d'Achille), tenodesi (ovvero legare più strutture tra loro per migliorarne la funzionalità), artrodesi delle falangi del piede (blocco delle dita per evitare che si pieghino), osteotomia metatarsale.

È stato inoltre osservato che l'utilizzo della chirurgia funzionale seguita da un precoce ciclo di neuroriabilitazione intensiva, conduce a un notevole miglioramento nella stabilità del cammino mantenendo un'elevata efficienza dell'andatura nel lungo periodo, nella riduzione dell'equinismo del piede, nella diminuzione del dolore e dell'affaticabilità, riducendo anche il rischio di cadute (Ferraro F. et al., 2017). Uno studio condotto successivamente ha indagato non solo il miglioramento della capacità di deambulazione a lungo termine, ma anche il livello di soddisfazione dei soggetti affetti da CMT sottoposti a chirurgia funzionale; dei 79 pazienti presi in considerazione per lo studio (sottoposti a chirurgia funzionale tra il 1967 e 2018) l'80% risultò

soddisfatto, confermando livelli di soddisfazione medio-alti nella maggior parte dei casi. Ciò conferma la validità dell'approccio chirurgico nella gestione delle deformità acquisite a livello del piede nei pazienti affetti da CMT (Ferraro F. et al., 2020).

CAPITOLO 2 - IL SISTEMA DI EQUILIBRIO: ANATOMIA, FISIOLOGIA E I DISTURBI ASSOCIATI ALLA PATOLOGIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH

2.1 NEUROFISIOLOGIA DELL'EQUILIBRIO

L'equilibrio inteso come controllo della stabilità posturale è un'attività motoria complessa affidata a diversi sistemi che si integrano tra loro. Dal punto di vista neurofisiologico sono coinvolte le strutture sovraspinali (corteccia cerebrale, cervelletto, strutture del tronco encefalico, nuclei della base) e le strutture sensitive (sistema visivo, sistema somatosensoriale o propriocettivo, sistema vestibolare). Biomeccanicamente la stabilità di una postura dipende da diversi fattori modificabili quali: altezza del centro di gravità, ampiezza e forma della base d'appoggio, posizione relativa tra la linea di gravità e la base d'appoggio, orientamento della base d'appoggio rispetto alle linee di forza, condizioni del vincolo, orientamento dello sguardo.

Il funzionamento dei sistemi motori e la pianificazione del movimento sono intimamente connessi con quello dei sistemi sensoriali. La visione, l'udito, i segnali provenienti dai recettori posti sulla superficie corporea forniscono informazioni sugli oggetti che ci circondano e sui rapporti spaziali tra questi ed il nostro corpo. Contemporaneamente i propriocettori muscolari, articolari e vestibolari forniscono informazioni sulla lunghezza e tensione dei muscoli, sugli angoli articolari e sulla posizione del corpo nello spazio. Entrambi i tipi di informazioni sono essenziali per la pianificazione dei movimenti e per la loro rifinitura in corso di esecuzione. L'insieme delle afferenze e delle efferenze del SNC che con l'apparato osteo-muscolare regolano la postura è rappresentato dal "Complesso Recettoriale". Esistono due tipi di sistemi recettoriali: il sistema esterocettore (di cui fanno parte la vista e il sistema di orientamento ed equilibrio dell'orecchio interno-apparato vestibolare-), che raccoglie un insieme di informazioni derivanti dall'ambiente esterno grazie alle quali siamo in grado di adattare continuamente la nostra postura in funzione dell'ambiente che ci circonda e il sistema enterocettore che si occupa invece di integrare un insieme di

informazioni provenienti direttamente dall'interno del nostro corpo (visceri, muscoli, tendini, fasce, legamenti, etc.).

2.2 COMPONENTE SOMATOSENSORIALE

Il sistema somatosensoriale ha il compito di ricevere ed elaborare gli stimoli che arrivano alla superficie corporea, dai tessuti profondi o dai visceri. Questo avviene mediante cellule recettrici, o recettori somatici, situati su tutto il corpo, sensibili solo a particolari tipologie di stimoli:

- Nocicettori o recettori del dolore, rispondono selettivamente a stimoli lesivi tissutali; sono connessi ad assoni appartenenti alle fibre A δ e C, si trovano sulla superficie della cute, nelle capsule articolari, periostio e sulla parete dei vasi sanguigni; ve ne sono di tre tipologie, nocicettori meccanici, termici e polimodali;
- Termocettori, sono i recettori della temperatura, localizzati nel derma, nei muscoli scheletrici, fegato e ipotalamo; sono recettori fasici, molto attivi durante i cambiamenti di temperatura ma facilmente adattabili quando questa diventa stabile, appartengono alle fibre A δ e C come i nocicettori;
- Meccanocettori (fig. 3), si occupano di mediare la sensibilità tattile e conducono lo stimolo attraverso le fibre A β ; tra questi si distinguono i barocettori (registrano stimoli pressori sulla parete dei vasi e degli organi cavi), propriocettori (registrano stimoli derivanti dalla posizione di articolazioni e muscoli) e recettori tattili (registrano stimoli pressori e vibratorii).

I principali meccanocettori del sistema somatosensoriale sono:

- Le cellule di Merkel sono grosse cellule poste in corrispondenza della superficie del derma, con la funzione di discriminare le sensazioni tattili, trasformando la pressione tattile sulla cute in impulso nervoso; la

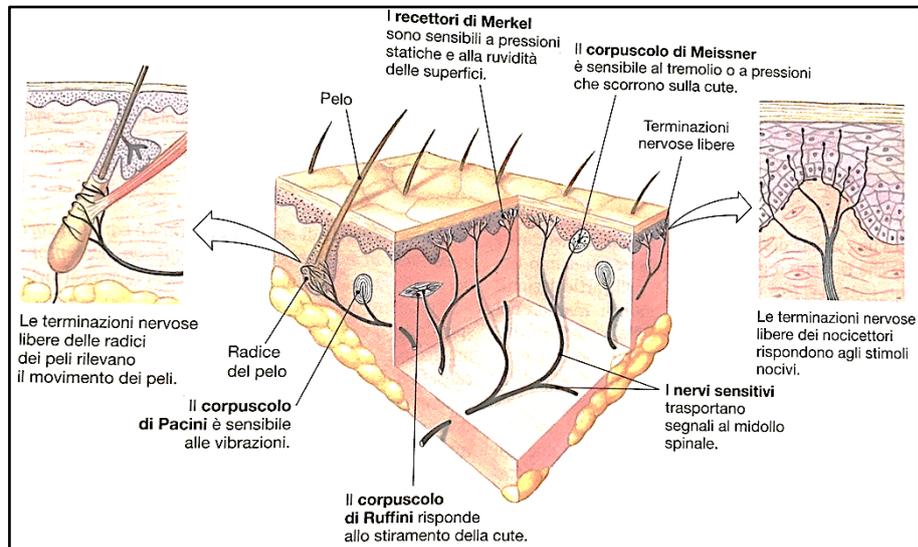


Figura 3: I principali meccano-recettori somatosensoriali (fonte: Fisiologia umana, Silverthorn)

trasmissione dell'impulso verso il midollo spinale avviene attraverso l'eccitazione contemporanea di più cellule adiacenti;

- I corpuscoli di Meissner registrano le variazioni di pressione, più rapidamente varia la pressione, tanto più intensamente scarica la fibra nervosa; sono localizzati nelle regioni della cute con maggior sviluppo della sensibilità, come palpebre, labbra, polpastrelli, capezzoli e genitali esterni, infatti si attivano quando, per esempio, è necessario afferrare con precisione oggetti di piccole dimensioni;
- I corpuscoli di Ruffini, anch'essi situati nel derma e negli strati tissutali profondi (capsule articolari, legamenti) sensibili alla pressione e alla distorsione della cute, reagiscono principalmente agli stimoli veloci con adattamento lento, si occupano infatti di segnalare stimoli pressori o tattili prolungati e intensi; segnalano inoltre la velocità, la direzione di movimento, la posizione delle articolazioni e la tensione dei tessuti;
- I corpuscoli di Pacini si trovano sotto la cute nei tessuti connettivali profondi, nelle giunzioni miotendinee e nei legamenti spinali, segnalano vibrazioni meccaniche molto veloci (come vibrazioni con frequenza superiore a 100 Hz), essendo recettori ad adattamento rapido rispondono

solamente in maniera transitoria all'applicazione dello stimolo, e talvolta, anche alla fine di uno stimolo stazionario.

- Gravicettori: sono strutture poste nell'addome, più precisamente all'interno dell'intestino, nei reni e nelle pareti vascolari che subiscono stimolazioni in relazione alla variazione di posizione del corpo nello spazio rispetto all'asse verticale gravitazionale; la loro stimolazione avviene grazie alla coattivazione dei muscoli profondi stabilizzatori (multifido, addominali) e la loro funzionalità consiste nel mantenere l'equilibrio e dare informazioni riguardo la tonicità dei muscoli del core.

Nel sistema somatosensoriale sono presenti anche i cosiddetti propriocettori, responsabili della propriocezione, i quali si occupano di garantire la capacità del sistema nervoso centrale di percepire la posizione del proprio corpo e delle sue componenti all'interno dello spazio, senza l'utilizzo della vista. Questi tipi di recettori sono in grado di fornire al sistema posturale informazioni sull'ambiente, sulla posizione e lo stato di ossa, muscoli, articolazioni e organi, le quali vengono elaborate ed integrate dal cervello per ricostruire l'immagine corporea. In particolare, i propriocettori responsabili della percezione corporea sono i fusi neuromuscolari e l'organo muscolo-tendineo del Golgi.

I fusi neuromuscolari (fig. 4) sono recettori intramuscolari (chiamati anche recettori da stiramento) presenti nella muscolatura scheletrica, costituiti da una capsula contenente un gruppo di sottili fibre muscolari specializzate (2-12 fibre), chiamate fibre intrafusali, innervate da motoneuroni gamma, e avvolte dalle branche terminali di fibre afferenti; sono posti in parallelo nelle vicinanze delle giunzioni muscolo-tendinee, sensibili alle variazioni in allungamento delle fibre muscolari e alla velocità con la quale lo stiramento avviene. La zona centrale del fuso è la cosiddetta zona recetttrice, dove sono presenti le terminazioni sensoriali sensibili allo

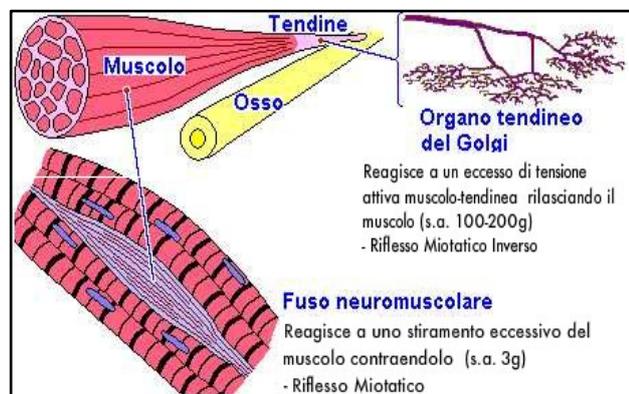


Figura 4: Il fuso neuromuscolare e l'organo miotendineo del golgi

stiramento, mentre la componente contrattile è posta solo alle estremità del fuso. I fusi neuromuscolari sono innervati da 2 tipologie di fibre sensitive: il tipo IA, con trasmissione più veloce, le quali rispondono a stimoli in modo dinamico, vale a dire in maniera intensa solo al momento dello stiramento della componente centrale del fuso, fornendo al SNC informazioni sulla velocità di stiramento; mentre le fibre di tipo II, più lente e localizzate in periferia, reagiscono in maniera statica agli stimoli, trasmettendo il segnale per tutto il tempo in cui il recettore resta eccitato, fornendo informazioni al SNC relative all'entità dello stiramento.

Mentre i motoneuroni alfa innervano le fibre muscolari extrafusali, le estremità contrattili delle fibre intrafusali vengono innervate da motoneuroni gamma (derivanti dalle corna anteriori del midollo spinale) le quali si distinguono in 2 tipologie: fibre motorie gamma I, dinamiche che innervano le fibre intrafusali a sacco (più lunghe, larghe e con nuclei ammassati nella parte centrale) e fibre motorie gamma II, statiche, innervano fibre intrafusali a sacco e a catena (più sottili e corte, con nuclei disposti in una sola fila).

Qualsiasi allungamento del muscolo provoca simultaneamente un allungamento dei recettori fusali, con conseguente aumento della frequenza di scarica da parte delle fibre afferenti; l'allungamento del muscolo e del fuso attivano una contrazione riflessa del muscolo fondamentale per prevenire danni da eccessivo stiramento. Questa contrazione riflessa viene chiamata riflesso da stiramento o miotatico, riflesso essenziale per garantire un valido funzionamento del sistema tonico posturale e per un corretto mantenimento del tono muscolare.

L'organo muscolo-tendineo del Golgi è un recettore capsulato contenente terminazioni nervose libere intrecciate con le fibre collagene, connesso in serie (con circa 15-20 fibre muscolari) e posto nella giunzione tra la componente muscolare e quella tendinea, è sensibile alle variazioni di tensione sviluppate durante la fase isometrica della contrazione. Rispetto al fuso neuromuscolare è innervato da una sola fibra afferente mielinica di tipo Ib e presenta una soglia di attivazione più elevata (30 volte maggiore). La principale funzione è quella di segnalare al SNC la tensione media sviluppata da un certo gruppo di unità motorie, agendo così da sistema di controllo riflesso della forza di contrazione (feed-back) e di programmazione della stessa da parte dei centri motori superiori

(feed-forward). Anche questi propriocettori determinano un riflesso, chiamato riflesso miotatico inverso nella quale a seguito di un eccessivo stiramento del tendine, l'organo tendineo del Golgi trasmette il segnale a neuroni inibenti i motoneuroni alfa che innervano il muscolo stirato, determinando un suo rilassamento e una contrazione del muscolo antagonista.

Le informazioni sensoriali fornite dall'organo tendineo del Golgi e dai fusi neuromuscolari vengono quindi integrate a livello centrale permettendo un controllo ottimale della postura, del movimento e dell'equilibrio.

2.3 COMPONENTE VISIVA

L'occhio (fig. 5) è il principale organo sensoriale appartenente al Sistema Tónico Posturale, sistema fondamentale per regolare l'equilibrio e il movimento dell'uomo attraverso automatismi, permettendo al corpo di adattarsi agli stimoli ambientali. La vista è importante perché permette di anticipare situazioni o perturbazioni che possono provocare la perdita dell'equilibrio, inviando continuamente informazioni riguardanti le caratteristiche spaziali dell'ambiente.

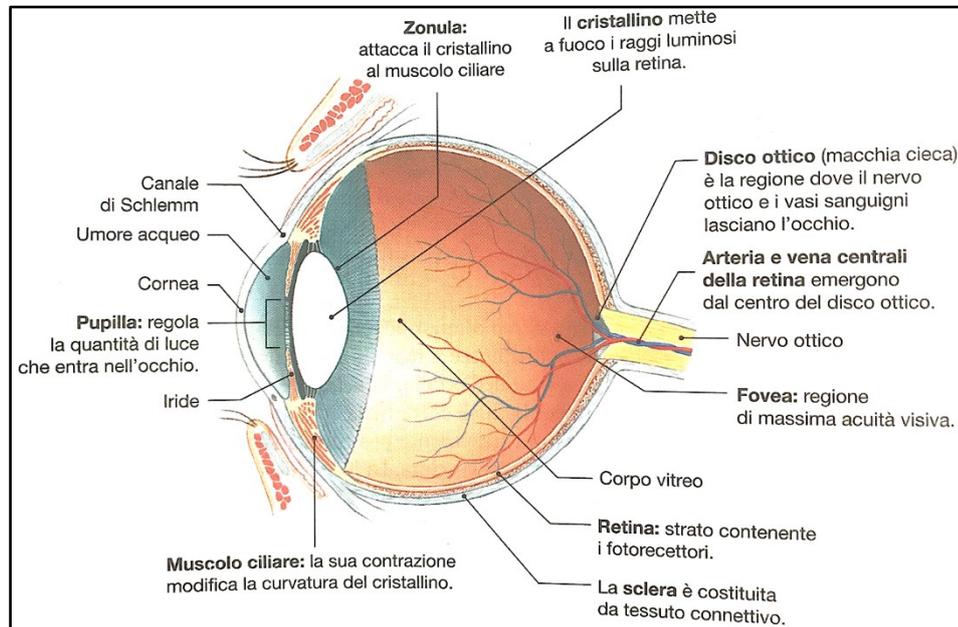


Figura 5: le componenti dell'occhio (fonte: fisiologia umana, Silverthorn)

Il sistema visivo è composto da diverse strutture che collaborano per convertire la luce proveniente dall'esterno in percezione della visione: l'organo più importante è l'occhio, l'interfaccia che il sistema nervoso possiede per comunicare con

l'ambiente esterno; è posto nella cavità orbitaria, ovvero la cavità ossea del cranio, che contiene il bulbo oculare, le vie ottiche e i suoi annessi (palpebre, vie lacrimali, muscoli, vasi e nervi dell'occhio).

Il bulbo oculare è composto da 3 tonache, strutture membranose, che svolgono diverse funzioni; rispettivamente dall'esterno all'interno:

- Tonaca fibrosa, la più spessa e resistente; è composta dalla sclera, la parte bianca dell'occhio che funge da inserzione per i 6 muscoli estrinseci dell'occhio, e dalla cornea, una lamina trasparente priva di vasi sanguigni, ma ricca di terminazioni nervose (la componente più sensibile dell'occhio), è considerata la prima lente dell'occhio.
- Tonaca vascolare, contiene numerosi vasi sanguigni e svolge principalmente la funzione di membrana nutritizia; in questa tonaca sono presenti i muscoli intrinseci dell'occhio (sfintere e dilatatore della pupilla), che hanno il compito di regolare la quantità di luce che entra nell'iride dilatando o restringendo il diametro della pupilla (l'apertura centrale dell'iride). Altri elementi che compongono la tonaca vascolare sono il corpo ciliare, costituito da tessuto connettivo con la funzione di sospendere il cristallino (seconda lente dell'occhio) e partecipa al processo di accomodazione; la coroide invece nutre e ossigena la retina.
- Tonaca nervosa, chiamata anche retina, adibita a ricevere gli stimoli luminosi e trasformarli in segnali elettrici, i quali vengono poi elaborati dalle vie nervose (nervo ottico) e inviati alla corteccia visiva. Questo avviene grazie ai 130 milioni di fotorecettori presenti nello strato più esterno della retina stessa, si tratta di cellule recettoriali deputate alla trasduzione del segnale; esistono due tipi di fotorecettori, i coni che forniscono la visione nitida dei colori (infatti si distinguono in 3 tipologie corrispondenti ai 3 colori primari, rosso verde e blu), ma necessitano di ingenti quantità di luce, ed i bastoncelli quali forniscono immagini in bianco e nero, molto sensibili alla luce, rendendo possibile la visione notturna.

Dai fotorecettori lo stimolo prosegue verso i neuroni bipolari e le cellule gangliari, dove gli assoni di questi ultimi procedono verso l'encefalo dando origine al nervo ottico.

La funzione propriocettiva del sistema visivo è affidata ai muscoli estrinseci dell'occhio, strutture importanti per consentire un buon mantenimento dell'equilibrio. Questa muscolatura è composta da 4 muscoli retti, rispettivamente retto superiore, inferiore, mediale, laterale e 2 muscoli obliqui, superiore e inferiore; essi cooperano per garantire il movimento del bulbo oculare nelle varie direzioni. Sono innervati da 3 differenti nervi cranici: il nervo oculomotore (3° nervo cranico) innerva il retto superiore, retto inferiore, retto mediale e obliquo inferiore; il nervo trocleare (4° nervo cranico) innerva il muscolo obliquo superiore e infine il nervo abducente (6° nervo cranico) che innerva il retto laterale. Qualsiasi alterazione della tensione muscolare estrinseca porta ad una variazione della tensione della catena muscolo-connettivale che caratterizza il sistema Tónico Posturale, provocando disturbi posturali e alterazioni nell'equilibrio statico e dinamico.

Di fondamentale importanza è il riflesso vestibolo oculo-motore, il riflesso che si occupa di stabilizzare le immagini sulla retina durante i movimenti della testa attraverso movimenti involontari, di tipo compensatorio, in direzione opposta da parte degli occhi, con lo scopo di fissare l'immagine al centro del campo visivo ed evitare l'offuscamento dell'immagine; garantisce inoltre il controllo della coordinazione di occhi-capo-tronco, stabilizzando l'immagine visiva e rendendo armoniosa l'integrazione dei movimenti degli occhi con il sistema somatosensoriale e vestibolare. Questo riflesso consente quindi di ottenere risposte posturali adeguate ad evitare la perdita dell'equilibrio quando, ad esempio, si gira la testa da un lato o si presta attenzione all'ambiente circostante mentre si cammina. I soggetti che presentano alterazioni nel funzionamento del riflesso oculo-vestibolare possono dunque riferire problemi di equilibrio in situazioni particolari come, ad esempio esplorare un'ambiente particolarmente affollato o inseguire un oggetto in movimento.

Un altro riflesso che coopera con il riflesso vestibolo-oculare è il riflesso optocinetico, il quale permette la stabilizzazione dell'immagine sulla retina durante i movimenti ampi del capo.

