



**Università
San Raffaele**
Roma

Corso di Studio in Scienze e Tecniche delle Attività
Motorie Preventive e Adattate

*Un personale programma di allenamento nella persona
affetta dalla malattia di Charcot-Marie-Tooth:
un'analisi della letteratura scientifica sulle
ripercussioni anatomo-funzionali e gli effetti
dell'esercizio fisico*

Relatore: Prof.ssa Marisa Granato

Candidato:

Arvin Albertini

N° di matricola:

225498

Anno Accademico 2023-2024

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
1. IL CONTESTO ANATOMICO: DALLA FISIOLOGIA ALLA PATOLOGIA.....	3
1.1 Cenni anatomici del sistema nervoso.....	3
1.1.1 Organizzazione cellulare e fisiologia del tessuto nervoso.....	5
1.1.2 Classificazione delle fibre nervose.....	7
1.1.3 Organizzazione del sistema nervoso periferico.....	9
1.2 Generalità sulle neuropatie periferiche.....	11
1.2.1 Eziologia.....	11
1.2.2 Fisiopatologia.....	13
2. LA MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT).....	17
2.1 Eziologia.....	17
2.2 Classificazione.....	20
2.3 Epidemiologia.....	27
2.4 Fisiopatologia.....	28
2.5 Segni e sintomi.....	30
2.5.1 La mano nella CMT.....	33
2.5.2 Il piede nella CMT e l'alterazione del cammino.....	34
2.6 Diagnosi.....	39
2.7 Sviluppo e decorso.....	40
2.8 Trattamento.....	44
2.8.1 Trattamento farmacologico.....	44
2.8.2 Trattamento non farmacologico.....	47

3. CHARCOT-MARIE-TOOTH E ATTIVITÀ FISICA.....	51
3.1 Scale e questionari di valutazione.....	51
3.2 Test funzionali.....	66
3.3 Generalità sulla gestione riabilitativa della CMT.....	69
3.4 Un personale programma di allenamento.....	74
3.5 L'importanza di un approccio multidisciplinare.....	90
4. CONCLUSIONE.....	93
5. BIBLIOGRAFIA.....	95
6. SITOGRAFIA.....	105

INTRODUZIONE

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è la neuropatia ereditaria più comune, con una prevalenza stimata di 1 su 2500 persone. Il termine CMT si riferisce ad un gruppo di polineuropatie ereditarie, motorie e sensoriali, e presenta un'ampia variabilità genetica e fenotipica. I disturbi solitamente si manifestano entro le prime due decadi di vita e sono essenzialmente caratterizzati da una progressiva degenerazione dei nervi periferici che determina debolezza, atrofia, ipotonia e ipoestesia nonché segni peculiari, tipicamente riscontrabili su piedi e mani. Inoltre, tale malattia è costituita da un decorso simmetrico, dipendente dalla lunghezza, disto-proximale e cronico; tutto ciò non può che influire negativamente, in maniera più o meno impattante, sulla qualità della vita delle persone affette da CMT. Di conseguenza è molto importante diagnosticare tempestivamente la malattia in questione, per la quale si segue un iter ben preciso (diagnosi clinica, strumentale e molecolare), così da poter trattare nella maniera più efficace, adeguata, e individualizzata i pazienti. A tal riguardo, ad oggi, non vi è alcun trattamento farmacologico specifico per la CMT; pertanto l'attuale gestione della malattia è di tipo conservativo, ossia limitata alla terapia fisico-riabilitativa, all'utilizzo di ausili e ortesi ed alla chirurgia. Alla luce di quanto finora detto, si evince che queste persone necessitano di particolari attenzioni, in termini di assistenza, periodici controlli, in termini clinici, e continui interventi, in termini terapeutici.

Il presente studio si articola in tre capitoli.

Il primo presenta in maniera generale il contesto anatomico, fisiologico e patologico del sistema nervoso; qui vengono discussi alcuni argomenti e forniti alcuni concetti utili per la comprensione di certe parti che verranno trattate successivamente.

Nel secondo capitolo viene fatta un'ampia presentazione della malattia d'interesse, trattando i principali aspetti, quali: eziologia, classificazione, epidemiologia, fisiopatologia, segni e sintomi, diagnosi, sviluppo e decorso e trattamento. Tuttavia, dentro questa panoramica, vengono maggiormente prese in considerazione le ripercussioni anatomo-funzionali e gli effetti dell'esercizio fisico; e il motivo è da ricondursi al principale interesse di questa tesi.

Infatti, questi due aspetti appena citati costituiscono il presupposto per cercare di rispondere ampiamente ad un paio di domande: quali sono le principali differenze, in termini pratici, tra una persona affetta da CMT e una persona sana? E quali sono quei criteri cui far affidamento per stilare un programma di allenamento efficace?

Ecco quindi che, grazie a tali quesiti, si sviluppa il terzo ed ultimo capitolo, nel quale si cerca di far maggior chiarezza a riguardo. In conclusione, tramite una revisione della letteratura scientifica, questo documento si pone diversi obiettivi: da una parte, approfondire una malattia comune in ambito neurologico, ma di cui se ne sente parlare poco, mentre dall'altra, sulla base del "tipico fenotipo clinico", indagare quali siano quei mezzi, contenuti e metodi più efficaci nel gestire e trattare, da un punto di vista riabilitativo, tale condizione patologica.

1. IL CONTESTO ANATOMICO: DALLA FISIOLOGIA ALLA PATOLOGIA

1.1 Cenni anatomici del sistema nervoso

Innanzitutto, il sistema nervoso ha diverse funzioni: controlla gli ambienti interno ed esterno, integra le informazioni sensitive e coordina le risposte volontarie ed involontarie di tutti gli apparati. Tutto ciò è reso possibile grazie all'organizzazione, tanto affascinante quanto complessa, degli elementi costitutivi.

Vediamo alcune generalità (fig. 1).

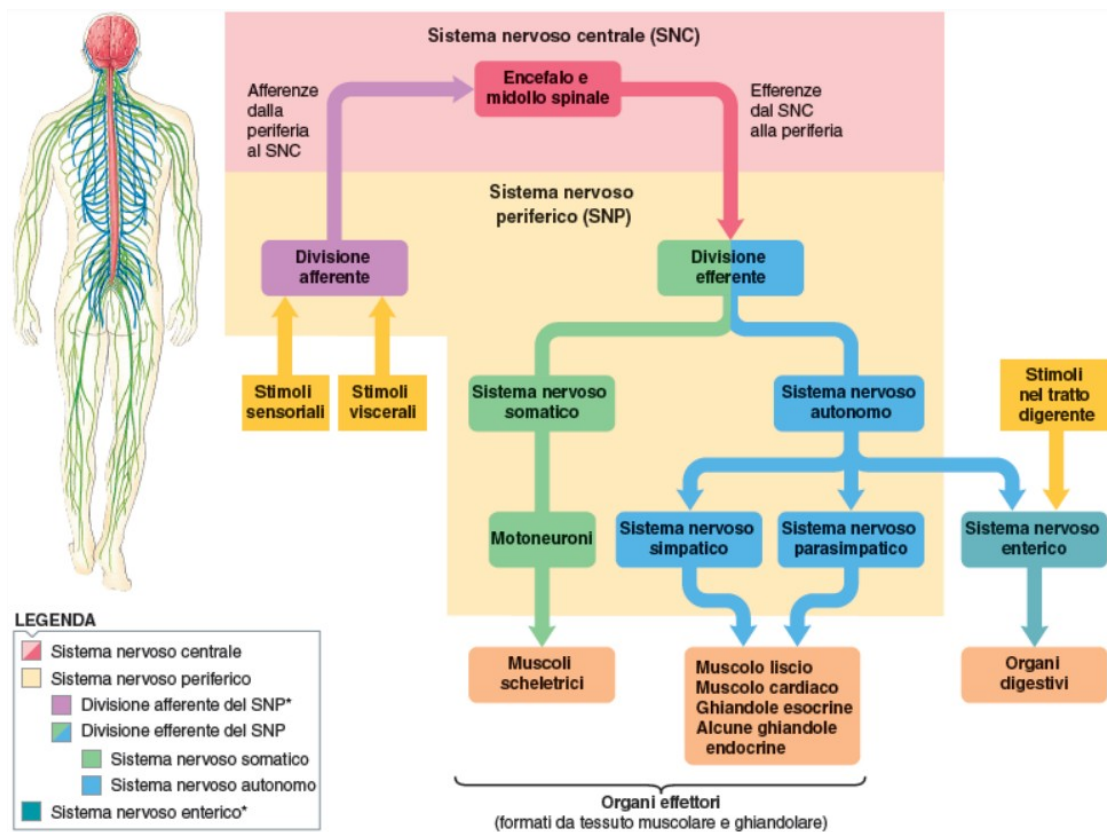


Figura 1. Organizzazione del sistema nervoso ^[2]. *La divisione del sistema afferente del SNP e il sistema nervoso enterico non vengono mostrati nella figura umana. Le fibre afferenti viaggiano negli stessi nervi delle fibre efferenti ma in direzione opposta, mentre il sistema nervoso enterico è situato per intero nelle pareti del tratto gastrointestinale.

Intanto, esso si suddivide in sistema nervoso centrale (SNC), formato da encefalo e midollo spinale, e sistema nervoso periferico (SNP), costituito dalle fibre nervose che mediano le informazioni tra il SNC ed il resto del corso (periferia). Il sistema nervoso periferico, a sua volta, è suddiviso in due divisioni: afferente ed efferente. La prima porta le informazioni sensitive, rilevate dai recettori, al SNC, dove saranno processate; successivamente il SNC invia delle istruzioni, tramite la seconda, agli organi effettori (muscoli, ghiandole), che eseguono gli ordini per ottenere l'effetto desiderato. Inoltre, la divisione efferente del SNP è a sua volta suddivisa in sistema nervoso somatico (SNS), formato dai motoneuroni e dai muscoli scheletrici da essi innervati, e sistema nervoso autonomo (SNA), costituito dalle fibre che innervano la muscolatura liscia, il muscolo cardiaco e le ghiandole. Quest'ultimo comprende il sistema nervoso simpatico ed il sistema nervoso parasimpatico. Infine, vi è da menzionare il sistema nervoso enterico (SNE), considerato una branca del SNP, che è situato nelle pareti del tratto gastrointestinale.

Alla luce di quanto finora discusso, possiamo comprendere essenzialmente che:

- le informazioni, derivanti dagli ambienti interno ed esterno, vengono inviate, tramite la divisione afferente, al SNC.
- una volta che il SNC processa tali informazioni, elabora delle istruzioni e le invia, tramite la divisione efferente, a muscoli e ghiandole per ottenere una risposta desiderata.

Per far maggior chiarezza, gli elementi che permettono la comunicazione, afferente ed efferente, sono i nervi, o fibre nervose: strutture anatomiche del sistema nervoso periferico formate da fasci di assoni, alcuni afferenti ed altri efferenti (per questo motivo, i nervi vengono classificati in sensitivi, motori o misti a seconda del tipo di informazione trasmessa). Inoltre è importante capire che tutti questi "sistemi nervosi" altro non sono che una suddivisione, basata su differenze per struttura, funzione e localizzazione, di un unico sistema nervoso. [1, 2, 3]

Fatta questa panoramica generale, entriamo maggiormente nel dettaglio.

1.1.1 Organizzazione cellulare e fisiologia del tessuto nervoso

Veniamo dunque all'organizzazione cellulare del sistema nervoso. A tal riguardo sappiamo che questo è costituito da tessuto nervoso, il quale, a sua volta, è composto da due tipi cellulari: i neuroni e le cellule gliali. I neuroni sono le unità basilari del sistema nervoso, in quanto, tramite la trasmissione di un segnale chimico o elettrico, mettono in comunicazione (sinapsi) tutti i tipi cellulari dell'organismo [1, 4].

Da un punto di vista strutturale, un neurone tipo (fig. 2) presenta [1, 4]:

- un corpo cellulare, o soma, contenente il nucleo ed altri organelli necessari per la funzione neuronale.
- uno o più dendriti, ossia ramificazioni sensitive deputate alla ricezione dei segnali in arrivo.
- un assone che trasporta un segnale in uscita.
- uno o più bottoni sinaptici, ossia terminazioni nervose nelle quali avviene la comunicazione con un altro neurone oppure con un organo effettore.

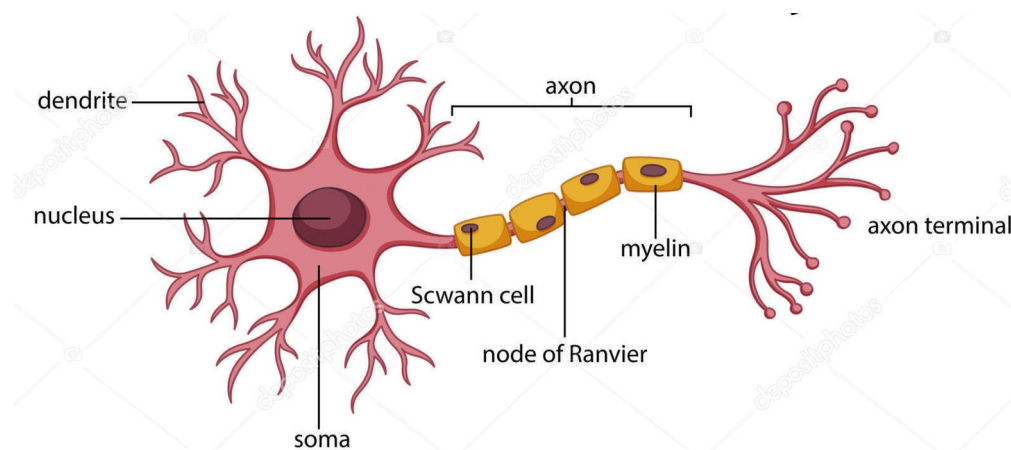


Figura 2. Anatomia di un neurone tipo. In questa immagine sono inoltre presenti altri elementi (cellula di Schwann, mielina, nodo di Ranvier) che verranno discussi in seguito.

Invece, da un punto di vista funzionale i neuroni si dividono in tre gruppi [1, 2]:

- neuroni sensitivi→ costituiscono la divisione afferente, in quanto ricevono le informazioni dai recettori sensitivi e le trasmettono ai neuroni siti nel SNC.
- neuroni effettori, o motoneuroni→ costituiscono la divisione efferente, in quanto trasportano le istruzioni, elaborate dal SNC, agli organi effettori.
- neuroni associativi, o interneuroni→ costituiscono il 99% dei neuroni e sono localizzati quasi esclusivamente nel SNC. Essendo interposti tra i neuroni sensitivi e quelli effettori, la loro funzione è quella di integrare sia le informazioni in uscita che in entrata; di conseguenza, ad esempio, quanto più una risposta ad uno stimolo è complessa tanto maggiore è il numero di interneuroni coinvolti.

D'altra parte vi sono le cellule gliali, più piccole ma decisamente più numerose dei neuroni (costituiscono circa il 90% delle cellule del sistema nervoso) [1, 5].

Diversamente dai neuroni, queste non sono in grado di condurre e generare impulsi nervosi, tuttavia comunicano per mezzo di segnali chimici [2]. Inoltre, funzionalmente parlando, sono di estrema importanza in quanto forniscono supporto ai neuroni, in termini fisici e metabolici, e mantengono l'omeostasi dell'ambiente extracellulare che li circonda [2, 5]. [2] Le cellule gliali sono presenti sia nel SNC che nel SNP, ma nel SNC c'è una maggior varietà. In particolare, nel SNC vi sono quattro tipologie principali: astrociti, oligodendrociti, microglia e cellule ependimali. Mentre nel SNP ve ne sono due: cellule satelliti e cellule di Schwann.

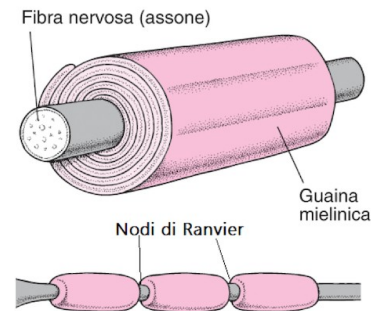
Per una questione puramente didattica, tratteremo solamente gli oligodendrociti e le cellule di Schwann, in quanto svolgono una funzione fondamentale per la descrizione e la comprensione di alcuni argomenti che tratteremo in seguito: la formazione di mielina. Innanzitutto, come già anticipato, la mielina¹ viene prodotta dagli oligodendrociti e dalle cellule di Schwann rispettivamente nel SNC e SNP [6].

1. Essa è composta per circa l'80% da lipidi (principalmente colesterolo) e per il 20% da proteine; tale composizione la rende un isolante elettrico e ci permette di comprendere le sue funzioni [9].

Tale processo è noto come mielinizzazione e, in poche parole, prevede che suddetti elementi cellulari² rivestano l'assone con la così detta guaina mielinica [7] (fig. 3).

Figura 3. Schematizzazione del processo di mielinizzazione.

Una volta prodotta, la mielina si avvolge attorno all'assone, dando luogo alla guaina mielinica. Si noti, in basso all'immagine, che lungo l'assone si formano più rivestimenti mielinici e che, tra queste regioni, la membrana assonale è esposta al liquido extracellulare (LEC); questi spazi esposti si chiamano nodi di Ranvier.



A tal riguardo si tenga conto che non tutti gli assoni ne sono provvisti e pertanto distinguiamo assoni mielinici ed amielinici [8], le cui differenze sono da ricondursi, per l'appunto, alle proprietà della mielina stessa. [6, 7, 8] Comunque, in termini strutturali, essa avvolge l'assone in maniera discontinua ma ad intervalli regolari (nodi di Ranvier), permettendo così un aumento della velocità di conduzione nervosa (NCV) grazie alla conduzione saltatoria³. Inoltre, si è visto che è implicata anche nel trasporto dei metaboliti energetici agli assoni.

2 Gli oligodendrociti mielinizzano più assoni adiacenti, mentre le cellule di Schwann ne mielinizzano solo uno [5].

3 La conduzione saltatoria, tipica delle fibre mieliniche, viene così definita in quanto l'impulso "salta" da un nodo di Ranvier all'altro, scavalcando le porzioni mielinizzate dell'assone.

Ciò permette che il potenziale d'azione si propaghi più velocemente, a differenza della conduzione contigua (punto a punto), tipica delle fibre amieliniche, in cui il potenziale d'azione si propaga in ogni porzione della membrana assonale per tutta la lunghezza dell'assone. [2]

1.1.2 Classificazione delle fibre nervose

Dopo aver trattato generalmente l'organizzazione cellulare del sistema nervoso, discutiamo un altro argomento utile ai fini didattici: le fibre nervose.

Esse sono classificate in base alla velocità di conduzione, che dipende dalla dimensione delle fibre (maggiore il diametro, maggiore la velocità) e dalla presenza o meno della guaina mielinica (la sua presenza aumenta la velocità) [10].

Quindi, grandi fibre nervose mieliniche condurranno gli impulsi ad una velocità maggiore rispetto a piccole fibre nervose amieliniche [10].

Vista la varietà, esistono due sistemi di classificazione (tabella 1).

Il primo, proposto da Erlanger e Gasser, fa riferimento sia a fibre sensoriali (afferenti) che a fibre motorie (efferenti) e le suddivide in fibre di tipo A, B e C; il secondo, proposto da Lloyd e Hunt, fa riferimento esclusivamente alle fibre sensoriali, suddividendole in fibre di tipo I, II, III e IV [10].

Tabella 1. Classificazione delle fibre nervose secondo i due sistemi, in cui vengono fornite informazioni su funzione, diametro, velocità di conduzione e mielinizzazione delle fibre.

Classificazione	Tipo di fibra	Funzione	Diametro	Velocità di conduzione	Mielinizzazione
Erlanger e Gasser (motorie e sensoriali)	A α	Motoria per le fibre muscolari scheletriche	Grande	Elevata	Sì
	A β	Tatto, pressione	Medio	Media	Sì
	A γ	Motoria per i fusi neuromuscolari	Medio	Media	Sì
	A δ	Tatto, pressione, dolore pungente e temperatura	Piccolo	Media	Sì
	B	Autonomiche pregangliari	Piccolo	Media	Sì
	C	Autonomiche postgangliari, dolore profondo, olfatto	Molto piccolo	Bassa	No
Lloyd e Hunt (solo sensoriali)	Ia	Afferenti primarie dei fusi neuromuscolari	Grande	Molto elevata	Sì
	Ib	Afferenti dagli organi tendinei del Golgi	Grande	Molto elevata	Sì
	II	Afferenti secondarie dei fusi neuromuscolari; tatto, pressione	Medio	Media	Sì
	III	Tatto, pressione, dolore pungente e temperatura	Piccolo	Media	Sì
	IV	Dolore, temperatura, olfatto	Molto piccolo	Molto bassa	No

Sintetizzando quanto riportato in tabella, possiamo sottolineare il fatto che le fibre nervose di grandi e medie dimensioni trasportano informazioni riguardanti la funzione motoria, il senso del movimento, della posizione articolare e delle vibrazioni nonché la sensazione tattile discriminativa e fine; d'altro canto, le piccole fibre trasportano informazioni riguardanti la temperatura, la sensazione dolorifica e pressoria, nonché le funzioni autonome. Si noti inoltre che informazioni di diversa natura vengono condotte a diverse velocità. Infine è necessario sottolineare un ulteriore aspetto, ossia la distribuzione, in termini numerici, delle fibre nervose: il numero delle fibre nervose è proporzionale all'informazione portata e infatti circa 2/3 di esse appartiene al gruppo C [11].

In altre parole, l'enorme quantità di informazioni, provenienti dalla superficie del corpo, viene trasmessa al SNC prevalentemente tramite fibre nervose molto piccole. Come sappiamo, ciò va a discapito della velocità di conduzione, ma, allo stesso tempo, consente una grande economia di spazio: se tutte le fibre nervose fossero, ad esempio, di tipo A, i nervi periferici ed il midollo spinale avrebbero un diametro superiore di almeno dieci volte rispetto al normale [11].

Consapevoli della classificazione delle fibre nervose e della loro distribuzione, prima di addentrarci nel campo patologico delle neuropatie periferiche è quantomeno doveroso fornire maggiori informazioni riguardanti l'organizzazione della parte direttamente interessata, ossia il sistema nervoso periferico.

1.1.3 Organizzazione del sistema nervoso periferico

Integrando quanto finora detto a riguardo, possiamo fondamentalmente affermare che è grazie ad esso che siamo in grado di percepire le svariate sensazioni (legate a tatto, pressione, dolore, calore, ecc) e reagire, in maniera pressoché immediata e coerente, in seguito ad una determinata situazione. Tali funzioni sono garantite dai nervi, ossia fasci di assoni che permettono la comunicazione tra SNC e SNP.

Nonostante ve ne siano migliaia, la parte principale del SNP è costituita da 12 paia di nervi cranici e 31 paia di nervi spinali [1, 2, 12]. Questi, una volta emersi, si ramificano progressivamente per formare una vasta rete di nervi periferici che innervano una determinata regione del corpo con fibre sia afferenti che efferenti.

Nello specifico, i nervi spinali (fig. 4) [1, 2, 12]:

- sono raggruppati in base alla regione della colonna vertebrale da cui emergono, comprendendo: 8 paia di nervi cervicali (C1-C8), 12 paia di nervi toracici (T1-T12), 5 paia di nervi lombari (L1-L5), 5 paia di nervi sacrali (S1-S5) ed un paio di nervi coccigei (Co₁).
- si organizzano in plessi nervosi.
- innervano (in questo caso, l'innervazione è propria delle fibre sensoriali) una precisa regione cutanea, detta dermatomero (fig 5).

Figura 4. Nervi spinali e plessi nervosi [3].

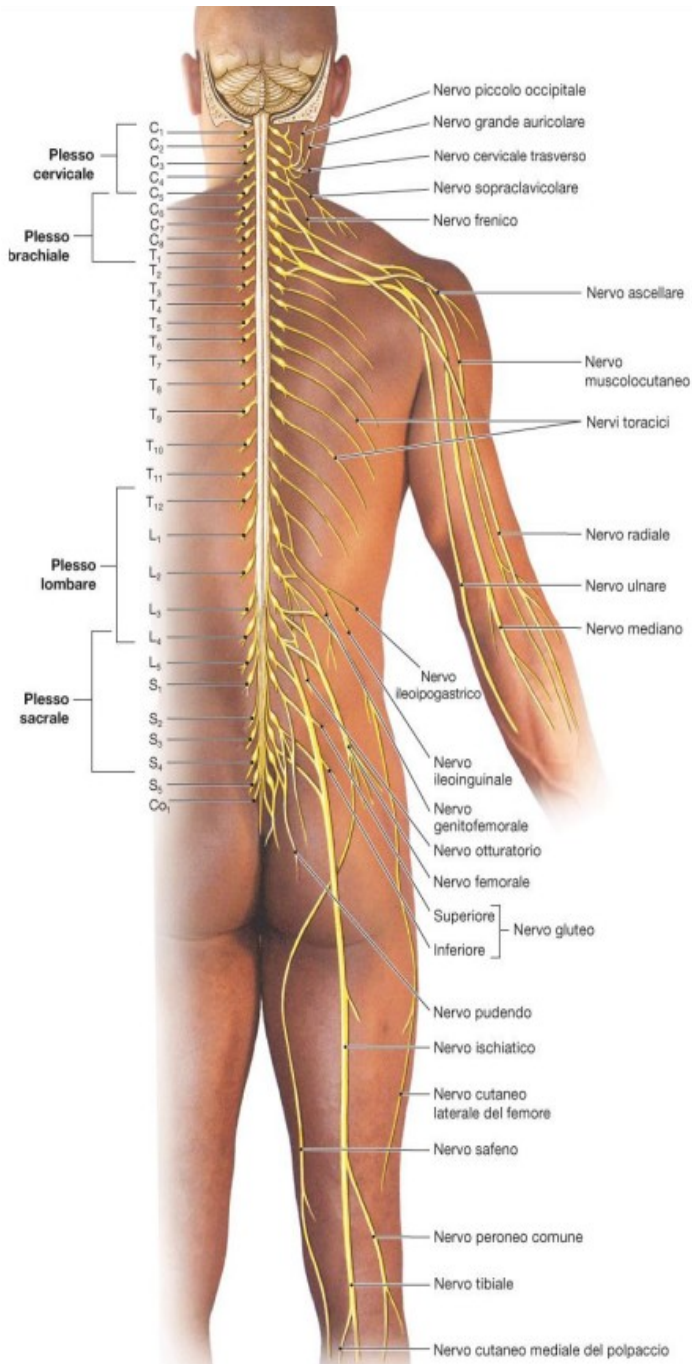
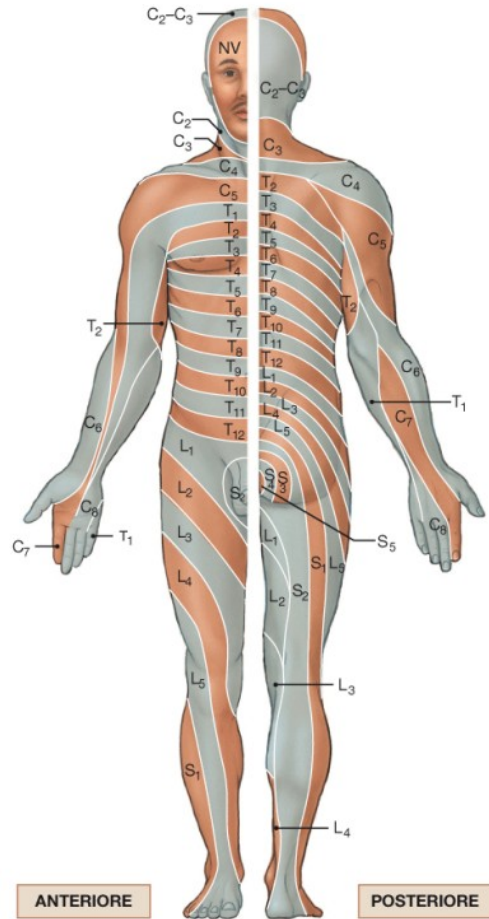


Figura 5. Dermatomi [3]. Distribuzione anteriore e posteriore dei dermatomi con indicazione del relativo nervo spinale.