Infine, intervengono spostamenti coniugati dei bulbi oculari molto rapidi chiamati saccadi o movimenti saccadici, movimenti normali dell'occhio che hanno la funzione di spostare nella zona retinica di massima sensibilità, cioè nella fovea, i vari punti importanti dell'ambiente esterno che stiamo osservando. Le saccadi possono essere riflesse, cioè guidate da eventi periferici, per esempio quando accade qualcosa di nuovo in visione periferica, oppure volontarie, guidate da strategie interne, per esempio durante l'esplorazione visiva. I movimenti saccadici sono importanti in quanto, in alcuni casi, sostituiscono il riflesso vestibolo-oculomotore deficitario, pertanto, possono essere allenati per migliorare l'equilibrio.

2.4 COMPONENTE VESTIBOLARE

L'apparato vestibolare è la porzione di orecchio interno che si occupa di inviare al sistema nervoso centrale (SNC) informazioni relative alla posizione e al movimento del capo nello spazio, rilevandone la velocità, l'accelerazione e la direzione. Il sistema vestibolare è situato in profondità nell'osso temporale, dietro l'orecchio interno e costituito da un intricato insieme di canalicoli e camere collegate e riempite da un liquido denominato endolinfa. Il labirinto osseo è un sistema di cavità scavate nella rocca petrosa dell'osso temporale, al suo interno è racchiuso il labirinto membranoso, separato da esso tramite un liquido chiamato perilinfa. Il sistema vestibolare (fig. 6) è costituito da due organi otolitici e dai canali semicircolari:

- Utricolo, di forma ovoidale e allungata, situato nella parte superiore del vestibolo, riceve i 5 sbocchi dei canali semicircolari membranosi e, medialmente, presenta l'orifizio d'imbocco del ramo utricolare; la parete interna è costituita da cellule recettoriali (raggruppate in macule) le cui ciglia sono immerse in una sostanza gelatinosa ricca di otoliti (granuli di carbonato di calcio). Quando il capo di un soggetto è in posizione anatomica gli otoliti giacciono sulle macule, quando il

capo si flette da un lato, la forza di gravità sposta gli otoliti da quel lato provocando la distorsione delle ciglia con conseguente attivazione recettoriale e diretta comunicazione al SNC. L'utricolo è dunque l'organo sensibile alle accelerazioni lineari, nonché ai movimenti di traslazione del capo sui piani sagittale (destra e sinistra), orizzontale (su e giù) e frontale (avanti e indietro).

- Sacculo, ha dimensioni minori rispetto all'utricolo ed è situato al di sotto di esso, nella parte inferiore del vestibolo e presenta medialmente l'orifizio d'imbocco del ramo sacculare; anche in questo caso è presente la macula nella quale giacciono le cellule recettoriali adibite a registrare accelerazioni lineari allo stesso modo dell'utricolo.
- Canali semicircolari, ripieni di endolinfa, sono distinti in anteriore, posteriore, laterale e ognuno contiene un condotto semicircolare; in ogni condotto è presente una porzione dilatata, definita ampolla, ove sono situati i recettori che captano i 3 movimenti rotatori del capo, in particolare rotazione a destra e a sinistra (piano orizzontale),

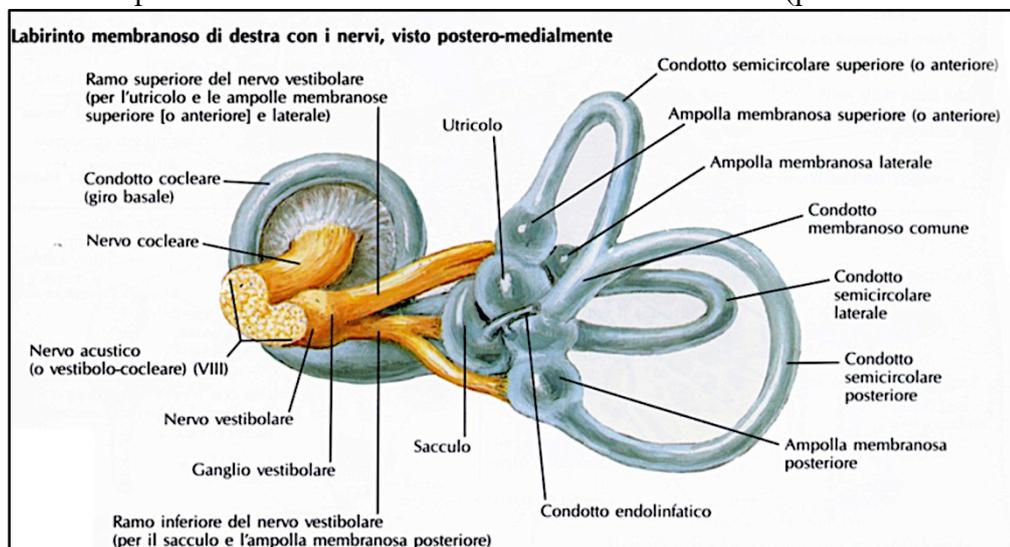


Figura 6: labirinto membranoso. (fonte: Netter, atlante di anatomia umana)

inclinazione destra e sinistra (piano frontale) e flesso-estensione (piano sagittale). All'interno delle ampolle vi sono delle cellule in rilievo che formano le creste ampollari; queste cellule risultano cigliate (come quelle presenti nell'utricolo e nel sacculo), ma oltre ad avere ciglia normali, presentano il chinociglio, un singolo lungo ciglio; quando la

testa ruota su uno dei 3 piani di rotazione in cui sono disposti i condotti, l'endolinfa si muove lungo l'asse del condotto, la quale spinge ciglia e chinociglio verso quel lato, andando a stimolare le cellule recettoriali che trasmetteranno l'informazione all'encefalo, discriminando il senso e l'intensità del movimento rotatorio e dell'accelerazione angolare.

Le informazioni recepite dalle cellule recettoriali viaggiano attraverso i nervi vestibolari e arrivano ai nuclei vestibolari, situati nel tronco encefalico, nella quale arrivano anche le informazioni di tutti gli altri recettori sensoriali posturali (vestibolo, esterocettori cutanei, esterocettori visivi e propriocettori).

L'udito è anch'esso implicato nel controllo del movimento, in quanto il canale uditivo permette di differenziare l'intensità, il timbro e la provenienza di suoni e rumori, necessario per capire dove si trova il corpo nello spazio, se si sta avvicinando qualcuno o per l'apprendimento motorio attraverso suoni ritmici.

Un'alterazione di tipo traumatico, infettivo o genetico del complesso vestibolare-uditivo può comportare sintomi di disequilibrio di entità da lieve (percezione di "dizziness") a grave (grave atassia o sindromi vertiginose).

Dallo studio di Akdal G. (et al., 2020) si è evidenziato che i soggetti affetti da Charcot-Marie-Tooth presentano una compromissione a livello vestibolare, a volte clinicamente inapparente, che potrebbe contribuire notevolmente al deficit di equilibrio caratteristico di questa patologia; a tal proposito una valutazione precoce della funzionalità vestibolare può essere utile per una migliore gestione del deficit di equilibrio in particolare attraverso una riabilitazione mirata.

2.5 ELABORAZIONE CENTRALE DELLE INFORMAZIONI SENSORIALI

Il controllo posturale inizia con la ricezione delle informazioni periferiche, queste vengono integrate ed elaborate dal SNC al fine di creare una percezione e una risposta motoria adeguata mediante la produzione di forze con un preciso pattern spazio-temporale. Il principale organo deputato al controllo dell'equilibrio è il cervelletto, il quale riceve informazioni dai recettori vestibolari (attraverso i nuclei

vestibolari) e dai recettori muscolotendinei (attraverso il midollo spinale e i nuclei del trigemino). Inoltre, paragona l'intenzione con la prestazione, cioè riceve informazioni dalla corteccia cerebrale (attraverso i nuclei del ponte) sui programmi del movimento e le confronta con il movimento reale eseguito, del quale ottiene notizie attraverso il midollo spinale, cioè con le informazioni provenienti dal midollo spinale). Attraverso il nucleo ventrolaterale del talamo il cervelletto proietta alla corteccia motoria (modificandone i piani motori), mentre attraverso il nucleo rosso del mesencefalo proietta al midollo spinale modulando l'attività dei motoneuroni. Un'altra importante funzione è svolta dal talamo, avente un ruolo chiave nell'elaborazione delle informazioni che raggiungono la corteccia cerebrale: tutte le vie afferenti che proiettano alla corteccia cerebrale lo fanno attraverso un nucleo di ritrasmissione situato nel talamo.

Gli stimoli sensoriali che giungono dalla periferia vengono trasmessi a livello centrale attraverso le vie nervose ascendenti. Le principali vie sensitive che veicolano le informazioni necessarie per l'integrazione somato-sensoriale sono la via del cordone posteriore o via del lemnisco mediale, il lemnisco trigeminale, la via spino-talamica o sistema antero-laterale e la via spino-cerebellare.

Nello specifico il cordone posteriore è formato dal fascicolo gracile, che trasmette la sensibilità epicritica, pressoria, vibratoria e propriocettiva cosciente della metà inferiore del corpo e dal fascicolo cuneato responsabile invece della metà superiore del corpo. Il lemnisco trigeminale, formato dalle fibre del nervo trigemino, ha la funzione di trasportare le informazioni sulla sensibilità tattile e propriocettiva della testa. La via spino-talamica è composta, invece, dal fascio spino-talamico laterale che invia le informazioni sulla sensibilità termica e dolorifica e dal fascio spino-talamico anteriore che si occupa della sensibilità tattile, protopatica e pressoria.

La via spino-cerebellare è suddivisa nel fascio spino-cerebellare posteriore (o dorsale) e spino-cerebellare anteriore (o ventrale) per la sensibilità propriocettiva incosciente.

Per quanto riguarda l'integrazione delle informazioni provenienti dalle strutture vestibolari il tratto vestibolo-spinale esercita una potente azione facilitatoria sui motoneuroni che innervano i muscoli antigravitari degli arti. Quest'azione

eccitatoria tonica sui muscoli antigravitari (gli estensori della gamba ed i flessori del braccio) permette di mantenere la postura eretta. In generale, le informazioni vestibolari vengono trasmesse tramite la corrispondente porzione dell'ottavo nervo cranico ai nuclei vestibolari del tronco dell'encefalo; questi ultimi si connettono con i nuclei oculomotori e con il midollo spinale. I nuclei vestibolari sono 4: il laterale (o nucleo di Deiters), il mediale, il superiore e l'inferiore. Particolarmente importanti sono il nucleo vestibolare laterale il quale riceve le fibre vestibolari che innervano la macula dell'utricolo ed invia proiezioni nel tratto vestibolo-spinale, terminando nel corno ventrale ipsilaterale del midollo spinale a livello cervicale, toracico e lombare, e i nuclei vestibolari mediale e superiore che ricevono afferenze principalmente dalle ampolle dei canali semicircolari dove le cellule di questi nuclei prendono parte ai riflessi vestibolo-oculomotori.

Le informazioni visive, invece, vengono trasmesse attraverso gli assoni del tratto ottico che fanno sinapsi nel corpo genicolato laterale del talamo. Le cellule del corpo genicolato laterale a loro volta inviano gli assoni alla corteccia visiva.

Il collicolo superiore (tetto) riceve afferenze dalla retina e dalla corteccia visiva, oltre che dai sistemi somato-sensitivi, i suoi assoni si distribuiscono in diverse aree: alcuni formano il tratto tetto-spinale, che ha importanza per il controllo riflesso dei movimenti del capo e del collo; inoltre, esercita un'influenza sui nuclei oculomotori per regolare i movimenti di orientamento della testa e degli occhi verso la sorgente di uno stimolo visivo.

2.6 RISPOSTE MOTORIE AUTOMATICHE E RIFLESSE

L'insieme degli atteggiamenti riflessi che ci permettono di assumere e mantenere una postura sono detti riflessi posturali.

In generale il SNC usa tre sistemi di movimento per riacquistare l'equilibrio dopo che il corpo viene perturbato: il sistema riflesso, il sistema automatico e il sistema volontario. I "riflessi di stiramento" o riflessi miotatici sono mediati dal midollo spinale e costituiscono la prima risposta alle perturbazioni esterne, rappresentano la base, oltre che del tono muscolare, del mantenimento della postura. Essi hanno latenze brevi (< 70 ms), sono indipendenti dalle richieste del compito e producono contrazioni muscolari stereotipate come risposta a stimoli sensoriali. Il sistema

posturale automatico ha latenze intermedie (da 80 a 120 ms) ed è il primo ad intervenire efficacemente nella prevenzione delle cadute. Produce movimenti veloci, ma richiede la coordinazione tra le diverse regioni del corpo e sono modificabili secondo le richieste del compito. Le risposte volontarie hanno le latenze più lunghe (> 150 ms), sono dipendenti dai parametri del compito da svolgere e producono azioni motorie molto variabili (per esempio, il tentativo di raggiungere una superficie di sostegno vicina stabile o l'allontanarsi da una condizione destabilizzante). La reazione ad uno stimolo che perturba l'equilibrio è comunque un'attività integrata dal contributo di tutti e tre i sistemi.

Le risposte di adattamento alle perturbazioni sono più frequentemente automatiche e possono essere di tipo anticipatorio (feed-forward) o di tipo compensatorio (feed-back).

Il controllo a feed-back o di tipo compensatorio è evocato da stimoli sensoriali a seguito della perdita di equilibrio, sono automatici, estremamente rapidi e presentano un'organizzazione spazio-temporale relativamente stereotipata, sono modulabili in intensità al raggiungimento dello scopo e vengono perfezionati dall'apprendimento e dall'esercizio. Lo scopo principale di queste strategie è il mantenimento dell'equilibrio basato su informazioni sensoriali riguardanti la posizione delle varie parti del corpo.

Horak e Nashner hanno descritto tre strategie primarie di movimento usate dagli adulti sani per recuperare l'equilibrio in risposta a perturbazioni improvvise della superficie di appoggio chiamate strategie della

caviglia, dell'anca e del passo (Fig. 7).

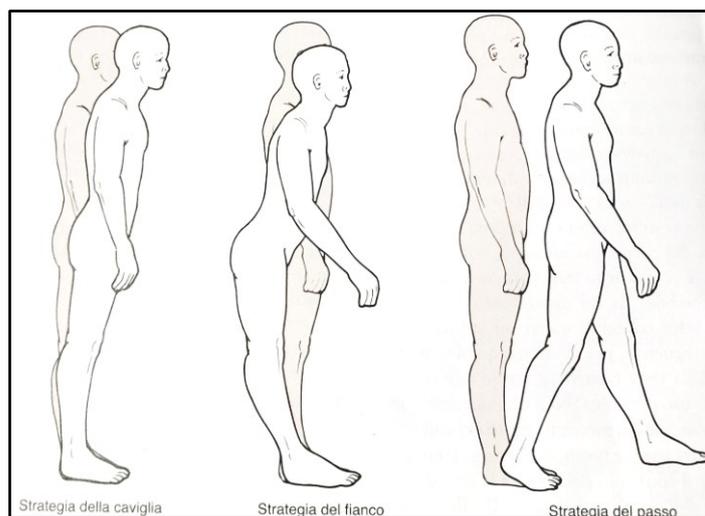


Figura 7: le strategie di movimento usate dagli adulti per controllare l'oscillazione del corpo (fonte: Kisner C., Colby L.A., 2014, Esercizio terapeutico fondamentali e tecniche)

La strategia della caviglia (sul piano anteroposteriore) interviene durante piccole perturbazioni che possono avvenire quando si assume un atteggiamento rilassato

(cioè, perturbazioni a piccola velocità che solitamente si verificano su una superficie grande, dura), i movimenti alla caviglia agiscono per riportare il centro di massa di una persona in una posizione stabile. Per piccole perturbazioni esterne, che causano una perdita di equilibrio in direzione anteriore (cioè, spostamenti all'indietro della piattaforma), l'attivazione muscolare di solito procede in una sequenza da distale a prossimale: l'attività del muscolo gastrocnemio comincia dopo l'inizio della perturbazione muscolare, seguita dall'attività dei muscoli posteriori della coscia più tardi e alla fine dall'attivazione dei muscoli paraspinali. In risposta all'instabilità verso l'indietro, l'attività muscolare inizia nel muscolo tibiale anteriore, seguita dai muscoli quadricipiti e dai muscoli addominali.

La strategia dello spostamento di peso (sul piano laterale) è utilizzata per controllare le perturbazioni medio-laterali, coinvolge lo spostamento del peso del corpo lateralmente da una gamba all'altra. Le anche sono i punti chiave per il controllo della strategia dello spostamento di peso. Esse muovono il centro di massa in un piano laterale principalmente attraverso l'attivazione degli abduuttori e adduttori dell'anca, con alcuni contributi dai muscoli inversori ed eversori della caviglia. La strategia della sospensione si osserva nel mantenimento dell'equilibrio quando un soggetto abbassa velocemente il suo centro di massa del corpo flettendo le ginocchia e causando la flessione associata delle caviglie e delle anche. Questa strategia si può combinare con la strategia della caviglia o dello spostamento di peso per migliorare l'efficacia di un movimento di equilibrio.

La strategia dell'anca è utilizzata per rapide e/o ampie perturbazioni esterne o per movimenti eseguiti con il baricentro ai limiti della stabilità; consiste nell'uso di rapidi movimenti flessori o estensori dell'anca per spostare il baricentro all'interno della base d'appoggio. Non appena il tronco ruota in una direzione, si generano forze orizzontali di taglio in modo rapido, nella direzione opposta, contro la superficie di appoggio, muovendo il centro di massa nella direzione opposta al tronco. L'attività muscolare associata alla strategia dell'anca è stata studiata ponendo una persona in piedi, trasversalmente su un piano stretto, e muovendo improvvisamente la superficie di supporto all'indietro (la persona oscilla in avanti), o in avanti (la persona oscilla all'indietro). In risposta alle oscillazioni in

avanti del corpo, i muscoli sono tipicamente attivati in una sequenza da prossimale distale: gli addominali iniziano ad attivarsi dopo l'inizio della perturbazione seguiti dall'attivazione dei quadricipiti. L'oscillazione del corpo all'indietro causa per prima cosa l'attivazione dei muscoli paravertebrali seguita da quella dei muscoli posteriori della coscia. Una persona non può per esempio usare la strategia dell'anca per ristabilire l'equilibrio quando cammina su una superficie scivolosa, perché le grandi forze orizzontali generate causano lo slittamento del piede.

La strategia del passo è richiesta se una grande forza sposta il centro di massa oltre i limiti di stabilità, si usa un passo in avanti o indietro, per allargare la base d'appoggio e per riacquisire il controllo dell'equilibrio. Il passo non coordinato che si genera dopo che si inciampa su un suolo irregolare è un esempio di strategia del passo.

Le strategie combinate hanno mostrato che i modelli di risposta del movimento alle perturbazioni posturali sono complessi e variabili, la maggior parte degli individui sani adotta una combinazione di strategie per mantenere l'equilibrio che dipende dalle richieste per il suo controllo.

I sistemi di controllo a feed-forward sono invece risposte di tipo anticipatorio che il sistema nervoso utilizza per minimizzare la destabilizzazione del corpo sulla base di previsioni dei disturbi che insorgeranno nell'esecuzione del movimento, sono adattabili alle diverse condizioni ambientali e basate su meccanismi di apprendimento e di memoria. Queste reazioni posturali non implicano la necessità di un controllo consapevole ("volontario") e la loro efficacia aumenta con l'esercizio. L'attività muscolare anticipatoria è correlata quindi al movimento volontario che genera una destabilizzazione nel corpo, questa perturbazione può essere in una certa misura predetta e prevenuta dal sistema posturale sulla base di elementi di controllo innati e sulla base dell'esperienza del soggetto in quel determinato movimento. L'attività muscolare anticipatoria si occupa quindi di preparare il corpo alla destabilizzazione attesa fornendo una stabilità preventiva al movimento. Gli aggiustamenti posturali prendono il nome di "aggiustamenti posturali anticipatori (APA)" e si attivano 150-200 ms prima che inizi il movimento per controbilanciare le perturbazioni anche quelle generate dall'azione

stessa, si tratta di una preparazione che il cervello mette in atto in previsione di un gesto. Una gestione conscia di questo sistema creerebbe la necessità di aumentare l'attenzione sull'ambiente circostante, con grande dispendio di energia. Questo è ciò che accade nei pazienti con CMT i quali, in carenza di afferenze sensoriali e riflessi muscolari devono mettere in atto strategie compensative.

La risposta posturale viene modificata dall'esperienza, selezionando tra quelle nel bagaglio motorio in possesso del paziente quella più efficiente nel mantenimento dell'equilibrio. La pianificazione del movimento è svolta nell'area supplementare motoria e assieme alla componente volontaria (influenze discendenti) è in grado di modulare i circuiti riflessi spinali a seconda delle esigenze posturali. Tutte le risposte posturali anticipatorie e a feedback sono comunque modulate dal contesto e possono essere modificate a seconda della necessità del momento.

I vari requisiti per il controllo dell'equilibrio dipendono dal compito e dall'ambiente, perciò è importante, durante il trattamento dei disturbi dell'equilibrio, variare le due componenti in modo che la persona venga allenata a sviluppare strategie motorie in situazioni diverse.

2.7 Alterazione dell'equilibrio nella CMT

Gli stimoli vestibolari, visivi o somatosensitivi interagiscono di continuo per produrre il nostro senso di orientamento e di movimento. L'informazione sensitiva in arrivo è integrata ed elaborata nel cervelletto, nei gangli della base e nell'area motoria supplementare. L'informazione somatosensoriale ha il tempo di elaborazione più veloce per le risposte rapide, seguono gli stimoli visivi e vestibolari.

Quando gli stimoli sensitivi provenienti da un sistema non sono precisi a causa delle condizioni ambientali o a causa di lesioni che diminuiscono il ritmo di elaborazione dell'informazione, il SNC deve sopprimere le afferenze inesatte e selezionare e combinare quelle appropriate che provengono dagli altri due sistemi. Questo processo adattativo è chiamato organizzazione sensitiva.

La maggior parte degli individui riesce a compensare bene se uno dei tre sistemi è compromesso questo è il concetto alla base di molti programmi di trattamento. La mancanza di adattabilità al compito e alle sfide ambientali, nella maggior parte

delle volte, rende il principale sistema di riferimento quello visivo che però è inefficace e/o inefficiente per affrontare le sfide dinamiche. Di conseguenza sicurezza nel cammino, indipendenza e partecipazione alle attività sociali sono inficiate. L'ipotesi attuale è che l'affidamento sul sistema visivo sia una strategia per evitare conflitti tra i sistemi sensoriali utilizzati per l'equilibrio. Studi sulla Charcot Marie Tooth hanno dimostrato che i pazienti camminano più lentamente, con passi più piccoli rispetto alla norma e con una fase di doppio appoggio più lunga. Quest'ultimo è probabilmente un meccanismo volto a migliorare la stabilità, riducendo le fasi di deambulazione ma con maggior rischio di caduta (Yoon L. et al., 2019).

In particolare, nelle persone affette da CMT il deficit di equilibrio è una problematica frequente le cui cause sono di origine multifattoriale. Si possono riscontrare:

- Alterazioni muscoloscheletriche: possono includere deformità ossee del piede che modificano la base d'appoggio rendendola instabile, in ogni caso è interessante notare che l'impatto delle deformità scheletriche (ad es. piede cavo) sulla vita quotidiana è soprattutto nei pazienti CMT1A più giovani. (Rossor A.M. et al., 2012). Si riscontrano anche rigidità articolari e retrazioni muscolo-tendinee che riducono il ROM disponibile alterando le strategie di movimento per il recupero dell'equilibrio, inviando informazioni somatosensoriali errate. Inoltre, a causa della demielinizzazione o della problematica assonale le anomalie della struttura muscolare, in particolare dei fusi neuromuscolari, rendono inefficiente la normale contrazione muscolare e assenti i riflessi periferici, in particolare il controllo statico e dinamico dell'equilibrio e dell'andatura peggiora quando la neuropatia colpisce le fibre del gruppo II di diametro più piccolo oltre alle fibre grandi.
- Deficit di forza, l'ipostenia muscolare distale provoca in questi pazienti pattern di movimento anormali, primo tra tutti quello del cammino, che viene eseguito con compensi (cammino steppante) causando nel tempo possibili accorciamenti muscolari, alterazioni ossee e debolezza dei

muscoli prossimali che non vengono utilizzati come dovrebbero. Uno studio ha inoltre verificato che il deficit di equilibrio è riferito come primo disturbo nei soggetti più anziani (>52 anni) affetti da CMT1A, con una storia di malattia più lunga (>20 anni) e con una maggiore disabilità valutata con la scala CMTNS (>15), la genesi di tale disturbo nei pazienti con CMT1A sembra essere relazionata alla debolezza di entrambi i compartimenti anteriore e posteriore della gamba piuttosto che da un deficit di propriocezione (Tozza S. et al., 2021). Il problema più frequente che ne deriva è il rischio cadute, a tal proposito studi dimostrano che i bambini e gli adulti con CMT cadono più spesso dei coetanei sani, soprattutto a causa della debolezza agli arti inferiori in particolare dei piedi (drop foot). La maggior parte delle cadute vengono riscontrate al domicilio solitamente senza danni importanti e la causa è spesso l'inciampo (Ramdharry et al., 2018).

- Deficit vestibolare: lo studio “Vestibular impairment in Charcot–Marie–Tooth disease” (Akdal G. et al., 2020) ha osservato la presenza di una compromissione della funzionalità vestibolare in più del 50% dei soggetti esaminati, dimostrando che anche pazienti asintomatici potrebbero avere disturbi dell'apparato vestibolare. Per questo motivo interventi mirati alla rieducazione del sistema vestibolare possono aiutare le persone con CMT a compensare meglio i deficit di equilibrio.
- Deficit di sensibilità: nella pratica clinica si è osservato che l'ipoestesia o l'anestesia tattile e propriocettiva a calza possono aumentare l'instabilità motoria e la perdita di equilibrio, a causa di una errata percezione del corpo nello spazio. Mentre nei primi stadi di malattia l'equilibrio è influenzato più che altro dalla perdita di forza nei muscoli dorsiflessori/plantiflessori, negli stadi più avanzati l'equilibrio è anche legato alla perdita di propriocezione oltre che dall'ipostenia dei muscoli prossimali. (Pinheiro de França Costa I. et al., 2019). I disturbi sensoriali in genere portano alla perdita della propriocezione dalle articolazioni della caviglia e del piede e alla perdita di esterocezione dalla pianta del piede. Pertanto, è probabile che una disfunzione somatosensoriale possa causare

squilibri posturali. Infatti, studi hanno dimostrato che le persone con CMT tendono ad avere una maggiore oscillazione del corpo rispetto a soggetti sani, in particolare in caso di deprivazione visiva. Per compensare le menomazioni somatosensoriali, i pazienti tipicamente camminano con una base di appoggio allargata e tendono ad “ancorarsi” visivamente al loro ambiente. Inoltre, si è visto che tali problematiche influenzano i cambiamenti di direzione repentini durante la marcia. La limitazione dell’adattamento alle circostanze quotidiane richiede un livello più alto di attenzione mentre si cammina rispetto agli individui senza menomazioni (Nonnekes J. et al., 2021).

In precedenza, un articolo non riteneva i problemi sensoriali preponderanti nell’influenza del disturbo dell’equilibrio rispetto alle alterazioni biomeccaniche, ad eccezione dei pazienti con disabilità più lieve (CMTNS ≤ 15) in cui i sintomi sensoriali sono il secondo disturbo più importante ed hanno un impatto minore sulla vita quotidiana nei pazienti CMT1A (Rossor A.M. et al., 2012).

La compromissione dell'equilibrio contribuisce quindi ai disturbi del cammino, alle cadute e alla ridotta qualità della vita sia negli adulti sia nei bambini con CMT. Inizialmente, l'incapacità di risolvere efficacemente i conflitti tra le informazioni sensoriali recepite e quelle perse si traduce in un'integrazione inefficiente del feedback sensoriale per mantenere il controllo posturale; ciò può comportare difficoltà nel percorrere superfici irregolari (ad es. erba, campi da baseball, marciapiedi della città, sabbia), influire sulla capacità di mantenere l'equilibrio in ambienti con visione ridotta (notte, zone scarsamente illuminate), causare limitazioni sociali (difficoltà a mantenere la conversazione mentre si cammina), e limitare la capacità di multitasking. Infatti, l'attenzione e la concentrazione sono impegnate nel reclutamento di informazioni visive per compensare la compromissione somatosensoriale (Estilow T. et al., 2019).

CAPITOLO 3 – TRATTAMENTO DEI DISTURBI DI EQUILIBRIO NELLA PERSONA CON CHARCOT-MARIE-TOOTH

Conoscere la causa dell'instabilità posturale nei pazienti CMT è fondamentale per capire su quali problematiche specifiche è meglio lavorare; spesso sono coinvolti i muscoli dorsiflessori e plantiflessori di caviglia, così come la sensibilità, le afferenze propriocettive, la forza dei muscoli prossimali e il sistema vestibolare.

La riabilitazione dei deficit di equilibrio si basa sull'allenamento dei muscoli stabilizzatori del tronco per migliorare la core stability, esercizi propriocettivi svolti con l'ausilio di tavolette in modo da rinforzare i muscoli stabilizzatori di caviglia, esercizi dinamici integrando anche gli arti superiori ed esercizi di coordinazione per quei soggetti che faticano a mantenere a lungo la stazione eretta statica. Una proposta di trattamento globale e multimodale sembra in ogni modo essere l'approccio migliore nella gestione del disturbo dell'equilibrio nelle persone affette da Charcot-Marie-Tooth.

3.1 RINFORZO MUSCOLARE SELETTIVO E GLOBALE

Ad oggi gli ultimi articoli confermano che esercizi di endurance migliorano la performance nel paziente con CMT. Ad esempio, uno studio danese (2017) di Knak et al. ha studiato l'effetto dell'allenamento aerobico su cinque pazienti adulti con CMT 1A che hanno eseguito esercizi sul tapis roulant antigravità tre volte a settimana per 10 settimane, trovando un aumento statisticamente significativo del punteggio Berg (Moinuddin A., 2020). I risultati della maggior parte degli studi riportano un miglioramento dell'equilibrio e della stabilità posturale e una diminuzione della disabilità nel cammino (migliori prestazioni e riduzione del tempo di copertura di una distanza) con l'allenamento di resistenza. Si è osservato che un rinforzo della muscolatura prossimale degli arti inferiori (in particolare i muscoli quadricipiti e glutei) incrementa la stabilità posturale, la sicurezza durante la deambulazione e la gestione delle ADL (Corrado B. et al., 2016). Inoltre, il rinforzo dei muscoli plantiflessori e dorsiflessori eseguito con l'utilizzo di tavolette propriocettive è utile per ricercare una sinergia di contrazione muscolare

e un miglioramento della forza ai muscoli distali degli arti inferiori. Non ci sono evidenze nell'uso delle tavolette, ma è noto che il rinforzo degli arti inferiori porta a un incremento della stenia muscolare migliorando direttamente anche l'equilibrio, tale affermazione è stata inoltre confermata in uno studio condotto nei bambini (Burns J. et al., 2017). Sebbene in letteratura vi sia scarsità di studi sul trattamento dell'instabilità posturale in questa patologia, un allenamento dei muscoli stabilizzatori del tronco è importante in quanto molte volte risulta deficitario. Migliorando la core stability inoltre vengono coinvolti i gravicettori, descritti nel capitolo 2, presenti nell'addome che possiedono un ruolo di primo piano nel miglioramento del controllo posturale.

3.2 RIABILITAZIONE VESTIBOLARE

La riabilitazione vestibolare comprende un insieme di strategie sensori-motorie che hanno lo scopo di ridurre e/o abolire il deficit di equilibrio conseguente ad un danno acuto o ad una patologia cronica del sistema dell'equilibrio periferico, centrale o misto. Le disfunzioni vestibolari richiedono un adeguato inquadramento diagnostico pluridisciplinare al fine di stilare un trattamento riabilitativo idoneo e personalizzato, trovando la sua applicazione in patologie vestibolari periferiche e in particolare anche per il trattamento della vertigine parossistica posizionale benigna, labirintite cronica e neurite vestibolare, ma la mancanza di linee guida internazionali e la scarsa informazione e formazione rendono difficoltosi la diffusione e l'utilizzo della metodica. Le teorie neurofisiologiche che sottostanno all'esercizio terapeutico si basano sui principi di plasticità neuronale, più precisamente le comunicazioni neuronali centrali sono in grado di sopperire alle dispersioni informative causate dal recettore vestibolare periferico sostituendo tali perdite con la formazione di modelli motori interni, da parte dell'individuo, seguendo il principio di adattamento. Tale principio si applica, ad esempio, attraverso continue e diverse stimolazioni sensoriali (come stimoli destabilizzanti), che generano un processo conoscitivo dinamico il quale consente all'individuo di apprendere e memorizzare particolari situazioni, abituando il SNC a reagire mediante aggiustamenti posturali anticipatori (APA). La riabilitazione vestibolare mira al miglioramento della stabilità dello sguardo, della stabilità

posturale, della sintomatologia vertiginosa e dell'esecuzione delle attività di vita quotidiana.

La riabilitazione vestibolare consiste in tecniche liberatorie e di riposizionamento, mentre la rieducazione vestibolare, che verrà esemplificata nel capitolo 4 "Materiali e metodi", comprende tecniche di controllo oculomotorio specifiche al tipo di riflesso vestibolare ed esercizi per il controllo posturale statico e dinamico.

Alcune tra le strategie rieducative per il controllo oculomotorio (VOR):

- Esercizi di Cawthorne-Cooksey, consistono in una serie di movimenti degli occhi e del capo eseguiti inizialmente in modo lento e in posizione supina, successivamente più veloci e accompagnati da altri compiti motori (es. stare in posizione seduta, compiere circonduzioni con le spalle, mantenere la stazione eretta, camminare), infine con gli occhi chiusi e in ambienti affollati.
- Tecnica Five di Vicini (1985), si basa sul concetto che la ripetuta esposizione ad un determinato stimolo procuri una riduzione della risposta patologica allo stimolo stesso. Essa prevede l'assunzione, da parte del paziente, di 5 posizioni diverse, nelle quali egli è invitato a ruotare il capo a destra e a sinistra fino ad evocare una sensazione vertiginosa che verrà abolita fissando un target visivo.
- Point de Mire, permette la stimolazione vestibolare mediante la fissazione di un punto durante movimenti del capo sempre più veloci (flesso-estensione, rotazione a destra e sinistra), spostamenti coordinati degli occhi e della testa, movimenti isolati degli occhi tra due target visivi (Fig. 8).

Alle strategie per il controllo oculomotorio possono essere associate tecniche rieducative per il controllo posturale e della marcia (VSR):

- La boite consiste nel controllo delle oscillazioni corporee da parte del paziente, il quale mantiene la stazione eretta ad occhi aperti/chiusi su diverse superfici di supporto (boite statica) o marcia sul posto con le braccia tese in avanti (boite dinamica).
- La marcia su percorsi memorizzati prevede invece che il soggetto si impegni nel riconoscimento e in seguito memorizzazione e marcia ad

occhi chiusi su “tragitti percettivi” posti in rilievo sul pavimento, in modo da sfruttare le informazioni propriocettive e vestibolari precedentemente apprese.

- Grazie all'utilizzo di un tapis roulant, poi, è possibile eseguire un allenamento che preveda il mantenimento e l'adattamento del cammino a diverse velocità di marcia, con occhi chiusi, con e senza appoggio degli arti superiori e con destabilizzazioni visive ottenute mediante stimoli in movimento. Il fisioterapista, in questo caso, ha la funzione di correggere perdite di equilibrio o cambi di direzione improvvisi del soggetto con rinforzi verbali o facilitazioni manuali.
- L'autoanalisi propriocettiva consiste invece nel controllo della propria posizione corporea davanti allo specchio con occhi aperti e chiusi, ricercando l'abitudine del soggetto ad affidarsi maggiormente ad informazioni propriocettive.
- Un altro strumento molto utilizzato per la rieducazione dell'equilibrio è la pedana stabilometrica, grazie alla quale è possibile svolgere una grande quantità e varietà di esercizi che richiedano spostamenti di carico unitamente a compiti più difficili controllando la propria posizione mediante feedback visivi presenti su uno schermo posto di fronte al soggetto.

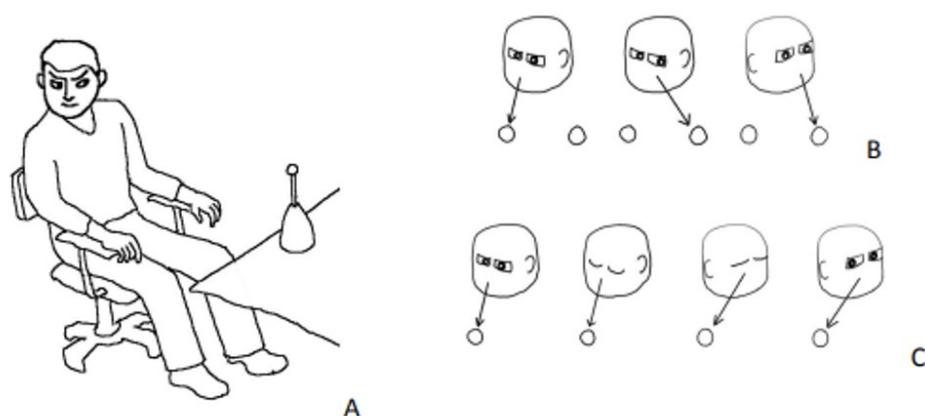


Figura 8: Esercizi per il miglioramento della stabilità dello sguardo. A: rotazioni del capo mantenendo la fissazione visiva di un oggetto; B: spostamento coordinato posizione dello sguardo/capo; C: mantenimento fissazione visiva di un oggetto ad occhi chiusi con rotazioni del capo. Da: Vestibular rehabilitation therapy: review of indications, mechanisms, and key exercises. Han BI, Song HS, Kim JS

In letteratura le metodiche per il miglioramento del VOR e del VSR sono utilizzate singolarmente o, più frequentemente, integrate in trattamenti che prevedono fasi con difficoltà progressive (da esercizi statici a compiti dinamici più complessi con modifiche della base d'appoggio, variazione di stimoli visivi e somatosensoriali, rotazioni passive e improvvise del capo del soggetto effettuate dall'operatore) per abituare il soggetto a diverse condizioni ambientali e avvicinarlo a situazioni funzionali simili a quelle della vita quotidiana.

3.3 STIMOLAZIONE SOMATOSENSORIALE

Gli input sensoriali da tutte le parti del corpo in movimento costituiscono un flusso continuo di informazioni dettagliate correlate a quelle provenienti dal suolo e dagli oggetti con cui entriamo in contatto, tutti questi stimoli operano attraverso riflessi a breve o lunga latenza veicolando al cervello messaggi in grado di modulare l'eccitabilità dei circuiti neurali che controllano l'equilibrio e l'andatura. I segnali tattili passivi sulla pelle dell'arto inferiore o della spalla, pur non esercitando alcun effetto meccanico, migliorano la stabilità posturale nelle persone anziane e nei pazienti con neuropatia, dimostrando che il processo di controllo posturale si adatta facilmente alle informazioni cutanee passive provenienti da varie parti del corpo (Felicetti G. et al., 2020).

L'elevato numero di recettori sensoriali a adattamento rapido suggerisce che gli stimoli dinamici rispetto agli stimoli statici inneschino le informazioni necessarie sulla relazione del piede con la sua superficie di appoggio. A tal proposito, lo scopo dell'oscillazione posturale sarebbe quello di consentire il reclutamento di nuovi recettori "silenti" e questo si può ricercare e accentuare anche attraverso diverse posizioni dei piedi. L'oscillazione, perciò, aumenta quando si è in piedi in posizione tandem (o in una condizione di appoggio monopodalico), dove è richiesta una maggiore attività muscolare stabilizzante intorno alle caviglie prodotta dai muscoli delle gambe e del piede; in questo modo le informazioni percepite dalla pianta del piede variano più frequentemente e sono accompagnate da una maggiore ricezione propriocettiva da parte dei muscoli reclutati. Il movimento oscillatorio del corpo si riduce anche quando il cervello riceve informazioni aggiuntive, come un leggero tocco su una superficie d'appoggio con

la punta di un dito (light-touch) o dal contatto a terra di un bastone tenuto in mano; nonostante il tocco non sia meccanicamente stabilizzante, tale riduzione è giustificata dai processi di integrazione sensoriale.

Esperimenti hanno dimostrato che le informazioni dalla pianta del piede hanno una notevole influenza sull'equilibrio, osservando che le afferenze propriocettive hanno un importante ruolo anche nel cammino sostenendo e confermando l'efficacia di un approccio riabilitativo. Nella neuropatia la riduzione della sensibilità cutanea accompagna la diminuzione della densità dei corrispettivi recettori, la perdita degli input provenienti dalla pianta del piede va quindi di pari passo con la disfunzione delle grandi fibre nei muscoli intrinseci del piede.

Inoltre, è stato dimostrato che la stimolazione meccanica diretta della pianta del piede produce effetti posturali marcati, in quanto vengono conseguentemente prodotte inclinazioni moderate del corpo, orientate controlateralmente rispetto al sito di stimolazione. In diversi studi stimolazioni vibratorie alla pianta del piede sono stati somministrati attraverso apposite solette e si è osservata una riduzione dell'oscillazione corporea in posizione statica e durante la deambulazione; anche una semplice stimolazione meccanica creata da un oggetto sottile posto sotto l'avampiede produce un effetto stabilizzante incrementando il recupero dell'equilibrio a seguito di una perturbazione, come se ulteriori informazioni rappresentassero un ulteriore riferimento.