Dunque risulta intuitivo pensare che quando i nervi del sistema nervoso periferico vengono danneggiati, per una causa di qualsivoglia natura, possono manifestarsi dei deficit (sensoriali, motori o misti) più o meno invalidanti, a seconda della locazione e dell'intensità del danno. Con quest'ultimo sotto paragrafo, possiamo ritenere conclusa la trattazione relativa alle generalità del sistema nervoso.

A tal riguardo, abbiamo visto come i principali elementi costitutivi (neuroni e cellule gliali) si organizzano (si vedano le diverse suddivisioni) ed interagiscono (si veda il processo di mielinizzazione) per garantire un ottimale funzionamento.

Abbiamo dedicato un'apposita sezione per descrivere la classificazione delle fibre nervose, tramite la quale abbiamo potuto fornire una panoramica generale riguardante l'organizzazione ed il funzionamento del sistema nervoso periferico.

Nel seguente paragrafo, quest'ultimo elemento verrà ulteriormente discusso, ma in contesto patologico, ossia quello delle neuropatie periferiche.

1.2 Generalità sulle neuropatie periferiche

Le neuropatie periferiche sono malattie degenerative che colpiscono i nervi periferici [13]. Presentano una vasta gamma di gravità e manifestazioni cliniche, poiché possono colpire nervi sensoriali, motori e misti; di conseguenza, i pazienti possono lamentare sintomi come intorpidimento, dolore, debolezza ed atrofia muscolare, fino a riduzione della sensibilità (dolorifica, tattile e termica) [13].

Senza troppo dilungarci, in questo paragrafo, vedremo quali sono le principali cause nonché i meccanismi fisiopatologici coinvolti.

1.2.1 Eziologia

Da un punto di vista eziologico, le neuropatie periferiche possono essere causate da un'ampia varietà di fattori di diversa natura (metabolica, sistemica, tossica, ecc); per questo motivo, vi sono diversi sistemi di classificazione.

Nonostante ciò, è quantomeno necessario riportare una serie di possibili cause [13]:

- Diabete mellito
- Alcolismo cronico
- Carenze nutrizionali (vitamine B1, B6, B12 e vitamina E)
- Condizioni infiammatorie (vasculite)
- Ipotiroidismo
- Malattie autoimmuni (sindrome di Sjogren, lupus, artrite reumatoide)
- Infezioni (malattia di Lyme, virus Epstein-Barr, epatite C, fuoco di Sant'Antonio, lebbra, HIV)
- Sindrome di Guillain-Barré
- Tossine (metalli pesanti, sostanze chimiche)
- Agenti chemioterapici
- Farmaci (antibiotici, farmaci cardiovascolari)
- Tumori (secondari alla compressione o sindromi paraneoplastiche associate)
- Condizioni ereditarie (malattia di Charcot-Marie-Tooth, amiloidosi familiare)
- Trauma/lesione
- Mieloma multiplo
- Gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS)

Pertanto, facendo riferimento a suddette cause, possiamo generalmente distinguere le neuropatie periferiche in:

- Diabetiche→ si verificano quando il diabete danneggia i nervi periferici.
- Alcoliche→ si verificano quando l'abuso di alcol danneggia i nervi periferici.
- Autoimmuni→ si verificano quando il sistema immunitario attacca i nervi periferici.
- Ereditarie→ si verificano quando i geni ereditati causano la degenerazione dei nervi periferici.
- Da compressione→ si verificano quando un nervo viene compresso.

1.2.2 Fisiopatologia

Per quanto concerne gli aspetti fisiopatologici, sebbene, come abbiamo visto, vi siano diverse cause sottostanti le neuropatie periferiche, i meccanismi con cui i nervi periferici vengono danneggiati presentano dei modelli simili. In particolare, ve ne sono tre: demielinizzazione, degenerazione walleriana ed assonale [13].

La demielinizzazione (fig. 6) è un processo degenerativo della guaina mielinica con relativa conservazione degli assoni; essa non va confusa con la dismielinizzazione, termine che si riferisce all'incapacità di formare normalmente la mielina [13, 14].

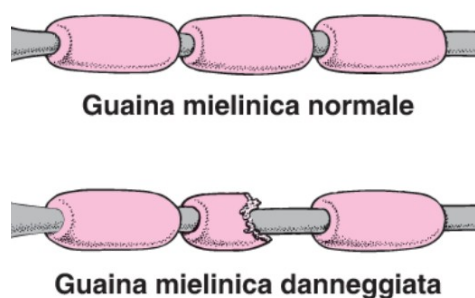


Figura 6. Differenza tra una guaina mielinica normale e danneggiata

La degenerazione walleriana (fig. 7) si verifica in seguito ad una lesione o compressione di un nervo con conseguente degenerazione del segmento assonale distale al sito di lesione [15]. Ciò è seguito dalla rottura della barriera emato-encefalica (BEE) e dall'infiltrazione di cellule gliali reattive per favorire la rimozione dei detriti assonali; a tal riguardo si è visto che per innescare l'attivazione gliale, e quindi il processo stesso, è necessaria la rottura del citoscheletro [15]. Infine la degenerazione assonale (fig. 8), nota anche come degenerazione programmata degli assoni, è un processo che contribuisce alla patogenesi di numerose malattie neurologiche nonché un disturbo comune del sistema nervoso, in cui gli assoni sensoriali e/o motori non comunicano più efficacemente tra la periferia e il SNC [16, 17]. In questo caso, si riscontra una degenerazione assonale in senso disto-proximale, presentando vie molecolari simili alla degenerazione walleriana [16]: infatti, si tenga conto che lo studio di quest'ultima ha permesso di far maggior chiarezza sulla degenerazione assonale [17].

Con questo paragrafo si conclude la sezione dedicata alle generalità sulle neuropatie periferiche nonché il capitolo sul contesto anatomico. A tal riguardo, siamo partiti dall'anatomia e dalla fisiologia del sistema nervoso, descrivendo l'organizzazione e l'interazione dei principali elementi costitutivi (neuroni e cellule di Schwann).

Successivamente, ci siamo soffermati su una branca di esso (SNP).

E infine siamo giunti alle neuropatie periferiche (contesto patologico del sistema nervoso), trattando alcuni aspetti (eziologia e fisiopatologia). Speriamo che quanto finora abbiamo cercato di esporre risulterà utile per una maggior comprensione di ciò che verrà descritto in seguito, ossia la malattia di Charcot-Marie-Tooth, argomento di principale interesse per la tesi in questione.

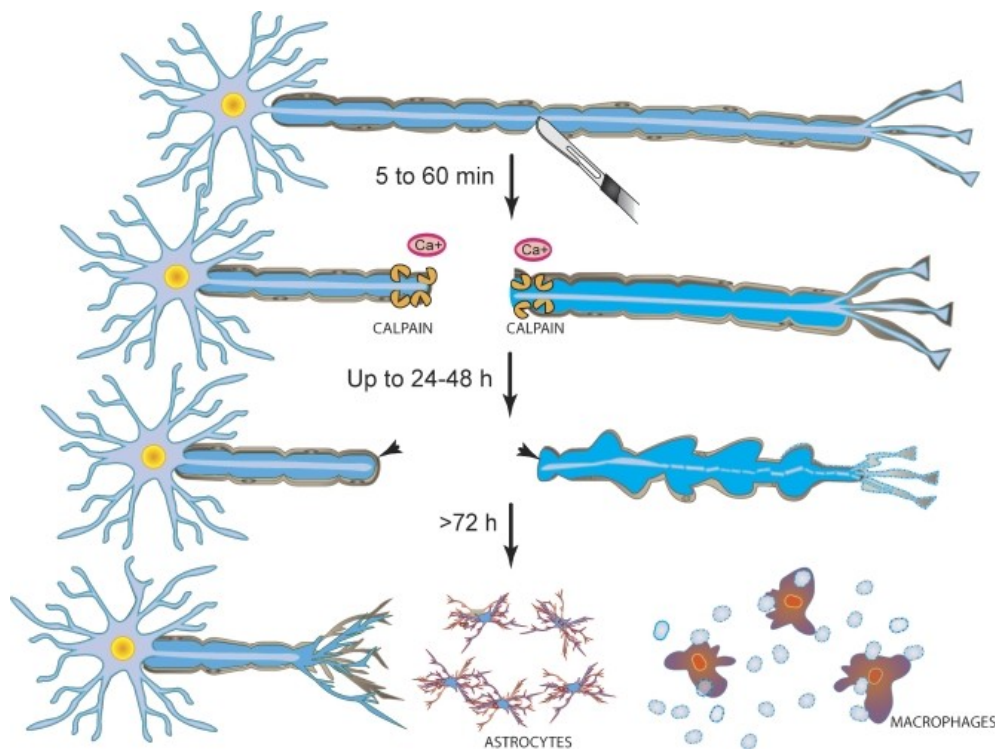


Figura 7. L'immagine e la descrizione, in cui viene illustrato il decorso della degenerazione walleriana, sono tratte da uno studio del 2012 di Wang et al. [15].

Già durante i primi 5-60 minuti dopo la lesione del nervo, i segmenti assionali prossimali (a sinistra) e distali (a destra), rispetto al sito della lesione, mostrano una degenerazione assonale acuta a breve distanza (AAD), un evento principalmente mediato dall'afflusso extracellulare di Calcio e l'attivazione della calpaina, una proteasi intracellulare Calcio-dipendente. Questo evento è seguito da una retrazione assonale più lenta e dalla formazione di bulbi assionali nei siti di lesione.

Nelle successive 24-48 ore dopo la lesione vi è un periodo di relativa latenza in cui l'assone distale rimane morfologicamente stabile ed elettricamente eccitabile. Dopo più di 72 ore dalla lesione, si verificano una rapida frammentazione e la rottura del citoscheletro lungo l'intera lunghezza dell'assone distale, seguiti da un aumento dell'afflusso gliale (costituito principalmente da astrociti, macrofagi e, nel SNP, cellule di Schwann) per eliminare i residui assionali (cerchi blu) e possibilmente promuovere tentativi rigenerativi da parte dell'assone prossimale.

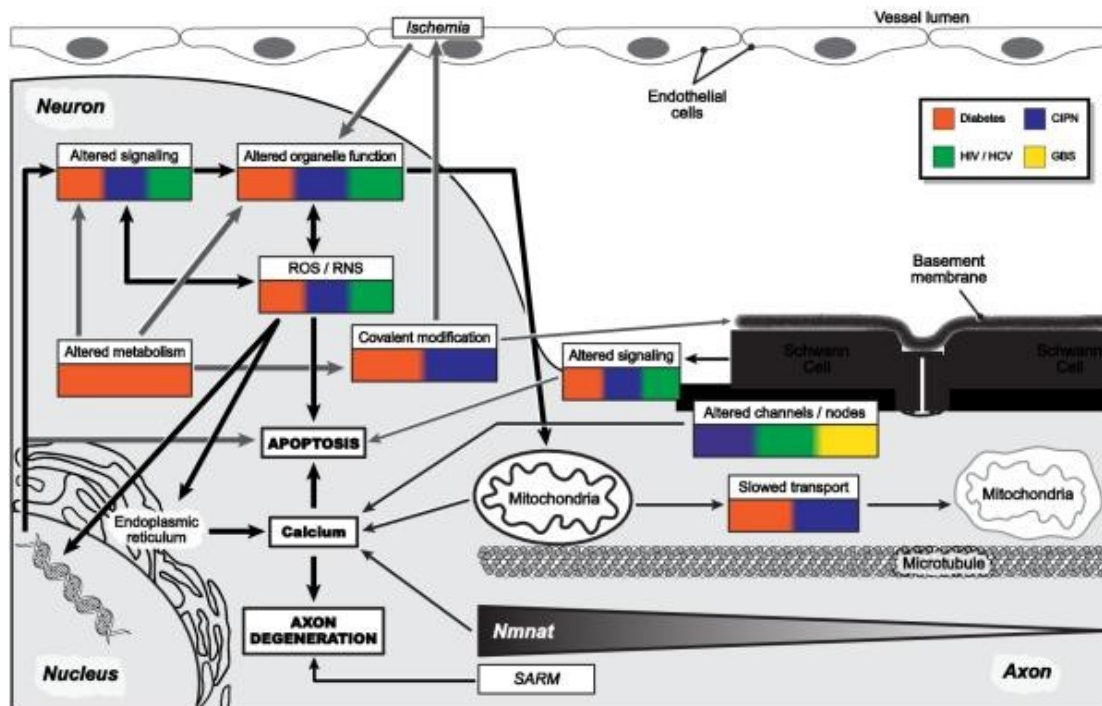


Figura 8. L'immagine e la descrizione, in cui vengono illustrati, in maniera schematica, i meccanismi di degenerazione dei nervi periferici, sono tratte da uno studio del 2015 di Cashman e Höke [16]. La neuropatia periferica in un'ampia gamma di malattie, tra cui diabete, neurotossicità periferica indotta dalla chemioterapia (CIPN), infezioni virali e sindrome di Guillan-Barré (GBS), si sviluppa come risultato dell'interazione di varie combinazioni di soli sei processi: metabolismo alterato, modificazione covalente, funzione degli organelli compromessa con ROS/RNS, alterazione del segnale, trasporto assonale rallentato e dinamica dei canali ionici alterata. La figura delinea quale processo è attivo e in quale malattia in base al colore, come mostrato nella legenda. Tutti questi processi interagiscono per convergere infine sui percorsi di morte neuronale e/o degenerazione assonale. La diversa colorazione (nera, grigio scuro e grigio chiaro) delle frecce è solo per chiarezza.

2. MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT)

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è così definita in merito ai tre medici che nel 1886 la descrissero per la prima volta: Jean Martin Charcot, Pierre Marie e Howard Henry Tooth [18]. Si tratta di una polineuropatia senso-motoria [19, 20] che colpisce il sistema nervoso periferico (SNP); in particolare, la CMT comprende un gruppo geneticamente eterogeneo di neuropatie ereditarie, note anche come neuropatie motorie e sensoriali ereditarie (HMSM). Ad oggi, sono stati scoperti più di 80 geni coinvolti nell'insorgenza di questa malattia [23] e con un'incidenza di 1 su 2500 abitanti si tratta della malattia neurologica ereditaria più comune [24].

Nel presente capitolo cercheremo di delineare meglio alcuni aspetti di questa malattia così complessa. Quali sono le cause scatenanti? Come la si può classificare? Com'è diffusa a livello globale? Quali sono i meccanismi fisiopatologici? Come si manifesta? Come la si diagnostica? Qual è il suo decorso? E infine, quali trattamenti vi sono per questa malattia? Questi i principali quesiti cui cercheremo di rispondere.

2.1 Eziologia

Cominciamo innanzitutto dall'eziologia, ossia una branca della scienza che studia le cause di un determinato fenomeno. Nel nostro caso, quel fenomeno è la CMT: una polineuropatia senso-motoria ereditaria, che colpisce il SNP, ad eziologia genetica. Considerando la definizione appena fornita, diverse sono le cause (si ricordi che ad oggi sono stati riconosciuti più di 80 geni implicati nell'insorgenza di questa malattia) riconducibili allo sviluppo di questa malattia. Tuttavia il motivo cui ricondursi è essenzialmente uno: anomalie nei geni che regolano l'assemblaggio della mielina e il trasporto assonale. Come infatti abbiamo potuto apprezzare nel precedente capitolo, la fisiologia dei nervi periferici è strettamente legata all'interazione tra assoni e cellule di Schwann: i primi determinano proliferazione, differenziazione e sopravvivenza delle seconde, che, a loro volta, svolgono un ruolo importante nella rigenerazione e nel mantenimento dei primi.

Pertanto tali alterazioni genetiche, sottostanti la CMT, determinano ad un livello più superficiale fenomeni come demielinizzazione e degenerazione assonale, mentre ad un livello più profondo alterazioni di uno tra i seguenti elementi o meccanismi molecolari e cellulari [18]:

- Assemblaggio della mielina: geni coinvolti nella compattazione della mielina (MPZ), nella formazione delle giunzioni gap (GJB1), nell'interazione delle cellule di Schwann con la matrice extracellulare nonché nella regolazione della diffusione cellulare, della migrazione cellulare e dell'apoptosi (PMP22).
- Struttura citoscheletrica: geni coinvolti nella polimerizzazione dell'actina (INF2), interazioni membrana-proteina per stabilizzare la guaina mielinica (PRX), filamenti intermedi (NEFL), segnalazione cellulare (FGD4), trasporto assonale (DYNC1H1).
- Ordinamento endosomiale e segnalazione cellulare: geni che regolano il trasporto vescicolare, il traffico di membrana, il trasporto di organelli intracellulari e la segnalazione cellulare (LITAF, MTMR2, SBF1, SBF2, SH3TC2, NDRG1, FIG4, RAB7A, TFG, DNM2, SIMPLE).
- Proteasoma e aggregazione proteica: geni che regolano i microtubuli (HSPB1, HSPB8), adesione cellulare (LRSAM1), ubiquitina ligasi (TRIM2).
- Mitocondri: geni che regolano la dinamica mitocondriale, la struttura e la funzione della catena respiratoria (MFN2, GDAP1, MT-ATP6, PDK3).
- Altri: geni che regolano l'apparato di fusione-fissione cellulare (DNM2), omeostasi del calcio (TRPV4), metabolismo del glucosio (HK1) e trascrizione (EGR2, HINT1, PRPS1, AARS, GARS, MARS, KARS, YARS).

Di seguito riportiamo un'immagine riassuntiva (fig. 9), tratta da uno studio di Patzkò et al. [21], per rendere quantomeno l'idea della complessità relativa ad alcuni di quegli elementi/meccanismi cellulari e molecolari appena citati.

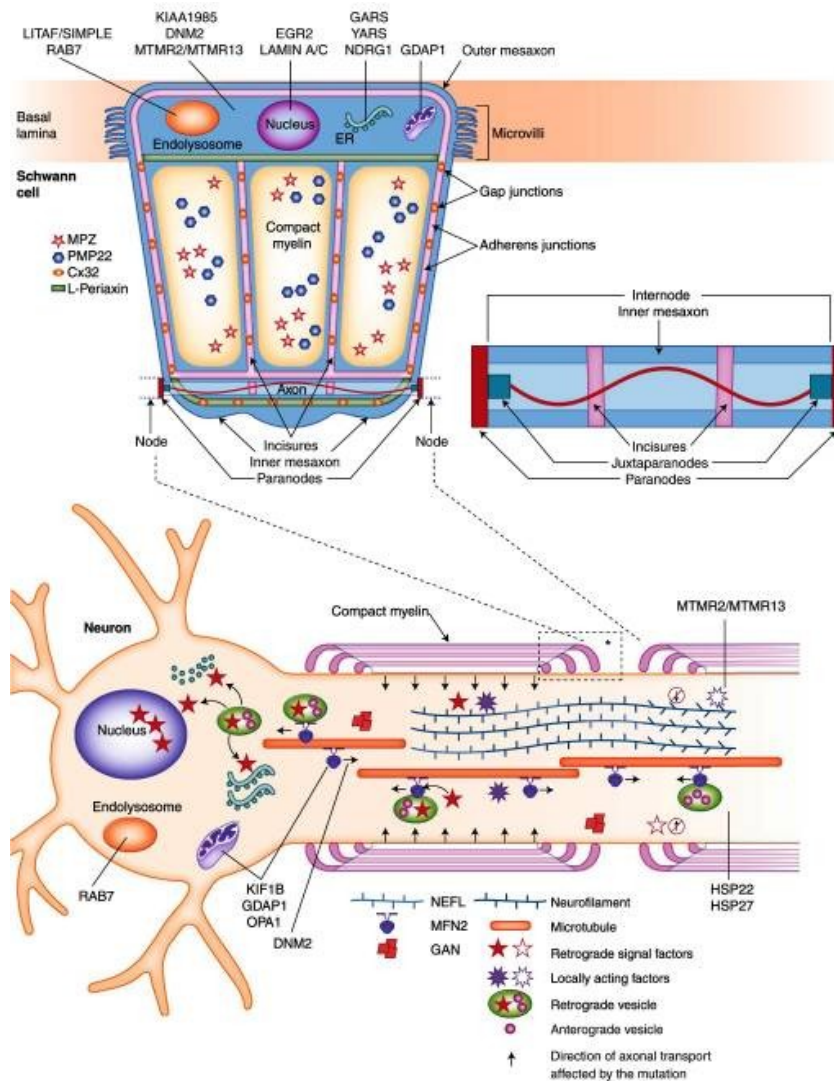


Figura 9. In questa immagine ^[21] è possibile apprezzare le principali proteine (le cui mutazioni sono alla base della CMT) ed i percorsi molecolari comuni all'interno delle cellule di Schwann e degli assoni che causano queste neuropatie genetiche.

Comunque, indipendentemente dal difetto metabolico o strutturale, che colpisce la mielina o l'assone, ciò che comunemente emerge in questa neuropatia è un processo degenerativo assonale che, il più delle volte, coinvolge principalmente le fibre più lunghe e di calibro maggiore [25]. In altre parole, il fenotipo clinico della CMT è conseguente ad una progressiva perdita e degenerazione assonale.

Per concludere, in questo paragrafo abbiamo visto che le cause sottostanti la CMT sono da ricondursi alle anomalie genetiche che regolano l'assemblaggio della mielina e il trasporto assonale. Nel prossimo paragrafo, invece, cercheremo di attribuire maggior significato a quanto finora esposto: dall'eziologia si passerà alla classificazione per aver una miglior comprensione delle sfumature che caratterizzano questa malattia.

2.2 Classificazione

In epoca pre-molecolare, la CMT è stata clinicamente ed elettrofisiologicamente classificata utilizzando almeno tre criteri diversi: in base a gravità e età di esordio, in demielinizzanti o assonali ed infine a seconda delle fibre colpite (motorie, sensoriali, o quasi esclusivamente uno dei due tipi).

Se prendiamo come riferimento l'età di esordio [18], la CMT può essere classificata:

- ad esordio infantile precoce (età inferiore ai 2 anni)
- infantile (da 2 a 10 anni)
- giovanile (da 10 a 20 anni)
- adulta (da 20 a 50 anni)
- tardiva (età superiore ai 50 anni)

Facendo riferimento alle caratteristiche cliniche, inizialmente, furono individuati sette fenotipi e le CMT vennero classificate come [18]:

- HMSN I: sottotipo demielinizzante
- HMSN II: sottotipo assonale
- HMSN III: malattia di Dejerine Sottas
- HMSN IV: malattia di Refsum
- HMSN V: con segni piramidali
- HMSN VI: con atrofia ottica
- HMSN VII: con retinite pigmentosa

Se invece ci riconduciamo ai modelli elettrofisiologici, ossia relativi alla velocità di conduzione nervosa (NCV), ecco che vi sono principalmente forme [21]:

- **Demielinizzanti (CMT1):** a questa categoria fanno parte quelle CMT caratterizzate da degenerazione della guaina mielinica con conseguente riduzione della velocità di conduzione (infatti tale forma viene diagnosticata contestualmente ad una NCV inferiore a 38 m/s).
- **Assonali (CMT2):** a questa categoria fanno parte quelle CMT caratterizzate da degenerazione assonale del nervo periferico. In questo caso, la velocità di conduzione nervosa risulta essere normale (maggiore di 38 m/s), ma l'intensità di trasmissione è ridotta.
- **Intermedie dominanti (DI-CMT):** in questi casi la velocità di conduzione nervosa è compresa tra 25 e 45 m/s. Pertanto risulta difficile una classificazione netta tra CMT1 o CMT2, in quanto i pazienti affetti da questa forma tendono ad avere caratteristiche sia demielinizzanti che assonali.

[20] Infine, se pensiamo alle modalità di ereditarietà, la CMT può essere trasmessa per via autosomica dominante (AD), autosomica recessiva (AR) o legata all'X (XL). In rari casi possono addirittura presentarsi mutazioni de novo¹ [20].

In aggiunta a ciò, si è visto che la CMT1 solitamente è ereditata in maniera autosomica dominante e che quelle ereditate per via recessiva sono denominate CMT4, mentre le CMT2 ereditate in modo recessivo sono indicate come AR-CMT2 [18]. Finora ci siamo limitati a discutere le varie forme di classificazione della CMT. Ma a quale possiamo fare riferimento? Nel corso degli anni questa domanda è stata oggetto di discussione tra gli studiosi tanto che, per molto tempo, non vi è stato un pensiero condiviso circa questo argomento.

¹ Mutazione genetica presente per la prima volta in un membro della famiglia. In altre parole, significa che non è stata ereditata, ma è frutto di un evento “nuovo”, verificatosi per la prima volta in quel soggetto.

A tal riguardo, in un primo momento, la classificazione tradizionale della CMT faceva riferimento alla velocità di conduzione nervosa e alla modalità di trasmissione; solo successivamente, grazie agli studi sulla genetica molecolare, è stato possibile ricondurre i fenotipi patologici a determinati geni, complicando, ma allo stesso tempo arricchendo, la classificazione. Così, man mano che venivano scoperti più geni, sono state assegnate delle lettere in associazione al gene coinvolto; alla luce di questa prima “vera e propria” classificazione avremo [19, 21, 22, 25, 29]:

- CMT1: neuropatia demielinizzante autosomica dominante

- CMT tipo 1A (CMT1A)→ è la forma più comune di CMT (rappresenta circa il 50-60% dei casi di CMT) ed è causata da una duplicazione di 1,4 megabasi (Mb) sul cromosoma 17p11.2 del gene PMP22 (proteina mielinica periferica 22, PMP22 dup); d’altro canto, una delezione dello stesso segmento cromosomico (PMP22 del) provoca una forma distinta di neuropatia periferica ereditaria, nota come neuropatia ereditaria con predisposizione alla paralisi da pressione (HNPP) [31].
- CMT1B→ rappresenta il 10% della CMT1 ed è causata da mutazioni nella proteina zero della mielina (MPZ). Può essere divisa in due fenotipi distinti: una forma grave ad esordio precoce ed una lieve neuropatia assonale ad esordio tardivo.

Nella CMT1, le mutazioni di PMP22 e MPZ sono le più comuni, mentre le cause rare di CMT1 (1%) sono da ricondursi a mutazioni di EGR2, LITAF/SIMPLE e NEFL.

- CMT1 legata all’X (CMT1X)→ rappresenta la seconda forma più comune, dopo la CMT1A, di CMT (con una frequenza del 7-10% tra tutte le forme) ed è il risultato di mutazioni nel gene della proteina β -1 della giunzione gap (GJB1) che codifica per la connessina 32 (Cx32), sita sul cromosoma X. Indicativamente i maschi, rispetto alle donne, presentano una sintomatologia più severa.

- CMT2: neuropatia assonale autosomica dominante.

Rappresenta il 25-30% dei casi di CMT. La maggior parte dei pazienti con CMT2 presenta il “fenotipo classico” e vi sono diverse forme di questo tipo. Per questo motivo, lo spettro della sintomatologia risulta più variabile in termini di età, manifestazione nonché grado di disabilità. La mutazione del gene MFN2 (mitofusina 2) è la causa della CMT2A, ossia la forma più comune di CMT2 (rappresenta circa il 20% dei casi di CMT2), mentre tutti gli altri tipi di CMT 2 sono rari.

- CMT4 (A-J) o CMT autosomica recessiva demielinizzante (AR-CMT)→ presenta generalmente un decorso più grave rispetto ai casi di CMT con fenotipi classici, nonostante lo spettro di gravità sia molto variabile.

Essendovi diversi fenotipi, sono implicate mutazioni di diversi geni tra i quali: GDAP1, MTMR2, SBF2/MTMR13, SH3TC2, NDRG1, EGR2, PRX e FGD4.

- CMT2B (1-5) o CMT autosomica recessiva assonale (AR-CMT2)→ si tratta di forme rare di CMT e solitamente presentano un decorso più grave rispetto ai casi di CMT con fenotipi classici. Le mutazioni nei geni LMNA, MED25, GDAP1, MNF2 e NEFL sono le principali cause di questi tipi.

- CMT intermedio dominante (DI-CMT)→ queste forme comprendono mutazioni genetiche distinte in dynamin2 (DI-CMTB) e YARS (DI-CMTC). Pazienti con CMT1X, CMT2E, CMT1B a esordio tardivo e CMT4A spesso rientrano in questa categoria. Potendo sintetizzare e riordinare quanto finora esposto, esistono forme:

- demielinizzanti autosomiche dominanti (CMT1, CMT3) e recessive (CMT4)
- assonali autosomiche dominanti (CMT2) e recessive (CMT2B)
- intermedie (CMT1X e CMT intermedio dominante)

A tal riguardo, riportiamo una tabella riassuntiva (tabella 2), tratta da uno studio di Szigeti e Lupski [19], nella quale vengono riportati i vari tipi di CMT, geni e loci coinvolti.

Tabella 2. Classificazione genetica della CMT.

<i>CMT</i>	<i>Locus</i>	<i>Gene</i>	<i>Product</i>
CMT1A	17p11.2	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22
CMT1B	1q22	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero
CMT1C	16p13.1-p12.3	<i>SIMPLE/LITAF</i>	SIMPLE
CMT1D	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>	Early growth response protein 2
CMT1E	17p11.2	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22
CMT1F	8p21	<i>NEFL</i>	Neurofilament triplet L protein
CMT2A	1p36	<i>MFN2</i>	Mitofusin 2
CMT2B	3q21	<i>RAB7</i>	Ras-related protein Rab-7
CMT2B1	1q21.2	<i>LMNA</i>	Lamin A/C
CMT2B2	19q13.3	<i>Unknown</i>	Unknown
CMT2C	12q23-q24	<i>Unknown</i>	Unknown
CMT2D	7p15	<i>GARS</i>	Glycyl-tRNA synthetase
CMT2E/F1	8p21	<i>NEFL</i>	Neurofilament triplet L protein
CMT2F	7q11-q21	<i>HSPB1</i>	Heat-shock protein B1
CMT2G	12q12-q13	<i>Unknown</i>	Unknown
CMT2H	8q21.3	<i>Unknown</i>	Unknown
CMT2I	1q22	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero
CMT2J	1q22	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero
CMT2K	8q13-q21.1	<i>GDAP1</i>	Ganglioside-induced differentiation protein 1
CMT2L	12q24	<i>HSPB8</i>	Heat shock protein B8
CMT4A	8q13-q21.1	<i>GDAP1</i>	Ganglioside-induced differentiation protein 1
CMT4B1	11q22	<i>MTMR2</i>	Myotubularin-related protein 2
CMT4B2	11p15	<i>SBF2/MTMR13</i>	SET binding factor 2
CMT4C	5q32	<i>SH3TC2</i>	SH3TC2
CMT4D	8q24.3	<i>NDRG1</i>	NDRG1 protein
CMT4E	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>	Early growth response protein 2
CMT4F	19q13.1-q13.2	<i>PRX</i>	Periaxin
CMT4G	10q23.3	<i>Unknown</i>	Unknown
CMT4H	12p11.21-q13.11	<i>FGD4</i>	FRABIN
CMT4J	6q21	<i>FIG4</i>	FIG4
DI-CMTA	10q24.1-q25.1	<i>Unknown</i>	Unknown
DI-CMTB	19p12-13.2	<i>DNM2</i>	Dynamin 2
DI-CMTC	1p35	<i>YARS</i>	Tyrosyl-tRNA synthetase
DI-CMTD	1q22	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero
CMTX	Xq13.1	<i>GJB1</i>	Gap junction β -1 protein, connexin 32

Infine, per completezza, discutiamo brevemente uno studio di DiVincenzo et al. [29]². In particolare, in questo studio, vengono riportati frequenza, tasso di positività e tipo di mutazioni in 14 geni (PMP22, GJB1, MPZ, MFN2, SH3TC2, GDAP1, NEFL, LITAF, GARS, HSPB1, FIG4, EGR2, PRX e RAB7A) associati a CMT in una coorte di 17.880 individui riferiti ad un laboratorio di test genetici.

Ciò che emerge è apprezzabile nel relativo grafico a torta (fig. 10), ossia che le mutazioni in quattro geni (PMP22 dup/del, GJB1, MPZ e MFN2) rappresentano il 94,9% dei pazienti geneticamente positivi nella coorte in questione.

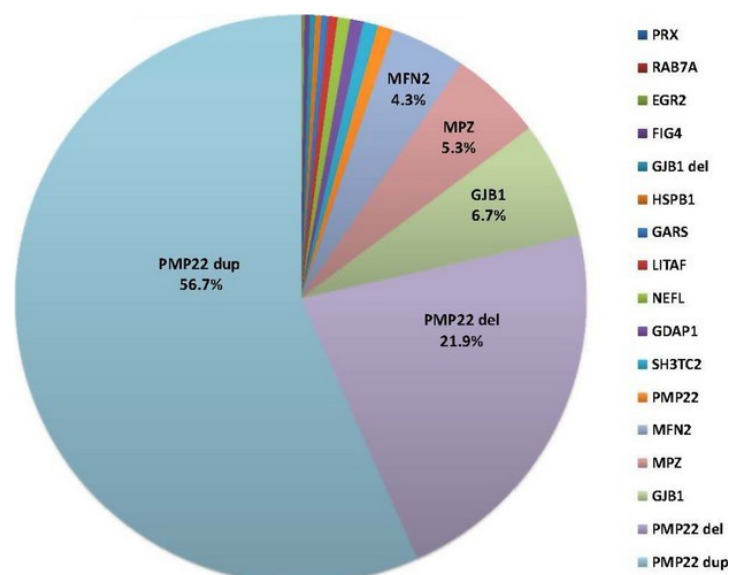


Figura 10. Grafico a torta con relative percentuali dei geni maggiormente implicati nelle mutazioni sottostanti la CMT.

Tuttavia, nel “risolvere” la questione relativa ad una classificazione universalmente condivisa, potremmo affermare che la svolta coincide con la centrale presa in considerazione dei geni implicati nella malattia stessa. Infatti nel 2018 Magy et al. [26] propongono un nuovo sistema di classificazione per la CMT, basato, per l'appunto, sui geni, aggiornando nonché attribuendo un significato più completo al precedente sistema.

² Risultati simili sono stati riportati in Murphy et al. [22] e Fridman et al. [30].

Fondamentalmente, il modello proposto da Magy et al. mette in relazione il gene a quanto finora era sempre stato considerato a compartimenti stagni, ossia: modalità di ereditarietà e tipo di neuropatia. Di conseguenza, si ottiene un elenco completo di geni associati alla CMT con la classificazione alfanumerica, come, ad esempio, CMT1 (A, B, C...), CMT2 (A, B, C...), CMT3, CMTX (1, 2, 3...) e CMT4. In conclusione permette di fornire una panoramica, circa un determinato tipo di CMT, più immediata, solida e razionale (tabella 3).

GENE	Ereditarietà	Tipo di neuropatia			Caratteristiche aggiuntive al tipico fenotipo clinico	Denominazione
		Ax	De	In		
GDAP1	AR	x			Paresi delle corde vocali	CMT2K
	AR	x	x	x		CMT4A CMT2H CMT2K CMT
	AD, AR	x				
GJB1	XL	x	x	x		CMT1X
HINT1	AR	x			Neuromiotonia	
MFN2	AD, AR	x			Atrofia ottica	CMT2A CMT2B
MPZ	AD	x	x	x		CMT1B CMT2I/J DI-CMTD
PMP22	AD		x			CMT1A CMT1E
SH3TC2	AR	x				CMT4C
SORD	AR	x			Atrofia e debolezza muscolare distale	

Tabella 3. La tabella è organizzata in base al sistema di classificazione proposto da Magy et al. (2018). In particolare, riporta informazioni sui geni principalmente coinvolti nella CMT, tra cui, ereditarietà, tipo di neuropatie e caratteristiche aggiuntive al tipico fenotipo clinico.
AD: autosomica dominante, AR: autosomica recessiva, XL: legata all'X.

2.3 Epidemiologia

Con una prevalenza complessiva di 1: 2500 persone [24], la CMT risulta essere la neuropatia ereditaria più comune. Tuttavia, ad oggi, i dati epidemiologici riguardanti questa malattia sono molto limitati, poiché la maggior parte degli studi in letteratura si concentra in Europa. Nonostante ciò, particolarmente interessante risulta una revisione sistematica del 2016 di Barreto et al. [27], da cui è emerso che l'incidenza delle varie forme di CMT varia di paese in paese (tabella 4).

Tabella 4. Epidemiologia della CMT in una popolazione generale [27].

Country	Affected individuals, n	Families, n	CMT prevalence/ 100,000 population	CMT1, % (prevalence/ 100,000) (n)	CMT2, % (prevalence/ 100,000) (n)	Others, % (n)
Norway	245	116	82.3	37.6 (-) (92)	35.9 (-) (88)	2.9 (intermediate CMT: 7) 23.6 (unknown neurophysiological phenotype: 58)
Sweden	104	52	20.1	81 (16.2) (84)	15 (-) (16)	4 (4)
UK	133	49	18.1	56 (10.9) (69)	12 (2.7) (15)	31 (CMT3: 1; CMT5: 7; spinal CMT: 9; not classified: 22)
Italy	58	13	17.5	64 (-) (37)	25 (-) (15)	1 (6)
Turkey		33	16	52 (-) (18 families)	33 (-) (11 families)	15 (intermediate CMT: 4 families)
Egypt	5	-	12	-	-	-
Iceland	37	18	12	84 (10) (31)	16 (2) (6)	-
England	352	275	11.8	56.7 (-) (126)	17.6 (-) (39)	25.8 (57)
Japan	19	11	10.8	-	-	-
Serbia	161	-	9.7	73 (7.1) (119)	23 (2.3) (37)	4 (5)
Germany	776 (589*)	-	-	60 (-) (355)	26 (-) (151)	14 (HNPP: 83)
Italy	100	30	-	- (9.37) (100)	-	-
Total	1,990	597				

* Five hundred eighty nine patients with nerve conduction studies.

Tralasciando i dettagli, si può evincere che la CMT1 risulta la forma più comune di CMT. Inoltre la revisione in questione mette in evidenza la difficoltà nello stimare la prevalenza delle varie forme di CMT, invitando la comunità scientifica a fare ulteriori ricerche a riguardo.

2.4 Fisiopatologia

Finora abbiamo visto gli aspetti più generali della CMT (eziologia, classificazione ed epidemiologia). In questo paragrafo, discutiamo quei meccanismi fisiopatologici: demielinizzazione e degenerazione assonale. Sebbene siano argomenti già trattati nel precedente capitolo (si veda 1.2.2), qui cercheremo di analizzarli in maniera più specifica per la CMT. Al momento sappiamo che le anomalie nei geni (più di 80 riconosciuti) che regolano, in maniera più o meno diretta, l'assemblaggio della mielina ed il trasporto assonale possono portare a fenomeni demielinizzanti (CMT1), degenerativi assonali (CMT2) o di natura intermedia (DI-CMT), in cui si riscontrano entrambe le caratteristiche. Tuttavia la degenerazione assonale è stata riscontrata in tutti i tipi di CMT, verificandosi come processo primario nelle forme di tipo 2 (CMT2) e secondario nelle forme di tipo 1 (CMT1) [28]. Di conseguenza, l'inibizione di tale processo può essere potenzialmente vantaggioso ai fini terapeutici. A tal riguardo in un interessante studio Moss e Höke [16] è stato illustrato un modello descrittivo la via di degenerazione assonale nella CMT (fig. 11). Detto ciò, nei paragrafi seguenti tratteremo la "sezione clinica" della CMT. Infatti, comprendere eziologia e fisiopatologia ci permette di trovare un riscontro pratico nella malattia stessa (in quanto meccanismi microscopici, invisibili ed intangibili determinano via via conseguenze sempre più macroscopiche, visibili e tangibili) ed, allo stesso tempo, di sperimentare terapie possibilmente efficaci.

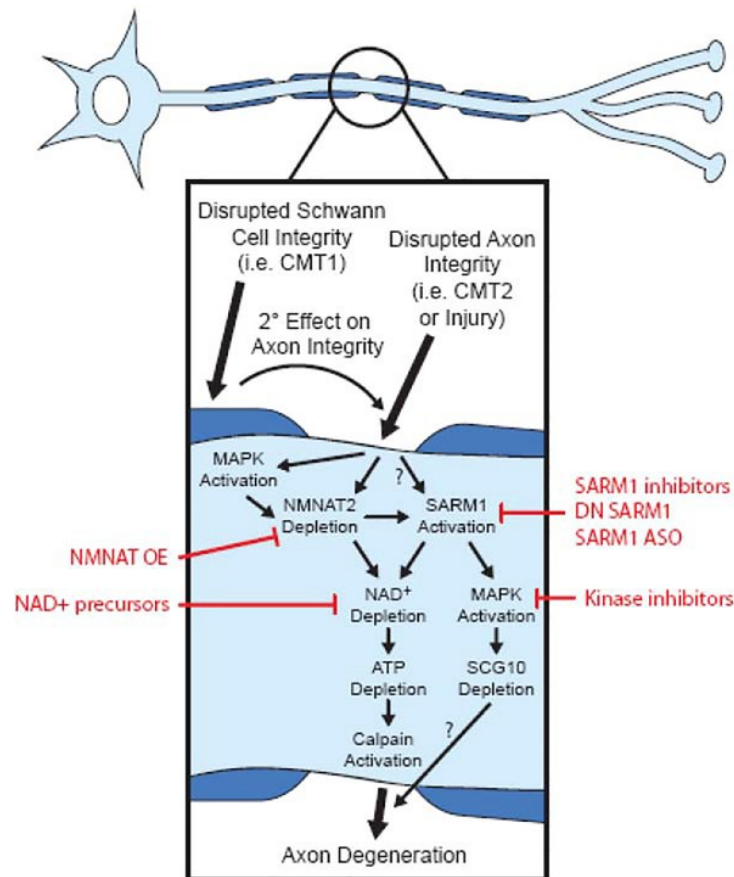


Figura 11. L'immagine e la descrizione, in cui viene illustrato il modello funzionante di degenerazione degli assoni nella CMT, sono tratte da uno studio del 2020 di Moss e Höke [16].

La degenerazione degli assoni nella CMT si verifica come processo primario intrinseco agli assoni (CMT2) o secondario a difetti estrinseci agli assoni (CMT1). Sebbene non sia chiaro se questi processi portino all'attivazione della via molecolare che media la degenerazione walleriana nella CMT, vi sono ampie prove che NMNAT e SARM1 svolgano un ruolo chiave nelle neuropatie acquisite in cui il processo primario è la lenta degenerazione assonale distale. Un evento precoce in questo percorso è la deplezione di NMNAT2, che può essere effettuata mediante l'attivazione della segnalazione MAPK. L'esaurimento di NMNAT2 porta all'attivazione di SARM1, che può verificarsi anche indipendentemente dall'esaurimento di NMNAT2. L'attivazione di SARM1 porta ad una riduzione dei livelli di NAD^+ , a causa dell'attività NAD^+ -asi di SARM1, e può anche portare a un'ulteriore segnalazione MAPK. L'esaurimento del NAD^+ porta alla perdita di ATP, ad un guasto energetico e all'attivazione della calpaina (la proteolisi mediata dalla calpaina facilita quindi la rottura strutturale dell'assone). La segnalazione di MAPK attivata esaurisce anche SCG10, una proteina legante i microtubuli la cui perdita può contribuire alla degenerazione degli assoni. L'intervento in diversi punti lungo questo percorso può offrire potenziali opzioni terapeutiche (evidenziate in rosso).

2.5 Segni e sintomi

A tal riguardo va innanzitutto detto che, generalmente, i tipici sintomi clinici si manifestano, il più delle volte, entro i primi vent'anni di vita [22, 32]; tuttavia, questi sono estremamente variabili tra individui, in termini di esordio, intensità e manifestazione stessa [18, 34]. Di conseguenza, le persone affette da CMT presentano diversi gradi di disabilità, andando da quelli minimamente sintomatici a quelli decisamente gravi. Comunque, anziché limitarci a fornire un semplice elenco, cercheremo di risalire ai sintomi partendo dalla definizione fornita ad inizio capitolo. Essendo la CMT una polineuropatia senso-motoria, i sintomi prevalentemente riscontrabili sono una combinazione tra deficit motori e sensoriali, ossia atrofia muscolare, debolezza distale, limitazioni funzionali (in termini di movimento), deformità scheletriche, compromissione sensoriale e riduzione/assenza dei riflessi tendinei profondi [19, 34]. Inoltre la CMT colpisce il sistema nervoso periferico, per cui gli effetti saranno principalmente evidenti nelle porzioni distali di braccia e gambe (per intendersi, rispettivamente dal gomito in giù e dal ginocchio in giù) con maggior coinvolgimento, in termini di severità, delle seconde rispetto alle prime [32, 36]. Infine, in aggiunta al classico fenotipo clinico, si è visto che i pazienti affetti da questa malattia spesso manifestano caratteristiche aggiuntive³ a livello di udito, vista, corde vocali e colonna vertebrale (scoliosi) [18]. Pertanto l'ampio spettro sintomatologico può influire significativamente sulla qualità della vita delle persone affette da questa malattia, pur senza comprometterne la durata [34].

³ In uno studio su 49 pazienti con CMT geneticamente determinata, Werheid et al. [33] hanno riferito che l'88% dei pazienti aveva almeno una caratteristica aggiuntiva, il 65% presentava due o più manifestazioni, il 23% ne aveva solo una e il 12% non ne esprimeva alcuna.

Entrando maggiormente nel merito, in un interessante studio di Johnson et al. [32], sono stati riportati i 20 sintomi più frequenti nella CMT (tabella 5).

Tabella 5. I 20 sintomi più frequenti e relative percentuali.

I 20 sintomi più frequenti	Percentuale di pazienti
Debolezza a piedi e caviglie	99.7%
Problemi di equilibrio	98.5%
Limitazioni nei movimenti	97.3%
Difficoltà su terreni accidentati	96.9%
Debolezza a mani e dita	96.9%
Perdita della muscolatura del piede	96.2%
Impossibilità nello svolgere alcune attività	96.1%
Fatica	93%
Problemi di sensibilità/intorpidimento	91.8%
Debolezza ad anca, coscia o ginocchio	87.7 %
Dolore	86.6%
Alterata percezione corporea	82%
Disturbi del sonno e sonnolenza diurna	81.7%
Problemi emotivi	78.6%
Problemi legati alla socialità	75%
Problemi con braccia e spalle	72.8%
Problemi di vista, udito o olfatto	58.4%
Problemi gastrointestinali	58.1%
Difficoltà a concentrarsi	46.4%
Problemi a ingoiare/strozzamento	39.6%

Dalla tabella in questione si evince che i problemi prevalenti e di maggior impatto sono da ricondursi a debolezza muscolare, equilibrio, limitazioni motorie e sensoriali. Tuttavia, oltre agli aspetti prettamente clinici, non sono da sottovalutare quei sintomi meno tangibili e più riconducibili alla sfera psicologica nonché personale del paziente, quali: affaticamento, dolore, depressione, sonnolenza diurna e ridotta qualità del sonno.

Cercando di discuterli nella maniera più generale e, allo stesso tempo, di inserirli in un contesto di interdipendenza, possiamo in un certo senso affermare che questi sintomi inducono un circolo vizioso; vizioso in quanto, come detto precedentemente, impattano in maniera negativa sulla qualità della vita.

Per quanto concerne i disturbi del sonno (ridotta qualità e sonnolenza diurna), in uno studio di Boenter et al. [35], è emerso che possono essere associati a parestesie, crampi muscolari e sindrome delle gambe senza riposo (RLS): questi risultati sono in parte condivisi da uno studio di Bellofatto et al. [38], in cui viene anche evidenziata una correlazione con ansia, depressione ed affaticamento. Quest'ultimo fattore, principalmente considerato in un altro studio di Bellofatto et al. [39], risulta a sua volta correlato alla gravità della malattia nonché a dolore (lombare, a piedi, mani e gambe propriamente dette [36]), ansia, depressione e obesità.

Potendo riassumere quanto finora discusso, le persone affette da CMT:

- sono più inclini a sviluppare sintomi depressivi [34, 37].
- il più delle volte, presentano una significativa riduzione della qualità del sonno ed affaticamento [35, 38].
- avvertono frequentemente dolore in specifiche zone [36].

In questo paragrafo abbiamo visto come i sintomi possano incidere, in maniera più o meno determinante, sulla qualità della vita delle persone affette da CMT.

Inoltre la combinazione tra deficit motori e sensoriali rende ancora più difficile la gestione nonché il trattamento. Nonostante ciò, come vedremo più avanti, una cosa sembra certa: in questa patologia, il trattamento multidisciplinare prevale su quello monodisciplinare. Successivamente, per avere una visione più chiara e completa circa la relativa situazione clinica, verranno maggiormente discusse due zone particolarmente critiche della CMT: la mano e il piede.

2.5.1 La mano nella CMT

Poniamo ora l'attenzione sulla mano. [40] Nei pazienti affetti da CMT, a seconda dei muscoli maggiormente colpiti, si possono identificare due tipi di mano patologica: la mano a scimmia e la mano ad artiglio (fig. 12).

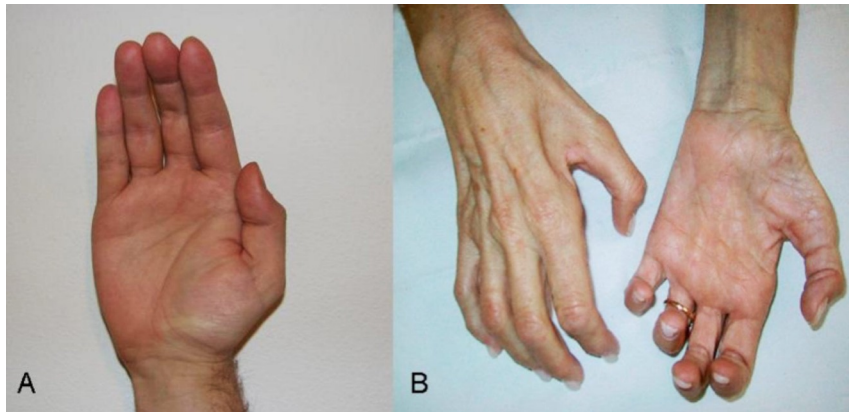


Figura 12. Mano a scimmia (A) e mano ad artiglio (B)

La mano a scimmia (fig. 12 A) è caratterizzata da un'atrofia dei muscoli delle eminenze tenar ed ipotenar e da una capacità di opposizione molto limitata (il motivo è da ricondursi al fatto che, in questo caso, il muscolo adduttore del pollice prevale sulla muscolatura più debole, facendo sì che il primo metacarpo si allinei sul piano degli altri metacarpi). La mano ad artiglio (fig. 12 B), invece, è caratterizzata da un'atrofia dei muscoli interossei dorsali e palmari nonché da un atteggiamento di iperestensione della prima falange e dalla flessione delle altre due (il motivo, in questo caso, è da ricondursi alla predominanza dei muscoli flessori). Viste queste particolari tipologie di mani, di conseguenza, da un punto di funzionale, i pazienti lamentano difficoltà nello svolgere alcune azioni di manualità fine (abbottonare e sbottonare, usare cerniere, raccogliere le monete, scrivere, ecc) nonché azioni che richiedono forza (girare la chiave in una serratura, svitare tappi, aprire barattoli) [18].

2.5.2 Il piede nella CMT e l'alterazione del cammino

Naturalmente, dopo aver visto la mano, non possiamo che soffermarci anche sul piede. Il tipico piede, nel paziente con CMT, può essere cavo, cavo-varo-supinato, equino, con dita a artiglio/martello, callosità e ulcere [41] (fig. 13).

Figura 13. Tipico piede nella CMT [41].
Nell'immagine in alto vi è una veduta laterale, mentre in basso vi è una veduta posteriore.



La deformità del piede, solitamente, rappresenta uno dei primi sintomi clinici della malattia ed è presente in circa il 70% dei casi [60]; in particolare, nei bambini (di età compresa tra zero e cinque anni) prevale il modello piatto-valgo, mentre negli adolescenti e negli adulti è più frequente il modello cavo-varo⁴ [43].

Ma quali sono le cause sottostanti queste deformità?

Prendendo in considerazione il modello più diffuso, ossia cavo-varo, le cause sono da ricondursi, sostanzialmente, a due tipici fenomeni degenerativi della CMT: l'atrofia muscolare e l'accorciamento tendineo. [43, 44] Nello specifico, da una parte, si riscontra atrofia dei muscoli peronei, tibiali anteriori e flessori delle dita, mentre dall'altra accorciamento del tendine di Achille e dei tendini flessori ed estensori. Questi fenomeni appena descritti sono rispettivamente alla base del piede cavo-varo, della caduta del piede (atteggiamento accentuato in inversione) e delle dita ad artiglio. Infine, in alcuni casi, un ulteriore aggravamento sotto questo aspetto può portare all'impossibilità di deambulare e quindi all'utilizzo della sedia a rotelle [44].

4 [42] Il piede cavo-varo è una deformità rara solitamente causata da un disturbo neurologico ed è caratterizzata dalla torsione dell'unità calcaneo-pedale (il piede escluso l'astragalo): l'avampiede è in pronazione, mentre il retropiede è supinazione (ciò determina varismo del tallone). Tale deformità è causata dalla debolezza e dalla paralisi dei muscoli intrinseci del piede (interossei e lombricali).

Da un punto di vista pratico, tale deformità porta a [45]:

- riduzione delle attività quotidiane in generale.
- riduzione ed alterazione della capacità di deambulazione.
- aumento dell'instabilità posturale, con conseguente riduzione dell'equilibrio.
- aumento del rischio di cadute, conseguente al trauma in inversione dell'articolazione tibio-tarsica.

Discutiamo brevemente questi punti richiamando maggiormente l'attenzione su un argomento che ha delle ripercussioni molto importanti a livello pratico: il cammino. Tuttavia, prima di procedere con la discussione, apriamo una piccola parentesi a riguardo per permettere una maggior comprensione di ciò che tratteremo in seguito. [46] Sostanzialmente, il cammino si caratterizza per il susseguirsi di passi, il passo altro non è che un ciclo periodico di movimenti che coinvolge gli arti inferiori ed una singola sequenza può essere definita "ciclo del passo".

Nello specifico, ogni ciclo è suddiviso in due periodi (fig. 14):

- appoggio (stance) → coincide con l'intero periodo durante il quale il piede è a contatto con il terreno. L'appoggio inizia con il così detto "contatto iniziale".
- oscillazione (swing) → fa riferimento al tempo in cui il piede è sollevato da terra per l'avanzamento dell'arto ed inizia quando il piede si distacca dal suolo (toe off o spinta).



Figura 14. Suddivisioni del ciclo del passo.

La barra verde rappresenta la durata dell'appoggio, mentre la barra rossa la durata dell'oscillazione. D'altro canto, i segmenti dell'arto mostrano l'inizio dell'appoggio con il contatto iniziale, il termine dell'appoggio con il distacco delle dita e la fine dell'oscillazione con un nuovo contatto al suolo.

Questi due periodi sono chiamati “fasi del passo” e sono caratterizzati da una sequenzialità precisa e ben nota (fig. 15). Chiusa parentesi.

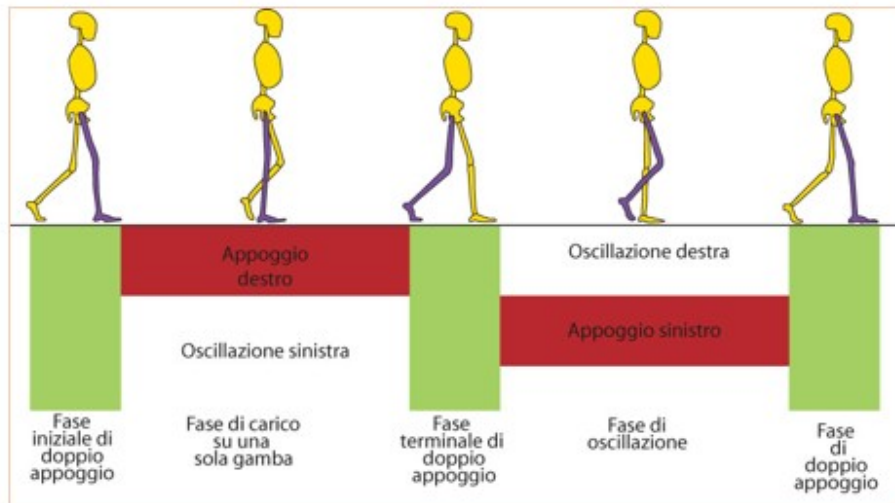


Figura 15. Relazione tra appoggio ed oscillazione con lo schema di contatto bilaterale. La barre verdi verticali rappresentano i periodi di doppio appoggio (piede destro e sinistro). La barra orizzontale rossa esprime l'appoggio singolo. L'appoggio totale include tre periodi: il doppio appoggio iniziale, l'appoggio singolo ed il successivo doppio appoggio (terminale). Invece l'oscillazione è raffigurata con la barra chiara interposta tra i doppi appoggi. È interessante notare che l'appoggio singolo destro coincide con lo stesso intervallo dell'oscillazione sinistra e viceversa.