Nello specifico nei pazienti con CMT1A la perdita delle fibre afferenti (sensitive) di grande diametro (gruppo Ia) del fuso è responsabile della scomparsa del riflesso monosinaptico e del riflesso da stiramento del tricipite surale, ma, le fibre in questione, non sembrerebbero però essere essenziali per la trasmissione di informazioni rilevanti per il controllo della stazione eretta ferma e, stranamente, questa grave perdita non peggiora in modo importante l'oscillazione del corpo durante posizione tranquilla. Inoltre, sempre nei pazienti con CMT1A, a seguito di perturbazioni posturali fornite da una base di supporto mobile sono evocate nei muscoli del piede e della gamba risposte complete ma ritardate, mediate dalle fibre mieliniche di piccolo calibro del fuso (fibre del gruppo II) che normalmente conducono i potenziali d'azione a circa la metà della velocità rispetto alle grandi fibre. Uno studio a riguardo evidenzia che quando sono coinvolte sia le fibre di

grosso calibro sia di piccolo calibro l'oscillazione del corpo aumenta, perciò, molto del controllo della posizione statica è esercitato dalle fibre del gruppo II di diametro inferiore, da ciò si può trarre che il controllo statico e dinamico dell'equilibrio peggiora quando la neuropatia colpisce entrambe le fibre del gruppo II. La rimodulazione delle afferenze nelle neuropatie è dunque possibile e l'attività fisica sembra essere la proposta più efficace. In particolare, oltre all'allenamento della forza globale, dovrebbero essere considerati esercizi specifici mirati ai muscoli del piede e della caviglia, perché la stabilizzazione posturale è compromessa dalla riduzione della forza muscolare nei muscoli distali. Tuttavia, deve essere tenuto in considerazione nella programmazione del trattamento il grande impatto delle deformità articolari a livello degli arti inferiori (Felicetti G. et al., 2020).

3.4 TERAPIE FISICHE

Un approccio non invasivo basato sulla stimolazione meccanica vibratoria è stato proposto da uno studio per migliorare l'equilibrio e le prestazioni muscolari, dimostrandosi uno stimolo altamente selettivo per le afferenze del fuso. Nell'articolo di Pazzaglia et al. del 2016 viene dimostrato come questa stimolazione (eseguita in 3 giorni) su quadricipite femorale e tricipite surale migliori l'equilibrio nel paziente con CMT. La vibrazione meccanica sembrerebbe utile per migliorare il funzionamento del sistema somatosensoriale; si è visto dalla ricerca che gli effetti della vibrazione meccanica focale sull'equilibrio nei pazienti con CMT 1A, utilizzando parametri specifici (frequenza di 100 Hz, ampiezza picco-picco di 0,20-0,50 mm), possono attivare diversi meccanoettori in particolare le afferenze del fuso neuromuscolare e gli organi tendinei del Golgi. L'attivazione delle unità contrattili periferiche influenza fortemente l'attività del sistema motoneuronale, e quindi del fuso neuromuscolare fornendo informazioni afferenti. Questa attivazione è in grado di determinare una riorganizzazione a lungo termine del sistema nervoso centrale sia a livello spinale che a livello corticale producendo un miglioramento di diverse funzioni come le prestazioni motorie e la stabilità posturale.

CAPITOLO 4 – MATERIALI E METODI

4.1 SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo della tesi è di verificare un miglioramento dell'equilibrio nei pazienti affetti da Charcot-Marie-Tooth in seguito a un percorso riabilitativo personalizzato costituito da esercizi propriocettivi, vestibolari e di rinforzo. La proposta di trattamento ha come basi teoriche i concetti di integrazione delle informazioni provenienti dal sistema somatosensoriale, vestibolare e visivo a livello centrale e di riapprendimento neuro-motorio. Tale approccio è in linea con la letteratura riguardo alle problematiche di equilibrio nei pazienti con CMT sebbene ancora carente vista la rarità della patologia. Sono stati inoltre valutati i cambiamenti dei disturbi associati alla riduzione del deficit dell'equilibrio, quali minore fatica nello svolgimento delle attività di vita quotidiana, aumento della sicurezza sia in attività statiche che dinamiche, migliore percezione corporea, modifiche del pattern deambulatorio e attenuazione del dolore e dei crampi.

4.2 ORGANIZZAZIONE E TEMPI DELLO STUDIO

Nella presente tesi di tipo esperienziale caso-controllo abbiamo reclutato un gruppo di pazienti con CMT afferenti alla struttura di riabilitazione neuromotoria del presidio di Bozzolo "Don Primo Mazzolari" (ASST di Mantova), diretto dal Dott. Francesco Ferraro, seguiti in regime di degenza o di MAC (Macroattività Ambulatoriale Complessa). Lo studio è stato condotto nell'arco di circa 6 mesi, partendo da aprile fino alla fine di settembre 2021. A tali pazienti è stato proposto un trattamento dei disturbi dell'equilibrio con frequenza di 3/4 sedute settimanali della durata di un'ora, per un totale di 10 incontri, oltre al trattamento fisioterapico tradizionale e alle terapie fisiche.

All'inizio del trattamento, ogni paziente veniva sottoposto a un'attenta valutazione (T1) con la somministrazione di alcune scale, finalizzate a valutare equilibrio, disabilità, deambulazione, dolore e qualità di vita. Le scale NRS (dolore, crampi, fatica), Berg, SPPB, CTSIB-M, Walk-12, MRC, venivano poi somministrate alla fine delle 10 sedute per analizzare oggettivamente l'efficacia del trattamento (T2). I pazienti che si sono sottoposti al trattamento per lo studio

in esame sono stati tutti adeguatamente informati e hanno firmato un modulo di consenso informato, nel quale erano riportate tutte le specifiche riguardanti il trattamento.

4.3 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Il campione di pazienti incluso in questo studio è composto da persone affette da Charcot-Marie-Tooth di forme genetiche differenti, tra cui CMT 1A, 1B, 2, 4C e due non definite geneticamente, di età compresa tra i 13 e 75 anni, maschi e femmine. Nello studio sono stati coinvolti un totale di 10 pazienti, provenienti da varie regioni italiane. I pazienti sono stati valutati e presi in carico in base all'ordine di chiamata da parte del MAC o di degenza.

I criteri di inclusione ed esclusione del campione sono:

- Criteri di inclusione: pazienti affetti da Charcot-Marie-Tooth di tutte le tipologie genetiche, sia per la difficoltà nel reperire un'adeguata casistica, sia per il tempo necessario alla conduzione dello studio. I soggetti reclutati presentavano disturbi di equilibrio rilevati anamnesticamente ed erano in grado di mantenere la stazione eretta e di deambulare con o senza ausili.
- Criteri di esclusione: pazienti con associate patologie cardio-respiratorie acute o patologie neurologiche centrali e soggetti non in grado di deambulare.

4.4 VALUTAZIONE E SCALE UTILIZZATE

Al primo incontro è stata effettuata inizialmente una raccolta anamnestica allo scopo di conoscere i soggetti, i loro sintomi e le loro necessità. In particolare, sono stati richiesti dati personali e di interesse socioeconomico (es. occupazioni lavorative, abitudini, sport), anamnesi patologica remota (forma di CMT, parente affetto, esordio della malattia, anno di diagnosi, interventi chirurgici funzionali, altre patologie o disordini muscoloscheletrici, cicli riabilitativi precedenti) e recente (sintomi attuali, utilizzo di plantari, tutori, ausili, interferenza con le attività di vita quotidiana, problematica principale, dolore, crampi, fatica). In seguito, si è proceduto mediante un esame obiettivo nel quale sono stati valutate le deformità a livello dei piedi (retrazione del tricipite surale, lassità legamentosa, articolazione del piede, dita in griffe, piede cavo e/o supinato), la sensibilità

(tattile, propriocettiva, termica e dolorifica), trofismo muscolare, forza degli arti inferiori, elasticità catene cinetiche, deambulazione con e senza calzature, presenza di compromissione vestibolare e correlata compensazione visiva. Quest'ultima è stata valutata tramite la tecnica di head impulse test (HIT) che è un metodo di valutazione clinica ampiamente utilizzato per esaminare il riflesso vestibolo-oculare, in particolare valuta la funzionalità dei canali semicircolari e del nervo vestibolare in risposta a impulsi di rotazione della testa di piccola ampiezza ad alta accelerazione (Akdamar G. et al., 2020); durante l'HIT, al paziente viene chiesto di fissare con gli occhi un bersaglio (ad esempio il naso del terapeuta), l'esaminatore quindi genera un rapido impulso della testa verso destra o sinistra, o in diagonale, oppure verso l'alto o il basso mentre monitora gli occhi del paziente per la risposta della saccade compensatoria (rapido movimento oculare generato inconsciamente per fissare nuovamente il bersaglio). L'esame clinico, infine, si è concluso con la somministrazione di scale di misura oggettive e soggettive. Esse sono state impiegate per valutare il deficit dell'equilibrio, l'entità della disabilità, i sintomi e qualità della vita.

4.4.1 Scala MRC

Il test muscolare manuale (TMM) o semplicisticamente valutazione muscolare è una procedura valutativa dei singoli muscoli o di gruppi muscolari.

La scala è stata proposta per la prima volta dal Medical Research Council (MRC) e usa gradi da 0 a 5, a cui si possono aggiungere segni + o - per affinare la valutazione. La valutazione si basa sull'evidenza di contrazione e sull'effettiva capacità di eseguire un movimento contro la forza di gravità e/o contro resistenza. Di fatto risulta un ottimo strumento quantitativo e qualitativo, per l'analisi della forza muscolare.

L'esecuzione del test è semplice, si richiede un movimento corrispondente all'azione del muscolo da testare, per tutto il range di movimento (ROM).

Consultazione: Allegato 1

(Fonte: Kendall et al., I Muscoli funzioni e test con postura e dolore)

4.4.2 SCALA BERG

La scala di Berg o Berg Balance Scale (BBS) è una scala di valutazione ideata per misurare, dal punto di vista clinico, la capacità di equilibrio statico e dinamico di un individuo adulto.

La scala di Berg è composta da 14 items. A ogni item viene attribuito un punteggio che va da 0 a 4, per un totale di 56 punti. Lo 0 rappresenta il livello funzionale più basso e il 4 quello più alto. Con un punteggio inferiore a 40 si è constatato clinicamente un rischio di caduta, mentre se superiore, il paziente tendenzialmente non è a rischio caduta e ha un cammino indipendente.

Consultazione: Allegato 2

(Fonte: Mori L. et al., 2018)

4.4.3 SCALA CTSIB-M

La scala Modified Clinical Test of Sensory Interaction on Balance (CTSIB-M) valuta il controllo posturale in stazione eretta in varie condizioni sensoriali o in particolare quando uno o più sistemi sensoriali sono compromessi. Il test è composto da 4 prove:

- Nella prima condizione, tutti i sistemi sensoriali (visione, somatosensoriale e vestibolare) sono disponibili per mantenere l'equilibrio.
- Nella seconda condizione, vengono fatti chiudere gli occhi affidando così il controllo dell'equilibrio al sistema somatosensoriale e vestibolare.
- Nella condizione tre, viene compromesso il sistema somatosensoriale ponendo una superficie di appoggio morbida (es. cuscino in schiuma) sotto i piedi, il paziente utilizzerà così la vista e il sistema vestibolare per bilanciarsi.
- Nella condizione quattro, oltre alla superficie morbida viene oscurata anche la vista facendo chiudere gli occhi, gli input vestibolari saranno in questo modo gli unici sfruttati.

Ogni prova è cronometrata per 30 secondi e sarà tenuta in considerazione la migliore prestazione di tre tentativi per ogni item. Il test è finito nel momento in cui il partecipante apre gli occhi quando sarebbero dovuti rimanere chiusi, alza le braccia dai lati del corpo, perde l'equilibrio o richiede assistenza per evitare una

caduta. Il mancato mantenimento dell'equilibrio nella seconda condizione indica una dipendenza dal sistema visivo e l'inefficace input somatosensoriale. L'incapacità di mantenere l'equilibrio nelle condizioni 3 e 4 evidenzia che il sistema visivo e/o vestibolare non viene utilizzato. Prestazioni scarse in questo test suggerirebbero la necessità di un allenamento multisensoriale.

Consultazione: Allegato 3

(Fonte: Akdal G. et al., 2020)

4.4.4 SCALA WALK-12

È una scala di valutazione utilizzata per misurare l'impatto del deficit neurologico sulla qualità del cammino. La valutazione tiene in considerazione la sintomatologia nelle ultime due settimane, prima della somministrazione del test. Il punteggio va da 12 a 60.

- 12: paziente senza compromissione deambulatoria
- 60: paziente con handicap severo

All'interno della scala sono presenti 12 item. Ogni item deve essere valutato con un punteggio da 1 a 5, assegnando 1, si indica che il deficit non ha influenzato per nulla l'attività presa in considerazione, mentre, con il valore 5 l'attività è stata resa estremamente difficile dalla problematica neurologica del paziente.

Consultazione: Allegato 4

(Fonte: Ferraro F. et al., 2017)

4.4.5 SCALA SPPB

La scala Short Physical Performance Battery (SPPB) viene utilizzata per valutare la funzionalità degli arti inferiori e il punteggio totale ha un range da 0 a 12.

Comprende 3 sezioni diverse:

1. Valutazione dell'equilibrio in 3 prove:

- il mantenimento della posizione a piedi uniti per 10".
- il mantenimento della posizione di semi-tandem per 10" (alluce di lato al calcagno).
- il mantenimento della posizione tandem sempre per 10" (alluce dietro al tallone).

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

2. Valutazione del cammino (gait) su 4 metri lineari, il punteggio della sezione varia sulla base del tempo occorrente per la prova, da 0 se incapace, a 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,1".

3. Valutazione della capacità di eseguire, per 5 volte consecutive, il sit-to-stand da una sedia senza utilizzare gli arti superiori, che per la prova devono essere incrociati davanti al petto. Il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2".

Consultazione: Allegato 5

(Fonte: Mori L. et al., 2018)

4.4.6 WALKING HANDICAP SCALE

La Walking Handicap Scale (WHS) è uno strumento di valutazione che ci permette di valutare la qualità del cammino in ambiente domestico e sociale. È una scala comprendente sei categorie, a ogni categoria è assegnato un livello di cammino funzionale diverso. Oltre al contesto, viene valutata l'indipendenza nella deambulazione, intesa come necessità di aiuto o utilizzo di ausili. È facilmente somministrabile e riproducibile.

Il punteggio 1 equivale a un cammino limitato, utilizzato solo come forma di esercizio e non come mezzo di spostamento.

Il punteggio 6 descrive un cammino senza limitazioni in ambito sociale, in cui il soggetto è indipendente in tutte le attività, nell'affrontare terreni sconnessi e luoghi affollati.

Consultazione: Allegato 6

(Fonte: Perry J. et al., 1995)

4.4.7 OXFORD HANDICAP SCALE

La Oxford Handicap Scale è un mezzo semplice per valutare l'handicap del paziente e l'impatto della patologia sulla vita quotidiana. È una modifica della scala Rankin che è stata utilizzata per valutare i pazienti a seguito di ictus in Inghilterra. Il range del punteggio è da 0 a 5, dove 0 indica nessun handicap

(nessun cambiamento dello stile di vita) e 5 handicap severo (totalmente dipendente; richieste costanti di attenzioni giorno e notte).

Consultazione: Allegato 7

(Fonte: Bamford J.M. et al., 1989)

4.4.8 CMT NEUROPATHY SCORE

La Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS) è una scala utilizzata per valutare i sintomi e la loro progressione nella malattia di CMT. Questa scala è composta da 10 item che valutano differenti aspetti patologici della malattia e che comprendono segni, sintomi e test neurofisiologici ricorrenti nella storia clinica delle persone affette da CMT. A ogni item viene assegnato un punteggio da 0 a 4. La somma di tutti i punteggi misura lo stato di gravità della malattia. Più il punteggio è alto, più vi sarà una compromissione funzionale del paziente. Nella tesi sono stati utilizzati solamente i primi 7 item perché i dati dell'elettromiografia non erano sempre presenti per tutti i pazienti.

Disabilità:

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

Consultazione: Allegato 8

(Fonte: Murphy S.M. et al, 2011)

4.4.9 NRS

La Numerical Rating Scale (NRS) valuta l'intensità del dolore da 0 (nessun dolore) a 10 (massimo dolore provato). Il vantaggio è la semplicità, sia in termini di spiegazione che di esecuzione da parte del paziente. Rappresenta un valido strumento per misurare la percezione del dolore fra due intervalli di tempo e valutare quindi eventuali miglioramenti. In questo studio è stata utilizzata come strumento di valutazione del dolore, dei crampi e della fatica percepita.

Consultazione: Allegato 9

(Fonte:)

4.5 TRATTAMENTO RIABILITATIVO

I pazienti hanno seguito un programma riabilitativo individuale, adattato alle caratteristiche morfo-funzionali di ogni soggetto, e con il supporto della letteratura disponibile sono stati proposti esercizi personalizzati.

Il trattamento consisteva in un iniziale stimolazione e preparazione dei tessuti a livello del piede (circa 5 minuti), attraverso stretching passivo, mobilizzazione delle articolazioni, stimolazione sensoriale della fascia plantare e delle zone di ipoestesia. In seguito, la parte principale del trattamento prevedeva l'esecuzione di esercizi propriocettivi, vestibolari e di rinforzo scelti in base al tipo di compromissione preponderante (vestibolare, somatosensoriale, visiva o entrambe). Sono stati prediletti esercizi in stazione eretta, spesso coinvolgendo gli arti superiori, per cercare di renderli funzionali alle situazioni di vita quotidiana.

Ad ogni seduta venivano somministrati esercizi diversi con lo scopo di aumentare la partecipazione, coinvolgendo maggiormente il paziente e creando esperienze e stimoli senso-motori differenti.

4.5.1 ESERCIZI PROPRIOCETTIVI

Gli esercizi propriocettivi, che hanno costituito la parte fondamentale del trattamento, sono stati somministrati secondo una progressione e modalità personalizzata a seconda delle abilità e necessità funzionali del paziente, sono stati coordinati dalle fisioterapiste ed eseguiti lentamente per favorire il reclutamento dei muscoli profondi e la loro sinergia. Inizialmente sono stati svolti con l'aiuto di facilitazioni e in seguito in autonomia, complicati con aggiunta di altre richieste funzionali (esempio lanciare la palla contro il muro, sollevare ed abbassare un bastone, reaching degli arti superiori etc...) e inserendo alterazioni sensoriali (ad occhi chiusi, su basi d'appoggio instabili, destabilizzazioni). Gli esercizi svolti durante le sedute sono approfonditi di seguito e suddivisi per tipo di strumentazione utilizzata.

Esercizi con tavolette propriocettive, la loro funzione è quella di stimolare i recettori meccanici del piede ricercando il corretto reclutamento muscolare distale, rinforzare la muscolatura prossimale, che aiuta a stabilizzare il baricentro,

ed evocare le reazioni di equilibrio modulando la risposta alla destabilizzazione. Al paziente è stato richiesto inizialmente di ricercare l'equilibrio, in seguito, veniva aumentata la difficoltà del training inserendo attività con gli arti superiori o inferiori, ad esempio:

- Reaching di un target visivo per distogliere la visuale dalla tavoletta e stimolare le afferenze somatosensoriali. (fig. 9).
- Passare la palla da una mano all'altra e girandola dietro la schiena per indurre un'instabilità multidirezionale (fig. 10).
- Utilizzare un bastone da portare sopra la testa per creare una perturbazione generata e regolata dal paziente stesso.
- Tenere un elastico in tensione tra una mano e l'altra come vincolo e obbligando così il paziente a trovare l'equilibrio senza bilanciarsi con le braccia.
- Mantenere le ginocchia estese durante l'esercizio per sfruttare maggiormente la strategia di caviglia.
- Chiudere gli occhi eliminando l'afferenza visiva dalla quale spesso i pazienti dipendono.
- Utilizzare una tavoletta monodirezionale richiedendo inizialmente attività con entrambi i piedi distanziati e, successivamente, se possibile, stringendo la base di appoggio unendo i piedi o in tandem.
- Spostare una palla disegnando traiettorie richieste dal terapeuta su di una tavoletta monodirezionale (fig. 11), oppure in appoggio sulla gamba dx chiedo di andare a toccare con il piede sx i tre obiettivi posti a fianco flettendo il ginocchio dx.



Figura 9: esercizio con tavola propriocettiva utilizzando il reaching come target visivo



Figura 10: esercizio con tavola propriocettiva utilizzando una palla per coinvolgere gli arti superiori



Figura 11: esercizio in monopodolica con palla eseguito su tavola propriocettiva monodirezionale

- Spostare il piede non in appoggio dal gradino più alto al gradino più basso in stazione monopodolica (fig. 12). In questo modo il paziente che non è in grado di mantenersi in equilibrio su un solo piede sperimenta il controllo mopodalico.
- Posizionare un piede di fronte o di fianco all'altro sulla tavola chiedendo spostamenti del carico in senso anteroposteriore o laterolaterale.
- Modificare l'altezza del baricentro piegando gli arti inferiori incentivando così la strategia d'anca.
- Lanciare una palla al paziente in diverse direzioni impreviste, richiedendo uno spostamento del tronco senza alterare la base d'appoggio.



Figura 12: esercizio in monopodolica con scaletta stando su tavoletta propriocettiva monodirezionale

Esercizi su basi destabilizzanti, sono state utilizzate superfici di varie consistenze e forme con lo scopo di allenare l'adattamento del paziente alle diverse esperienze sensoriali e di incrementare l'adeguamento del piede alle caratteristiche del piano d'appoggio. Alcuni strumenti utilizzati:

- Cuscino propriocettivo gonfiabile dotato di sporgenze per stimolare la funzione sensorimotoria, possono essere richieste attività come per le tavolette rigide. Nella figura 13 è mostrato un esercizio in cui è stato richiesto di mantenere la posizione in autonomia attuando le strategie necessarie per non perdere l'equilibrio, in seguito, se la proposta fosse stata eseguita correttamente si sarebbe potuto complicare l'esercizio utilizzando due cuscini uno di fianco all'altro.