Nel caso della CMT, risulta intuitivo pensare che un piede patologico determinerà un cammino patologico; patologico in quanto, come abbiamo potuto constatare, debolezza muscolare, ridotta mobilità articolare e accorciamento tendineo inevitabilmente porteranno ad un cammino alterato. A sua volta, l'alterazione del cammino, in termini biomeccanici, determinerà ripercussioni a livello neuromuscolare nonché, generalmente, ad un ulteriore peggioramento della situazione, da un punto di vista clinico. Sintetizzando quanto finora detto, la condizione patologica del piede nella CMT porta ad un'alterazione del cammino prima sul piano biomeccanico, conseguentemente sul piano neuromuscolare ed infine sul piano clinico. Detto ciò, cerchiamo di fare maggior chiarezza a riguardo. Per cercare di spiegare nella maniera più semplice le dinamiche sottostanti l'alterazione del cammino nelle persone affette da CMT, consideriamo, in un primo momento, le principali articolazioni coinvolte: caviglia, ginocchio ed anca.

A tal riguardo in uno studio di Park et al. [45], in cui è stato analizzato il modello di andatura nei pazienti affetti da CMT1, si è visto che:

- sia in fase di appoggio che di spinta, l'escursione articolare della caviglia è ridotta.
- in un primo momento il ginocchio, nella fase di appoggio, presenta un angolo di flessione maggiore; tuttavia, a fronte di una progressiva debolezza del quadricipite femorale, sempre nella fase di appoggio, il ginocchio assume un atteggiamento di iperestensione. Invece per quanto concerne la fase di oscillazione, l'angolo di flessione del ginocchio è maggiore.
- nella fase di oscillazione, l'angolo di flessione dell'anca è maggiore.

Potendo interpretare questi dati da un punto di cinematico, possiamo affermare che queste alterazioni sono fondamentalmente dovute alla tipica conformazione patologica del piede nella CMT (cavo-varo, cadente), alla debolezza muscolare (gastrocnemio, soleo) e all'accorciamento tendineo (tendine d'Achille). [44] In termini pratici, ciò porta ad una velocità di cammino più lenta, una lunghezza del passo ridotta nonché, aspetto più interessante, ad una serie di compensi (riscontrabili in misura più o meno evidente a seconda della gravità della condizione): distacco prematuro del calcagno, iperestensione del ginocchio e rotazione esterna dell'anca. Il primo compenso avviene durante l'appoggio intermedio, e non durante l'appoggio terminale, come nel cammino fisiologico (si veda sopra), ed è proporzionale al grado di retrazione del tendine d'Achille; ne consegue che il carico viene distribuito in maniera sproporzionata (principalmente sull'avampiede), la fase di spinta risulta inefficiente ed il passo è più corto. Il secondo compenso può essere attuato a fronte di una marcata debolezza dei flessori plantari (per sopperire alla ridotta potenza di spinta) e, come abbiamo visto poc'anzi, del quadricipite femorale. Infine, il terzo compenso, ossia la rotazione esterna dell'anca, è da ricondursi alla deformità del piede e ad una marcata limitazione in dorsi-flessione; in questo caso, tale compenso permette di "assecondare" l'atteggiamento cadente del piede ed evitare fenomeni di distorsione all'articolazione tibio-tarsica. Come conseguenza si riscontra una base di appoggio più larga (atassia) ed una flessione del tronco omolaterale.

In aggiunta a ciò, la marcata flessione di anca⁵ nella fase di oscillazione serve a prevenire ulteriormente i fenomeni distorsivi appena citati. Peraltro, questi aspetti appena discussi vengono trattati in maniera più dettagliata ed organizzata in uno studio di Nonnekes et al. [44], di cui vi riportiamo uno schema riassuntivo (fig. 16).

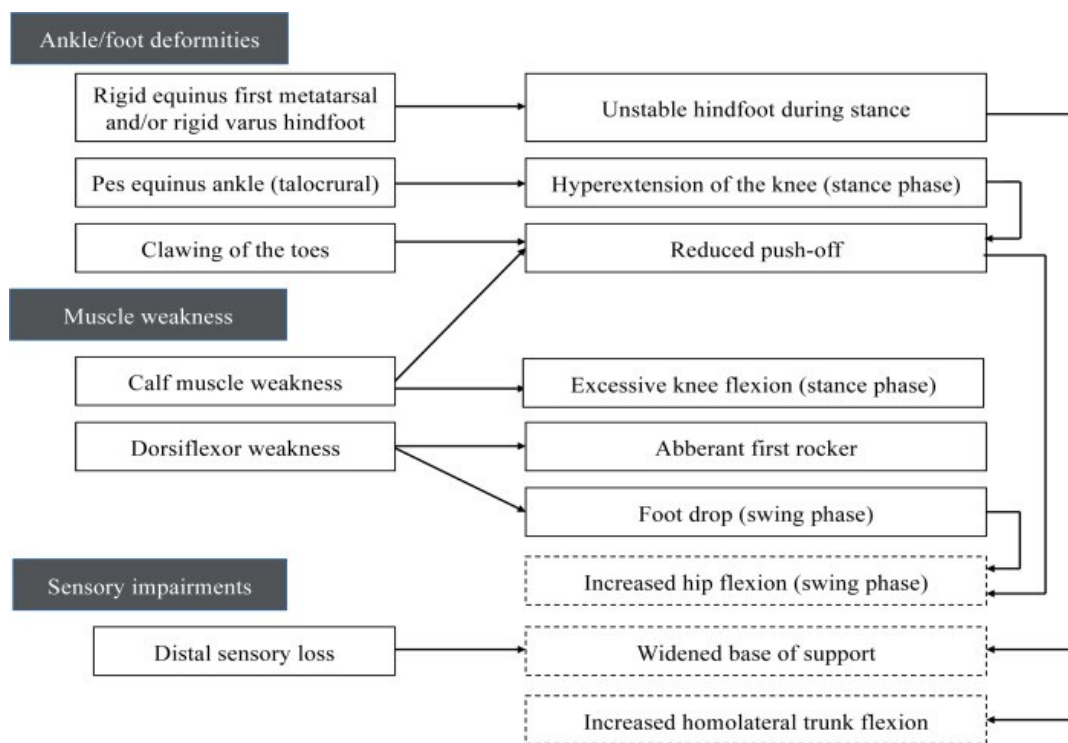


Figura 16. In questo schema^[44] si può notare che le menomazioni nelle persone affette dalla CMT possono essere classificate in tre gruppi (colonna di sinistra). Questi disturbi determinano cambiamenti primari, secondari e compensatori nel modello dell'andatura (colonna di destra); quest'ultimi sono rappresentati in una casella tratteggiata (si noti che differiscono da quelli identificati nella trattazione, anche se i temi sono comuni). Inoltre è interessante notare come, in questo schema, anche i problemi sensoriali vengono considerati nel modello di cammino alterato.

Quanto finora descritto rappresenta una descrizione sintetica ed approssimativa circa l'alterazione del cammino nella CMT; nonostante ciò, dovrebbe essere quantomeno sufficiente per apprezzarne la complessità.

⁵ Il fatto di sollevare maggiormente le cosce, durante la deambulazione, per sopperire alla mancata salita dell'avampiede contribuisce al così detto cammino steppante o equino.

Riassumendo, a livello di piede, per via di una limitata dorsi-flessione, si verifica un contatto iniziale inappropriato, plantigrado (con la pianta e non con il tallone) o sull'avampiede (cammino sulle punte). Nel ginocchio, durante la prima fase di appoggio, si riscontra una maggior flessione e successivamente può presentarsi un meccanismo di iperestensione per compensare alla debolezza dei flessori plantari e del quadricipite femorale. Infine, nell'anca solitamente si manifestano fenomeni compensatori (maggior rotazione esterna e flessione) per sopperire alla compromessa condizione distale. E questo atteggiamento sembra coerente: la muscolatura che non è coinvolta dalla patologia viene maggiormente sollecitata (naturalmente, questo porterà ad una serie di ripercussioni che al momento non approfondiamo).

Con questo sottoparagrafo si conclude la parte relativa ai segni e ai sintomi.

In questa sezione abbiamo dedicato maggior attenzione a mani e piedi, due parti in cui sono riscontrabili, in maniera più o meno evidente, i segni della CMT.

Le relative deformità ossee portano ad una serie di complicazioni nello svolgimento delle attività quotidiane, in termini di manualità e movimento; in un certo senso, potremmo affermare che sono proprio queste condizioni a determinare il grado di disabilità dei pazienti nonché la loro qualità della vita. Dopo aver visto quegli aspetti legati ad eziologia, classificazione, fisiopatologia e manifestazioni cliniche, nel paragrafo successivo discutiamo le procedure utilizzate per diagnosticare la CMT.

2.6 Diagnosi

Veniamo dunque alla diagnosi. Essa si divide in clinica, strumentale e molecolare ed ha come obiettivo identificare con certezza il tipo di CMT, così da trattare il paziente, in termini di cura e gestione, nel modo più adeguato possibile. In linea generale, l'iter diagnostico si articola in diverse tappe. Iniziamo con la diagnosi clinica.

[47] Il primo passo, ovviamente, è quello di stabilire se il paziente ha una neuropatia ereditaria: è quindi necessario indagare l'ereditarietà nonché segni e sintomi clinici. In questo caso, se l'indagine familiare è positiva, la risposta è evidente, mentre se la risposta è negativa, ecco che sorge la necessità di uno studio clinico, ossia di indagare segni e sintomi. A quest'ultimo riguardo è utile precisare che, solitamente,

nelle forme con sintomatologia lieve, la CMT viene confusa con altri tipi di neuropatie. Giunti a questo punto, per poter delineare meglio il fenotipo clinico, ci si avvale di una serie di esami più specifici. [47] In primo luogo, vi è l'esame neurofisiologico (diagnosi strumentale) che permette di misurare la velocità di conduzione nervosa (NCV) e quindi di distinguere forme di tipo demielinizzanti da quelle assonali o intermedie. [29] Solamente dopo questo esame, il paziente può sottoporsi al test genetico, ossia alla diagnosi molecolare.

Grazie all'avvento del sequenziamento di prossima generazione (NGS)⁶, ad oggi, è possibile attribuire con esattezza, e con una discreta percentuale, il gene responsabile [48, 49]. Nello specifico, si è visto che circa il 60% dei casi può essere confermato geneticamente (con tassi più elevati per CMT1 rispetto a CMT2) e che le forme genetiche più comuni sono causate da PMP22 dup (CMT1A), GJB1 (CMT1X), MPZ (CMT1B) e MFN2 (CMT2A).

Per completezza, vi sono infine due tipi di esami che possono essere fatti per indagare o escludere la presenza di altri tipi di neuropatie [47]: l'esame del liquido cefalorachidiano (nei casi in cui vi sia il sospetto di una neuropatia infiammatoria) e la biopsia del nervo (ultima indagine dell'iter diagnostico finora discusso).

6 [48] Il sequenziamento di nuova generazione (NGS) è una tecnologia che offre il vantaggio di sequenziare grandi quantità di materiale genetico in parallelo. In particolare, può essere applicata all'intero genoma umano (WGS), ad alcune sequenze codificanti proteine, ossia all'esoma (WES) o a geni specifici di interesse (NGS panels). Da un punto di vista pratico, la tecnologia NGS ha la capacità di riconoscere tutti i principali tipi di mutazioni attualmente conosciuti, motivo per cui risulta essere uno strumento decisamente valido per la diagnosi molecolare.

2.7 Sviluppo e decorso

Per quanto concerne lo sviluppo, abbiamo visto che i sintomi più ricorrenti (riconducibili a deficit sia motori che sensoriali) si manifestano il più delle volte entro i primi vent'anni di vita, ma con una variabilità tra individui, correlata all'età di esordio, a fattori genetici (tipo di CMT) e non (fattori fisici, sociali e psicologici), che, a sua volta, ne determina la gravità della disabilità.

Inoltre, più di quanto si pensi, i pazienti manifestano caratteristiche aggiuntive a livello di udito, vista, corde vocali e colonna vertebrale. Ne risulta che la qualità della vita dei pazienti è, in misura più o meno significativa, ridotta per una serie di aspetti compromessi dalla malattia stessa: cammino, equilibrio, affaticamento, dolore e stato mentale. Detto ciò, veniamo al decorso. Il decorso della malattia è di tipo [19, 55]:

- cronico→ le manifestazioni cliniche nella CMT si sviluppano in maniera lenta e progressiva nel corso della vita. Inoltre, per via dei meccanismi eziopatogenetici alla base della malattia, i sintomi già presenti possono peggiorare oppure possono comparirne di nuovi.
- simmetrico→ le caratteristiche fenotipiche sono riscontrabili sia nella parte destra che sinistra del corpo; a tal riguardo, le manifestazioni cliniche possono esordire con tempi e modalità differenti (anche se, solitamente, una parte risulta più colpita).
- dipendente dalla lunghezza→ la dipendenza dalla lunghezza riflette l'entità del danno ai nervi periferici: tanto più sono danneggiati, maggiore sarà l'area coinvolta dai sintomi.
- disto-proximale→ i sintomi si manifestano inizialmente nelle zone più distali (piedi e mani) per poi svilupparsi nelle zone più prossimali (arrivando fino a ginocchia e gomiti, con rari casi in cui si estendono su cosce e braccia).

Alla luce di queste nuove informazioni, non ci resta che riportare su un piano più pratico e quotidiano. Partiamo quindi da una domanda: quali sono le principali differenze tra una persona affetta da CMT ed una persona sana?

In uno studio di Menotti et al. [50] è stato dimostrato che le persone affette da CMT1A, rispetto a un gruppo di controllo (persone sane), svolgevano minori attività della vita quotidiana sia in termini di quantità che intensità. In particolare, si è visto che i primi tendevano a camminare meno in salita, assumevano un atteggiamento più sedentario (vi sono stati meno passaggi dalla posizione seduta alla stazione eretta) e camminavano più lentamente. Nonostante ciò, paradossalmente, non sono state riscontrate differenze significative nel dispendio energetico, nella distanza percorsa e

nemmeno nel tempo di riposo (vi è da precisare che i dati raccolti facevano riferimento ad una giornata intera). In uno studio di Ramdharry et al. [51], simile a quello appena discusso, alcuni risultati sono stati condivisi, ma vi sono state anche delle scoperte. Se infatti, da un punto di vista energetico, il dispendio non differiva particolarmente tra persone affette da CMT e persone sane, le motivazioni dietro questo risultato meritano un po' di attenzione. Nello specifico, per il gruppo CMT è stato registrato un minor numero di passi giornalieri e periodi più brevi di atteggiamenti sedentari (pertanto un maggior numero di passaggi dalla posizione seduta alla stazione eretta). Senza entrare troppo nel merito, questi risultati potrebbero indicare che, vista la condizione di debolezza e atrofia, le persone affette da CMT consumano più energia nello svolgere una qualsiasi attività, rispetto alle persone sane. Invece, in due studi differenti, Lencioni et al. hanno studiato le differenze, in termini di stabilizzazione posturale [52], tra situazioni di equilibrio statico e dinamico [53]. Nel primo studio è emerso che la debolezza muscolare, piuttosto che deficit del sistema propriocettivo, è il principale fattore che influenza negativamente la stabilizzazione posturale nelle persone affette da CMT. Nel secondo, debolezza muscolare e deficit propriocettivo sono stati studiati nei contesti di equilibrio statico e dinamico. A tal riguardo si è visto che le fibre sensoriali più piccole e i muscoli flessori plantari contribuiscono principalmente al mantenimento della stabilizzazione posturale nella fase statica, mentre le fibre sensoriali grandi e i muscoli dorsi-flessori sono principalmente coinvolti nella fase dinamica. Per concludere in uno studio di Tozza et al.⁷ [54], in cui sono stati reclutati 41 pazienti con CMT1A (14 maschi e 27 femmine; $50,3 \pm 17,8$ anni, di età compresa tra 22 e 81 anni), è stato riscontrato un aspetto interessante: la percezione dei disturbi che impattano sulla vita quotidiana cambia nel corso della vita e in base al grado di disabilità. A sostegno di ciò, riportiamo un'immagine (fig. 17), relativa alla percezione dei disturbi in base all'età. Nello studio in questione sono stati considerati cinque aspetti: debolezza degli arti inferiori (WLL), debolezza degli arti superiori (WUL), deformità scheletriche (SD), sintomi sensoriali (SS) e equilibrio (B).

⁷ Per maggiori dettagli si veda l'articolo in questione.

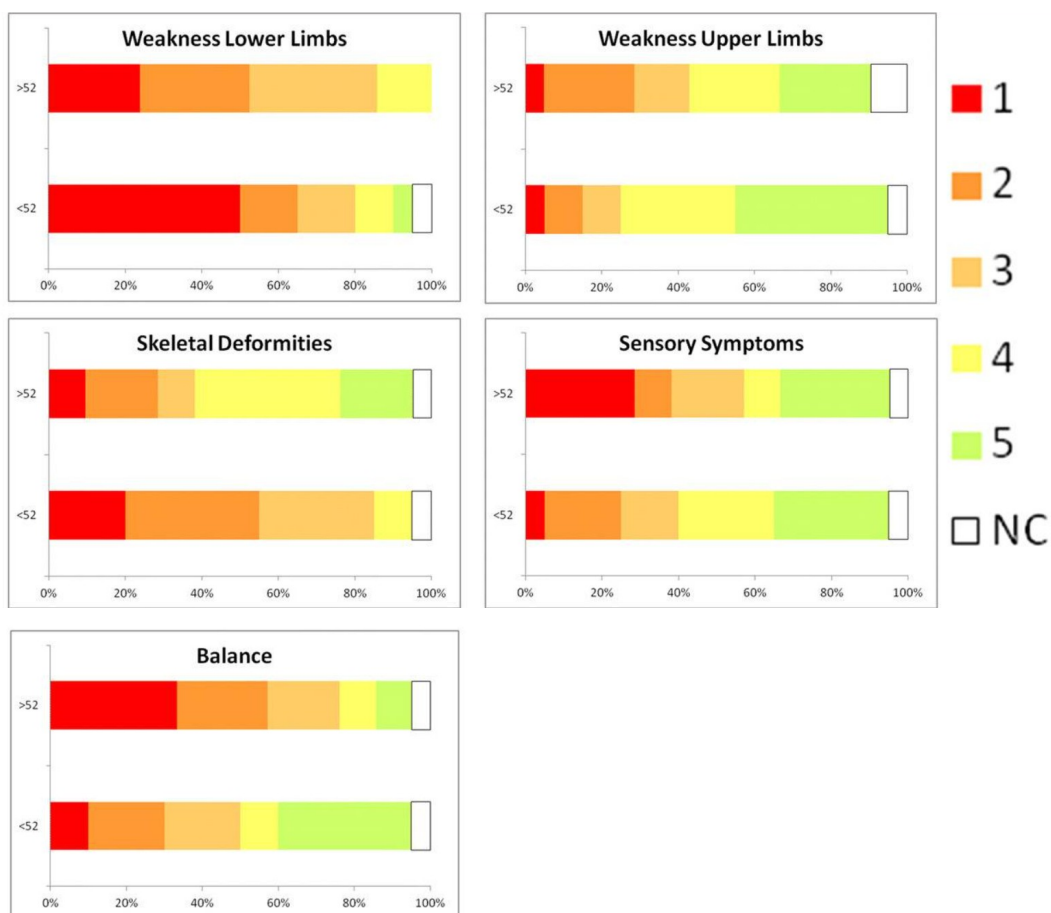


Figura 17. Distribuzione delle categorie di disturbo per età media (> 52 anni e < 52 anni) ^[54]. Per ciascuna categoria di disturbo è stata riportata la distribuzione del punteggio in classifica (1: impatto più alto; 5: impatto più basso; NC: non lamentato)

Con questo paragrafo abbiamo integrato e concluso la parte relativa alla clinica, cercando di dare una lettura pratica, sebbene limitata, riguardo quei principali disturbi trattati precedentemente. In particolare, abbiamo visto che le persone affette da CMT, rispetto alle persone sane, svolgono minori attività quotidiane, sia in termini di quantità che in termini di intensità, hanno una ridotta capacità di stabilizzarsi, da un punto di vista posturale, e percepiscono i loro sintomi diversamente nel corso della vita (in funzione di età e disabilità). Nel seguente paragrafo discuteremo quegli aspetti legati al trattamento della malattia.

2.8 Trattamento

Al giorno d'oggi, la sfida principale per la CMT è trovare un trattamento efficace [55, 56, 58]. Innanzitutto sappiamo che il trattamento può generalmente dividersi in farmacologico e non. Nello specifico caso della CMT [55, 56]:

- il trattamento farmacologico include la terapia farmacologica e genica.
- il trattamento non farmacologico include la terapia fisico-riabilitativa, l'utilizzo di ausili e ortesi nonché gli interventi chirurgici.

Analizziamo questi aspetti con maggior attenzione.

2.8.1 Trattamento farmacologico

Nonostante non vi siano ancora trattamenti farmacologici particolarmente efficaci, vi sono diversi approcci terapeutici in fase di valutazione e in diverse fasi di avanzamento [57]. Come vedremo in seguito, quest'ampia gamma di terapie è resa possibile grazie alla scoperta, ma soprattutto alla comprensione, dei principali meccanismi patogenetici alla base della CMT, quali: sviluppo e conservazione della mielina, fattori di trascrizione per i geni della mielina, giunzioni e canali gap, trasporto assonale (sia retrogrado che anterogrado), dinamica mitocondriale e traffico vescicolare. Fatta questa premessa, essenzialmente, le terapie possono dunque essere classificate in specifiche (in quanto mirano al meccanismo patologico proprio di ciascuna forma di CMT) e in aspecifiche (in quanto mirano a percorsi comuni condivisi da diversi o, quasi, tutti i tipi di CMT). Senza dilungarci troppo nell'argomento in questione, tanto affascinante quanto complesso⁸, ci limitiamo a fornire delle tabelle riassuntive per la terapia farmacologica (tabella 6) e genica (tabella 7).

⁸ Per ulteriori approfondimenti si veda Pisciotta et al. [56], Stavrou et al. [57], Okamoto e Takashima [58].

Tabella 6. Tabella riassuntiva circa la situazione (2023) sulla terapia farmacologica.

Composto	Tipo di CMT	Meccanismo	Test clinici
Acido ascorbico	CMT1A	Riduce l'espressione di PMP22 attraverso l'inibizione della via del cAMP	Si sono conclusi gli studi di fase III. Non ha mostrato un effetto significativo
PXT3003 (combinazione di basse dosi di baclofene, sorbitolo e naltrexone)	CMT1A	Inibisce la proliferazione delle cellule di Schwann e sottoregola la sintesi di PMP22	Fase III non pubblicata. Nuova fase III richiesta dalla FDA
Antagonisti del progesterone (onapristone, ulapristal)	CMT1A	Inibisce l'espressione dei geni correlati alla mielina nelle cellule di Schwann	Onapristone: effetti collaterali inaccettabili. Ulapristal: condotto studio di fase II.
Modulatori del recettore P2X7 (A438079)	CMT1A	Riduce l'eccessivo afflusso di Calcio nelle cellule di Schwann	Sicurezza e tollerabilità accettabili dell'antagonista P2X7 in un precedente studio di fase II sull'artrite reumatoide
Integrazione lipidica alimentare	CMT1A	Correzione basata sulla dieta della biosintesi dei lipidi mielini difettosi	È prevista una prova con integrazione orale di lecitina
ACE083	CMT1 CMTX1	Via della miostatina	Lo studio di fase I+II non ha prodotto un miglioramento clinico significativo
Curcumina (Nano-Cur), sefina-1 (IFB-088)	CMT1A CMT1E CMT1B	Salvataggio ER dall'accumulo di proteine mal ripiegate mediante l'attivazione dell'UPR	N / A
Melatonina	CMT1A	Allevia gli stati iperossidativi e infiammatori	È stato condotto un piccolo studio pilota
Digiuno e rapamicina	CMT1A	Migliora l'elaborazione ER	N / A
Vie della neuregulina (Neuregulin-I III)	CMT1A CMT1B CMT4B HNPP	Regola lo spessore della mielina	La niacina-niaspan potrebbe essere un composto candidato
Bloccanti dei canali del sodio	CMT1B	Blocco del canale Nav 1.8	La lamotrigina potrebbe essere un composto candidato
Inibitori dell'HDAC6 (CKD504)	CMT2F dHMN2	Riduce l'acetilazione dei microtubuli, agisce sul trasporto assonale	N / A
Inibitori di SARM1	CMT2	Previene la degenerazione assonale	N / A
Inibitori del CSF1R e antagonisti del recettore CSF1	CMT1A CMT1B CMTX1	Diminuisce il numero e l'attività dei macrofagi presenti nel SN	N / A
eIF2 α e Gadd34	CMT1B	Sovraregolazione della fosforilazione di eIF2 α che controlla la traduzione	N / A

Sox2 e Id2	CMT1B	Regola negativamente la mielinizzazione	N / A
Isochinolina	CMT2A	Inibisce l'attività di SARM1 NADasi	N / A
Agonisti MFN2	CMT2A	Migliora il traffico mitocondriale	N / A

Tabella 7. Tabella riassuntiva circa la situazione (2023) sulla terapia genica.

Composto	Tipo di CMT	Meccanismo	Test clinici
genomic HGF cDNA hybrid (VM202)	CMT1A	Stimola la riparazione e la rigenerazione delle cellule di Schwann	Conclusi gli studi di fase I+II
AAV1 delivered NT3	CMT1A CMT1X	Esprime il fattore neurotrofico	Conclusi gli studi di fase I+II
siRNA	CMT1A	Sottoregolazione allele specifica della sovraespressione di PMP22	N / A
siRNA (P2RX7)	CMT1A	Riduce l'afflusso anomalo di Calcio nelle cellule di Schwann	N / A
siRNA conjugated to squalenoyl nanoparticles	CMT1A	Sottoregola la sovraespressione di PMP22	N / A
shRNA	CMT1A	Sottoregola la sovraespressione di PMP22	N / A
Lentiviral delivered miR-318	CMT1A	La sovraespressione di miR-318 sottoregola la PMP22 sovraespressa	N / A
AAV2 delivered miR-29a	CMT1A	La sovraespressione di miR-29a sottoregola la PMP22 sovraespressa	N / A
ASOs	CMT1A	Sottoregola la sovraespressione di PMP22	N / A
Antiparallel triplex-forming oligonucleotides	CMT1A	Si legano ai promotori del PMP22 per sottoregolare la PMP22 sovraespressa	N / A
CRISPR/Cas9	CMT1A	Elimina la casella TATA del promotore del gene PMP22 per sottoregolare la sovraespressione di PMP22	N / A
Lentiviral delivered GJB1	CMT1X	Produzione Cx32 specifica delle cellule di Schwann	N / A
AAV9 delivered GJB1	CMT1X	Induce la produzione Cx32 specifica delle cellule di Schwann	N / A
AAV8 delivered SARM1 mutants	CMT2A	Blocca la funzione di SARM1 wild type	N / A
MFN1 genetic addition	CMT2A	Compensa la disfunzione di MFN2 mutato	N / A

2.8.2 Trattamento non farmacologico

Dopo aver discusso in maniera approssimativa gli approcci farmacologici, non ci resta che discutere i trattamenti non farmacologici. Attualmente la gestione delle persone affette da CMT pende maggiormente verso questa tipologia di approcci, ossia: terapia fisico-riabilitativa, utilizzo di ausili e ortesi ed interventi chirurgici.

Tuttavia va comunque precisato il fatto che, parallelamente, vengono utilizzati dei farmaci per trattare i sintomi (dolore, affaticamento, tremore, crampi, ecc). Detto ciò, vediamo singolarmente le diverse tipologie di trattamento attualmente più utilizzate.

[56] In primo luogo vi è la terapia fisica (poiché questo aspetto verrà maggiormente discusso nel successivo capitolo, per il momento, ci limiteremo a dare qualche informazione generale a riguardo). Ad oggi non vi è un protocollo di allenamento validamente condiviso; nonostante ciò, l'attività fisica, basata su un rationale e ben strutturata, risulta di fondamentale importanza per prevenire lo sviluppo di danni secondari oltre che mantenere, o addirittura recuperare, le capacità residue della persona. Solitamente un buon programma di allenamento include esercizi di: rafforzamento e allungamento muscolare, condizionamento aerobico, stabilità posturale ed equilibrio. [56] In secondo luogo vi sono gli ausili e le ortesi.

Questi elementi rappresentano una valida soluzione per compensare alcuni deficit funzionali nei pazienti con CMT, agevolandoli nella deambulazione, nella manualità e, in generale, migliorandone la qualità della vita. Procediamo con ordine.

Secondo lo standard internazionale ISO 9999, si intende per ausilio

“qualsiasi prodotto (dispositivi, apparecchiature, strumenti, software, ecc.) di produzione specializzata o di comune commercio, utilizzato da (o per) persone con disabilità per finalità di 1) miglioramento della partecipazione; 2) protezione, sostegno, sviluppo, controllo o sostituzione di strutture corporee, funzioni corporee o attività; 3) prevenzione di menomazioni, limitazioni nelle attività o ostacoli alla partecipazione” (definizione in vigore dal 2011).

Dovendo facilitare la persona nello svolgimento di alcune attività, gli ausili sono concepiti per uso individuale nella vita quotidiana.

Generalmente gli ausili si dividono in due grandi categorie: su misura (o personalizzati) e di serie (o di produzione standard).

I primi (ad esempio ortesi, protesi, carrozzine, calzature, plantari, sistemi di postura, sollevatori, deambulatori, stampelle, bastoni, tripodi, ecc.) necessitano di un tecnico ortopedico, che li misura e personalizza; invece i secondi (letti, sponde, cuscini, materassi, maniglioni, sedili per il bagno, ecc.) sono facilmente reperibili in commercio e non necessitano dell'intervento del tecnico ortopedico.

Quest'ultimi si dividono ulteriormente in tre categorie:

- ausili per la comunicazione, lo studio e il lavoro→ permettono e facilitano la comunicazione interpersonale, l'acquisizione e lo scambio di dati, di informazioni a distanza e lo svolgimento delle attività collegate allo studio e al lavoro, che richiedono lettura, scrittura, ecc.
Alcuni esempi: computer, telefoni, audio-video, ecc.
- ausili per la vita quotidiana→ facilitano tutte quelle azioni e attività che, per queste persone, sarebbero altrimenti troppo difficoltose o addirittura impossibili; tuttavia non risolvono interamente quei problemi legati all'autonomia. In questa tipologia di ausili rientrano una serie di attrezzature utili alla manipolazione, che consentono di afferrare, trattenere, operare su oggetti, come ad esempio: spazzolino da denti, apriscatole, telecomando, bottoni, cerniere, accendi gas, posate, forbici, ecc.
- ausili per la mobilità→ permettono e facilitano gli spostamenti nell'ambiente e l'assetto posturale. Alcuni esempi: bastoni, stampelle e deambulatori, carrozzine, automobili speciali, seggioloni, sistemi di postura, ecc.

D'altro canto vi sono le ortesi che, come abbiamo potuto notare, rappresentano una categoria degli ausili. Anche in questo caso l'International Standards Organisation (ISO) propone una definizione di ortesi, quale "*dispositivo esterno utilizzato al fine di modificare le caratteristiche strutturali o funzionali dell'apparato neuro-muscolo-scheletrico*". Pertanto sono apparecchi applicabili al corpo con funzioni correttive.

Poiché, come abbiamo visto, la CMT porta a deformità scheletriche principalmente a mani e piedi, vi saranno ortesi per queste parti. Nello specifico, la classificazione ISO divide le ortesi per arto inferiore in base ai segmenti corporei coinvolti, inserendo le lettere, riferite alle articolazioni, in senso prossimo-distale; a tal riguardo le più utilizzate sono le FO (foot orthosis) e AFO (ankle-foot orthosis).

Su un piano pratico, queste risolvono in parte i problemi legati alle deformità del piede e ai compensi attuati durante la deambulazione, migliorando il cammino e l'equilibrio nonché riducendo il dispendio energetico [59]. Infine vi è la chirurgia. Innanzitutto vi è da dire che l'intervento chirurgico, nei casi di CMT, riguarda in maniera più frequente il piede e che, ancora oggi, non sono chiare le modalità di intervento, in termini di indicazioni e tempistiche (sono necessarie delle linee guida) [60]. Detto ciò, Laurà et al. [42], in un studio di ampia coorte (2706 pazienti affetti da CMT), ha evidenziato che la deformità del piede è una caratteristica che coinvolge circa il 70% dei casi di CMT e che il 30% di essi ha avuto la necessità di un intervento chirurgico per la relativa correzione (solitamente, l'indicazione all'intervento è determinata dal "fallimento" delle misure conservative, come terapia fisica ed utilizzo di ortesi). Perciò la chirurgia ha l'obiettivo di correggere le deformità ossee e lo squilibrio muscolare [60, 61] e, tale obiettivo, può essere raggiunto tramite uno o più interventi, in base alla gravità della condizione.

Infatti per deformità lievi, solitamente, si ricorre a procedure sui tessuti molli (rilascio della fascia plantare, trasferimento o allungamento tendineo); invece, nel caso in cui la deformità si consolidi, o sia necessaria una maggior correzione, si eseguono osteotomie correttive (osteotomia del calcagno e/o del primo metatarso). Infine, le procedure di fusione (artrodesi) sono riservate ai casi in cui sono presenti gravi alterazioni degenerative e deformità osteo-articolari. Per quanto concerne l'efficacia di questa terapia, in uno studio di Basini et al. [61], si è visto che nel breve termine porta a dei benefici tangibili in quanto migliora l'allineamento del piede, la flessibilità della caviglia e riduce il rischio delle cadute. In altre parole, sembrerebbe che la chirurgia, correggendo le deformità ossee del piede, determini un miglioramento generale del cammino (e dei relativi parametri spazio-temporali), della stabilità posturale e dell'equilibrio.

D'altro canto, per gli effetti a lungo termine delle procedure chirurgiche sulle deformità del piede nei pazienti con CMT sono stati intrapresi solo pochi studi [62].

Con questo sottoparagrafo sul trattamento non farmacologico possiamo ritenere conclusa la sezione dedicata all'approfondimento generale sulla CMT.

Potendo sintetizzare e ricapitolare quanto finora discusso, la CMT è la polineuropatia senso-motoria ereditaria, ad eziologia genetica, più comune. Ha un esordio variabile, in termini di età, ed è caratterizzata da un decorso simmetrico, dipendente dalla lunghezza, disto-proximale e cronico. Il fenotipo clinico, estremamente variabile, ma, allo stesso tempo, riconducibile ad un modello tipico, può influire in maniera più o meno impattante sulla qualità della vita ed i segni caratteristici sono riscontrabili principalmente su mani e piedi. Di conseguenza è molto importante diagnosticare tempestivamente la malattia in questione, per la quale si segue un iter ben preciso (diagnosi clinica, strumentale e molecolare), così da poter trattare nella maniera più efficace, adeguata, ed individualizzata i pazienti. A tal riguardo sappiamo che, ad oggi, non vi è alcun trattamento farmacologico specifico per la CMT; pertanto l'attuale gestione della malattia è limitata alla terapia fisico-riabilitativa, all'utilizzo di ausili ed ortesi ed alla chirurgia. In conclusione, possiamo affermare che le persone affette da CMT conducono una vita, in termini qualitativi, statisticamente peggiore rispetto alle persone normali. Quindi, com'è giusto che sia, necessitano particolari attenzioni, in termini di assistenza, periodici controlli, in termini clinici, e continui interventi, in termini terapeutici. Nel prossimo, ed ultimo, capitolo cercheremo di scandagliare ulteriormente questa problematica, portandola su un piano strettamente pratico. Verranno quindi descritti gli strumenti operativi (per fornire una valutazione ed inquadrare la condizione), descritti gli effetti dell'attività fisica e i benefici dell'esercizio fisico ed infine proposti dei personali programmi di allenamento, sulla base di un paio di casi studio.

3. CHARCOT-MARIE-TOOTH E ATTIVITÀ FISICA

Nel precedentemente capitolo, abbiamo potuto riscontrare, tra le molte evidenze, che attualmente la terapia fisico-riabilitativa è una parte molto importante per la gestione delle persone affette da CMT. In questo capitolo, entreremo maggiormente nel merito, cercando di fornire una panoramica quanto più completa a riguardo. Procediamo con ordine.

3.1 Scale e questionari di valutazione

Innanzitutto, vediamo le scale e i questionari di valutazione. Questi, definiti “outcomes measures”, servono a valutare lo stato di salute nonché la sintomatologia delle persone affette da CMT, l’efficacia di trattamenti e trial clinici ed infine seguire il decorso della malattia nel tempo. Inoltre presentano diversi vantaggi in quanto sono di facile e rapida somministrazione, economici e permettono di analizzare diversi ambiti. Iniziamo con la descrizione delle principali scale di valutazione, ossia:

- Scala CMTNS (CMT disease neuropathy score)
- Scala di Berg (BBS, Berg Balance Scale)
- Manual ability measure
- Sollermann Hand Function scale
- Foot posture index (FPI-6)
- Walking handicap scale (Perry e Garrett)
- Scala del cammino (WALK-12)
- Modified fatigue impact scale (MFIS)
- Scala analogica visiva (VAS)
- Oxford handicap scale

Scala CMTNS (CMT disease neuropathy score)

Sostanzialmente valuta la gravità delle neuropatia, tramite nove valutazioni in diversi ambiti: sintomi (tre), segni (quattro) e neurofisiologia (due). Ad ogni valutazione viene assegnato un punteggio su una scala da 0 a 4, che riflette la gravità della menomazione (si tenga conto che il punteggio totale è di 36). In base al punteggio, i pazienti sono classificati come lievi (CMTNS ≤ 10), moderati (CMTNS 11-20) o gravi (CMTNS > 20). La scala CMTNS si correla bene con altre misure di disabilità come: indice di deambulazione, autovalutazione, funzione della mano e punteggio di compromissione della neuropatia. [63]

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

AFO = ankle-foot orthosis

CMAP = compound muscle action potential

SNAP = sensory nerve action potential

PUNTEGGIO TOTALE: .../36.

Scala di Berg (BBS, Berg Balance Scale)

Questa scala viene somministrata per valutare l'equilibrio in diverse condizioni. Vengono quindi fatte una serie di prove in ognuna delle quali viene attribuito un punteggio da 0 (incapacità ad eseguire la prova) a 4 (nessuna necessità di aiuto per eseguirla). Il punteggio totale è di 56 ed un punteggio maggiore di 35 indica una deambulazione sicura ma con ausili; se invece è maggiore di 45 indica una deambulazione sicura senza bisogno di ausili.

Numero	Tipo di prova	Punteggio				
		0	1	2	3	4
1	Passaggio dalla posizione seduta alla quella eretta (possibilmente senza l'ausilio delle mani)	0	1	2	3	4
2	Stare in posizione eretta per 2 minuti senza supporti	0	1	2	3	4
3	Stare seduto senza supporti, con piedi sul pavimento e braccia conserte per 2 minuti	0	1	2	3	4
4	Passaggio dalla posizione eretta a quella seduta	0	1	2	3	4
5	Trasferimenti: passa dalla sedia al letto e ritorno. Una volta verso una sedia con i braccioli e una volta verso una sedia senza braccioli.	0	1	2	3	4
6	Stazione eretta con gli occhi chiusi senza supporti per 10 secondi	0	1	2	3	4
7	Stazione eretta senza supporti con piedi uniti	0	1	2	3	4
8	Allungarsi in avanti con il braccio disteso. Indicazioni: solleva il braccio a 90°, distendi le tue dita e raggiungi davanti a te più lontano che tu possa. La misura registrata è la distanza in avanti che le dita raggiungono mentre il soggetto è nella posizione di maggior inclinazione in avanti.	0	1	2	3	4
9	Raccogliere un oggetto da terra (posto di fronte ai piedi)	0	1	2	3	4
10	Girarsi per guardare indietro/sopra la spalla destra e sinistra	0	1	2	3	4
11	Ruotare di 360° (in entrambe le direzioni)	0	1	2	3	4
12	Contare il numero di step nel tempo toccando alternativamente con i piedi uno sgabello di altezza prestabilita	0	1	2	3	4
13	Stazione eretta senza supporti, un piede di fronte all'altro (tandem)	0	1	2	3	4
14	Stare su una gamba senza supporto	0	1	2	3	4

PUNTEGGIO TOTALE: ... /56.

Manual ability measure

Tramite una serie di parametri, in cui viene assegnato un punteggio che va da 0 (incapacità di svolgere l'attività) a 4 (facilità nello svolgere l'attività), viene valutato il livello di manualità.

Tipo di prova	facile	un po' difficile	molto difficile	impossibile	non lo faccio quasi mai
Mangiare un panino	4	3	2	1	0
Sollevarre una brocca dell'acqua mezza piena	4	3	2	1	0
Utilizzare un coltello o una forchetta	4	3	2	1	0
Tagliare la carne nel piatto con un coltello	4	3	2	1	0
Spremere il dentifricio sullo spazzolino	4	3	2	1	0
Lavarsi i denti	4	3	2	1	0
Strizzare un asciugamano	4	3	2	1	0
Allacciare la cerniera di una giacca	4	3	2	1	0
Abbottonare la maglietta o i vestiti	4	3	2	1	0
Usare il telefono	4	3	2	1	0
Girare la chiave per aprire una porta	4	3	2	1	0
Aprire un barattolo dalla imboccatura larga (marmellata, sottaceti..), già aperto in precedenza	4	3	2	1	0
Aprire una medicina con chiusura di sicurezza per i bambini	4	3	2	1	0
Contare i soldi (banconote e monete)	4	3	2	1	0
Prendere qualcosa dal portafoglio come bancomat, biglietti, carta di identità	4	3	2	1	0
Scrivere in maniera leggibile 3-4 frasi	4	3	2	1	0

Sollermann Hand Function scale

Si tratta di un'altra tipologia di scala per valutare le abilità della mano nello svolgimento di attività quotidiane. In questo caso vi sono 20 parametri, in ognuno dei quali viene assegnato un punteggio che va da 0 (incapacità di svolgere l'attività) a 4 (facilità nello svolgere l'attività), in modo distinto tra mano destra e sinistra.

Numero	Tipo di prova	Punteggio					Mano
		0	1	2	3	4	
1	Mettere una chiave nella serratura e girare di 90°	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
2	Raccogliere una moneta da una superficie piatta e metterla in un borsellino montato su una parete	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
3	Aprire/chiudere una cerniera	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
4	Raccogliere monete da un borsellino	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
5	Sollevare dei cubi di legno oltre i 5 cm di altezza	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
6	Sollevare un ferro da stiro oltre i 5 cm di altezza	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
7	Girare una vite con un cacciavite	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
8	Raccogliere bulloni	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
9	Svitare il coperchio di un vasetto	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
10	Abbottonare bottoni	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
11	Tagliare la plastilina	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
12	Mettere una benda tubulare sull'altra mano	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
13	Scrivere	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
14	Piegare un foglio e metterlo nella busta	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
15	Prendere una graffetta e metterla nella busta	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
16	Prendere il telefono e portarselo all'orecchio	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX

17	Girare la maniglia della porta di 30°	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
18	Versare l'acqua da un contenitore tipo tetrapak	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
19	Versare acqua da una caraffa	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX
20	Versare acqua da una tazza	0	1	2	3	4	DX
		0	1	2	3	4	SX

Foot posture index (FPI-6)

Rappresenta un metodo di misura quantitativa della biomeccanica statica del piede e dura indicativamente due minuti. Durante la valutazione, il paziente dovrebbe stare in piedi con le braccia lungo i fianchi e lo sguardo in avanti; tuttavia, è importante che non si giri per vedere cosa accade intorno a lui.

Nello specifico, vengono valutati tre parametri per il retropiede e per l'avampiede, ad ognuno dei quali viene assegnato un valore che va da -2 (molto supinato) a +2 (molto pronato) e in cui lo 0 corrisponde ad una posizione neutra.

	FACTOR	PLANE	SCORE 1		SCORE 2		SCORE 3	
			Left -2 to +2	Right -2 to +2	Left -2 to +2	Right -2 to +2	Left -2 to +2	Right -2 to +2
Rearfoot	Talar head palpation	Transverse						
	Curves above and below the lateral malleolus	Frontal/ transverse						
	Inversion/eversion of the calcaneus	Frontal						
Forefoot	Prominence in the region of the TNJ	Transverse						
	Congruence of the medial longitudinal arch	Sagittal						
	Abd/adduction forefoot on rearfoot	Transverse						
TOTAL								

Di seguito riportiamo i valori di riferimento:

Condizione	Molto supinato	Supinato	Normale	Pronato	Molto pronato
Valori di riferimento	da -5 a -12	da -1 a -4	da 0 a +5	da +6 a +9	N > +10

Walking handicap scale (Perry e Garrett)

Valuta la qualità del cammino e le relative ripercussioni sulla vita del paziente.

Viene attribuito un punteggio che va da 1 a 6.

Cammino "fisiologico" per esercizio <ul style="list-style-type: none">• cammina solo per esercizio sia in casa che nelle parallele durante fisioterapia	1
Cammino domestico con alcune limitazioni <ul style="list-style-type: none">• utilizza in qualche misura il cammino in attività domestiche• richiede assistenza in alcune attività di cammino, usa la carrozzina o è incapace in alcune attività	2
Cammino domestico senza limitazioni <ul style="list-style-type: none">• capace di utilizzare il cammino per tutte le attività domestiche senza nessun utilizzo della carrozzina• incontra difficoltà con scale e terreni non piani• può essere capace di entrare ed uscire di casa indipendentemente	3
Cammino in ambito sociale con grosse limitazioni <ul style="list-style-type: none">• può entrare e uscire di casa indipendentemente• può salire e scendere da un marciapiede• può fare in qualche modo le scale indipendentemente in almeno un'attività sociale non impegnativa (ad esempio appuntamenti, ristorante)	4
Cammino in ambito sociale con qualche limitazione <ul style="list-style-type: none">• indipendente nelle scale• indipendente nelle attività sociali senza assistenza o uso di carrozzina• indipendente sia nei negozi locali che nei grandi magazzini affollati• indipendente in almeno due attività sociali impegnative	5
Cammino in ambito sociale senza limitazioni <ul style="list-style-type: none">• indipendente in tutte le attività domestiche e sociali• può affrontare terreni sconnessi e luoghi affollati• completa indipendenza nei centri commerciali	6

Scala del cammino (WALK-12)

È un altro tipo di scala che valuta il cammino. Tuttavia, in questo caso, vengono indagate le limitazioni derivanti dalla neuropatia nelle ultime 2 settimane tramite determinati parametri.

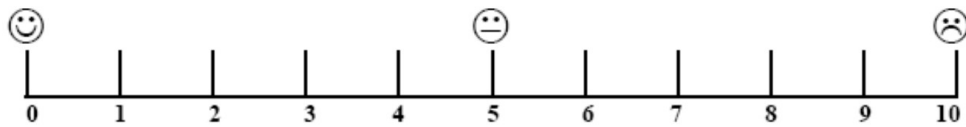
Nelle ultime 2 settimane la sua neuropatia periferica quanto ha ...	Per nulla	Lievemente	Moderatamente	In modo importante	Estremamente
Limitato la sua capacità di camminare?	1	2	3	4	5
Limitato la sua capacità di correre?	1	2	3	4	5
Limitato la sua capacità di salire o scendere le scale?	1	2	3	4	5
Reso 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 (ad es. appoggiarsi ai mobili o usare un bastone) nel camminare dentro casa?	1	2	3	4	5
Reso necessario usare un sostegno (ad 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

Modified fatigue impact scale (MFIS)

Valuta come e con quale frequenza la fatica ha condizionato il paziente nelle ultime 4 settimane.

MFIS	Mai	Raramente	Qualche volta	Spesso	Quasi sempre
Sono stato meno vigile	0	1	2	3	4
Ho avuto difficoltà a prestare attenzione per lunghi periodi di tempo	0	1	2	3	4
Non sono stato in grado di pensare in modo lucido	0	1	2	3	4
Sono stato maldestro e scoordinato	0	1	2	3	4
Sono stato smemorato	0	1	2	3	4
Ho dovuto rallentare la mia attività fisica	0	1	2	3	4
Sono stato meno motivato a fare qualsiasi cosa richieda uno sforzo fisico	0	1	2	3	4
Sono stato meno motivato a partecipare ad attività sociali	0	1	2	3	4
Sono stato limitato nella mia capacità di fare cose fuori di casa	0	1	2	3	4
Ho avuto problemi a compiere sforzi fisici per lunghi periodi	0	1	2	3	4
Ho avuto difficoltà nel prendere decisioni	0	1	2	3	4
Sono stato poco motivato nel compiere qualsiasi cosa richieda pensare intensamente	0	1	2	3	4
Sento i miei muscoli molto deboli	0	1	2	3	4
Sono stato male fisicamente	0	1	2	3	4
Ho avuto problemi a portare a termine compiti che richiedano riflessione	0	1	2	3	4
Ho avuto difficoltà nell'organizzare i miei pensieri svolgendo incarichi a casa o al lavoro	0	1	2	3	4
Ho avuto maggiori difficoltà del solito a concludere compiti che richiedano uno sforzo fisico	0	1	2	3	4
La mia capacità di ragionamento è risultata piuttosto rallentata	0	1	2	3	4
Ho avuto problemi di concentrazione	0	1	2	3	4
Ho limitato le mie attività fisiche	0	1	2	3	4
Ho avuto necessità di riposarmi più spesso del solito o per periodi più lunghi	0	1	2	3	4

Scala analogica visiva (VAS) su dolore agli arti (piedi, gambe, mani e braccia), fatica e crampi. Viene chiesto al paziente di indicare, con un segno sulla linea graduata, l'entità di dolore, fatica e crampi provati nelle ultime 2 settimane.



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

Queste le principali scale di valutazione utilizzate in ambito clinico per la valutazione e il monitoraggio riguardanti la condizione dei pazienti.

Oltre a queste, vi sono anche i questionari. A tal riguardo vedremo un questionario sullo stato di salute, ossia SF-36, la cui compilazione permette di cogliere l'impatto di una malattia su varie dimensioni della qualità di vita. È uno strumento generico, multidimensionale, costituito da 36 domande suddivisibili in 9 ambiti:

- funzionamento fisico (10 item)
- limitazioni dovute alla salute fisica (4 item)
- limitazioni dovute a problemi emotivi (3 item)
- energia e fatica (4 item)
- benessere emotivo (5 item)
- attività sociali (2 item)
- dolore (2 item)
- percezione salute generale (5 item)
- cambiamento dello stato di salute rispetto all'anno precedente (1 item)

QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE SF-36

ISTRUZIONI: il questionario intende valutare cosa lei pensa della sua salute. Le informazioni raccolte permetteranno di essere aggiornati su come si sente e su come riesce a svolgere le sue attività consuete. Risponda a ciascuna domanda del questionario indicando la sua risposta come mostrato di volta in volta. Se non si sente certo della risposta, effettui la scelta che comunque le sembra migliore.

1. In generale, direbbe che la sua salute è: (Indichi un numero)

Eccellente	1
Molto buona	2
Buona.....	3
Passabile	4
Scadente.....	5

2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora, la sua salute in generale?
(Indichi un numero)

Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa	1
Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa	2
Più o meno uguale rispetto ad un anno fa	3
Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa	4
Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa	5

3. Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. La sua salute la limita attualmente nello svolgimento di queste attività ? (Indichi per ogni domanda il numero 1, 2 o 3)

	SI mi limita parecchio	SI mi limita parzialmente	NO non mi limita per nulla
<i>a.</i> Attività fisicamente impegnative, come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	1	2	3
<i>b.</i> Attività di moderato impegno fisico, come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce, fare un giro in bicicletta	1	2	3
<i>c.</i> Sollevare o portare le borse della spesa	1	2	3
<i>d.</i> Salire qualche piano di scale	1	2	3
<i>e.</i> Salire un piano di scale	1	2	3
<i>f.</i> Piegarci, inginocchiarsi o chinarsi	1	2	3
<i>g.</i> Camminare per un chilometro	1	2	3
<i>h.</i> Camminare per qualche centinaio di metri	1	2	3
<i>i.</i> Camminare per circa cento metri	1	2	3
<i>l.</i> Fare il bagno o vestirsi da soli	1	2	3

4. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa della sua salute fisica?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda. (Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
<i>a.</i> Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
<i>b.</i> Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
<i>c.</i> Ha dovuto limitare alcuni tipi di lavoro o altre attività	1	2
<i>d.</i> Ha avuto difficoltà nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto più fatica)	1	2

5. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa del suo stato emotivo (quale il sentirsi depresso o ansioso)? Risponda SI o NO a ciascuna domanda.

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
<i>a.</i> Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
<i>b.</i> Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
<i>c.</i> Ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro o in altre attività	1	2

6. Nelle ultime 4 settimane, in che misura la sua salute fisica o il suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte? (Indichi un numero)

Per nulla 1
 Leggermente2
 Un po'.....3
 Molto.....4
 Moltissimo.....5

7. Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime 4 settimane? (Indichi un numero)

Nessuno.....1
 Molto lieve2
 Lieve.....3
 Moderato.....4
 Forte.....5
 Molto forte.....6

8. Nelle ultime 4 settimane, in che misura il dolore l'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente (sia in casa sia fuori casa)? (Indichi un numero)

- Per nulla.....1
 Molto poco.....2
 Un po'3
 Molto4
 Moltissimo.....5

9. Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito nelle ultime 4 settimane. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al suo caso. Per quanto tempo nelle ultime settimane si è sentito:
 (Indichi un numero per ogni domanda)

	Sempre	Quasi sempre	Molto tempo	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
<i>a.</i> Vivace e brillante	1	2	3	4	5	6
<i>b.</i> Molto agitato	1	2	3	4	5	6
<i>c.</i> Così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarla su	1	2	3	4	5	6
<i>d.</i> Calmo e sereno	1	2	3	4	5	6
<i>e.</i> Pieno di energia	1	2	3	4	5	6
<i>f.</i> Scoraggiato e triste	1	2	3	4	5	6
<i>g.</i> Sfinito	1	2	3	4	5	6
<i>h.</i> Felice	1	2	3	4	5	6
<i>i.</i> Stanco	1	2	3	4	5	6

10. Nelle ultime 4 settimane, per quanto tempo la sua salute fisica o il suo stato emotivo hanno interferito nelle sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?

(Indichi un numero)

- Sempre1
 Quasi sempre 2
 Una parte del tempo..... 3
 Quasi mai..... 4
 Mai..... 5

11. Scelga la risposta che meglio descrive quanto siano VERE o FALSE le seguenti affermazioni (Indichi un numero per ogni affermazione)

	Certamente vero	In gran parte vero	Non so	In gran parte falso	Certamente falso
<i>a.</i> Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	1	2	3	4	5
<i>b.</i> La mia salute è come quella degli altri	1	2	3	4	5
<i>c.</i> Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	1	2	3	4	5
<i>d.</i> Godo di ottima salute	1	2	3	4	5

3.2 Test funzionali

Dopo aver visto le diverse scale di valutazione e il questionario sullo stato di salute (SF-36), veniamo ai test funzionali: questi ci permettono di trovare un riscontro più pratico su quanto valutato con gli strumenti precedentemente discussi.

In questo caso, riportiamo quei test che riteniamo essere più utili per valutare la persona affetta da CMT, da un punto di vista del movimento, nella sua globalità: il six minute walk test (6MWT), il ten meter walk test (10MWT) e la Short Physical Performance Battery (SPPB).

Il **six minute walk test** (6MWT) è considerato un modo semplice e riproducibile per valutare la tolleranza all'esercizio fisico e la funzionalità cardiopolmonare.