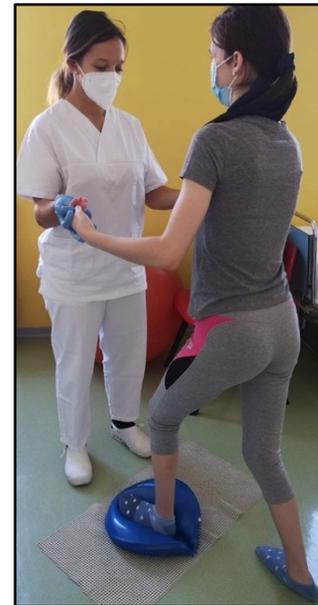


Figura 13: esercizio con cuscino propriocettivo

- Il cuscino propriocettivo è stato inoltre utilizzato in pazienti con un equilibrio particolarmente precario; questo veniva posto sotto le natiche e si richiedevano attività di equilibrio in posizione seduta.
- Spugne di diversa durezza, utilizzate per simulare terreni instabili dove il paziente sperimentava sensazioni diverse (fig. 14), l'esercizio si complicava facendo chiudere gli occhi e riducendo l'appoggio degli arti superiori.



Figura 14: percorso su spugne di consistenza diversa

- Cuscini morbidi, anche in questo caso sono stati predisposti percorsi che simulavano terreni instabili (es. spiaggia). Il paziente doveva cercare di mantenere l'equilibrio riducendo la richiesta di aiuto da parte del terapeuta (fig.15).



Figura 15: percorso destabilizzante su cuscini

Esercizi con supporti, nei casi in cui i pazienti faticassero a mantenere una posizione, per permettere di eseguire in autonomia gli esercizi, sono stati forniti sostegni mobili, come una palla, un bastone o un

elastico, oppure sostegni fissi per esempio tavoli o muri. Alcuni esempi di supporti utilizzati sono:

- Una palla dietro la schiena come riferimento e sostegno, necessaria al paziente per mantenere l'equilibrio (fig. 16). Durante l'attività si richiedeva di flettere e poi estendere le ginocchia senza mai far cadere la palla, rendendo così l'esercizio dinamico. L'input propriocettivo del tronco era sfruttato come meccanismo compensatorio centrale in particolare quando veniva richiesta la chiusura degli occhi. Per complicare ulteriormente l'attività sono stati



Figura 16: esercizio su cuscino propriocettivo con riferimento dietro la schiena

coinvolti gli arti superiori nel movimento.

- Un bastone a contatto con il pavimento che il paziente poteva usare come aiuto appoggiando due dita mentre era in equilibrio su superfici instabili.

L'esercizio è stato complicato richiedendo movimenti con l'arto superiore non in appoggio.

- Un elastico mantenuto in leggera tensione costante forniva una riduzione dell'instabilità e allo stesso tempo una resistenza da vincere (fig. 17); veniva richiesto di effettuare un semi-passo in avanti e di ritornare alla posizione di partenza oppure, un semi-passo a destra, a sinistra o indietro e, dopo aver effettuato ognuno di questi, ritornare alla posizione iniziale.



Figura 17: esercizio con elastico utilizzato come sostegno e resistenza

L'esercizio veniva svolto prima ripetendo la solita sequenza e, successivamente, dando comandi in ordine casuale.

Esercizi con andature, il paziente in palestra poteva deambulare alle parallele o al di fuori di esse (queste forniscono un supporto per i pazienti che hanno più difficoltà nella deambulazione autonoma). Gli esercizi proposti sono:

- Cammino in tandem (fig. 18), può risultare difficoltoso/impossibile eseguire tale richiesta nel caso ci fossero un'importante deformità dei piedi, che non permette un corretto adattamento al terreno, e un reclutamento motorio distale particolarmente deficitario. Al paziente viene richiesto di camminare



Figura 18: cammino in tandem

con la base d'appoggio ristretta, posizionando il tallone del piede davanti a contatto con la punta del piede dietro, facendo attenzione ad appoggiare ad ogni semi-passo prima il tallone e successivamente la punta per un tratto medio, mantenendo una velocità costante e un corretto assetto posturale. In seguito, con la chiusura degli occhi si complicherà l'esercizio affidando l'orientamento unicamente ai sistemi somatosensoriale e vestibolare.

- Cammino a ginocchia alte seguendo una linea retta, in questo modo si stimola il paziente al mantenimento dell'equilibrio monopodalico per qualche secondo.
- Cambi di direzione, si è chiesto di camminare per qualche metro seguendo una linea dritta presente sul pavimento e, dopo aver compiuto una certa distanza, cambiare direzione in base al comando verbale del terapeuta senza mai arrestare il cammino. Per aumentare la difficoltà il paziente camminava in direzione di un muro e, appena prima di venire a contatto con questo e senza mai fermarsi, veniva erogato il comando ("destra" o

“sinistra”). Il paziente era così obbligato a cambiare direzione velocemente. I cambi di direzione imprevisti e obbligati richiedono una buona stabilità dinamica e un rapido adattamento al cambiamento, lo scopo di evitare un ostacolo, in questo caso il muro, stimola la veloce integrazione delle informazioni sensoriali. Una variante dell’esercizio che sfrutta lo stesso concetto, è stata eseguita cambiando le velocità di camminata in modo repentino, i comandi sempre verbali ordinavano di accelerare, rallentare o fermarsi.

- Cammino in diverse direzioni, in laterale abducendo un arto inferiore e adducendo l’altro (sempre prestando attenzione all’approccio del piede al suolo) mantenendo lo sguardo in avanti oppure cammino all’indietro. In questo modo si rende parziale il contributo del sistema visivo al controllo motorio senza escluderlo completamente. È stato proposto ai pazienti che risultavano maggiormente dipendenti dalle informazioni provenienti dalla vista.
- Cammino dual-task, sono stati introdotti stimoli distrattori durante il cammino. Il paziente eseguiva attività con gli arti superiori (es. palleggiare una palla sopra la testa o al terapista tenendo il conto dei palleggi/scambi, contare delle carte facendole passare da una mano all’altra, ricevere una palla lanciata in diverse direzioni). Questa attività può risultare molto complessa, la necessità di concentrarsi sul cammino è frequente nei pazienti con CMT, anche il semplice dialogare durante una passeggiata può essere una distrazione e, a volte, causa di inciampo. Questo esercizio permette di stimolare le afferenze somatosensoriali in modo inconscio e in un contesto sicuro.

Esercizi con piani inclinati, svolti per sperimentare differenti distribuzioni del carico e diverse condizioni di destabilizzazione in stazione eretta. Molte volte i pazienti riferiscono di aver paura ad affrontare discese o in generale pendenze (es. rampa di un garage, scendere o salire scale), utilizzando un piano inclinato si può simulare tali situazioni esercitando il mantenimento dell’equilibrio su superfici non pianeggianti. Nella figura 19 in alto a sinistra il carico è sostenuto

maggiormente dall'arto a valle e il paziente deve contrastare la componente di forza parallela al piano stimolando, inoltre, l'attività di pronazione del piede in questione (l'attività veniva richiesta sia in appoggio a dx sia a sx). Se il paziente è in grado di mantenere tale

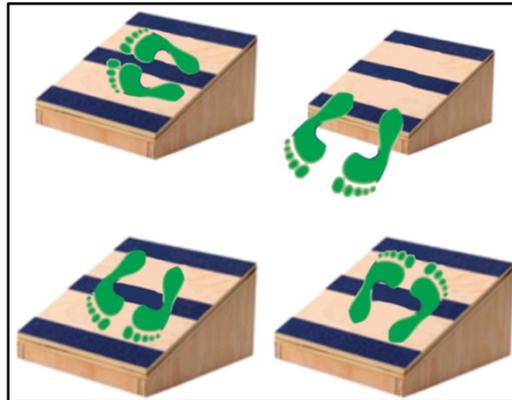


Figura 19: esercizi su piano inclinato, posizionando i piedi in diverse modalità

posizione si richiedono attività con gli arti superiori per rendere meno corticale

l'adattamento al contesto. In basso a sinistra (fig.19) è riprodotta una discesa in cui si cerca di reclutare l'attività del tricipite surale e dei muscoli che aiutano a frenare lo spostamento in avanti del centro di massa corporea. L'attività veniva svolta principalmente a ginocchia estese per incentivare la strategia di caviglia, ma anche ginocchia flesse per sfruttare la strategia d'anca come compenso nel caso in cui la prima opzione non fosse possibile. Una variante dinamica dell'esercizio era eseguita facendo fare un piccolo passo in avanti, rimanendo sempre sulla tavola, con un piede e portando l'altro allo stesso livello e poi tornando indietro al punto di partenza. Questo era eseguito ripetutamente e successivamente facendo chiudere gli occhi. Se a occhi chiusi il paziente oscillava eccessivamente venivano appoggiate due dita di una mano su di un bastone in appoggio al pavimento vicino al piano, tale facilitazione rappresentava un input somatosensoriale aggiunto che permetteva l'esclusione della vista e l'esecuzione della richiesta in autonomia. In basso a destra (fig. 19) è rappresentata una salita. Alcuni pazienti non sono in grado di mantenere la posizione in tale condizione a causa della limitazione nella flessione dorsale di caviglia (possono essere utilizzate tavole con inclinazioni minori), ma in altri casi questa proposta può aiutare ad allungare eventuali retrazioni muscolo-tendinee lavorando attivamente sull'articolazione e sul reclutamento muscolare mantenendo l'equilibrio. Sono stati introdotti anche movimenti anteriori degli arti superiori per aumentare ulteriormente il grado di difficoltà, destabilizzando in senso anteriore il baricentro. In alto a destra (fig. 19) venivano posti i talloni del paziente sopra il bordo della tavola con gli avampiedi a contatto con il pavimento, questa posizione permetteva

di lavorare su maggiori range articolari di caviglia partendo da una lieve plantiflessione. Lo scopo era quello di stimolare le afferenze somatosensoriali conferendo maggior movimento disponibile per l'utilizzo di strategie di caviglia durante richieste con gli arti superiori (es. reaching, lancio e ripresa di una palla). Questa modalità è stata utilizzata nei casi in cui la dorsiflessione risultava più limitata.

Esercizi a lettino, venivano svolti nei casi in cui l'esecuzione di attività in stazione eretta per tutta la durata del trattamento non fossero ben tollerate dal paziente. Lavorando a lettino sono stati proposti compiti che allo stesso tempo stimolavano la componente propriocettiva e rinforzavano la muscolatura deficitaria. Alcuni degli esercizi richiesti:

- Usando una palla Bobath dietro la schiena e un cuscino propriocettivo sotto i piedi, veniva richiesto di contrarre gli addominali e poi di sollevare il bacino dal lettino (fig. 20). La posizione doveva essere mantenuta limitando i movimenti oscillatori del corpo. Per aumentare la complessità



Figura 20: esercizio a lettino con palla Bobath e cuscino propriocettivo

dell'esercizio sono state fatte sollevare le braccia sopra la testa riducendo il contributo di queste al contenimento delle oscillazioni. Spostando la pedana sotto un solo piede si chiedeva al paziente di raggiungere la posizione monopodalica per creare una situazione di maggior disequilibrio.

- In posizione quadrupedica, con i piedi al di fuori del bordo del lettino, si richiedeva al soggetto prima la flessione di un arto superiore lungo il piano sagittale (inizialmente con un arto e poi con il controlaterale). Successivamente si richiedeva l'estensione d'anca di un arto inferiore lungo il piano sagittale (prima con un arto e poi con l'altro) e infine, se

possibile, la flessione dell'arto superiore destro in contemporanea all'estensione dell'arto inferiore sinistro e viceversa.

- Erano eseguiti esercizi nella posizione di “cavalier servente”, questa veniva raggiunta chiedendo al paziente di mettersi prima in ginocchio e poi flettere un arto inferiore in avanti appoggiando così il piede (anca e ginocchio flessi a 90°). Successivamente ponendo un bastone davanti o di fianco al piede più anteriore, veniva richiesto di oltrepassare tale ostacolo staccando il piede e tornando poi in posizione di partenza. Questo richiede che il paziente per un breve lasso di tempo trasferisca il carico sull'arto inferiore controlaterale controllando contemporaneamente l'appoggio del piede. Un aiuto nell'esecuzione può essere fornito dall'appoggio di un arto superiore sulla palla Bobath posta al fianco del paziente.

4.5.2 ESERCIZI VESTIBOLARI

Gli esercizi di rieducazione vestibolare consistevano nell'esecuzione di movimenti con gli occhi, con il capo o con entrambi in diverse direzioni cercando di mantenere posizioni destabilizzanti. La difficoltà degli esercizi veniva progressivamente aumentata restringendo la base d'appoggio (es. da piedi distanti a piedi uniti, passo anteriore o tandem, da braccia abdotte a 90° a braccia ai fianchi o flesse a 90°) e/o rendendola instabile (es. utilizzo di tavolette propriocettive, tappeti morbidi, cuscini, piani inclinati), aumentando la dinamicità e velocità del training (dalla stazione eretta al cammino, ai cambi di direzione etc...) ed aggiungendo richieste funzionali sempre più complesse (flesso-estensioni o rotazioni del capo fissando un punto sulla parete, lanci di palla, posizionamento di diversi oggetti nello spazio, etc..).

I vantaggi legati all'uso di esercizi di rieducazione vestibolare consistono nella maggiore velocità di adattamento del sistema alle stimolazioni ambientali e alla variabilità e dinamicità del training, fondamentali per ottenere risultati funzionali alle attività di vita quotidiana e alle sfide che esse presentano.

Il trattamento riabilitativo si prefigge lo scopo di ottenere un miglioramento del funzionamento vestibolare tramite alcuni dei seguenti esercizi:

- Il paziente in stazione eretta manteneva la testa ferma con gli occhi che seguivano un oggetto (es. penna o punto laser) in movimento. Prima l'oggetto veniva mosso lentamente poi rapidamente, in direzione cranio-caudale o latero-laterale (fig. 21). In un primo momento al paziente veniva spiegato l'esercizio senza ulteriori compiti, successivamente, si



Figura 21: esercizio di inseguimento visivo su cuscino propriocettivo

- aumentava la difficoltà con l'utilizzo di piani instabili (es. tavolette, cuscini o piani inclinati).
- È stato chiesto al paziente di fissare un punto al centro del campo visivo (point de mire) mantenendo tale riferimento fisso e di ruotare la testa a destra e a sinistra con movimenti ampi e lenti.
- Venivano eseguiti esercizi in cui il paziente passava la palla da una mano all'altra (da destra a sinistra e viceversa) seguendola con gli occhi, prima lentamente poi più velocemente. Gli arti superiori sono così in continuo movimento questo rende la proposta particolarmente destabilizzante. Una variante consisteva nel seguire con gli occhi un bastone tenuto orizzontalmente con le mani portato sopra e poi sotto il capo; la presa con le mani in questo caso è più vincolata rispetto all'esercizio precedente, ciò rende la sua esecuzione più semplice.
- L'Head Impulse Test (HIT) è stato utilizzato sia come metodo di valutazione sia come strategia di trattamento con lo scopo di allenare il paziente ad essere più veloce nell'inseguimento di target. Questo perché i movimenti improvvisi del capo stimolano le saccadi (movimenti di inseguimento veloci) che compensano la perdita del riflesso vestibolo-oculare (VOR) fondamentale nel mantenimento della postura nello spazio

e quindi della posizione degli occhi. Se questo riflesso non è più presente le saccadi sopperiscono a tale perdita cercando attraverso la fissazione di stabilizzare un punto posto davanti a noi tramite movimenti di inseguimento più lenti.

- Nella figura 22 la paziente camminava in avanti verso un obiettivo e su comando verbale del terapeuta girava lo sguardo e il capo verso destra o sinistra oppure verso l'alto o il basso; il cambio di direzione della testa doveva essere veloce e senza mai interrompere il cammino. Durante le prime prove veniva usata la facilitazione di un elastico in leggera tensione come riferimento direzionale e per ridurre gli eccessivi movimenti oscillatori. L'ordine e i tempi di erogazione dei comandi verbali erano casuali, aumentando la frequenza di questi si incrementava la difficoltà.

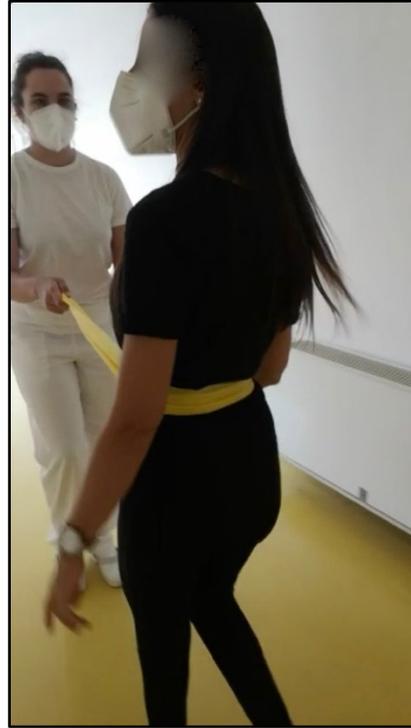


Figura 22: esercizi vestibolari con facilitazione

Alcune varianti erano eseguite ad occhi chiusi oppure sfruttando tutte le direzioni

di movimento del capo richieste sempre in modo casuale e imprevedibile.

4.5.3 ESERCIZI DI RINFORZO MUSCOLARE

Prendendo come riferimento le evidenze presenti in letteratura, sono stati svolti esercizi di rinforzo muscolare a favore dei muscoli prossimali degli arti inferiori (soprattutto di glutei e quadricipiti) in particolare in quei soggetti in cui l'ipostenia non permetteva un corretto e sicuro svolgimento delle attività in stazione eretta. Gli esercizi proposti venivano svolti in posizione supina (attività di "ponte" con varianti in progressione, reaching e placing degli arti inferiori, esercizi di core stability con palla Bobath), in decubito laterale (esercizi di abduzione ed estensione d'anca), in posizione prona (esercizi di estensione d'anca con

coinvolgimento degli arti superiori e prone standing in monopodalica) e posizione seduta (sit to stand con varianti in progressione, esercizi di core stability sulla palla Bobath). Inoltre, attività di rinforzo muscolare globale venivano svolte in abbinamento agli esercizi propriocettivi attraverso il mantenimento di una posizione statica o la ripetizione di precisi movimenti.

CAPITOLO 5 - RISULTATI

L'elaborazione dei dati ottenuti dallo studio in questione è stata effettuata presso il servizio biostatistico ASST Carlo Poma. Il software di analisi statistica utilizzato è IBM SPSS versione 25. È stato utilizzato il Test di student per campioni accoppiati che testa la significatività statistica tra le medie in due tempi differenti, si ritiene un miglioramento statisticamente significativo fra il tempo T1 e il tempo T2 un p-value $<0,05$. I dati sono stati ottenuti tramite una interpolazione dei valori

al tempo T1 (valutazione iniziale) e quelli ottenuti al tempo T2 (valutazione finale).

5.1 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Nelle tabelle seguenti vengono descritte le caratteristiche principali del campione: sesso, età, tipo di CMT.

Sesso					
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
campione	Maschio	7	70.0	70.0	70.0
	Femmina	3	30.0	30.0	100.0
	Totale	10	100.0	100.0	

Tabella 1: suddivisione del campione in base al sesso. (Fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

Età					
	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.
Età	10	13	75	52.60	19.409
Numero di casi validi (listwise)	10				

Tabella 2: range di età del campione. (Fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

Tipo CMT					
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1A	3	30.0	30.0	30.0
	1B	2	20.0	20.0	50.0
	2	1	10.0	10.0	60.0
	Non	3	30.0	30.0	90.0

	geneticamente determinata				
	4C	1	10.0	10.0	100.0
	Totale	10	100.0	100.0	

Tabella 3: suddivisione del campione in base alle forme di CMT. (Fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

Grado di disabilità del campione					
	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.
WALKING HANDICAP SCALE T1	10	2	6	4.30	1.252
OXFORD HANDICAP SCALE T1	10	1	3	2.50	.707
CMT NEUROPATHY SCORE (CMTNS) T1	10	5	15	9.9	3.281

Tabella 4: scale di valutazione utilizzate per valutare l'handicap del campione. (Fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

5.2 STATISTICA DESCRITTIVA

Statistiche campioni accoppiati						
		Media	N	Deviazione std.	Media errore standard	Percentuale di variazione T1, all6T2: $[(T2-T1)/T1] * 100$
Coppia 1	NRS DOLORE T1	3.00	10	3.496	1.106	-87%
	NRS	.40	10	.699	.221	

	DOLORE T2					
Coppia 2	NRS CRAMPI T1	3.40	10	3.373	1.067	-59%
	NRS CRAMPI T2	1.40	10	2.066	.653	
Coppia 3	NRS FATICA T1	6.60	10	3.098	.980	-44%
	NRS FATICA T2	3.70	10	3.164	1.001	
Coppia 4	scala BERG T1	39.00	10	12.789	4.044	+7%
	scala BERG T2	41.80	10	11.622	3.675	
Coppia 5	WALK-12 T1	41.10	10	12.432	3.931	-18%
	WALK-12 T2	33.70	10	13.516	4.274	
Coppia 6	SPPB T1	5.80	10	2.936	.929	+28%
	SPPB T2	7.40	10	3.239	1.024	
Coppia 7	CTSIB-M T1	91.80	10	19.118	6.046	+12%
	CTSIB-M T2	102.50	10	22.187	7.016	

Tabella 5: analisi dei dati (Fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

Nella tabella 5 è stata calcolata la media delle variabili al T1 e al T2. Si può osservare un miglioramento significativo del dolore (NRS DOLORE), come anche dei crampi (NRS CRAMPI), fatica (NRS FATICA), BERG, WALK-12, SPPB, CTSIB-M.