Tale test perciò consente una valutazione globale ed integrata dei sistemi coinvolti (polmonare, cardiovascolare, circolatorio, neuromuscolare) durante l'attività fisica. L'esecuzione della prova prevede che il soggetto cammini, ad una velocità preferita (self pace) il più lontano possibile per 6 minuti (nell'arco di questo tempo, sono concesse delle pause, se necessarie); il tutto si svolge in un ambiente chiuso, su un corridoio piano e lungo 30 metri (fig. 18). Infine, visto l'argomento che stiamo trattando, è utile sapere che, nel caso in cui vengano utilizzati abitualmente, è concesso l'utilizzo di ausili e/o ortesi per la deambulazione. [64]




Il **ten meter walking test** (10MWT), essenzialmente, è una misura per valutare la velocità di camminata su una breve distanza. In particolare, la velocità viene calcolata su una distanza effettiva di 6 metri in quanto su un percorso lungo 10 metri vengono posti due segni: uno a 2 metri e uno a 8 metri (fig. 19).

In tal modo, il soggetto che viene valutato ha modo di accelerare e decelerare, rispettivamente, prima e dopo i segni sopra indicati; ovviamente, le fasi di accelerazione e decelerazione non vengono conteggiate nel test.

Per quanto concerne le modalità, il test può essere svolto a velocità preferita (il paziente cammina con il suo passo abituale) oppure a velocità massima.

La **Short Physical Performance Battery (SPPB)** è uno strumento che inizialmente fu sviluppato per valutare la capacità funzionale nei soggetti anziani. Tuttavia, risulta versatile ed attendibile in altri ambiti di valutazione, come equilibrio e forza degli arti inferiori. Nello specifico, l'SPPB comprende tre diversi sotto test [65]:

- equilibrio in 3 prove:

1) mantenimento della posizione a piedi uniti per 10"	2) mantenimento della posizione di semi-tandem per 10" (alluce di lato al calcagno)	3) mantenimento della posizione tandem sempre per 10" (alluce dietro al tallone)
		

- velocità di camminata su 4 metri.
- variante del sit to stand (5-rip STS).

In tal caso, al paziente viene chiesto di alzarsi da una sedia e sedersi (sit to stand) per cinque volte (5-rip) nel minor tempo possibile.

Il test termina quando il soggetto si posiziona seduto per la quinta volta.

Ad ogni prova viene attribuito un punteggio che va da 0 a 4, in base al tempo registrato (tabella 8).

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"

Tabella 8. Punteggi di riferimento per la Short Physical Performance Battery.

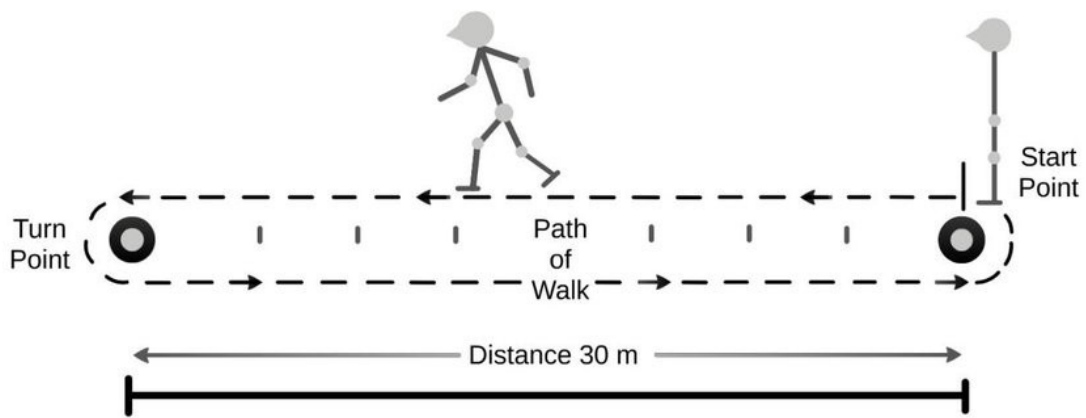


Figura 18. Indicazioni per l'allestimento del six minute walk test.

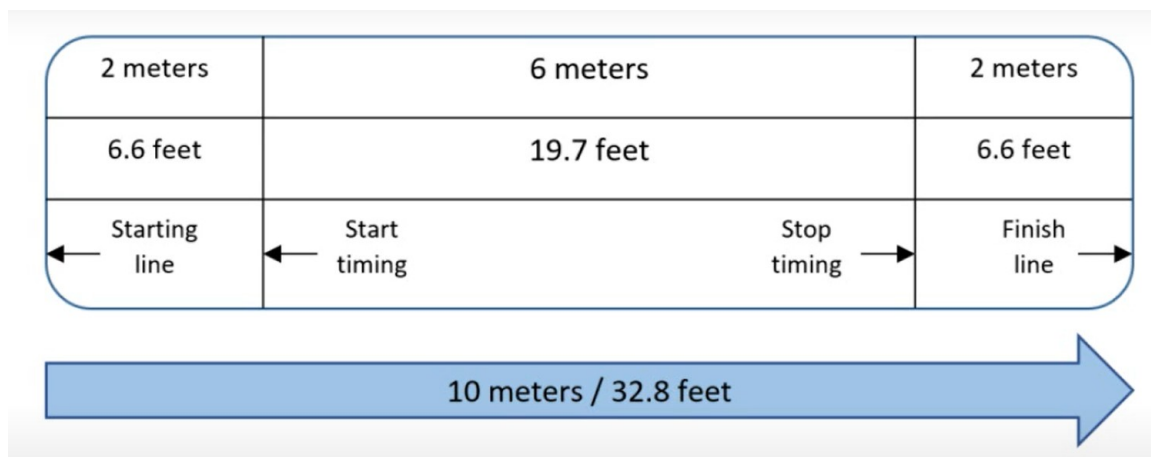


Figura 19. Indicazioni per l'allestimento del ten minute walk test.

3.3 Generalità sulla gestione riabilitativa della CMT

Dopo aver visto i principali strumenti operativi per la valutazione della CMT (scale, questionari di valutazione e test funzionali), parliamo finalmente di gestione riabilitativa. Sebbene, allo stato attuale, non vi sia un protocollo riabilitativo standard per la CMT, la terapia fisica ed occupazionale non può che essere raccomandata sulla base dell'esperienza empirica e del numero crescente di studi clinici. Generalmente i protocolli di trattamento consigliati includono esercizi di rafforzamento muscolare, condizionamento aerobico, stretching, per la postura e l'equilibrio [66, 67, 68]; e il motivo è da ricondursi al decorso, in termini clinici, della CMT. Potendo riportare sul piano dell'attività fisica le difficoltà, precedentemente discusse e riscontrate nelle persone affette da CMT, vi sono diversi fattori da considerare, quali: intolleranza all'esercizio, affaticamento eccessivo, dolore, debolezza muscolare e scarso equilibrio [69, 70]. Di conseguenza, l'allenamento potrebbe rappresentare già di per sé un'esperienza spiacevole, influenzando negativamente sull'adesione ai programmi riabilitativi. In poche parole, vi sono dei fattori ostacolanti l'attività fisica.

D'altro canto, in uno studio condotto da Anens et al. [70], si è visto che vi sono anche dei fattori facilitanti, ossia: il piacere e l'auto-efficacia derivanti dalla pratica, l'attività strutturata e l'utilizzo di dispositivi di assistenza (ausili/ortesi).

Detto ciò, proseguiamo con l'approfondimento sulla gestione riabilitativa.

In primo luogo, facciamo una " rassegna storica " dei principali studi fatti sul campo nel corso degli anni. Negli anni '90 furono condotti i primi studi clinici randomizzati da Lindeman et al. [71, 72*, 73*], nei quali si dimostrò che l'esercizio da lieve a moderato, in programmi volti a rinforzare i muscoli prossimali degli arti inferiori, è benefico nella CMT, determinando un aumento della forza rispetto al placebo; d'altro canto si riscontrò che più i programmi erano intensi, meno venivano tollerati.

Agli inizi degli anni 2000 uno studio di coorte di Chetlin et al. [74]* ha confermato che il rafforzamento dei muscoli prossimali superiori e inferiori e della presa della mano è utile e ben tollerato. Nel 2006, in uno studio di Matjacic e Zupan [75], una breve terapia combinata con stretching, rafforzamento muscolare e allenamento dell'equilibrio ha determinato un significativo miglioramento dell'equilibrio.

Nel 2008 El Mahdi et al. [76] hanno dimostrato che il condizionamento aerobico con allenamento al cicloergometro ha migliorato i parametri cardiorespiratori rispetto al placebo. Nel 2011, in un altro studio di El Mahdi et al. [77]*, si è visto che l'interval training migliora la frequenza cardiaca nei pazienti con CMT e l'attività parasimpatica. Nel 2014 uno studio pilota, di Ramdharry et al. [78]*, su un programma di rafforzamento dei muscoli prossimali degli arti inferiori ha portato a risultati modesti (in quanto è aumentata la forza nei flessori dell'anca sinistra, ma non destra). E ancora, nel 2014 Silva et al. [79] hanno dimostrato che la forza dei flessori dorsali e plantari era correlata positivamente all'equilibrio.

Nel 2016 Pazzaglia et al. [80] hanno dimostrato che un trattamento con vibrazioni meccaniche focali sembrano migliorare la funzione del sistema somatosensoriale sui muscoli quadricipite e tricipite surale per tre giorni ed hanno notato un effetto significativo sull'equilibrio. Nel 2017 Burns et al. [81] hanno condotto un programma di allenamento con esercizi di resistenza progressiva dei dorsi-flessori del piede per 6 mesi; a tal riguardo è stato riscontrato che i pazienti trattati avevano una dorsiflessione del piede più forte rispetto ai controlli alla fine del trattamento (dopo 6 mesi), più evidente dopo 12 mesi e mantenuta a 24 mesi.

Nel 2019, in uno studio di Wallace et al. [82], un programma di allenamento aerobico di 12 settimane, composto da 36 sessioni di lavoro su un cicloergometro, ha portato ad un miglioramento significativo del picco di assorbimento di ossigeno (picco VO₂). Nel 2020, in uno studio di Mori et al. [83], sono stati confrontati due diversi protocolli di 12 settimane in due gruppi di pazienti affetti da CMT1A: il primo comprendeva esercizi di stretching e propriocettivi (SPE, stretching and proprioceptive exercise), mentre il secondo prevedeva un allenamento aggiuntivo su tapis roulant (TreSPE, treadmill, stretching and proprioceptive exercises).

Entrambi i gruppi hanno beneficiato significativamente dei trattamenti in termini di deambulazione ed equilibrio. Infine nel 2022 Pazzaglia et al. [84] hanno confermato che i pazienti, con disabilità simile, che praticavano sport avevano una migliore qualità di vita e meno dolore neuropatico rispetto ai non praticanti.

* Studi coinvolti in una revisione sistematica di Corrado et al. [66].

Pertanto, ci sono prove che gli approcci, che includono le tematiche di allenamento precedentemente citate, sono benefici per i pazienti con CMT. Tuttavia, per la maggior parte degli studi discussi, sono stati applicati protocolli di allenamento per periodi brevi (solitamente di 8-12 settimane); di conseguenza i benefici tendono a perdersi nel tempo e i trattamenti necessitano di applicazioni continue o ripetute. Riassumendo quanto finora trattato, vi sono degli aspetti a cui rivolgere attenzione:

- i protocolli di allenamento si sono concentrati su forza e resistenza.
- i risultati emersi riflettono una correlazione positiva tra forza e attività fisica: un aumento della prima è associato ad una maggior efficacia nella seconda.
- i muscoli di maggior interesse riguardano: gli arti superiori, la cintura pelvica e gli arti inferiori. Nello specifico, si noti che vi sono più studi riguardanti protocolli per gli arti inferiori rispetto a quelli superiori.

Pur essendo valido quanto finora detto, è inoltre utile sottolineare che il progresso della conoscenza relativa alla malattia ha portato, sempre più frequentemente, ad integrare nei protocolli di allenamento “nuove” tematiche (ad esempio stabilità posturale, esercizi propriocettivi, di equilibrio, ecc), spesso volte combinate tra loro. Nonostante la tendenza ad una maggior varietà nei contenuti dell’allenamento, i programmi riabilitativi sembrerebbero comunque efficaci per [83]:

- prevenire eventuali danni secondari.
- mantenere il range di movimento articolare (nelle articolazioni di arti inferiori, superiori e colonna vertebrale).
- lenire dolore e contratture (piedi e mani).
- migliorare, o mantenere, le capacità residue.

Prima di passare al prossimo paragrafo, è necessario far chiarezza su alcune indicazioni riguardanti l’allenamento e quindi cercare di rispondere ad alcune domande. Qual è la frequenza ottimale di allenamento, nell’arco della settimana, cui sottoporre i pazienti? Quanto tempo dovrebbe durare una singola seduta di allenamento? A quale intensità? Qual è il carico ottimale?

Come al solito, procediamo con ordine.

Innanzitutto, in linea generale, la risposta a queste domande dipende da molteplici fattori (età, genere, peso, grado di disabilità, affaticamento, dolore, stile di vita, ecc), per cui risulterebbe pretenzioso rispondervi in maniera assoluta. D'altro canto, grazie agli studi finora condotti, possiamo quantomeno cercare di fornire quei mezzi e quei metodi che sembrano sortire i migliori effetti nell'ambito del trattamento riabilitativo. Detto ciò, veniamo al dunque (quanto verrà discusso in seguito farà riferimento, salvo ulteriori citazioni, agli articoli citati finora in questo paragrafo). A tal riguardo, è doveroso introdurre il concetto di carico di allenamento, inteso come *“la misura del lavoro che l'atleta deve effettuare per indurre gli adattamenti necessari all'incremento della prestazione.”* Nel nostro caso, parliamo di persone, o clienti, anziché di atleti e potremmo parlare di benessere anziché di prestazione. Il carico è a sua volta costituito da diversi fattori, quali: durata, frequenza, volume, intensità e tipo. Riportando tali parametri negli studi discussi, si è visto che:

- la frequenza andava da 2 a 4 volte a settimana, con una maggior prevalenza di 3 volte a settimana.
- la durata di una singola seduta andava da 45 minuti a 90 minuti.
- a seconda dell'intensità:
 - nell'allenamento aerobico, la VO₂ max¹ variava dal 60% all'80%.
 - nell'allenamento contro resistenza, venivano svolte dalle 2 alle 4 serie per esercizio per un intervallo variabile di ripetizioni (6-8; 8-12; 12-15).

Inoltre, nel complesso², si è visto che l'esercizio a bassa o moderata intensità sembra essere più vantaggioso rispetto all'esercizio ad alta intensità [66], fondamentalmente, per via dei fattori limitanti citati prima.

- la tipologia di carico è da ricercarsi nella capacità o abilità che si vuole allenare. In ogni caso, a questo fattore dedicheremo maggior attenzione nel successivo paragrafo.

Con tali affermazioni si conclude questo paragrafo relativo alla gestione riabilitativa nella CMT. Potendo riassumere quanto finora esposto, abbiamo visto che al giorno d'oggi non è disponibile un protocollo riabilitativo generale per la CMT.

La condizione patologica della malattia rappresenta di per sé un primo impedimento per l'adesione ai programmi di allenamento. Tuttavia l'attività fisica, razionalmente strutturata, porta a dei benefici nelle persone affette da CMT, in quanto costituisce una possibilità concreta per lenire e/o migliorare quegli aspetti legati alla sintomatologia. In particolare, per gli arti inferiori, sono stati principalmente condotti studi sugli effetti dell'allenamento aerobico e per la forza (contro resistenza), i cui protocolli sono stati applicati per periodi brevi (solitamente di 8-12 settimane); sono dunque necessari studi su protocolli di allenamento con una durata maggiore.

Per gli arti superiori sono invece necessari maggiori studi sui protocolli di allenamento. Comunque, risalendo alla letteratura scientifica, siamo riusciti quantomeno ad inquadrare alcune generalità su quei parametri (frequenza, durata, volume e intensità) da applicare per un allenamento potenzialmente efficace.

Infine, per quanto riguarda la tipologia di esercizio, si è visto che una maggior conoscenza sulla malattia sta portando alla definizione di protocolli riabilitativi sempre più diversificati ed individualizzati.

Nel prossimo paragrafo entreremo nel cuore della tesi, poiché verranno sviluppati e discussi dei personali programmi di allenamento per la CMT.

1 La VO₂ max, o potenza aerobica, è un valore metabolico (espresso in ml/Kg/min) e rappresenta la massima quantità di ossigeno che l'organismo è in grado di utilizzare durante attività di intensità massimali.

2 Uno studio di Ferraro et al. [85] ha mostrato che un trattamento riabilitativo intensivo di 3 settimane è un intervento utile e ben tollerato che potrebbe migliorare la forza muscolare e il funzionamento in una coorte di pazienti ricoverati con diagnosi di CMT da lieve a moderata.

3.4 Un personale programma di allenamento

Potendo rielaborare quanto finora trattato, potremmo affermare che, solitamente, in un protocollo di allenamento non dovrebbero mancare esercizi di rafforzamento e allungamento muscolare, condizionamento aerobico, stabilità posturale ed equilibrio. Inoltre affinché l'allenamento risulti efficace, prima di programmare, è necessario valutare la condizione generale del paziente tramite strumenti operativi (scale e questionari di valutazione e test funzionali). A tal riguardo, di seguito discuteremo due casi studio per due motivi. In primo luogo per applicare concretamente quei principi, mezzi e metodi che fanno di un generale protocollo riabilitativo un personale programma di allenamento; in secondo luogo per far apprezzare la diversità d'approccio in funzione della condizione (fenotipo clinico) cui si deve far fronte. Ma prima di entrare nel dettaglio, facciamo una breve premessa, riportando alcune considerazioni e riflessioni generali che sottostanno alla programmazione. Procediamo con ordine.

Valutazione e monitoraggio della condizione_ Come già ribadito più volte nel corso della tesi in questione, per poter sviluppare un programma di allenamento adattato alle singolari esigenze di ciascun individuo è innanzitutto necessario conoscere la condizione di partenza. Ecco quindi che emerge l'importanza degli strumenti operativi (scale, questionari di valutazione e test funzionali), discussi nei paragrafi 3.1 e 3.2, per valutare (in questo caso, ci siamo permessi di sceglierne solo alcuni) i principali aspetti che risultano alterati nelle persone affette da CMT:

- scala CMTNS
- salute generale (SF-36)
- fatica (MFIS)
- deambulazione (Walk-12, 6MWT, 10MWT)
- equilibrio (BBS, SPPB)
- manualità (Sollerman Hand function scale)

Tuttavia, oltre alla valutazione, risulta altrettanto importante il monitoraggio. In termini pratici, la valutazione fa riferimento al periodo precedente l'allenamento, mentre il monitoraggio al periodo coincidente con l'allenamento stesso e, a volte, anche a quello successivo (durante il così detto periodo di controllo o detraining). I programmi di allenamento, che verranno successivamente discussi, avranno una durata di quattro mesi; pertanto suddetti strumenti (eccezion fatta per la scala CMTNS, che verrà utilizzata solo a T0) verranno somministrati:

- a inizio trattamento (T0)
- a metà trattamento (T1), attorno al secondo mese
- a fine trattamento (T2), dopo quattro mesi

Programma di allenamento_ Dopo aver valutato, si può dunque passare alla programmazione. In linea generale, sappiamo quali sono le criticità (fenotipo clinico), in termini di condizione e movimento, delle persone affette da CMT. Inoltre, grazie alle attuali evidenze scientifiche, conosciamo gli effetti di determinati protocolli di allenamento (anche se ad oggi non vi è un “gold standard”). Giunti a questo punto, possiamo limitarci ad affermare che un buon programma di allenamento dovrebbe quantomeno tenere in considerazione alcuni aspetti:

- temi principali→ nei limiti delle possibilità imposte dalla condizione stessa, si dovrebbe condurre un lavoro riabilitativo basato su:
 - aumento del ROM (range of motion) degli arti inferiori e della colonna vertebrale
 - rinforzo muscolare del core e dei segmenti prossimali e distali degli arti inferiori e superiori
 - equilibrio statico e dinamico
 - propriocezione
 - coordinazione

- riscontri pratici→ le tematiche appena citate dovrebbero essere inserite in un contesto di allenamento che sia funzionale e adattato allo stile di vita della persona. In altri termini, l'allenamento dovrebbe porsi come obiettivi (sempre nei limiti del possibile):
 - l'educazione e la consapevolezza sulle modifiche dello stile di vita e sulle tecniche di risparmio energetico, in funzione del decorso della malattia.
 - l'ottimizzazione dell'utilizzo di ausili e ortesi (qualora venissero usati).
 - il miglioramento dei pattern motori riguardanti la deambulazione (qualora il soggetto sia ancora in grado di camminare).
 - il miglioramento della manualità.
 - l'indipendenza funzionale, intesa come capacità di essere quanto più autonomi possibile.

Detto ciò, ritorniamo ai due casi studio in cui approfondiremo, in maniera più specifica, la programmazione (contenuti, mezzi e metodi di allenamento, ecc).

Il primo paziente è tratto da uno studio di Gobbi et al. [86] ed è un ragazzo di 16 anni (alto 1,82 m, con un peso corporeo di 80,3 Kg e un BMI di 24,2) affetto CMT1A (diagnosticatagli all'età di 5/6 anni), senza comorbidità.

Nel presente studio è stato sottoposto ad un esame neurologico, che ha evidenziato:

- una buona funzionalità motoria, con forza (segmentale e globale), trofismo e tono muscolare (prossimale e distale) nel complesso conservati, sia a livello dei cingoli scapolari che pelvici
- riflessi tendinei normali e vivaci agli arti superiori, non evocabili a livello rotuleo (nemmeno con manovra di facilitazione) e simmetricamente ipoevocabili a livello dei tendini di Achille.

È inoltre stato rilevato un deficit nella dorsi-flessione durante la stazione eretta, soprattutto sul lato destro. Nel punteggio della neuropatia CMT (CMTNS) ha ottenuto un punteggio totale di 3 (pertanto si tratta di una menomazione lieve): un punto nella sezione sintomi motori (gambe) e due punti nella sezione forza (gambe).

Il ragazzo presenta la classica manifestazione clinica della CMT limitata agli arti inferiori, con piedi cavi, dita a martello e tallone varo (fig. 20).

Figura 20. Appoggio plantare statico da diverse angolazioni ^[86]:



- A) vista posteriore bilaterale
- B) vista anteriore bilaterale
- C) vista mediale del piede destro
- D) vista mediale del piede sinistro

Infine ha effettuato una visita medico-sportiva, che prevedeva anche test di baropodometria dinamica, deambulazione e mobilità, dove sono stati riscontrati:

- eccessivo ipercarico sull'avampiede destro.
- cavismo bilaterale, soprattutto a destra.
- totale assenza di appoggio, per le dita con punta a martello marcata a destra.
- evidente ridotta mobilità dell'articolazione della caviglia destra.

Nel complesso, i segni tipici della CMT erano più marcati nella parte destra.

Sulla base di queste informazioni, di seguito svilupperemo un possibile programma di allenamento per la condizione presentata. Tale programma dura 16 settimane, con una frequenza di 3 sedute a settimana, della durata di 60 minuti, e si divide in tre fasi. Inoltre specifichiamo che il cliente svolgerà sempre, salvo diverse indicazioni, la stessa routine di riscaldamento (prima della fase centrale) e di defaticamento (dopo la fase centrale). Suddette fasi di allenamento hanno come tematiche la resistenza aerobica, l'allungamento muscolare e la mobilità.

Di seguito riportiamo una scheda riassuntiva (scheda 0a).

Scheda 0a. Scheda riassuntiva di un'ipotetica seduta di allenamento

Riscaldamento (10/15 minuti)*, che può comprendere uno o più tra i seguenti elementi:

- condizionamento aerobico (cyclette, treadmill).
- articolarietà (ponendo attenzione su caviglia, anca e colonna vertebrale).
- rilascio miofasciale con pallina o foam roller (specialmente per la pianta del piede).
- core training→ prevede che vengano svolti degli esercizi specifici per il core³.
Vi sono diverse modalità di svolgimento, ma spesso volte si ricorre al circuito (una serie di esercizi vengono svolti consecutivamente, con pause relativamente brevi).

Fase centrale (25/35 minuti)* : ... (per maggiori dettagli si vedano le schede relative alle fasi)

Defaticamento (10/20 minuti)* :

- esercizi di stretching statico, principalmente per gli arti inferiori (muscoli tricipiti surali, flessori dell'anca, quadricipiti, ischiocrurali, abductori e adduttori).
- esercizi di respirazione (fondamentalmente per sviluppare una consapevolezza a riguardo e migliorarne l'efficienza).

Nello specifico, in questa parte vi è una routine di stretching, in cui il cliente dovrà svolgere gli esercizi come da elenco. Ogni posizione va mantenuta per un periodo di 30", salvo diverse indicazioni.

- | | |
|--|---|
| ➤ prima squadra di Mezieres→ 1 volta
(mantenere almeno 1' fino a 3') | Posizione supina
(appoggio al muro)... |
| ➤ stretching glutei al muro (dx, sx)→ 2-3 volte per lato | |
| ➤ ginocchio al petto (dx, sx)→ 1-2 volte per lato | Posizione supina... |
| ➤ ginocchia al petto→ 1 volta | |
| ➤ child pose→ 1 volta | Posizione prona... |
| ➤ stretching, da seduto, per ischiocrurali e gastrocnemi
(dx, sx)→ 2-3 volte per lato (se necessario, utilizzare un elastico) | Posizione seduta (a terra)... |
| ➤ stretching per adduttori (farfalla)→ 1 volta per 1' | |
| ➤ affondi (dx, sx)→ 2-3 volte per lato | Posizione inginocchiata... |
| ➤ stretching, al muro, per ischiocrurali e gastrocnemi
(dx, sx)→ 2-3 volte per lato | Posizione eretta... |

* viene indicato un intervallo di tempo, poiché a seconda della fase cui si fa riferimento viene dedicato un tempo più o meno diverso alle parti di allenamento.

Ora, tenendo a mente le precedenti considerazioni fatte, passiamo alla discussione, in maniera più approfondita delle 3 fasi:

3 Il core è situato nella zona del tronco e può essere definito come quell'insieme di muscoli che costituiscono il così detto complesso coxo-lombo-pelvico (LPH complex).

- la prima fase, che comprende le prime 4 settimane (scheda 1a), prevede che il cliente sviluppi quei presupposti di forza e resistenza generali.

Inoltre, vista la condizione del piede ed essendo consapevoli del decorso della malattia, è utile, in un primo momento porre maggior attenzione al piede e alla gamba propriamente detta. Per far ciò, verranno quindi inseriti degli esercizi di propiocezione per il piede, equilibrio, rinforzo della muscolatura della gamba (tibiali anteriori, tricipiti surali) nonché rinforzo generale della muscolatura degli arti inferiori (quadricipiti, ischiocrurali).

Essenzialmente, le tematiche di questa prima fase sono: propiocezione, equilibrio, rinforzo muscolare generale (arti inferiori) e speciale (gamba p.d.).
- la seconda fase, che comprende 8 settimane (dalla 5° alla 12°, scheda 2a), è una naturale successione della prima. Giunti a questo punto, il cliente dovrebbe riscontrare dei benefici, in termini di mobilità, forza e resistenza, ed essere in grado di svolgere esercizi via via più complessi.

Dunque, le tematiche sono pressoché le stesse, ma la differente tipologia di esercizi indirizza il cliente verso un miglioramento di competenze già acquisite, ossia: capacità di generare stabilità segmentale per sviluppare forza e sviluppare una maggior consapevolezza corporea. Infatti, anche in questa fase, verranno inseriti esercizi di propiocezione, equilibrio statico e dinamico (novità) nonché rinforzo muscolare generale (arti inferiori) e speciale.
- La terza ed ultima fase, che comprende le ultime 4 settimane (dalla 13° alla 16°, scheda 3a), rappresenta il “culmine” del programma proposto.

Finora infatti sono stati raggiunti, in maniera graduale e con i tempi necessari, quei presupposti (forza, resistenza, equilibrio, propiocezione) per poter lavorare sull'ultimo obiettivo, ossia l'indipendenza funzionale (nei limiti della condizione). A questo punto, il cliente dovrebbe aver raggiunto maggior autonomia, libertà e sicurezza nei movimenti: ha più forza, resistenza, mobilità, equilibrio e propiocezione. Pertanto, in questa fase, non ci resta che proporre esercitazioni un po' più complesse (ma non troppo) e allo stesso tempo utili nonché funzionali per lo stile di vita del ragazzo in questione.

Scheda 1a. Prima fase (settimane 1-4).

ESERCIZIO	ATTREZZI	SERIE	RIPETIZIONI	RECUPERO
<p>Inizialmente verranno svolti esercizi di propriocezione, equilibrio statico e stabilità posturale. Tale scelta è dovuta semplicemente al fatto che il cliente non presenta ancora affaticamento, fattore che inciderebbe negativamente sulla qualità di esecuzione. Trovandoci nella prima fase, dedicheremo a questa parte quel tempo necessario (10 minuti in totale), senza esagerare, per poi aumentare gradualmente.</p>				
Esercizi propriocettivi con attenzione per il piede e la deambulazione (5 minuti)		<p>Il cliente semplicemente cammina (in questo caso, la condizione lo permette) scalzo ed in maniera lineare per una distanza prestabilita (ad esempio 5, 7, 10 metri). Nello specifico, vi sono diverse modalità di andatura (possono essere combinate): sulle punte, sui talloni, focalizzandosi sulla rullata e a ginocchia alte.</p>		
Esercizi di equilibrio e stabilità posturale (5 minuti)	<p>Cuscinetto propriocettivo</p> <p>Pedana instabile</p> <p>Oggetti di diverso materiale (cotone, legno, ecc) e superfici (lisce, ruvide, ecc)</p>	<p>Il cliente mantiene determinate posizioni (per 10, 15, 20, 25, 30 secondi), in stazione eretta, sul cuscinetto propriocettivo o sulla pedana instabile (nonostante entrambi offrano la possibilità di migliorare l'equilibrio, il primo permette un ulteriore lavoro di propriocezione, mentre la seconda un lavoro più tendente alla gestione dell'instabilità). In particolare, si può variare l'ampiezza del passo (piedi più o meno larghi, uno avanti uno dietro, ecc) e il numero di appoggi (uno o due piedi). Adottando lo stesso criterio, tali esercizi possono essere svolti anche su oggetti di diverso materiale e con diverse superfici.</p>		
<p>Successivamente verranno svolti esercizi di rinforzo muscolare speciale (15 minuti)...</p>				
Dorsi-flessione (dx, sx)	Elastico	2/3	12/15/20 (per lato)	<p>Vengono svolti a circuito, con un recupero di 1' 30" tra i circuiti</p>
Inversione (dx, sx)	Elastico	2/3	10/12 (per lato)	
Eversione (dx, sx)	Elastico	2/3	12/15/20 (per lato)	
Flessione dorsale (dx, sx)	Elastico	2/3	10/12 (per lato)	
<p>... e generale (15 minuti)</p>				
Ponte glutei	#	2/3	12/15	45"
Squat (libero o al muro, con possibilità di usare la gymball)	<p>Senza attrezzi</p> <p>Manubrio</p> <p>Gymball (se necessaria)</p>	2/3	10/12/15	1'
Stacchi rumeni	Manubri (leggeri)	2/3	10/12/15	1'
Leg extension (seduto)	<p>Senza attrezzi</p> <p>Cavigliera</p> <p>Elastico</p>	2/3	10/12/15	45"

Scheda 2a. Seconda fase (settimane 5-12).

ESERCIZIO	ATTREZZI	SERIE	RIPETIZIONI	RECUPERO
Per motivi già noti, inizialmente verranno svolti esercizi di propriocezione, equilibrio statico e dinamico e stabilità posturale.				
Esercizi propriocettivi con attenzione per il piede e la deambulazione (10 minuti)	Cuscinetti propriocettivi Pedane instabili Oggetti di diverso materiale (cotone, legno, ecc) e superfici (lisce, ruvide, ecc)	Il cliente semplicemente cammina scalzo ed in maniera lineare, curvilinea o libera all'interno di uno spazio ben definito (ad esempio una parte di sala o l'intera sala). Nello specifico, vi sono diverse modalità di andatura (possono essere combinate): sulle punte, sui talloni, focalizzandosi sulla rullata e a ginocchia alte. Tuttavia, essendo la seconda fase, questa volta l'operatore, in virtù dello spazio creato, potrà guidare il cliente con indicazioni specifiche (ad esempio "cammina sulle punte quando sali sui cuscinetti", "cammina solo sulle superfici ruvide"), rendendo l'esercitazione stimolante dal punto di vista mentale e cognitivo. Si noti che questo tipo di esercitazione permette anche di lavorare su orientamento visuo-spaziale, equilibrio dinamico e capacità di reazione.		
Esercizi di equilibrio (statico e dinamico) e stabilità posturale (10 minuti)	Cuscinetto propriocettivo Pedana instabile Oggetti di diverso materiale (cotone, legno, ecc) e superfici (lisce, ruvide, ecc)	Il cliente mantiene determinate posizioni (per 10, 15, 20, 25, 30 secondi), in stazione eretta, sul cuscinetto propriocettivo o sulla pedana instabile. Può variare l'ampiezza del passo (piedi più o meno larghi, uno avanti uno dietro, ecc) e il numero di appoggi (uno o due piedi). Adottando lo stesso criterio, tali esercizi possono essere svolti anche su oggetti di diverso materiale e con diverse superfici. Inoltre si può inserire un nuovo compito, ossia quello di toccare con la mano o il piede un oggetto o una parte indicati dall'operatore (ulteriore allenamento per l'equilibrio dinamico).		
Successivamente verranno svolti esercizi di rinforzo muscolare speciale (5 minuti)...				
Eversione (dx, sx)	Elastico	3	12/15 (per lato)	30"
Tibialis raises	#	2/3	15/20/25	1'
... e generale (15 minuti)				
Ponte glutei monopodalico	#	2/3	10/12 (dx, sx)	45"
Stacchi monopodalici (dx, sx)	Senza attrezzi Manubrio (leggero)	2	10/12	1'
Squat (libero al muro, con possibilità di usare la gymball)	Manubrio Gymball (se necessaria)	3	8/10/12	1'
Leg extension	Macchina isotonica	2/3	8/12/15	45"

Scheda 3a. Terza fase (settimane 13-16).

ESERCIZIO	ATTREZZI	SERIE	RIPETIZIONI	RECUPERO
Per motivi già noti, inizialmente verranno svolti esercizi di propriocezione, equilibrio statico e dinamico e stabilità posturale.				
Combinazione tra esercizi di propriocezione, equilibrio (statico e dinamico) e stabilità posturale (15 minuti)	Cuscinetti propriocettivi Pedane instabili Oggetti di diverso materiale (cotone, legno, ecc) e superfici (lisce, ruvide, ecc)	Essendo la terza fase, l'esercitazione prevede una combinazione dei metodi utilizzati nella precedente fase. Il cliente viene guidato dalle indicazioni dell'operatore, il quale potrà decidere di far tendere l'esercitazione verso un carattere maggiormente propriocettivo (camminare in un determinato modo, rispettando certe condizioni) anziché legato ad equilibrio o stabilità (mantenere una posizione su diversi punti).		
Successivamente verranno svolti esercizi di rinforzo muscolare speciale (5 minuti)...				
Eversione (dx, sx)	Elastico	3	12/15 (per lato)	30''
Tibialis raises	#	2/3	15/20/25	1'
... e generale (20 minuti)				
Hip trust	Bilanciere	2/3	10/12/15	1'
Stacchi monopodalici (dx, sx) variante destabilizzante con elastico (posto sul ginocchio)	Manubri (leggeri) + elastico	2	8/10/12	1'
Squat (libero o al muro, con possibilità di usare la gymball)	Manubrio Gymball (se necessaria)	3	6/8/10	1'
Contro piegate sagittali	#	2	10/12	1'
Leg extension	Macchina isotonica	3	8/10/12	45''

Il secondo paziente è tratto da uno studio di Negrão et al. [87] ed è una donna di 30 anni affetta da CMT4B2. L'esordio della malattia è stato riscontrato all'età di 4 anni e, per via del decorso, la paziente si è dovuta sottoporre a diversi interventi ortopedici correttivi del piede all'età di 15, 18 e 19 anni. Da un punto di vista clinico, presenta piedi cavi e dita a martello, con gambe a bottiglia di champagne capovolta⁴ e muscoli dell'eminanza tenar gravemente atrofici (fig. 21). In particolare:

- negli arti inferiori, manifesta debolezza bilaterale nei muscoli estensori (0/5 MRC)* e flessori (4/5 MRC)* dei piedi e delle dita dei piedi. Di conseguenza, da un punto di vista pratico, la paziente in questione cammina con andatura steppante bilaterale, senza atassia; inoltre le è difficile camminare sulle punte dei piedi nonché impossibile camminare sui talloni.
- negli arti superiori i muscoli flessori, estensori e abduttori delle dita sono risultati deboli (4/5 MRC)*, con l'abduktore breve del pollice era colpito più gravemente (0/5 MRC)*, in entrambe le mani.

* La Medical Research Council (MRC) Scale è una scala di 6 valori (da 0 a 5) che serve a valutare la forza nei vari distretti muscolari. Nello specifico:

- 5/5 MRC → indica movimento possibile contro resistenza massima
- 4/5 MRC → indica movimento possibile solo contro resistenza minima
- 3/5 MRC → indica movimento possibile solo contro gravità
- 2/5 MRC → indica movimento possibile solo in assenza di gravità
- 1/5 MRC → indica accenno al movimento
- 0/5 MRC → indica assenza di movimento

⁴ Tale denominazione è da ricondursi all'atrofia dei muscoli nella parte inferiore delle gambe, che ne fa assumere la forma caratteristica.

Da un punto di vista elettrofisiologico, i riflessi di stiramento muscolare erano assenti e non sono stati riscontrati deficit ai nervi cranici. Infine, l'esame sensoriale ha rivelato una diminuzione della sensazione tattile e del dolore, in uno schema a calza e a guanto, ed una riduzione della sensazione vibratoria, bilaterale e distale sia negli arti superiori che inferiori. Sulla base di queste informazioni, di seguito sviluppiamo un possibile programma di allenamento per la condizione presentata.

Tale programma si articola in tre fasi per un periodo di 16 settimane, con una frequenza di 3 sedute a settimana suddivise nel seguente modo:

- 2 per gli arti inferiori (allenamento A), con una durata di 60-70 minuti.
A tal riguardo specifichiamo che la cliente svolgerà sempre, salvo diverse indicazioni, la stessa routine di riscaldamento (prima della fase centrale) e di defaticamento (dopo la fase centrale). Suddette fasi di allenamento hanno come tematiche la resistenza aerobica, l'allungamento muscolare e la mobilità. Di seguito riportiamo una scheda riassuntiva (scheda 0b).
- 1 per la mano (allenamento B, scheda 1m), con una durata di 30-40 minuti.



Figura 21. Dettagli dei principali segni riscontrabili nel soggetto in questione ^[87].

Immagine a sinistra: piede cavo e dita a martello

Immagine centrale: gambe a bottiglia di champagne invertite

Immagine di destra: atrofia dell'eminanza tenar e mani ad artiglio

Scheda 0b. Scheda riassuntiva di un'ipotetica seduta di allenamento.

Riscaldamento (10/15 minuti), che può comprendere uno o più tra i seguenti elementi : <ul style="list-style-type: none"> • condizionamento aerobico (cyclette). • articolari di anca e colonna vertebrale. • mobilizzazione attiva-assistita per caviglia. • rilascio miofasciale con pallina o foam roller (specialmente per la pianta del piede).
Fase centrale (40 minuti): ... (per maggiori dettagli si vedano le schede relative alle fasi)
Defaticamento (10/15 minuti): per maggiori dettagli si veda la scheda 0a. <ul style="list-style-type: none"> • esercizi di stretching statico, principalmente per gli arti inferiori (muscoli tricipiti surali, flessori dell'anca, quadricipiti, ischiocrurali, abduttori e adduttori). • esercizi di respirazione (fondamentalmente per sviluppare una consapevolezza a riguardo e migliorarne l'efficienza).

Scheda 1m. Protocollo riabilitativo, che verrà applicato per tutto il periodo di allenamento, per mano.

Propriocezione (10/15 minuti)	
Manipolazione: ordinare una serie di oggetti secondo una precisa indicazione (ad esempio per grandezza, tonalità di colori, peso, ecc)	2 volte per mano
Manipolazione: modellare un materiale malleabile (pongo, argilla, ecc) e riprodurre un numero (5-10) di forme (sfera, cilindro, ecc)	2 volte per mano
Far girare due biglie sul palmo della mano per 1'	2 volte per mano
Trovare un determinato oggetto in una sacca contenente molti oggetti diversi per grandezza, forma, peso e consistenza.	5 oggetti per mano
Rinforzo (10/15 minuti)	
Abduzione delle dita (contro resistenza minima) e con sforzo submassimale	5 volte per mano
Adduzione delle dita (contro resistenza minima) e con sforzo submassimale	5 volte per mano
Opposizione del pollice (contro resistenza minima) e con sforzo submassimale	5 volte per mano
Estensione delle dita (contro resistenza minima) e con sforzo submassimale	5 volte per mano
Opposizione di tutte le dita (contro resistenza minima) e con sforzo submassimale	5 volte per mano
Stretching (10/15 minuti)	
Flessori delle dita	5 volte per mano
Flessori del polso	5 volte per mano
Adduttore del pollice	5 volte per mano
Interossei e lombricali (dorsale)	5 volte per mano
Interossei e lombricali (palmare)	5 volte per mano

Con questa condizione appena descritta, come per il primo caso, passiamo alla discussione in maniera più approfondita delle 3 fasi:

- la prima fase, che comprende le prime 4 settimane (scheda 1b), prevede che la cliente sviluppi quei presupposti di forza e resistenza generali.

Vista la condizione generale, in questo caso, risulta opportuno concentrarci principalmente su due aspetti: rinforzare la muscolatura degli arti inferiori e migliorare l'efficienza della camminata. Per far ciò, verranno quindi inseriti esercizi strettamente legati alle necessità esposte, ma anche apparentemente sconnessi, come gli esercizi di core stability (si veda la scheda nel dettaglio). Tuttavia, non vengono tralasciate quelle proposte, altrettanto importanti, di equilibrio (in un primo momento, statico) e propriocezione.

- la seconda fase, che comprende 8 settimane (dalla 5° alla 12°, scheda 2b), è una naturale successione della prima. Giunti a questo punto, la cliente dovrebbe riscontrare dei benefici, in termini di mobilità, forza e resistenza, ed essere in grado di svolgere esercizi via via più complessi. Le tematiche sono pressoché le stesse, ma la differente tipologia di esercizi indirizza la cliente verso un miglioramento di competenze già acquisite, ossia: capacità di generare stabilità centrale per permettere una più efficiente mobilità distale e sviluppare maggior consapevolezza corporea. Infatti, anche in questa fase, verranno inseriti esercizi di rinforzo muscolare generale ed analitici per la deambulazione, propriocezione, equilibrio statico e dinamico (novità).

- La terza ed ultima fase, che comprende le ultime 4 settimane (dalla 13° alla 16°, scheda 3b), rappresenta il “culmine” del programma proposto. Finora infatti sono stati raggiunti, in maniera graduale e con i tempi necessari, pur sempre nei limiti della condizione in questione, quei presupposti (forza, resistenza, equilibrio, propriocezione) per poter lavorare sull'ultimo obiettivo, ossia l'indipendenza funzionale. A questo punto, la cliente dovrebbe aver raggiunto maggior autonomia, libertà e sicurezza nei movimenti: ha più forza, resistenza, mobilità, equilibrio e propriocezione. Pertanto, in questa fase, non ci resta che proporre esercitazioni in parte differenti e in parte un po' più complesse (non troppo), ma allo stesso tempo utili nonché funzionali per lo stile di vita della donna in questione.

Scheda 1a. Prima fase (settimane 1-4).

ESERCIZIO	ATTREZZI	SERIE	RIPETIZIONI	RECUPERO
<p>Inizialmente verranno svolti degli esercizi di core stability. Il motivo è da ricondursi al fatto che, vista la condizione della cliente, lavorare sul core (una via apparentemente “sconnessa”) può risultare benefico. Infatti, è ormai risaputo che la capacità di generare una stabilità centrale (core) permette una miglior mobilità distale (arti superiori ed inferiori).</p>				
Esercizi di core stability (7-10 minuti)	#	<p>La cliente esegue una serie di esercizi a circuito per l’addome. In particolare, la modalità di allenamento prevede un rapporto di 1:1 tra tempo di lavoro e tempo di recupero. In un primo momento si inizia con 15”, per poi passare gradualmente a 20” e 25”.</p> <p>Di seguito riportiamo il circuito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dead bug • ponte glutei • gatto-cammello • plank • superman (appoggio tri/bipodalico) • rocket <p>Il circuito verrà svolto 2 volte con 1’ di recupero tra i circuiti.</p>		
<p>Successivamente verranno svolti gli esercizi di equilibrio o proprioccezione, indicativamente per una decina di minuti. Anche in questo caso, per via della condizione della cliente, abbiamo deciso di inserire all’interno della seduta solo una tematica. Di conseguenza, un giorno (lunedì) si farà equilibrio, mentre un altro (venerdì) proprioccezione. Comunque, per semplicità, metteremo le esercitazioni di ambo le tematiche.</p>				
Esercizi di equilibrio statico e stabilità posturale (10 minuti) → lunedì	Oggetti di diverse superfici (lisce, ruvide, ecc)	<p>In questa prima fase, la cliente mantiene determinate posizioni (per 10, 15, 20, 25, 30 secondi), in stazione eretta. In particolare, verranno utilizzate le tre posizioni di equilibrio della SPPB (piedi uniti, semi-tandem, tandem) più una posizione in appoggio monopodalico. Una volta consolidate queste posizioni, si potranno inserire degli elementi di difficoltà (ad esempio, occhi chiusi) e di ulteriore stimolazione sensoriale (superfici diverse).</p>		
Esercizi propriocettivi con attenzione per il piede e la deambulazione (10 minuti) → venerdì	Cuscinetti propriocettivi Oggetti di diverso materiale (cotone, legno, ecc) e superfici (lisce, ruvide, ecc)	<p>La cliente semplicemente cammina (in questo caso, la condizione lo permette) scalza ed in maniera lineare per una distanza prestabilita (ad esempio 5, 7, 10 metri). Nello specifico, vi sono diverse modalità di andatura (possono essere combinate): sulle punte (quanto riesce), focalizzandosi sulla rullata (quanto riesce) e a ginocchia alte. Successivamente, possono essere inseriti degli oggetti di diverso materiale e superfici, così da rendere la camminata più stimolante dal punto di vista sensoriale.</p>		
<p>Infine, verranno svolti degli esercizi di rinforzo muscolare generale per gli arti inferiori (20 minuti). In particolare, ci concentriamo sullo svolgimento di quegli esercizi analitici per migliorare l’efficienza della camminata. Si noti che, nell’ottica di una graduale progressione, tali esercizi possono essere svolti dapprima a terra (posizione supina, prona e in decubito laterale), successivamente variando il TUT (time under tension) e/o con l’utilizzo di qualche attrezzo (cavigliera, elastico), per poi passare in posizione eretta ed eventualmente variando il TUT e/o con l’aggiunta di qualche attrezzo (cavigliera, elastico).</p>				
Esercizi di rinforzo muscolare analitici per la camminata (20 minuti)	Cavigliera Elastici	<p>La cliente esegue una serie di esercizi a circuito per gli arti inferiori. In particolare, verranno svolti, nell’ordine fornito, per 10-12 ripetizioni (sia per la parte destra che sinistra) con un recupero di 10/15” secondi tra gli esercizi. Gli esercizi in questione sono: flessione della coscia a gamba flessa (ginocchio al petto), flessione della gamba, flessione della coscia a gamba tesa (in avanti), estensione della coscia a gamba tesa (indietro) e abduzione della coscia a gamba tesa (all’esterno). Il circuito si svolgerà 3 volte con 1’30” di recupero tra i circuiti.</p>		

Scheda 2a. Seconda fase (settimane 5-12).

ESERCIZIO	ATTREZZI	SERIE	RIPETIZIONI	RECUPERO
Inizialmente verranno svolti degli esercizi di core stability...				
Esercizi di core stability (8-10 minuti)	#	<p>La cliente esegue una serie di esercizi a circuito per l'addome. In particolare, la modalità di allenamento prevede un rapporto di 2:1 tra tempo di lavoro e tempo di recupero. Si inizia con 20" (+10"), per poi passare gradualmente a 25" (+12") e 30" (+15"). Di seguito riportiamo il circuito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dead bug • ponte glutei (+ estensione alternata delle gambe; dx, sx) • plank laterale (dx) • plank laterale (sx) • gatto-cammello, plank • superman (appoggio bipodalico) • rocket <p>Il circuito verrà svolto 2 volte con 1' di recupero tra i circuiti.</p>		
Successivamente verranno svolti gli esercizi di equilibrio o propriocezione, indicativamente per una decina di minuti...				
Esercizi di equilibrio (statico e dinamico) e stabilità posturale (10 minuti) → lunedì	<p>Cuscinetto propriocettivo</p> <p>Pedana instabile</p> <p>Oggetti di diverso materiale (cotone, legno, ecc) e superfici (lisce, ruvide, ecc)</p>	<p>In questa seconda fase, la cliente dovrebbe aver consolidato le precedenti posizioni. Pertanto, le proposte si faranno un po' più complesse. Nello specifico le viene chiesto di mantenere determinate posizioni (per 10, 15, 20, 25, 30 secondi), in stazione eretta, sul cuscinetto propriocettivo o sulla pedana instabile. Può variare l'ampiezza del passo (piedi più o meno larghi, uno avanti uno dietro, ecc) e il numero di appoggi (uno o due piedi). Adottando lo stesso criterio, tali esercizi possono essere svolti anche su oggetti di diverso materiale e superfici. Inoltre si può inserire un nuovo compito, ossia quello di toccare con la mano o il piede un oggetto o una parte indicati dall'operatore (ulteriore allenamento per l'equilibrio dinamico)</p>		
Esercizi propriocettivi con attenzione per il piede e la deambulazione (10 minuti) → venerdì	<p>Cuscinetti propriocettivi</p> <p>Pedane instabili</p> <p>Oggetti di diverso materiale (cotone, legno, ecc) e superfici (lisce, ruvide, ecc)</p>	<p>La cliente semplicemente cammina scalza ed in maniera lineare, curvilinea o libera all'interno di uno spazio ben definito (ad esempio una parte di sala o l'intera sala). Nello specifico, vi sono diverse modalità di andatura (possono essere combinate): sulle punte (quanto riesce), focalizzandosi sulla rullata (quanto riesce) e a ginocchia alte. Tuttavia, essendo la seconda fase, questa volta l'operatore, in virtù dello spazio creato, potrà guidare la cliente con indicazioni specifiche (ad esempio "cammina solo sugli oggetti presenti nello spazio" o "cammina solo sul pavimento"), rendendo l'esercitazione stimolante dal punto di vista mentale e cognitivo. Si noti che questo tipo di esercitazione permette anche di lavorare su orientamento visuo-spaziale, equilibrio dinamico e capacità di reazione.</p>		
Infine, verranno svolti degli esercizi di rinforzo muscolare generale per gli arti inferiori (20 minuti). In questa fase, oltre agli esercizi analitici per migliorare l'efficienza della camminata (che verranno svolti in dinamica), verranno prima inseriti ulteriori esercizi di rinforzo muscolare generale per gli arti inferiori...				
Squat (libero o al muro, con possibilità di usare la gymball)	<p>Senza attrezzi</p> <p>Manubrio</p> <p>Gymball (se necessaria)</p>	2/3	10/12/15	1'
Leg extension	<p>Senza attrezzi</p> <p>Cavigliera</p> <p>Elastico</p>	2/3	10/12	45"

Esercizi analitici e di rinforzo muscolare generale (20 minuti)	Senza attrezzi Cavigliere Elastici	La cliente esegue una serie di esercizi secondo una modalità “classica” (serie, ripetizioni e recupero): 10 ripetizioni per lato (dx, sx) per 3 serie con 1’ di recupero tra esercizi. In particolare, verranno svolti, come da elenco, in modalità dinamica (si possono usare degli attrezzi come cerchi, con, ecc per dare dei riferimenti spaziali): ogni due passi verrà svolto il movimento (prima solo con una gamba e poi con l’altra). Gli esercizi in questione sono: <ul style="list-style-type: none"> • flessione della coscia a gamba flessa (ginocchio al petto) • flessione della gamba • flessione della coscia a gamba tesa (in avanti) • estensione della coscia a gamba tesa (indietro) • abduzione della coscia a gamba tesa (all’esterno)
---	--	---

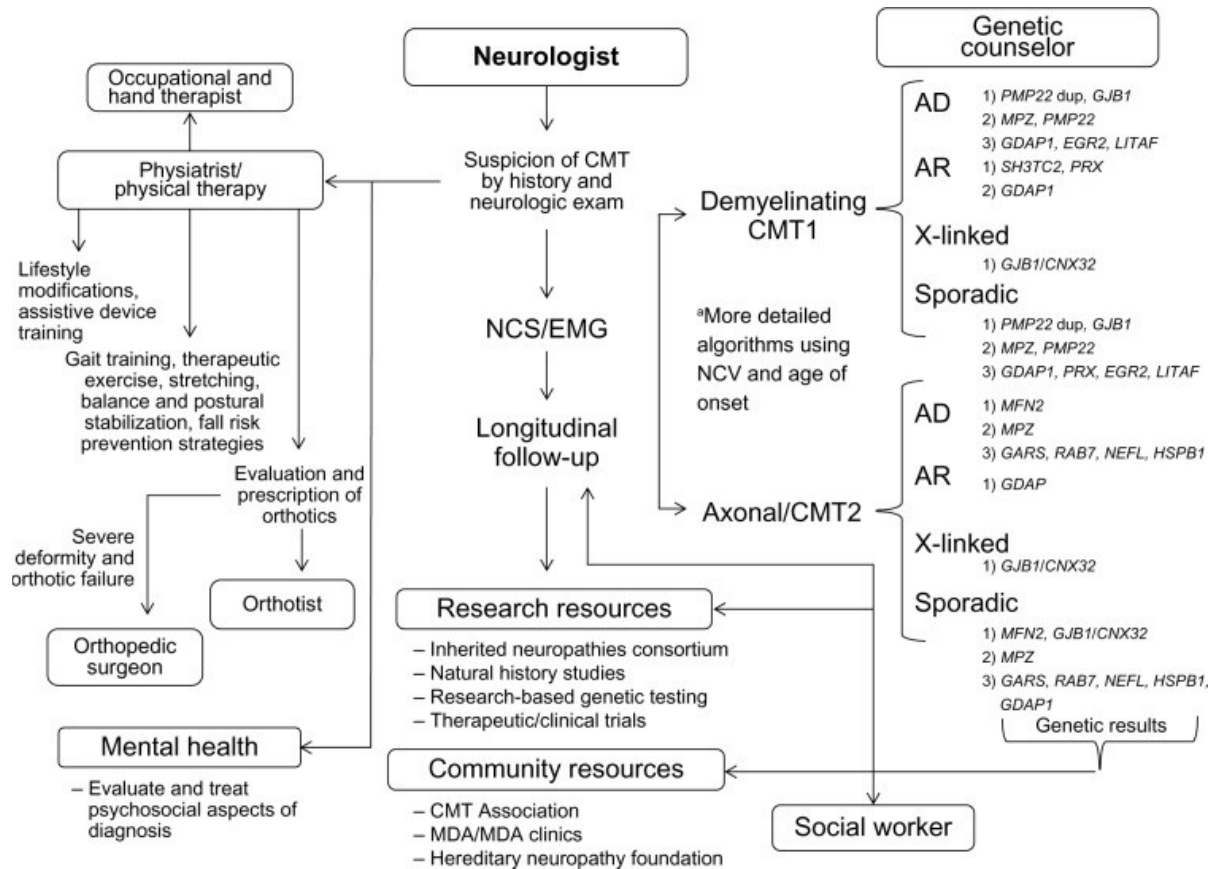
Scheda 3a. Terza fase (settimane 13-16).