È stata calcolata per ogni variabile la percentuale di variazione $\{[(T2-T1) / T1] * 100\}$ per evidenziare il miglioramento da T1 a T2.

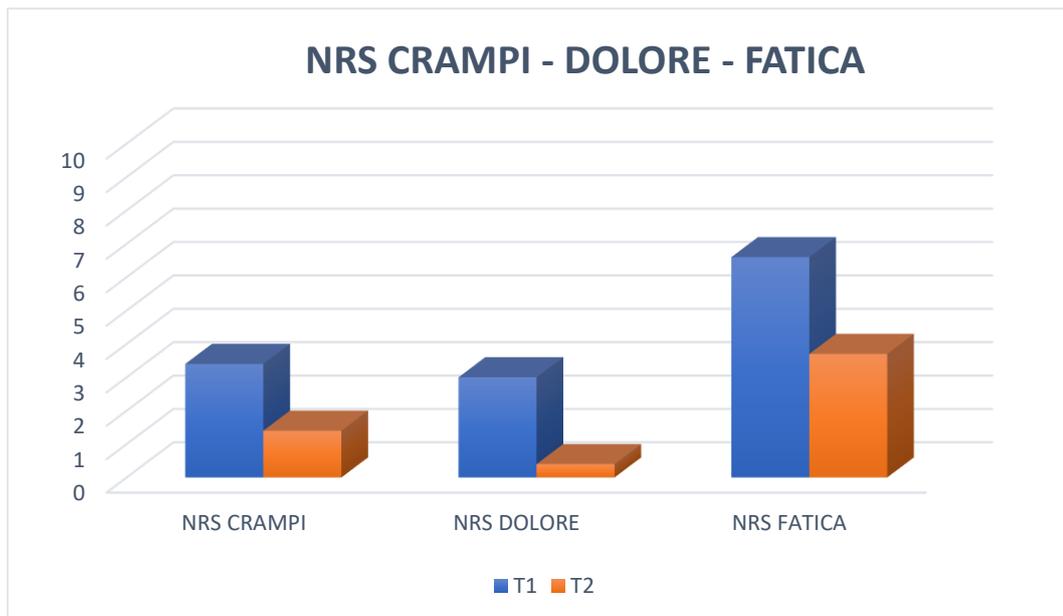
Grafico 3: confronto della scala NRS al T1 e al T2. (fonte: elaborazione propria)

Negli istogrammi sottostanti vengono riportati i dati della tabella 5 evidenziando un miglioramento in tutte le scale somministrate.

Grafico 1: confronto del questionario Walk-12 al tempo T1 e T2. (fonte: elaborazione propria)



Grafico 2: confronto della scala BERG al tempo T1 e T2. (fonte: elaborazione propria)



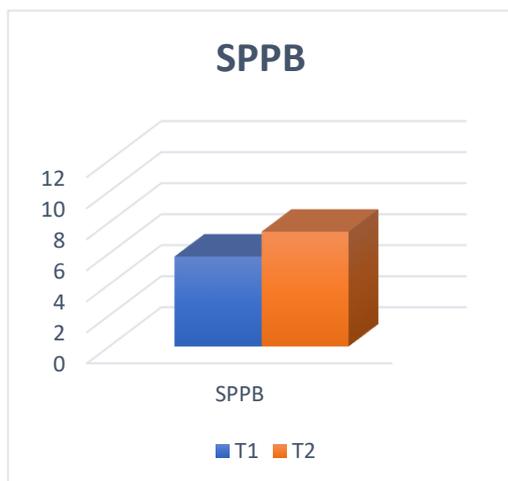


Grafico 4: confronto della scala SPPB al T1 e al T2. (fonte: elaborazione propria)

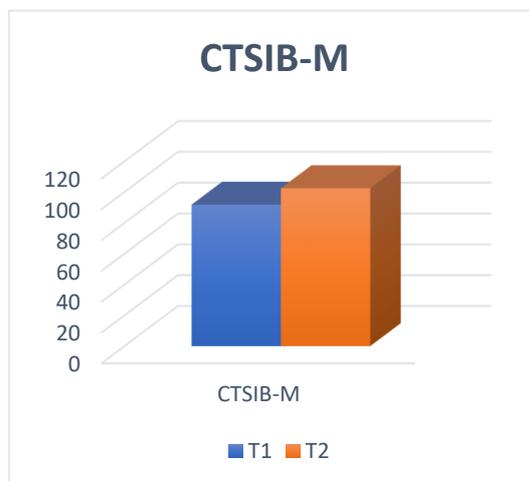


Grafico 5: confronto della scala CTSIB-M al T1 e al T2. (fonte: elaborazione propria)

Test per campioni accoppiati									
		Differenze accoppiate					t	gl	p-value
		Media	Deviazion e std.	Media errore standard	Intervallo di confidenza della differenza di 95%				
					Inferiore	Superiore			
Coppia 1	NRS DOLORE T1 - NRS DOLORE T2	2.600	3.169	1.002	.333	4.867	2.594	9	.029
Coppia 2	NRS CRAMPI T1 - NRS CRAMPI T2	2.000	2.867	.907	-.051	4.051	2.206	9	.055
Coppia 3	NRS FATICA T1 - NRS FATICA T2	2.900	2.726	.862	.950	4.850	3.364	9	.008
Coppia 4	scala BERG T1 - scala BERG T2	- 2.800	1.989	.629	-4.223	-1.377	- 4.452	9	.002
Coppia 5	WALK-12 T1 - WALK-12 T2	7.400	5.254	1.661	3.642	11.158	4.454	9	.002
Coppia 6	SPPB T1 - SPPB T2	- 1.600	.966	.306	-2.291	-.909	- 5.237	9	.001
Coppia 7	CTSIB-M T1 - CTSIB-M T2	- 10.70 0	10.965	3.467	-18.544	-2.856	- 3.086	9	.013

Tabella 6: riporta alcune scale utilizzate per la valutazione dei pazienti.

All'interno della tabella 6 sono stati riportati i valori medi delle scale somministrate al T1 e al T2. È stato utilizzato il test di student per campioni accoppiati che verifica la significatività statistica tra le medie in due tempi differenti, si ritiene significativo un p-value <0,05. I dati che hanno mostrato rilevanza statistica sono stati evidenziati. Al contrario gli altri valori non mostrano significatività statistica (NRS CRAMPI).

Statistiche HIT-BERG T1					
	HIT	N	Media	Deviazione std.	Media errore standard
scala BERG T1	Positiva	8	37.13	13.196	4.665
	Negativa	2	46.50	10.607	7.500

Tabella 7: relazione tra scala Berg e HIT. (fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

Nella tabella 7 vengono messi in relazione il valore della scala Berg al T1 e il risultato positivo o negativo della prova HIT. I pazienti con HIT positivo presentavano mediamente un punteggio Berg minore rispetto ai soggetti con HIT negativo.

Statistiche WALK-12 T1- BERG T1			
	Media	Deviazione std.	N
WALK-12 T1	41.10	12.432	10
scala BERG T1	39.00	12.789	10

Tabella 8: sono riportate le medie e le deviazioni standard del questionario WALK-12 e della scala BERG. (fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

Correlazione WALK-12 T1-BERG T1			
		WALK-12 T1	scala BERG T1
WALK-12 T1	Correlazione di Pearson	1	-.688*
	P-value		.028
	N	10	10
scala BERG T1	Correlazione di Pearson	-.688*	1
	P-value	.028	
	N	10	10

Tabella 9: correlazione tra il questionario WALK-12 al T1 e la scala BERG al T1. (fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

La correlazione della tabella 9 è significativa e all'aumentare di una variabile diminuisce l'altra.

Correlazioni WALK-12 T2 e scala BERGT2			
		WALK-12 T2	scala BERG T2
WALK-12 T2	Correlazione di Pearson	1	-.703*
	P-value		.023
	N	10	10
scala BERG T2	Correlazione di Pearson	-.703*	1
	P-value	.023	
	N	10	10

Tabella 10: correlazione tra il questionario WALK-12 al T2 e la scala BERG al T2. (fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

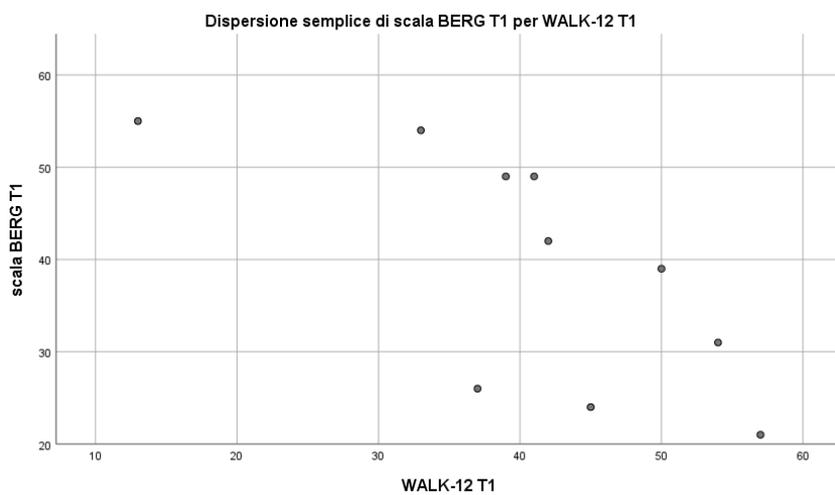


Grafico 6: (fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

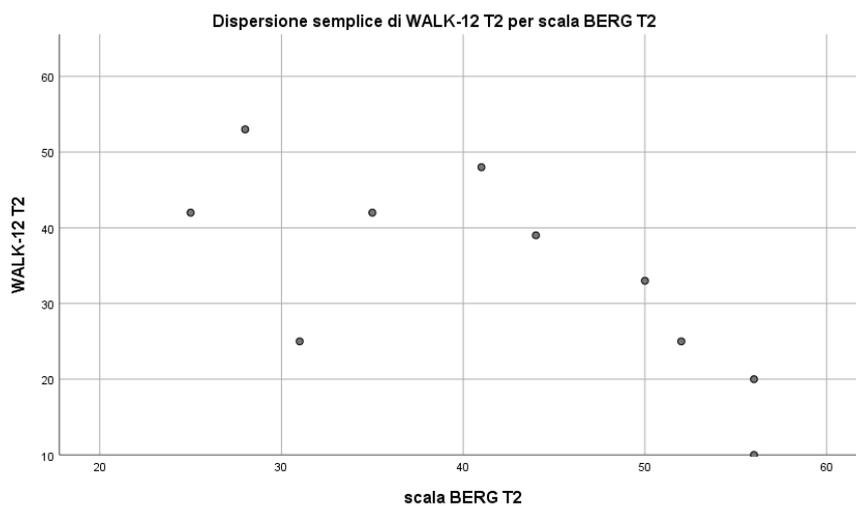


Grafico 7: (fonte: elaborazione dott. Lucchini sistema IBM SPSS versione 25)

La correlazione della tabella 10 è significativa e all'aumentare di una variabile diminuisce l'altra. Nei grafici sottostanti è riportato l'andamento dei singoli valori raccolti al tempo T1 e al tempo T2.

Non essendo stato possibile analizzare statisticamente i risultati ottenuti dalla valutazione muscolare, sono stati costruiti dei grafici a istogramma comparando la media dei punteggi ottenuti al T1 della scala MRC di alcuni muscoli e la media degli stessi muscoli registrati al T2. Si può evidenziare una tendenza al miglioramento della forza.

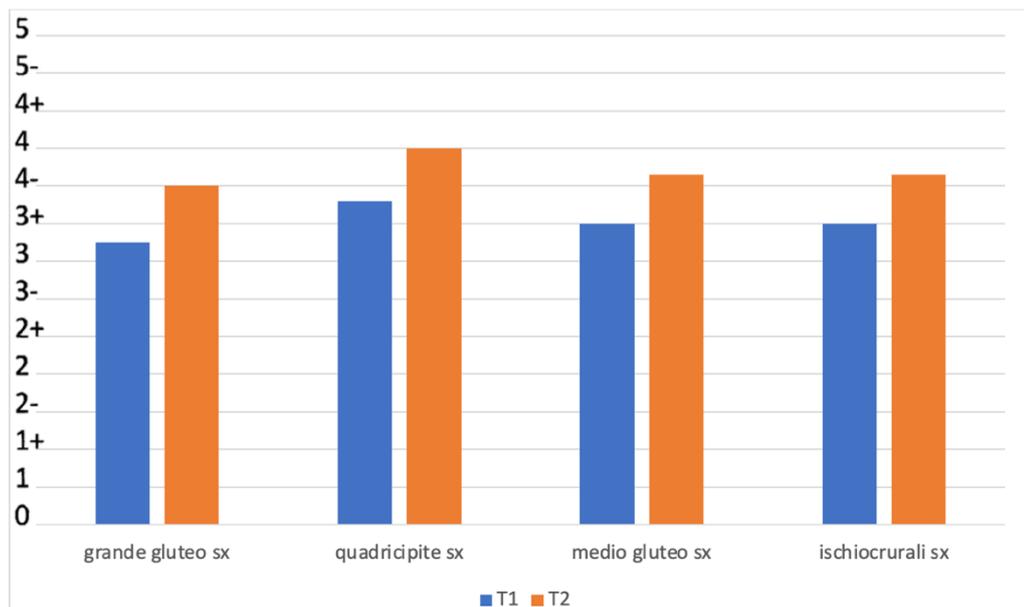


Grafico 8: medie a confronto dei punteggi della scala MRC al T1 e al T2 di alcuni muscoli prossimali di sinistra. (fonte: elaborazione propria)

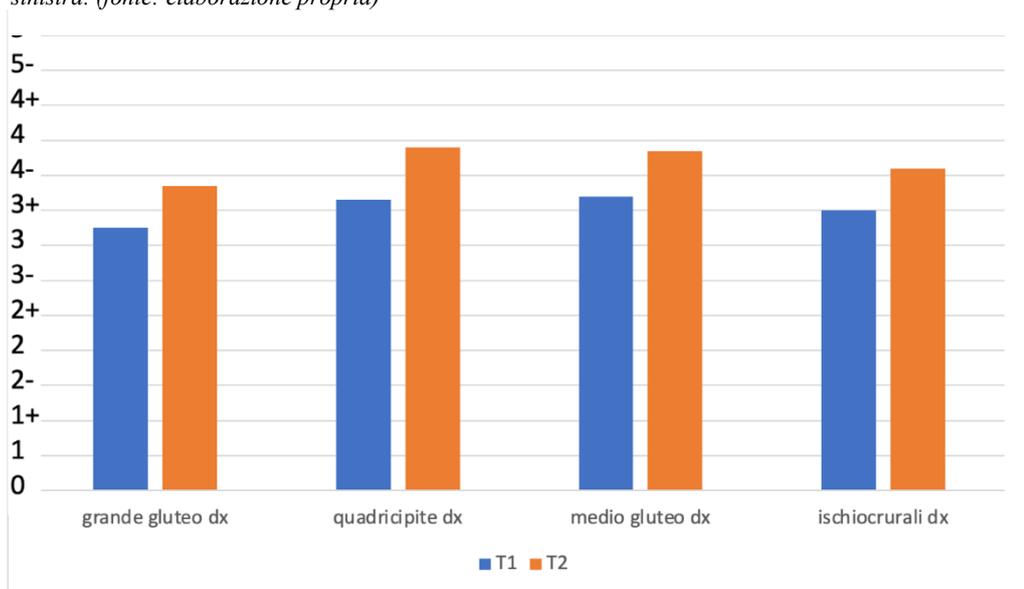


Grafico 9: medie a confronto dei punteggi della scala MRC al T1 e al T2 di alcuni muscoli prossimali di destra. (fonte: elaborazione propria)

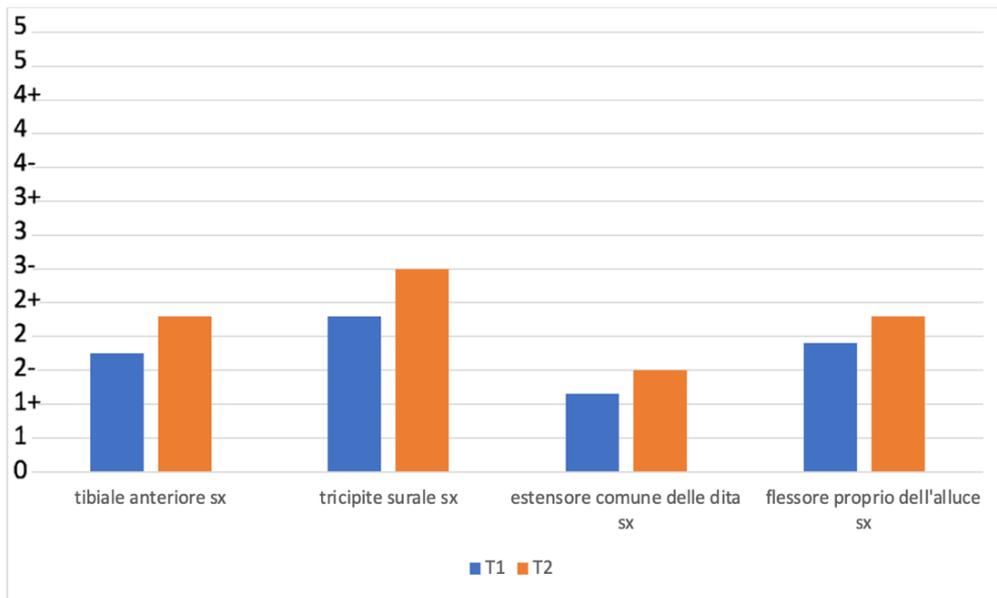


Grafico 10: medie a confronto dei punteggi della scala MRC al T1 e al T2 di alcuni muscoli distali di sinistra. (fonte: elaborazione propria)

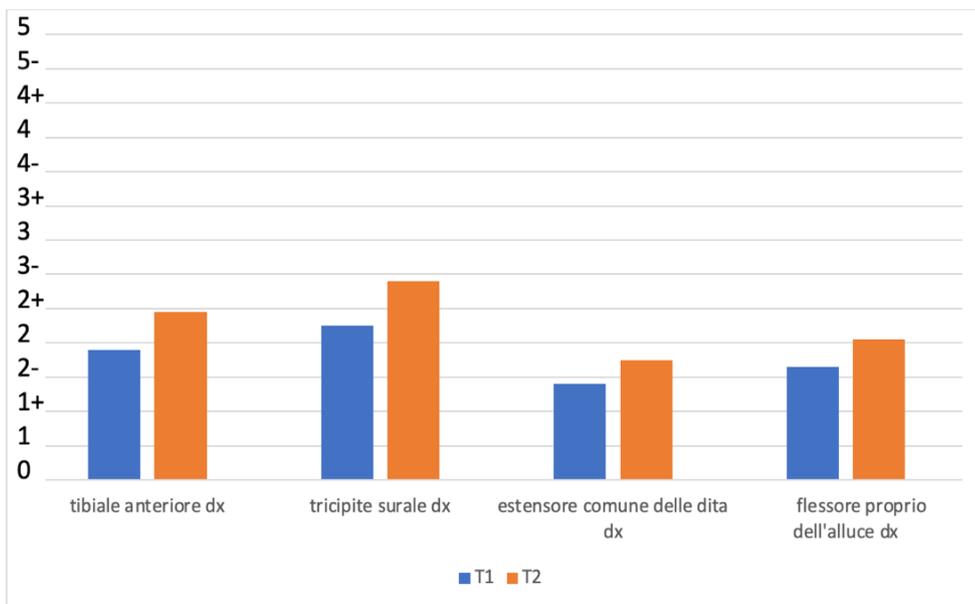


Grafico 11: medie a confronto dei punteggi della scala MRC al T1 e al T2 di alcuni muscoli distali di destra. (fonte: elaborazione propria)

CAPITOLO 6 - DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Dall'analisi statistica dei dati si osserva che il gruppo dei pazienti risulta eterogeneo per età, sesso, tipo di CMT e livello di disabilità (scala CMTNS). Dalla tabella 6 e dai relativi grafici (1-2-4-5) si può osservare un incremento significativo al termine del trattamento riabilitativo delle scale Berg, Walk-12, SPPB e CTSIB-M, dimostrando che l'approccio multimodale è funzionale per un miglioramento del deficit di equilibrio. In accordo con l'evidenza scientifica, proponendo esercizi specifici per tutte le componenti che interagiscono al corretto mantenimento dell'equilibrio (somatosensoriale, propriocettiva, vestibolare, muscolare) è possibile quindi ottenere risultati significativi.

Le scale di valutazione sono state inoltre correlate tra loro. La relazione tra la scala Berg al T1 e l'HIT (head impulse test) dimostra come una compromissione della funzionalità vestibolare possa influire sul deficit dell'equilibrio del paziente. Infatti dalla tabella 7 si osserva che nei soggetti con HIT positivo la media della scala Berg (37.13) risulta più bassa. I soggetti con HIT negativo il punteggio medio della scala Berg è più alto (46.50), proprio perché come affermato in letteratura, una disfunzione vestibolare può contribuire al peggioramento dell'equilibrio, riducendo la qualità di vita del paziente (Akdam G. et al., 2020); il riscontro di 8 pazienti su 10 positivi all'HIT conferma che tale problematica possa essere comune in soggetti con CMT, sottolineando ancora una volta l'importanza della valutazione vestibolare e l'integrazione nel programma riabilitativo di esercizi mirati in questa patologia. È risultata statisticamente significativa la correlazione tra Walk-12 e scala Berg, ovvero all'aumentare della scala Berg a T2 vi è una corrispettiva diminuzione della Walk-12 a T2 (tabella 10), dimostrando che la percezione soggettiva della difficoltà nel cammino è correlata al deficit di equilibrio oggettivo. In alcuni casi la percezione delle difficoltà nel cammino può rimanere alta nonostante obiettivamente vi sia un aumento dell'equilibrio in alcune prove e un grado di disabilità (CMTNS) basso. Quanto affermato è giustificato dalla coesistenza di molteplici fattori che influenzano l'esperienza sensomotoria del soggetto. Inoltre, in letteratura viene descritto come i pazienti al termine del percorso riabilitativo ritengano comunque bassa la loro qualità di vita (Tozza S. et al., 2021).

Per una completezza valutativa e riabilitativa sono stati inoltre indagati i sintomi caratteristici della patologia (dolore, crampi e fatica). A tal proposito alcuni pazienti hanno riferito durante la valutazione iniziale (T1) dolore soprattutto localizzato al rachide lombare e agli arti inferiori, tale sintomatologia nella valutazione finale (T2) si è ridotta notevolmente, presumibilmente grazie al trattamento riabilitativo complesso. Si osserva nella tabella 6 un miglioramento statisticamente significativo della sintomatologia dolorosa in tutti i pazienti imputabile sia agli effetti degli esercizi terapeutici, ma anche grazie all'utilizzo delle terapie fisiche (tens, ultrasuoni, tecar) incluse nel progetto riabilitativo ordinario. Dalla tabella 6 si può inoltre evincere che la scala NRS crampi non ha riportato un miglioramento statisticamente significativo in seguito all'esercizio terapeutico somministrato, per questa ragione tale problematica viene gestita dal medico di riferimento con approccio farmacologico.

È interessante osservare dal grafico 3 un miglioramento della scala NRS fatica e in accordo con quanto descritto in letteratura e precedentemente riportato nel capitolo 1, si conferma che un trattamento di tipo globale possa ridurre la fatica del paziente affetto da CMT, spesso riferito come uno dei sintomi più invalidanti nella vita quotidiana (Maggi G. et al., 2011; Mori L. et al., 2020). La riduzione di tale sintomatologia è stata percepita dai pazienti come una minor necessità di prestare attenzione e concentrazione motoria e cognitiva durante la deambulazione, ciò è stato dimostrato inoltre dalla diminuzione del punteggio della scala Walk-12.

Infine, nella pratica clinica si è potuto assistere ad una tendenza al miglioramento della forza dei muscoli prossimali (grafici 8 e 9) in seguito agli esercizi propriocettivi e di rinforzo muscolare descritti nel capitolo 4; diversamente, per quanto riguarda i muscoli distali non è stato riscontrato un miglioramento apprezzabile (grafici 10 e 11). La motivazione di tale differenza, come anche citato in letteratura, è collegata alle caratteristiche della patologia che causa denervazione e quindi atrofia primariamente della muscolatura distale. I muscoli intrinseci del piede non presentano potenziali di recupero, al contrario dei muscoli prossimali che, nonostante le limitazioni impartite dalle alterazioni muscolo-scheletriche e dalle deformità articolari, presentano un interessamento nervoso

minore e hanno un buon potenziale di recupero motorio e funzionale per compensare il deficit distale.

È importante considerare i limiti di questo studio che è stato svolto durante il periodo di pandemia da Covid-19. Ciò ha comportato una ridotta dimensione campionaria, l'assenza di un gruppo di controllo e la mancanza del follow-up. La ridotta accessibilità alle strutture riabilitative per l'emergenza sanitaria e la rarità della patologia hanno reso difficoltoso il reclutamento dei pazienti. È auspicabile un'applicazione di questo trattamento su un gruppo di pazienti più ampio, in modo tale da ottenere dei dati con rilevanza statistica maggiore.

CONCLUSIONI

Nello studio si evidenzia l'importanza di un approccio di tipo globale ai disturbi dell'equilibrio nei pazienti affetti da CMT. La corretta valutazione delle componenti somato-sensoriale, vestibolare e muscolare ha permesso di individuare le priorità e le necessità del paziente e di formulare un programma riabilitativo mirato e personalizzato. Nonostante il deficit di equilibrio in alcuni casi non sia così evidente questo viene percepito e riferito dai soggetti come disagio nello svolgimento delle attività di vita quotidiana e nella partecipazione sociale, alterando la qualità della vita e causando maggiori difficoltà attentive e maggior affaticamento. Qualora l'instabilità sia più importante, invece, può portare ad un aumento del rischio cadute e conseguente inattività motoria, instaurando un circolo vizioso deleterio per i pazienti con polineuropatia. Partendo da queste premesse, e basandosi sulla letteratura attuale sull'argomento, la nostra proposta riabilitativa ha avuto come obiettivo quello di migliorare la funzione dell'equilibrio nei pazienti affetti da Charcot-Marie-Tooth. Un trattamento riabilitativo globale comprendente esercizi di rinforzo muscolare, esercizi propriocettivi, esercizi di coordinazione occhio/testa e stimolazioni somatosensoriali e vestibolari ha permesso di migliorare la stabilità posturale in questi soggetti dimostrandosi una soluzione attuabile, ben tollerata ed efficace. Nonostante i limiti dello studio la tesi ci ha offerto uno spunto di riflessione per un possibile approfondimento riguardo all'analisi dei diversi meccanismi che controllano l'equilibrio in tali pazienti e allo studio dei benefici derivanti da trattamenti riabilitativi selettivi e globali dell'instabilità posturale.

Alessio Freddi
Federica Zupari

BIBLIOGRAFIA

1. Akdal G., Koçoğlu K., Tanrıverdizade T., Bora E., Bademkiran F., Yüceyar A.Y., Ekmekçi O., Şengün I.S., Karasoy H., Aug 2020, Vestibular impairment in Charcot–Marie, *Journal of Neurology*, 268(2): 526–531.
2. Alvarez S., Moldovan M., Krarup C., Sep 2013, Prolonged high frequency electrical stimulation is lethal to motor axons of mice heterozygously deficient for the myelin protein P₀ gene, *Experimental Neurology*, 247: 552-561.
3. Azevedo H., Pupe C., Pereira R., Nascimento O.J.M., Apr 2018, Pain in Charcot-Marie-Tooth disease: an update, *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 76(4):273-276.
4. Bamford J. M., Sandercock P. A., Warlow C. P., Slattery J., Jun 1989, Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients, *Stroke*, 20(6):828.
5. Bird T.D., Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., 1998 Sep, Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview, *GeneReviews*, PMID: 20301532.
6. Bjelica B., Peric S., Basta I., Bozovic I., Kacar A., Marjanovic A., Ivanovic V., Brankovic M., Jankovic M., Novakovic I., Rakocevic Stojanovic V., Nov 2019, Neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A, *Neurological Sciences*, 41:625–630 (2020).
7. Boccardi S., Lissoni A., 1992, *Cinesiologia Vol. 3*, Società Editrice Universo, Roma.
8. Burns J., Sman A., Cornet K., Wojciechowski E., Walker T., Menezes M., Mandarakas M., Rose K., Bray P., Sampaio H., Farrar M., Refshauge K., Raymond J., Oct 2017, Safety and efficacy of progressive resistance exercise for Charcot-Marie-Tooth disease in children: a randomised, double-blind, sham-controlled trial, *Lancet Child Adolesc Health*, 1(2):106-113.
9. Carantini I., Merlo A., Esposito D., Zerbinati P., Gaiani L., Ferraro F., July 2020, Long-term walking ability and patient satisfaction after lower limb

- functional surgery in patients affected by Charcot-Marie-Tooth disease: A retrospective study, *Journal of the Peripheral Nervous System*, 25(3):297-302.
10. Corrado B., Ciardi G., Bargigli C., Apr 2016, Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature, *Medicine (Baltimore)*, 95(17): e3278.
 11. Estilow T., Glanzman A.M., Burns J., Harrington A., Cornett K., Menezes M.P., Shy R., Moroni I., Pagliano E., Pareyson D., Bhandari T., Muntoni F., Laurá M., Reilly M.M., Finkel R.S., Eichinger K.J., Herrmann D.N., Troutman G., Bray P., Halaki M., Shy M.E., Yum S.W., 2019 Sep, Balance impairment in pediatric charcot-marie-tooth disease, *Muscle&Nerve*, 60(3):242-249.
 12. Felicetti G., Thoumie P., Do M.C., Schieppati M., Cutaneous and muscular afferents from the foot and sensory fusion processing: Physiology and pathology in neuropathies, 2021 Mar, *J. Peripher Nerv. Syst.*, 26(1):17-34.
 13. Ferraro F., Dusina B., Carantini I., Strambi R., Galante E., Gaiani L., 2017 Oct., The efficacy of functional surgery associated with early intensive rehabilitation therapy in Charcot-Marie-Tooth type 1A disease, *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 53(5):788-93.
 14. García A., Combarros O., Calleja J., Berciano J., 1998 Apr, Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood: a longitudinal clinical and electrophysiologic study, *Neurology*, 50(4):1061-7.
 15. Gordon T., W. English A., Feb 2016, Strategies to promote peripheral nerve regeneration: electrical stimulation and/or exercise, *European Journal of Neuroscience*, 43(3): 336–350.
 16. Harding A.E., Thomas P.K., 1980, Distal and scapuloperoneal distributions of muscle involvement occurring within a family with type I hereditary motor and sensory neuropathy, *Journal of Neurology*, 224(1):17–23.

17. Hoogendijk J.E., Janssen E.A., Gabreëls-Festen A.A., Hensels G.W., Joosten E.M., Gabreëls F.J., Zorn I., Valentijn L.J., Baas F., Ongerboer de Visser B.W., B. W.;de Visser, M.;Bolhuis, P. A., 1993 May, Allelic heterogeneity in hereditary motor and sensory neuropathy type Ia (Charcot-Marie-Tooth disease type 1a), *Neurology*, 43(5):1010-5.
18. Kank L.K., Andersen L.K., Vissing J., Nov 2018, Aerobic anti-gravity exercise in patients with Charcot–Marie–Tooth disease types 1A and X: A pilot study, *Brain and Behavior*, 7(12): e00794.
19. Kendall P.F., McCreary K.E., Provance G.P., Rodgers M.M., Romani A.W., 2005, *I Muscoli funzioni e test con postura e dolore*, Verduci Editore, Roma.
20. Kennedy R. A., McGinley J. L., Paterson K. L., Ryan M. M., Carroll K., Mar 2018, Gait and footwear in children and adolescents with Charcot-Marie-Tooth disease: A cross-sectional, case-controlled study, *Gait & Posture* 62, 262-267
21. Kennedy R.A, Carroll K., Paterson L.K., Ryan M.M., Burns J., Rose K., McGinley J.L., Dec. 2018, Physical activity in children and adolescents with Charcot-Marie-Tooth disease: A cross-sectional case-controlled study, *BioRxiv*, 14(6):e0209628.
22. Kisner C., Colby L.A., 2014, *Esercizio terapeutico fondamenti e tecniche*, Piccin, Padova.
23. Lencioni T., Piscosquito G., Rabuffetti M., Bovi G., Calabrese D., Aiello A., Di Sipio E., Padua L., Diverio M., Pareyson D., Ferrarin M., Aug 2015, The influence of somatosensory and muscular deficits on postural stabilization: Insights from an instrumented analysis of subjects affected by different types of Charcot-Marie-Tooth disease, *Neuromuscul Disord*, 25(8):640-5.
24. Maggi G., Monti Bragadin M., Padua L., Fiorina E., Bellone E., Grandis M., Reni L., Bennicelli A., Grosso M., Saporiti R., Scorsone D., Zuccarino R., Crimi E., Schenone A., 2011 Aug, Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a pilot study, *Am J Phys Med Rehabil*, 90(8): 628-37.

25. Martini F.H., Timmons M.J., Tallitsch R.B., 2016, *Anatomia Umana*, Edises, Napoli.
26. Moinuddin M.D., 2021, Charcot-Marie-Tooth Disease: Genetic Predisposition and Effect of Resistance Training, Endurance Training, Physical Activity and Orthosis in Attenuating its Severity., *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(10): 1333-1342.
27. Morena J., Gupta A., Hoyle J.C., 2019 Jul, Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14): 3419.
28. Mori L., Prada V., Signori A., Pareyson D., Piscosquito G., Padova L., Pazzaglia C., Fabrizi G.M., Smania N., Picelli A., Schenone A., June 2018, Outcome measures in the clinical evaluation of ambulatory Charcot Marie Tooth 1° subjects, *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55(1):47-55.
29. Mori L., Signori A., Prada V., Pareyson D., Piscosquito G., Padua L., Pazzaglia C., Fabrizi G.M., Picelli A., Schenone A., Sep 2020, Treadmill training in patients affected by Charcot-Marie-Tooth (CMT) neuropathy: results of a multicenter, prospective, randomized, single blind, controlled study, *European Journal of Neuroscience.*, 27(2):280-287.
30. Murphy S.M., Herrmann D.N., McDermott M.P., Scherer S.S., Shy M.E. Reilly M.M., Pareyson D., Oct 2011, Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease, *Journal of the Peripheral Nervous System*, 16(3):191-198.
31. Nonnekes J., Hofstad C., De Greef-Rotteveel A., Van Der Wielen H., H. Van Gelder J., Plaass C., Altmann V., Krause F., Keijsers N., Geurts A., K. Louwerens J.W., Apr 2021, Management of gait impairments in people with charcot-marie-tooth disease: a treatment algorithm, *Journal of Rehabilitation Medicine*, 53(5): jrm00194.
32. Pazzaglia C., Camerota F., Germanotta M., Di Sipio E., Celletti C., Padua L., May 2016, Efficacy of focal mechanic vibration treatment on balance in Charcot-Marie-Tooth 1A disease: a pilot study, *Journal of Neurology*, 263(7):1434-41.

33. Perry J, Garrett M, Gronley JK, Mulroy SJ., Jun 1995, Classification of walking handicap in the stroke population. *Stroke*, 26(6):982-9
34. Petryaeva1 O.V., Shnayder N.A., Artyukhov I.P., Sapronova M.R., Loginova I.O., Jan 2018, The Role of Orthotic Service in Modern Rehabilitation of Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease, *Journal of Biosciences and Medicines*, 06(07):23-34.
35. Pinheiro de França Costa I.A., Santos Nunes P., Luise de Aquino Neves P., Carine Lima Santos Barreto L., Garcez C.A., Souza C.C., Pereira Oliveira P.M., Vendite Ferreira L.A. Brandão Lima V.N. Antunes de Souza Araújo A., May 2018, Evaluation of muscle strength, balance and functionality of individuals with type 2 Charcot-Marie-Tooth Disease., *Gait & Posture*, 62:463-467.
36. Radford J.A., Burns J., Buchbinder R., Landorf K.B., Oct 2006, Does stretching increase ankle dorsiflexion range of motion? A systematic review, *British journal of sport medicine*, 40(10):870-5.
37. Ramdharry G., O'Donnell L.R., Grant R., Reilly M.M., Apr 2018, Frequency and circumstances of falls for people with Charcot-Marie-Tooth disease: A cross sectional survey, *Physiother. Res. Int.*, 23(2): e1702.
38. Rossor A.M., Murphy S, Reilly M.M., Jun 2012, Knee bobbing in Charcot-Marie-Tooth disease, *Pract Neurol.*,12(3):182-3.
39. Shy M.E., Blake J., Krajewski K., Fuerst D.R., Laura M., Hahn A.F., Li J., Lewis R.A., Reilly M., Apr 2005, Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability, *Neurology*, 64(7):1209-14.
40. Silverthorn U.D., 2017, *Fisiologia Umana un approccio integrato*, Pearson, Milano-Torino.
41. Spiesshoefer J., Henke C., Kabitz H., Akova-Oeztuerk E., Draeger B., Herkenrath S., Randerath W., Young P., Brix T., Boentert M., Sep 2019, Phrenic nerve involvement and respiratory muscle weakness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease 1A, *Journal of the Peripheral Nervous System*, 24(3):283-293.

42. Thomas P.K., Marques W.Jr., Davis M.B., Sweeney M.G., King R.H., Bradley J.L., Muddle J.R., Tyson J., Malcolm S., Harding A.E., 1997 Mar, The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication, *Brain*, 120(3):465-78.
43. Tozza S., Bruzzese D., Severi D., Spina E., Iodice R., Ruggiero L., Dubbioso R., Iovino A., Aruta F., Nolano M., Santoro L., Manganelli F., Apr 2021, The impact of symptoms on daily life as perceived by patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A disease, *Neurological Sciences*, doi: 10.1007/s10072-021-05254-7.
44. Van Der Linden M.H., Van Der Linden S.C., Hendricks H.T., Van Engelen B.G.M., Geurts A.C.H., Apr 2010, Postural instability in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients is strongly associated with reduced somatosensation, *Gait&Posture*, 31(4):483-8.
45. Vercelli A., Bentivoglio M., Bertini G., Cavaletti G.A., Del fiacco M., Esposito V., Geuna S., Giacobini G., Giannetti S., Granato A., Maffione A.B., Marmiroli P.L., Ottani V., Papa M., Passiatore C., Quartu M., Raspanti M., Robecchi M.G., Rosate A., Savio T., Toesca A., Valentino B., Zancanaro C., 2013, *Anatomia Umana Funzionale*, Edizioni Minerva Medica, Torino.
46. Wallace A., Pietrusz A., Dewar E., Dudzic M., Jones K., Hennis P., Sterr A., Baio G., Machado P.M., Laurà M., Skorupinska I., Skorupinska M., Butcher K., Trenell M., Reilly M.M., Hanna M.G., Ramdharry G.M., 2019, Community exercise is feasible for neuromuscular diseases and can improve aerobic capacity, *Neurology Journal*, 92:e1773-e1785.
47. Willand M.P., Nguyen M., Borschel G.H., Gordon T., 2016, Electrical Stimulation to Promote Peripheral Nerve Regeneration, *Neurorehabilitation and Neural Repair*, Vol. 30(5) 490–496.
48. Yoon L., Montes J., what system controls balance in children with charcot-marie-tooth disease?, 2019, *Muscle & Nerve* 00: 1–3.

SITOGRAFIA

- <https://www.acmt-rete.it/>
- <https://www.cmtausa.org/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- <https://www.uildm.org/malattia-di-charcot-marie-tooth>

ALLEGATI

ALLEGATO 1: SCALA MRC

Grado	Abilità del paziente
5	Movimento per tutto il ROM disponibile contro gravità e contro resistenza massimale
4	Movimento per tutto il ROM disponibile contro gravità e contro resistenza submassimale
3	Movimento per tutto il ROM contro gravità
2	Movimento per tutto il ROM in assenza di gravità
1	Non vi è movimento, ma è palpabile e/o osservabile un'attività muscolare
0	Attività non visibile o palpabile

ALLEGATO 2: SCALA BERG

(Adapted from Berg K, Wood-Dauphinee SL and Williams JL. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can. J. Public Health* 83: supp 2: S7-S11, 1992.)

1. Dalla posizione seduta alla stazione eretta
Istruzioni: alzati. Cerca di non usare le tue mani come supporto.
 - (4) in grado di alzarsi, senza mani e si stabilizza indipendentemente;
 - (3) in grado di alzarsi indipendentemente utilizzando le mani;
 - (2) in grado di alzarsi utilizzando le mani dopo numerosi tentativi
 - (1) necessita una minima assistenza per alzarsi o per stabilizzarsi;
 - (0) necessita una moderata o massima assistenza per alzarsi.
2. Stazione eretta senza supporti
Istruzioni: Stai in piedi per 2 minuti senza supporti.
 - (4) in grado di stare in piedi con sicurezza per 2 minuti
 - (3) in grado di stare in piedi per 2 minuti con supervisione
 - (2) in grado di stare in piedi per 30 sec. senza supporti
 - (1) necessita numerosi tentativi per stare in piedi 30 secondi senza supporti
 - (0) non in grado di stare 30 secondi in piedi senza assistenza

SE IL SOGGETTO È IN GRADO DI STARE 2 MINUTI CON SICUREZZA IN PIEDI, SEGNA PUNTEGGIO PIENO PER LA SEDUTA SENZA SUPPORTI, PROCEDI ALLA VARIAZIONE DI POSIZIONE “STAZIONE ERETTA A QUELLA SEDUTA”

3. Dalla posizione seduta senza supporti piedi sul pavimento
Istruzioni: stai seduto con le braccia conserte per 2 minuti.
 (4) in grado di stare seduto con sicurezza e al sicuro per 2 minuti
 (3) in grado di stare seduto per 2 minuti sotto supervisione
 (2) in grado di stare seduto per 30 secondi
 (1) in grado di stare seduto per 10 secondi
 (0) non in grado di stare seduto senza supervisione per 10 secondi
4. Dalla stazione eretta alla posizione seduta
Istruzioni: siediti.
 (4) seduto con sicurezza con minimo utilizzo delle mani;
 (3) controlla la discesa attraverso l'utilizzo delle mani
 (2) utilizza la parte posteriore delle gambe contro la sedia per controllare la discesa
 (1) si siede indipendentemente ma non ha controllo della discesa
 (0) necessita di assistenza per sedersi
5. Trasferimenti
Istruzioni: passa dalla sedia al letto ed indietro ancora. Una volta verso una sedia con i braccioli e una volta verso una sedia senza braccioli
 (4) in grado di trasferirsi con sicurezza e con solo il minor utilizzo delle mani
 (3) in grado di trasferirsi con sicurezza e con un certo bisogno delle mani
 (2) in grado di trasferirsi con suggerimenti verbali e/o supervisione
 (1) necessita una persona per assistere
 (0) necessita due persone per assistere o una supervisione per essere sicuro
6. Stazione eretta senza supporti con gli occhi chiusi
Istruzioni: chiudi i tuoi occhi e stai fermo 10 secondi.
 (4) in grado di stare in piedi 10 secondi con sicurezza
 (3) in grado di stare in piedi 10 secondi con supervisione
 (2) in grado di stare in piedi 3 secondi
 (1) non in grado di tenere gli occhi chiusi 3 secondi ma rimane saldo
 (0) necessita aiuto per evitare la caduta
7. Stazione eretta senza supporti con piedi uniti
Istruzioni: posiziona i tuoi piedi insieme e stai in piedi senza tenerti.
 (4) in grado di posizionare i piedi vicini indipendentemente e di stare in piedi 1 minuto con sicurezza
 (3) in grado di posizionare i piedi vicini indipendentemente e per 1 minuto con supervisione
 (2) in grado di posizionare i piedi vicini indipendentemente ma non di in grado di tenerli per 30 secondi
 (1) necessita aiuto per mantenere la posizione ma in grado di stare in piedi 15 secondi con i piedi vicini
 (0) necessita aiuto per mantenere la posizione e non è in grado di mantenerla per 15 secondi

I SEGUENTI ITEM SONO DA ESEGUIRE MANTENENDO LA STAZIONE ERETTA SENZA SUPPORTI

8. Allungarsi in avanti con il braccio disteso

Istruzioni: solleva il braccio a 90°. Distendi le tue dita e raggiungi davanti a te più lontano che tu possa (l'esaminatore posiziona una riga alla fine della punta delle dita quando il braccio è a 90°. Le dita possono non dovrebbero toccare la riga mentre si allunga in avanti. La misura registrata è la distanza in avanti che le dita raggiungono mentre il soggetto è nella posizione di maggior inclinazione in avanti.

(4) riesce ad allungarsi in avanti con sicurezza >25,7 cm.

(3) riesce ad allungarsi in avanti con sicurezza >12,85 cm.

(2) riesce ad allungarsi in avanti con sicurezza > 5,14 cm.

(1) si allunga in avanti ma necessita supervisione

(0) necessita aiuto per impedire la caduta

9. Raccogliere un oggetto da terra

Istruzioni: raccogli la scarpa/ ciabatta che è posta di fronte al tuo piede.

(4) in grado di raccogliere la scarpa con sicurezza e facilmente

(3) in grado di raccogliere la scarpa ma necessita supervisione

(2) non in grado di raccogliere ma si avvicina di 3.5 cm dalla scarpa e mantienel'equilibrio indipendentemente

(1) non in grado di raccogliere e necessita supervisione mentre prova

(0) non in grado di provare/ necessita assistenza per impedire la caduta

10. Girarsi per guardare indietro/sopra la spalla destra e sinistra

Istruzioni: girati per guardare sopra/oltre la spalla sinistra. Ripeti a sinistra.

(4) guarda indietro da entrambi i lati e il carico si trasferisce bene

(3) guarda dietro solo da un lato; l'altro lato mostra meno trasferimento del carico

(2) ruota solo obliquamente ma mantiene l'equilibrio

(1) necessita supervisione mentre ruota

(0) necessita supervisione per evitare di cadere

11. Ruotare di 360°

Istruzioni: ruota completamente in un cerchio completo. Pausa. Poi gira in un cerchio completo nell'altra direzione.

(4) in grado di ruotare di 360° con sicurezza in <4 secondi da ogni lato

(3) in grado di ruotare di 360° con sicurezza da un solo lato in < 4 secondi

(2) in grado di ruotare di 360° con sicurezza ma lentamente

(1) necessita una supervisione ravvicinata o suggerimenti verbali

(0) necessita di assistenza quando ruota

TRASFERIMENTO DINAMICO DEL CARICO MENTRE MANTIENE LA STAZIONE ERETTA SENZA SUPPORTI

12. Contare il numero di step nel tempo toccando alternativamente con i piedi uno sgabello di altezza prestabilita
Istruzioni: porta ciascun piede alternativamente sullo sgabello. Continua fino a quando ciascun piede ha toccato lo sgabello per 4 volte.
(4) in grado di stare in piedi indipendentemente e con sicurezza e di completare gli 8step in 20 sec.
(3) in grado di mantenere indipendentemente e di completare gli 8 passi in 20 secondi
(2) in grado di completare 4 passi senza aiuto con supervisione
(1) in grado di completare > 2 step necessita di una minima assistenza
(0) necessita assistenza per evitare le cadute/ non in grado di provare
13. Stazione eretta senza supporti, un piede di fronte all'altro (tandem)
Istruzioni (dimostrarlo al paziente) Posiziona un piede direttamente di fronte all'altro.
Se tu senti che non può posizionare il tuo piede direttamente di fronte, cerca di fare un passo abbastanza avanti che il calcagno del piede davanti è innanzi all'alluce dell'altropiede.
(4) in grado di posizionare il piede a tandem indipendentemente e mantenendosi per 30sec
(3) in grado di posizionare il piede avanti all'altro indipendentemente e mantenendosi per 30 secondi
(2) in grado di tenere un piccolo passo indipendentemente e mantenendolo per 30secondi
(1) necessita aiuto per fare il passo ma può mantenersi per 15 secondi
(0) perde l'equilibrio mentre fa il passo o in stazione eretta
14. Stare su una gamba
Istruzioni: stare su una sola gamba tanto quanto tu possa senza tenerti
(4) in grado di sollevare la gamba indipendentemente e tenendosi in equilibrio >10secondi
(3) in grado di sollevare la gamba indipendentemente e tenendosi in equilibrio per 30secondi
(2) in grado di sollevare la gamba indipendentemente e tenendosi in equilibrio = o > di 3 secondi
(1) cerca di sollevare la gamba; non in grado di tenere l'equilibrio per 3 secondi marimane in piedi indipendentemente
(0) non in grado di provare o necessita di assistenza per prevenire le cadute.

PUNTEGGIO TOTALE/56

- > 45 deambulazione sicura, no ausili / minor probabilità di cadere
- > 35 deambulazione sicura, con ausili

ALLEGATO 3: SCALA CTSIB-M

Modified Clinical Test of Sensory Interaction in Balance (CTSIB-M)

***Administer only one trial per condition if participant able to complete first trial without loss of balance.**

Condition One:	<i>Eyes Open, Firm Surface</i>		
	Trial One	Total Time:	_____ / 30 sec
	Trial Two	Total Time:	_____ / 30 sec
	Trial Three	Total Time:	_____ / 30 sec
Condition Two:	<i>Eyes Closed, Firm Surface</i>		
	Trial One	Total Time:	_____ / 30 sec
	Trial Two	Total Time:	_____ / 30 sec
	Trial Three	Total Time:	_____ / 30 sec
Condition Three:	<i>Eyes Open, Foam Surface</i>		
	Trial One	Total Time:	_____ / 30 sec
	Trial Two	Total Time:	_____ / 30 sec
	Trial Three	Total Time:	_____ / 30 sec
Condition Four:	<i>Eyes Closed, Foam Surface</i>		
	Trial One	Total Time:	_____ / 30 sec
	Trial Two	Total Time:	_____ / 30 sec
	Trial Three	Total Time:	_____ / 30 sec
		TOTAL:	_____ / 120
			sec

Purpose of Test:

This test is designed to assess how well an older adult is using sensory inputs when one or more sensory systems are compromised. In condition one, all sensory systems (i.e., vision, somatosensory, and vestibular) are available for maintaining balance. In condition two, vision has been removed and the older adult must rely on the somatosensory and vestibular systems to balance. In condition three, the somatosensory system has been compromised and the older adults must use vision and the vestibular system to balance. In condition four, vision has been removed and the somatosensory system has been compromised. The older adults must not rely primarily on the vestibular inputs to balance.

Begin timing each trial using a stopwatch. The trial is over when (a) the participant opens his/her eyes in an eyes closed condition, (b) raises arms from sides, (c) loses balance and requires manual assistance to prevent a fall.

ALLEGATO 4: WALK-12

QUESTIONARIO SCALA DEL CAMMINO (WALK-12)

Si prega di completare e consegnare al medico all'inizio della visita.

- Queste domande riguardano limitazioni nel cammino dovute alla neuropatia periferica nelle ultime due settimane
- Per ogni domanda cerchi il numero che meglio corrisponde al suo grado di limitazione.
- Si prega di rispondere a tutte le domande anche se alcune sembrano simili ad altre, o sembrano irrilevanti
- Se non è in grado di deambulare, segni questa casella []

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

ALLEGATO 5: SPPB

SPPB (SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY)

Test per valutare la funzionalità degli arti inferiori.

3 sezioni diverse:

1. valutazione dell'equilibrio in 3 prove :

- il mantenimento della posizione a piedi uniti per 10"
- il mantenimento della posizione di semi-tandem per 10" (alluce di lato al calcagno)
- il mantenimento della posizione tandem sempre per 10" (alluce dietro al tallone)

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

2. valutazione del cammino (gait) su 4 metri lineari

il punteggio della sezione varia sulla base del tempo occorrente per la prova da 0 se incapace, a 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,1"

3. valutazione della capacità di eseguire, per 5 volte consecutive, il sit to stand da una sedia senza utilizzare gli arti superiori che per la prova devono essere incrociati davanti al petto

il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2".

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

Punteggio	0	1	2	3	4
Equilibrio Prova	Piedi paralleli	Semitandem 0 – 9"	Tandem 0-2"	Tandem 3" – 9"	Tandem 10"
Cammino m 4 Tempo	Incapace	>7,5"	7,4" - 5,4"	5,3" - 4,1"	<4,1"
SIT to STAND Tempo	Incapace	<16,6"	16,6" - 13,7"	13,6" - 11,2"	<11,2"

Punteggio totale SPPB X / 12

ALLEGATO 6: WALKING HANDICAP SCALE

Walking Handicap Scale (Perry e Garrett)

- **Cammino “fisiologico” per esercizio** 1
 - 1) Cammina solo per esercizio sia in casa che nelle parallele durante fisioterapia
- **Cammino domestico con limitazioni** 2
 - 1) Utilizza in qualche misura il cammino in attività domestiche
 - 2) Richiede assistenza in alcune attività di cammino, usa la carrozzina o è incapace di fare altre attività
- **Cammino domestico senza limitazioni** 3
 - 1) Capace di utilizzare il cammino per tutte le attività domestiche senza nessun utilizzo della carrozzina
 - 2) Incontra difficoltà con le scale e i terreni non piani
 - 3) Può essere capace di entrare ed uscire di casa indipendentemente
- **Cammino in ambito sociale con grosse limitazioni** 4
 - 1) Può entrare e uscire di casa indipendentemente
 - 2) Può salire e scendere da un marciapiede
 - 3) Può fare in qualche modo le scale indipendentemente in almeno una attività sociale non impegnativa (es. appuntamenti, ristorante)
 - 4) Necessita di assistenza o è incapace in un'altra attività (non più di una) poco impegnativa (es. chiesa, vicinato, visitare amici)
- **Cammino in ambito sociale con qualche limitazione** 5
 - 1) Indipendente nelle scale
 - 2) Indipendente nelle attività sociali senza assistenza o uso di carrozzina
 - 3) Indipendente sia nei negozi locali che nei grandi magazzini non affollati
 - 4) Indipendente in almeno due attività sociali non impegnative
- **Cammino in ambito sociale senza limitazioni** 6
 - 1) Indipendente in tutte le attività domestiche e sociali
 - 2) Può affrontare terreni sconnessi e luoghi affollati
 - 3) Completa indipendenza nei centri commerciali

ALLEGATO 7: OXFORD HANDICAP SCALE

0	Nessun sintomo
1	Nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi: è in grado di svolgere tutte le attività e i compiti abituali
2	Disabilità lieve: non riesce più di svolgere tutte le attività precedenti, ma è autonomo/a nel camminare e nelle attività della vita quotidiana
3	Disabilità moderata: richiede qualche aiuto nelle attività della vita quotidiana, ma cammina senza assistenza
4	Disabilità moderatamente grave: non è più in grado di camminare senza aiuto né di badare ai propri bisogni corporali
5	Disabilità grave: costretto/a a letto, incontinente e bisognoso/a di assistenza infermieristica e di attenzione costante
	TOTALE

ALLEGATO 8: CMT NEUROPATHY SCORE

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) [†]	None	Trips, catches toes, slaps feet Shoe inserts	Ankle support or stabilization (AFOs) Foot surgery [‡]	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 ^{*,§}	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) [¶]	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) [¶]	Normal	4+, 4, or 4- on intrinsic hand muscles ^{**}	≤3 on intrinsic Hand muscles ^{**}	≤5 on wrist extensors	Weak above elbow
Ulnar CMAP (median)	≥6 mV (≥4 mV)	4–5.9 mV (2.8–3.9)	2–3.9 mV (1.2–2.7)	0.1–1.9 mV (0.1–1.1)	Absent (absent)
Radial SAP amplitude, antidromic testing	≥15 μV	10–14.9 μV	5–9.9 μV	1–4.9 μV	<1 μV

AFO, ankle-foot orthoses; CMAP, compound muscle action potential; SAP, sensory action potential.

*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 (see written instructions, Table S2).

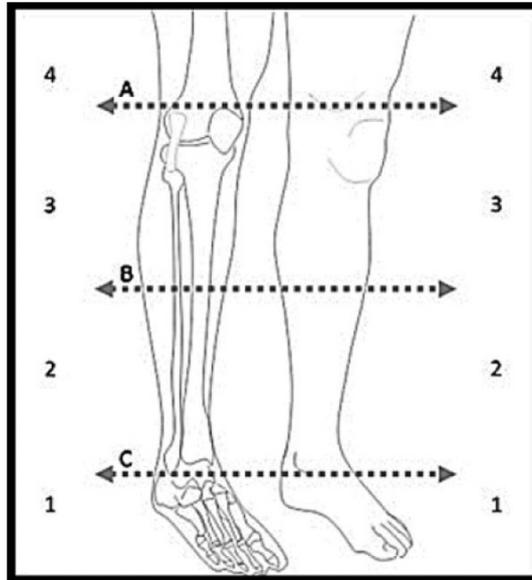
‡See written instructions for details of eligible foot surgery.

§Abnormal if patient says it is definitely decreased compared to a normal reference point.

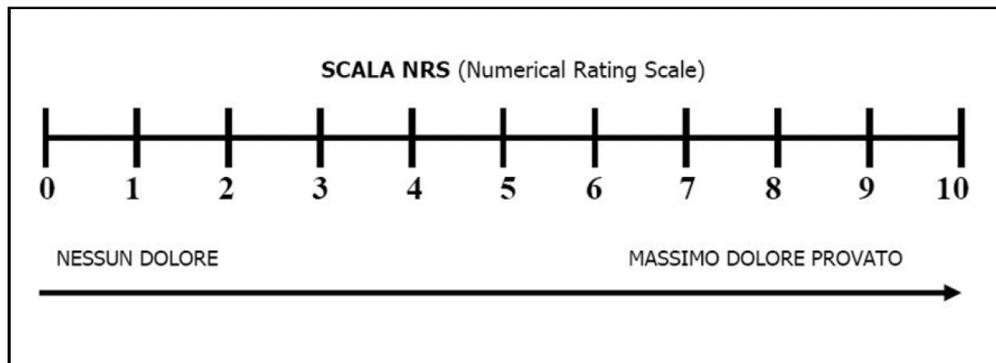
¶Use Rydel-Seiffer tuning fork. Definition of normal: ≥ 5 .

¶Limb strength scores refer to MRC grade.

**Intrinsic hand muscles strength assessment: test only abductor pollicis brevis (APB) and first dorsal interosseus (FDI), then choose the stronger to give the score.



ALLEGATO 9: SCALA NRS



RINGRAZIAMENTI di ALESSIA

Desidero ringraziare di cuore tutte le persone che hanno contribuito nel loro piccolo alla realizzazione di questo grande sogno, finalmente diventato realtà.

Vorrei innanzitutto ringraziare il relatore di questa tesi, il Dott. Francesco Ferraro, per la disponibilità e la professionalità dimostrata durante la stesura di questo studio, oltre che per i preziosi consigli fondamentali utili nella buona riuscita di questo lavoro.

Un sentito grazie alla Dott.ssa Ft. Irene Carantini, correlatrice di tesi, per avermi dato la possibilità di svolgere questo progetto, per l'aiuto sempre attento e costante che ha saputo darmi nella realizzazione di ogni capitolo della tesi e per avermi trasmesso la passione e dedizione per questa patologia.

Ringrazio lo statistico Dott. Giuseppe Lucchini, per la grandissima disponibilità e per la pazienza dimostrata durante i nostri incontri.

Un grazie infinito va a tutti i pazienti che si sono prestati al trattamento fisioterapico, grazie per la fiducia nei miei confronti e grazie per avermi fatto crescere non solo come futura professionista ma anche come persona, vi ricorderò con grande affetto.

Ringrazio immensamente la mia famiglia: i miei genitori, Lorena e Angelo, fondamentali nel raggiungimento di questo traguardo, al loro costante sostegno ed ai loro insegnamenti senza i quali oggi non sarei ciò che sono; grazie a nonna Adriana per aver sempre creduto in me.

Un ringraziamento speciale va a Jacopo, il mio fidanzato, la persona che più di tutte è stata capace di capirmi e sostenermi nei momenti difficili e che non ha mai smesso di spronarmi a diventare la versione migliore di me.

Un grazie anche a tutte le mie amiche e ai miei amici, per essere stati al mio fianco durante questo percorso, riuscendo a strapparmi un sorriso anche nei momenti difficili.

Infine, non posso fare a meno di ringraziare Federica, la mia compagna di tesi per eccellenza, colei che negli anni si è dimostrata un'amica sincera e leale su cui far sempre affidamento, grazie per tutto il percorso condiviso insieme, senza di te non sarebbe stato lo stesso.

RINGRAZIAMENTI di FEDERICA

Desidero rivolgere i miei ringraziamenti per aver avuto l'occasione di mettermi in gioco in modo concreto dandomi la possibilità di arricchirmi sia a livello professionale sia come persona al relatore Dott. Francesco Ferraro, un esempio di professionalità e umanità. Un infinto grazie alla correlatrice Irene Carantini per il costante aiuto e supporto in ogni fase della realizzazione di questa tesi e per avermi trasmesso informazioni e conoscenze approfondite riguardo alle tematiche affrontate. Ringrazio il personale di Bozzolo per avermi aiutata con pazienza e dedizione nell'organizzazione e nella gestione degli incontri con i pazienti. Vorrei ringraziare di cuore tutti i pazienti che hanno accettato di partecipare alla tesi, grazie per la fiducia che ci avete dato e per il prezioso contributo alla mia formazione. Ogni persona ha lasciato in me un segno indelebile e molti insegnamenti, che nessun manuale sarebbe in grado di trasmettermi. Ringrazio lo statistico Dott. Giuseppe Lucchini per l'infinita pazienza e per la disponibilità prestata.

A conclusione di questo percorso di studi intenso ed entusiasmante desidero ringraziare tutti coloro che hanno dedicato tempo e impegno affinché io potessi svolgerlo al meglio. Innanzitutto, ringrazio la mia famiglia per avermi affiancata e ascoltata in ogni momento, per avermi dato la forza e la determinazione di cui avevo bisogno e per avermi aiutata a diventare la persona che sono oggi. Un ringraziamento speciale a Giacomo, il mio fidanzato, che è ogni giorno il mio punto di riferimento. Grazie al suo spirito e alla sua determinazione è sempre riuscito a risolvere ogni problema.

Ringrazio la famiglia di Giacomo per avermi sostenuta in questo percorso, per non avermi mai fatto mancare nulla e, in particolare, per la capacità di riuscire sempre a strapparmi un sorriso anche nei momenti più difficili.

Infine, ringrazio Alessia che oltre a essere la mia compagna di tesi è un'amica fidata, grazie per essermi sempre stata vicina in ogni momento e per tutto il tempo passato assieme. La nostra amicizia è una delle cose preziose che questo corso di studi mi ha regalato.