ESERCIZIO	ATTREZZI	SERIE	RIPETIZIONI	RECUPERO
Inizialmente verranno svolti degli esercizi di core stability. Tuttavia, questa volta, la modalità sarà differente, in quanto, tramite l’utilizzo di una gymball, verrà sviluppata e consolidata la capacità di gestire l’instabilità.				
Esercizi di core stability su gymball (10 minuti)	Gymball	Questa parte prevede un lavoro sul controllo del corpo in una condizione di instabilità. Nello specifico, alla cliente, che è seduta sulla gymball, viene chiesto di eseguire dei piccoli spostamenti (ad esempio sollevare un piede da terra, spostarsi in avanti, indietro, lateralmente, ecc) e mantenere determinate posizioni.		
Successivamente verranno svolti gli esercizi di equilibrio e propriocezione, indicativamente per una decina di minuti...				
Combinazione tra esercizi di propriocezione, equilibrio (statico e dinamico) e stabilità posturale (10 minuti)	Cuscinetti propriocettivi Pedane instabili Oggetti di diverso materiale (cotone, legno, ecc) e superfici (lisce, ruvide, ecc)	Essendo la terza fase, l’esercitazione prevede una combinazione dei metodi utilizzati nella precedente fase (la cliente semplicemente cammina scalza ed in maniera lineare, curvilinea o libera all’interno di uno spazio ben definito). La cliente viene guidata dalle indicazioni dell’operatore, il quale potrà decidere di far tendere l’esercitazione verso un carattere maggiormente propriocettivo (camminare in un determinato modo, rispettando certe condizioni) anziché legato ad equilibrio o stabilità (mantenere una posizione su diversi punti).		
Infine, verranno svolti degli esercizi di rinforzo muscolare generale per gli arti inferiori (20 minuti). In questa fase, gli esercizi analitici per migliorare l’efficienza della camminata vengono rimossi, per dare spazio ad ulteriori esercizi di rinforzo muscolare generale per gli arti inferiori.				
Squat (libero o al muro, con possibilità di usare la gymball)	Manubrio Gymball (se necessaria)	2/3	8/10/12	1’
Leg extension	Macchina isotonica	2/3	8/12/15	45”
Hip trust	Bilanciere	2/3	10/12/15	1’
Stacchi rumeni	Manubri (leggeri)	2/3	10/12/15	1’

3.5 L'importanza di un approccio multidisciplinare

Per concludere, dovremmo tenere a mente che le ripercussioni della CMT sono riscontrabili a diversi livelli (biologico, psicologico, sociale) e che, com'è facilmente intuibile, considerare il solo approccio mediante l'esercizio fisico ha ben poca efficacia nel trattare questo problema. Quindi l'approccio migliore sembrerebbe quello multidisciplinare. A sostegno di ciò, riportiamo un interessante articolo di McCorquodale et al. [88] (fig. 22).

Figura 22. Flusso di assistenza multidisciplinare nella diagnosi e nella gestione della CMT [88].



In particolare, gli autori affermano che la gestione ottimale dei pazienti con CMT comprende consulenti genetici, fisioterapisti e terapisti occupazionali, fisiatrici, ortopedici, assistenti sociali, operatori di salute mentale e risorse della comunità (tabella 9).

Tabella 9. Membri multidisciplinari e ruoli nella diagnosi e nella gestione della CMT.

Neurologo	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione e diagnosi • Prognosi • Considerazione per studi di ricerca • Invii a consulenti genetici, fisioterapista e terapeuta occupazionale, psicologi e psichiatri • Assistenza longitudinale e rivalutazione • Consulenza sui farmaci da evitare • Sorveglianza delle comorbidità • Modificazioni dello stile di vita per limitare la disabilità
Consulente genetico e assistente sociale	<ul style="list-style-type: none"> • Guida ai test genetici clinici e basati sulla ricerca • Discussione sui test familiari • Consulenza riproduttiva • Invio all'Associazione CMT e ad altre organizzazioni comunitarie
Fisioterapista e terapeuta occupazionale	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della disabilità degli arti superiori e inferiori • Prescrizione di plantari caviglia-piede • Raccomandazioni per esercizio terapeutico, stretching, equilibrio e stabilizzazione posturale, strategie di prevenzione del rischio di caduta • Raccomandazioni sull'esercizio fisico, modifica dello stile di vita per limitare la disabilità
Psicologo/psichiatra	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione e trattamento dell'ansia, della depressione e di altri impatti psicosociali della diagnosi, come l'immagine corporea
Chirurgo ortopedico	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione e trattamento di gravi deformità del piede, della caviglia, dell'anca e della colonna vertebrale

Infine, alla luce di quanto finora abbiamo discusso, se pensiamo al futuro potremmo ipotizzare che le continue scoperte genetiche faranno maggior chiarezza sia sui meccanismi sottostanti che sulla complessità della CMT. Così facendo, gli interventi, oltre ad essere più efficaci, saranno anche più standardizzati e diversificati a seconda del tipo di CMT; e tutto questo probabilmente influirà sulle relative modalità d'intervento di ciascun membro del team multidisciplinare. Tuttavia, in un momento in cui la ricerca sulla CMT fatica a identificare nuove terapie per rallentare o arrestarne il decorso, le strategie nella cura multidisciplinare, a lungo termine, saranno fondamentali per mantenere qualità della vita e funzionalità nonostante il decorso della malattia.

Con quest'ultima affermazione si conclude il terzo ed ultimo capitolo.

In questa sezione abbiamo cercato di condurre una riflessione che, tenendo conto delle precedenti e preziose nozioni a riguardo, partisse dai principali strumenti per valutare, da un punto di vista clinico, la condizione. In seguito, ci siamo concentrati sulla discussione relativa alla gestione riabilitativa, grazie alla quale, in un secondo momento, abbiamo cercato di sviluppare un personale programma di allenamento. E infine siamo giunti ad una conclusione: sebbene siano ormai ampiamente riconosciuti i benefici derivanti dall'esercizio fisico, spesse volte da solo non è sufficiente per risolvere il problema. Tuttavia, esso assume una maggior efficacia se inserito all'interno di un approccio ben più esteso, che tenga conto di molteplici fattori. In altre parole, la soluzione attualmente più efficace per trattare la CMT sarebbe da ricercarsi nell'approccio multidisciplinare anziché monodisciplinare.

4. CONCLUSIONE

L'interesse per le ripercussioni anatomico-funzionali e gli effetti dell'esercizio fisico nelle persone affette da CMT ha necessariamente portato all'analisi della letteratura scientifica su più aspetti. Innanzitutto, sappiamo che la malattia di Charcot-Marie-Tooth, principalmente caratterizzata da degenerazione assonale, è causata da anomalie nei geni che regolano l'assemblaggio della mielina e il trasporto assonale. Questo processo patologico determina, a sua volta, una serie di segni e sintomi che il più delle volte sono riscontrabili nei pazienti (si delinea un tipico fenotipo clinico) e che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In particolare, nella pratica e nel quotidiano, abbiamo riscontrato alcuni aspetti interessanti: le persone affette da CMT, rispetto alle persone sane, mediamente svolgono minori attività quotidiane, sia in termini di quantità che in termini di intensità, hanno una ridotta capacità di stabilizzarsi, da un punto di vista posturale, e percepiscono i loro sintomi diversamente nel corso della vita (in funzione di età e disabilità). Possiamo quindi affermare che questi individui conducono una vita, in termini qualitativi, statisticamente peggiore rispetto alle persone normali. In questo contesto va inoltre ribadito il fatto che attualmente, non essendovi alcun trattamento farmacologico specifico ed efficace per la CMT, la gestione della malattia è di tipo conservativo, ossia limitata alla terapia fisico-riabilitativa, all'utilizzo di ausili e ortesi ed alla chirurgia. La tesi in questione si è concentrata sul primo aspetto e a tal riguardo riportiamo i principali risultati. In primo luogo, è palese che, ad oggi, come per il trattamento farmacologico, non vi sia un protocollo riabilitativo "gold standard" per la CMT. In aggiunta a ciò, sembrerebbe che gli esercizi di rafforzamento muscolare, allungamento muscolare, condizionamento aerobico, stabilità posturale ed equilibrio siano, nel breve termine, in una certa misura benefici, ma non vi sono evidenze scientifiche per sviluppare un trattamento riabilitativo di validata efficacia. Ed il motivo è essenzialmente da ricondursi al fatto che l'approccio dovrebbe essere quanto più personalizzato possibile. Infatti, nonostante possiamo ricondurci ad un tipico fenotipo clinico, ogni persona affetta da CMT ha una storia unica, in termini biologici, fisici, psicologici e sociali.

Ne consegue che la tipologia di programma dipende dal singolo caso, dalle particolare esigenze, dalle specifiche condizioni psico-fisiche nonché, fondamentalmente, dallo stile di vita del cliente. Invece, le modalità d'intervento dovrebbero tener conto di segni (legame col passato), sintomi e ripercussioni (legame col presente) nonché decorso (proiezione verso il futuro) che un determinato tipo di neuropatia rispettivamente ha determinato, sta portando ed avrà sulla vita di queste persone. Persone che, ribadiamo, necessitano di particolari attenzioni, in termini di assistenza, periodici controlli, in termini clinici, e continui interventi, in termini terapeutici. Tuttavia, alla luce dei molteplici fattori che incidono sulla condizione, la terapia multidisciplinare rappresenta l'approccio attualmente più efficace.

In conclusione, l'analisi della letteratura scientifica sull'argomento in questione, ci porta ad indicare la necessità di un maggior numero di studi sia quantitativi, ma soprattutto qualitativi a riguardo. In particolare, dovrebbe essere posta attenzione al campione d'indagine (utilizzo di criteri più selettivi, raggruppamento per tipo e somiglianza fenotipica) nonché applicato un protocollo riabilitativo che affronti le principali criticità con curioso e razionale interesse e permetta di valutare gli effetti a lungo termine.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Sherwood L. (2012), “Fondamenti di fisiologia umana”, Piccin-Nuova Libreria
2. Martini F.H., Bartholomew E. F. (2007), “Elementi di anatomia, istologia e fisiologia dell'uomo”, 1° edizione, Edises
3. Martini, F.H., Timmons M.J., Tallitsch, R.B (2016), “Anatomia umana”, 6° edizione, Edises
4. Ludwig PE, Reddy V, Varacallo M. Neuroanatomy, Neurons. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28723006.
5. Ludwig PE, M Das J. Histology, Glial Cells. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28722974.
6. Johnson JH, Al Khalili Y. Histology, Myelin. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31082053.
7. Fallon M, Tadi P. Histology, Schwann Cells. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31335036.
8. Salzer JL, Zalc B. Myelination. *Curr Biol*. 2016 Oct 24;26(20):R971-R975. doi: 10.1016/j.cub.2016.07.074. PMID: 27780071.
9. Muzio MR, Cascella M. Histology, Axon. 2022 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119275.
10. Costanzo L. (2017), “Fisiologia”, 5° edizione, Edra
11. “Enciclopedia medica italiana: Naso-Ossiuriasi” (1983), USES
12. Akinrodoye MA, Lui F. Neuroanatomy, Somatic Nervous System. 2022 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32310487.
13. Hammi C, Yeung B. Neuropathy. 2022 Oct 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31194377.
14. Love S. Demyelinating diseases. *J Clin Pathol*. 2006 Nov;59(11):1151-9. doi: 10.1136/jcp.2005.031195. PMID: 17071802; PMCID: PMC1860500.
15. Wang JT, Medress ZA, Barres BA. Axon degeneration: molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *J Cell Biol*. 2012 Jan 9;196(1):7-18. doi: 10.1083/jcb.201108111. PMID: 22232700; PMCID: PMC3255986.

16. Cashman CR, Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett*. 2015 Jun 2;596:33-50. doi: 10.1016/j.neulet.2015.01.048. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25617478; PMCID: PMC4428955.
17. Moss KR, Höke A. Targeting the programmed axon degeneration pathway as a potential therapeutic for Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain Res*. 2020 Jan 15;1727:146539. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146539. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31689415; PMCID: PMC6939145.
18. Nagappa M, Sharma S, Taly AB. Charcot-Marie-Tooth Disease. 2023 Aug 14. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32965834.
19. Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jun;17(6):703-10. doi: 10.1038/ejhg.2009.31. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19277060; PMCID: PMC2947101.
20. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [updated 2024 Mar 14]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301532.
21. Patzkó A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Feb;11(1):78-88. doi: 10.1007/s11910-010-0158-7. PMID: 21080241; PMCID: PMC3685483.
22. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, Rossor AM, Polke JM, Castleman V, Manji H, Lunn MP, Bull K, Ramdharry G, Davis M, Blake JC, Houlden H, Reilly MM. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jul;83(7):706-10. doi: 10.1136/jnnp-2012-302451. Epub 2012 May 10. PMID: 22577229; PMCID: PMC3736805.
23. Stojkovic T. Hereditary neuropathies: An update. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Dec;172(12):775-778. doi: 10.1016/j.neurol.2016.06.007. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27866730.
24. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*. 1974;6(2):98-118. doi: 10.1111/j.1399-0004.1974.tb00638.x. PMID: 4430158.
25. Juárez P, Palau F. Neural and molecular features on Charcot-Marie-Tooth disease plasticity and therapy. *Neural Plast*. 2012;2012:171636. doi: 10.1155/2012/171636. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22745917; PMCID: PMC3382403.

26. Magy L, Mathis S, Le Masson G, Goizet C, Tazir M, Vallat JM. Updating the classification of inherited neuropathies: Results of an international survey. *Neurology*. 2018 Mar 6;90(10):e870-e876. doi: 10.1212/WNL.0000000000005074. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29429969.
27. Barreto LC, Oliveira FS, Nunes PS, de França Costa IM, Garcez CA, Goes GM, Neves EL, de Souza Siqueira Quintans J, de Souza Araújo AA. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2016;46(3):157-65. doi: 10.1159/000443706. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26849231.
28. Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garbern J, Kamholz J, Shy ME. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*. 2000 Jul;123 (Pt 7):1516-27. doi: 10.1093/brain/123.7.1516. PMID: 10869062.
29. DiVincenzo C, Elzinga CD, Medeiros AC, Karbassi I, Jones JR, Evans MC, Braastad CD, Bishop CM, Jaremko M, Wang Z, Liaquat K, Hoffman CA, York MD, Batish SD, Lupski JR, Higgins JJ. The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2014 Nov;2(6):522-9. doi: 10.1002/mgg3.106. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25614874; PMCID: PMC4303222.
30. Fridman V, Bundy B, Reilly MM, Pareyson D, Bacon C, Burns J, Day J, Feely S, Finkel RS, Grider T, Kirk CA, Herrmann DN, Laurá M, Li J, Lloyd T, Sumner CJ, Muntoni F, Piscoquito G, Ramchandren S, Shy R, Siskind CE, Yum SW, Moroni I, Pagliano E, Zuchner S, Scherer SS, Shy ME; Inherited Neuropathies Consortium. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Aug;86(8):873-8. doi: 10.1136/jnnp-2014-308826. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25430934; PMCID: PMC4516002.
31. Timmerman V, Strickland AV, Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease within the Frame of the Human Genome Project Success. *Genes (Basel)*. 2014 Jan 22;5(1):13-32. doi: 10.3390/genes5010013. PMID: 24705285; PMCID: PMC3978509.
32. Johnson NE, Heatwole CR, Dilek N, Sowden J, Kirk CA, Shereff D, Shy ME, Herrmann DN; Inherited Neuropathies Consortium. Quality-of-life in Charcot-Marie-Tooth disease: the patient's perspective. *Neuromuscul Disord*. 2014 Nov;24(11):1018-23. doi: 10.1016/j.nmd.2014.06.433. Epub 2014 Jun 27. PMID: 25092060; PMCID: PMC4253871.
33. Werheid F, Azzedine H, Zwerenz E, Bozkurt A, Moeller MJ, Lin L, Mull M, Häusler M, Schulz JB, Weis J, Claeys KG. Underestimated associated features in CMT neuropathies: clinical indicators for the causative gene? *Brain Behav*. 2016 Mar 4;6(4):e00451. doi: 10.1002/brb3.451. PMID: 27088055; PMCID: PMC4782242.

34. Cordeiro JL, Marques W, Hallak JE, Osório FL. Charcot-Marie-Tooth disease, psychiatric indicators and quality of life: a systematic review. *ASN Neuro*. 2014 May 27;6(3):185-92. doi: 10.1042/AN20130048. PMID: 24654889; PMCID: PMC4034707.
35. Boentert M, Dziewas R, Heidebreder A, Happe S, Kleffner I, Evers S, Young P. Fatigue, reduced sleep quality and restless legs syndrome in Charcot-Marie-Tooth disease: a web-based survey. *J Neurol*. 2010 Apr;257(4):646-52. doi: 10.1007/s00415-009-5390-1. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19937049; PMCID: PMC3128702.
36. Jeong NY, Shin YH, Jung J. Neuropathic pain in hereditary peripheral neuropathy. *J Exerc Rehabil*. 2013 Aug 31;9(4):397-9. doi: 10.12965/jer.130057. PMID: 24278891; PMCID: PMC3836546.
37. Bellofatto M, Bertini A, Tramacere I, Manganelli F, Fabrizi GM, Schenone A, Santoro L, Cavallaro T, Grandis M, Previtali SC, Allegri I, Padua L, Pazzaglia C, Calabrese D, Saveri P, Quattrone A, Valentino P, Tozza S, Gentile L, Russo M, Mazzeo A, Vita G, Piacentini S, Pisciotta C, Pareyson D; Italian CMT Network. Anxiety and depression in Charcot-Marie-Tooth disease: data from the Italian CMT national registry. *J Neurol*. 2023 Jan;270(1):394-401. doi: 10.1007/s00415-022-11365-8. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36114297; PMCID: PMC9483245.
38. Bellofatto M, Gentile L, Bertini A, Tramacere I, Manganelli F, Fabrizi GM, Schenone A, Santoro L, Cavallaro T, Grandis M, Previtali SC, Scarlato M, Allegri I, Padua L, Pazzaglia C, Villani F, Cavalca E, Saveri P, Quattrone A, Valentino P, Tozza S, Russo M, Mazzeo A, Vita G, Piacentini S, Didato G, Pisciotta C, Pareyson D; Italian C. M. T. Network. Daytime sleepiness and sleep quality in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol*. 2023 Nov;270(11):5561-5568. doi: 10.1007/s00415-023-11911-y. Epub 2023 Aug 4. Erratum in: *J Neurol*. 2023 Sep 21;: PMID: 37540277; PMCID: PMC10576706.
39. Bellofatto M, Bertini A, Tramacere I, Manganelli F, Fabrizi GM, Schenone A, Santoro L, Cavallaro T, Grandis M, Previtali SC, Falzone Y, Allegri I, Padua L, Pazzaglia C, Calabrese D, Saveri P, Quattrone A, Valentino P, Tozza S, Gentile L, Russo M, Mazzeo A, Vita G, Piacentini S, Pisciotta C, Pareyson D; Italian CMT Network. Frequency, entity and determinants of fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Neurol*. 2023 Mar;30(3):710-718. doi: 10.1111/ene.15643. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36458502; PMCID: PMC10107642.
40. Prada V, Schizzi S, Poggi I, Mori L, Gemelli C, Hamedani M, Accogli S, Maggi G, Grandis M, Mancardi GL, Schenone A. Hand Rehabilitation Treatment for Charcot-Marie-Tooth Disease: An Open Label Pilot Study. *J Neurol Neurophysiol*. 2018 Jul 30;9(4):465. doi: 10.4172/2155-9562.1000465. PMID: 30305981; PMCID: PMC6175056.

41. Gutmann L, Shy M. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Opin Neurol*. 2015 Oct;28(5):462-7. doi: 10.1097/WCO.0000000000000237. PMID: 26263471.
42. Wicart P. Cavus foot, from neonates to adolescents. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012 Nov;98(7):813-28. doi: 10.1016/j.otsr.2012.09.003. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23098772.
43. Rambelli C, Mazzoli D, Galletti M, Basini G, Zerbinati P, Prati P, Mascioli F, Masiero S, Merlo A. Foot Assessment Clinical Scales in Charcot-Marie-Tooth Patients: A Scoping Review. *Front Hum Neurosci*. 2022 Jun 24;16:914340. doi: 10.3389/fnhum.2022.914340. PMID: 35814949; PMCID: PMC9263827.
44. Nonnekes J, Hofstad C, de Greef-Rotteveel A, van der Wielen H, van Gelder JH, Plaats C, Altmann V, Krause F, Keijsers N, Geurts A, Louwerens JWK. Management of gait impairments in people with Charcot-Marie-Tooth disease: A treatment algorithm. *J Rehabil Med*. 2021 May 21;53(5):jrm00194. doi: 10.2340/16501977-2831. PMID: 33880570; PMCID: PMC8814859.
45. Park J, Joo SY, Choi BO, Kim DH, Park JB, Lee JW, Kim DY. Gait Pattern in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A According to Disease Severity. *J Pers Med*. 2023 Oct 8;13(10):1473. doi: 10.3390/jpm13101473. PMID: 37888085; PMCID: PMC10608009.
46. Perry, J., & Burnfield, J. M. (2010). "Gait analysis. Normal and pathological function", 2nd edition, California: Slack.
47. Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vilchez JJ, Infante J, Ramón C, Pelayo-Negro AL, Illa I; Programa 3 (Enfermedades Neuromusculares) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) del Instituto de Salud Carlos III. Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease]. *Neurologia*. 2012 Apr;27(3):169-78. Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.015. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21703725.
48. Hoyle JC, Isfort MC, Roggenbuck J, Arnold WD. The genetics of Charcot-Marie-Tooth disease: current trends and future implications for diagnosis and management. *Appl Clin Genet*. 2015 Oct 19;8:235-43. doi: 10.2147/TACG.S69969. PMID: 26527893; PMCID: PMC4621202.
49. Cortese A, Wilcox JE, Polke JM, Poh R, Skorupinska M, Rossor AM, Laura M, Tomaselli PJ, Houlden H, Shy ME, Reilly MM. Targeted next-generation sequencing panels in the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*. 2020 Jan 7;94(1):e51-e61. doi: 10.1212/WNL.00000000000008672. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *Neurology*. 2022 Mar 1;98(9):384. Erratum in: *Neurology*. 2022 Jul 5;99(1):42. PMID: 31827005; PMCID: PMC7011687.

50. Menotti F, Laudani L, Damiani A, Macaluso A. Amount and intensity of daily living activities in Charcot-Marie-Tooth 1A patients. *Brain Behav.* 2014 Jan;4(1):14-20. doi: 10.1002/brb3.187. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24653950; PMCID: PMC3937702.
51. Ramdharry GM, Pollard AJ, Grant R, Dewar EL, Laurá M, Moore SA, Hallsworth K, Ploetz T, Trenell MI, Reilly MM. A study of physical activity comparing people with Charcot-Marie-Tooth disease to normal control subjects. *Disabil Rehabil.* 2017 Aug;39(17):1753-1758. doi: 10.1080/09638288.2016.1211180. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27684376; PMCID: PMC5592965.
52. Lencioni T, Rabuffetti M, Piscosquito G, Pareyson D, Aiello A, Di Sipio E, Padua L, Stra F, Ferrarin M. Postural stabilization and balance assessment in Charcot-Marie-Tooth 1A subjects. *Gait Posture.* 2014 Sep;40(4):481-6. doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.07.006. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25082324; PMCID: PMC4180012.
53. Lencioni T, Piscosquito G, Rabuffetti M, Bovi G, Calabrese D, Aiello A, Di Sipio E, Padua L, Diverio M, Pareyson D, Ferrarin M. 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.* 2015 Aug;25(8):640-5. doi: 10.1016/j.nmd.2015.05.003. Epub 2015 May 11. PMID: 26028275; PMCID: PMC4553554.
54. Tozza S, Bruzzese D, Severi D, Spina E, Iodice R, Ruggiero L, Dubbioso R, Iovino A, Aruta F, Nolano M, Santoro L, Manganelli F. The impact of symptoms on daily life as perceived by patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A disease. *Neurol Sci.* 2022 Jan;43(1):559-563. doi: 10.1007/s10072-021-05254-7. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33899151; PMCID: PMC8724072.
55. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 12;20(14):3419. doi: 10.3390/ijms20143419. PMID: 31336816; PMCID: PMC6679156.
56. Pisciotta C, Saveri P, Pareyson D. Challenges in Treating Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Neuropathies: Current Management and Future Perspectives. *Brain Sci.* 2021 Oct 29;11(11):1447. doi: 10.3390/brainsci11111447. PMID: 34827446; PMCID: PMC8615778.
57. Stavrou M, Sargiannidou I, Georgiou E, Kagiava A, Kleopa KA. Emerging Therapies for Charcot-Marie-Tooth Inherited Neuropathies. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 3;22(11):6048. doi: 10.3390/ijms22116048. PMID: 34205075; PMCID: PMC8199910.

58. Okamoto Y, Takashima H. The Current State of Charcot-Marie-Tooth Disease Treatment. *Genes (Basel)*. 2023 Jul 1;14(7):1391. doi: 10.3390/genes14071391. PMID: 37510296; PMCID: PMC10379063.
59. Borghi C, Sassi S, Pandarese D, Messori S, Faccioli S. Effect of Ankle-Foot Orthoses in Pediatric Patients with Hereditary Motor-Sensory Neuropathy: A Case Series Study. *Children (Basel)*. 2023 Sep 9;10(9):1529. doi: 10.3390/children10091529. PMID: 37761490; PMCID: PMC10529230.
60. Laurá M, Singh D, Ramdharry G, Morrow J, Skorupinska M, Pareyson D, Burns J, Lewis RA, Scherer SS, Herrmann DN, Cullen N, Bradish C, Gaiani L, Martinelli N, Gibbons P, Pfeffer G, Phisitkul P, Wapner K, Sanders J, Flemister S, Shy ME, Reilly MM; Inherited Neuropathies Consortium. Prevalence and orthopedic management of foot and ankle deformities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*. 2018 Feb;57(2):255-259. doi: 10.1002/mus.25724. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28632967; PMCID: PMC5811923.
61. Basini G, Rambelli C, Galletti M, Zerbinati P, Prati P, Mascioli F, Masiero S, Mazzoli D, Merlo A. Short-term effects of foot surgery on walking-related pain, function, and satisfaction in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a prospective cohort study. *Front Neurol*. 2024 Jan 10;14:1304258. doi: 10.3389/fneur.2023.1304258. PMID: 38269004; PMCID: PMC10807423.
62. Ward CM, Dolan LA, Bennett DL, Morcuende JA, Cooper RR. Long-term results of reconstruction for treatment of a flexible cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Dec;90(12):2631-42. doi: 10.2106/JBJS.G.01356. PMID: 19047708; PMCID: PMC2663331.
63. Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, Scherer SS, Shy ME, Reilly MM, Pareyson D. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011 Sep;16(3):191-8. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00350.x. PMID: 22003934; PMCID: PMC3754828.
64. Matos Casano HA, Anjum F. Six-Minute Walk Test. 2023 Aug 14. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 35015445.
65. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, di Bari M, Cesari M, Landi F, Vaes B, Legrand D, Verghese J, Wang C, Stenholm S, Ferrucci L, Lai JC, Bartes AA, Espauella J, Ferrer M, Lim JY, Ensrud KE, Cawthon P, Turusheva A, Frolova E, Rolland Y, Lauwers V, Corsonello A, Kirk GD, Ferrari R, Volpato S, Campo G. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016 Dec 22;14(1):215. doi: 10.1186/s12916-016-0763-7. PMID: 28003033; PMCID: PMC5178082.

66. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(17):e3278. doi: 10.1097/MD.0000000000003278. PMID: 27124017; PMCID: PMC4998680.
67. Kenis-Coskun O, Matthews DJ. Rehabilitation issues in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Pediatr Rehabil Med*. 2016;9(1):31-4. doi: 10.3233/PRM-160359. PMID: 26966798.
68. Sman AD, Hackett D, Fiatarone Singh M, Fornusek C, Menezes MP, Burns J. Systematic review of exercise for Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2015 Dec;20(4):347-62. doi: 10.1111/jns.12116. PMID: 26010435.
69. Newman L, Fornusek C, Hackett D. An exploratory study of exercise behaviours and barriers to participation in people with Charcot-Marie-Tooth disease: a focus on resistance training. *J Exerc Rehabil*. 2023 Feb 23;19(1):35-44. doi: 10.12965/jer.2346020.010. PMID: 36910678; PMCID: PMC9993004.
70. Anens E, Emtner M, Hellström K. Exploratory study of physical activity in persons with Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Feb;96(2):260-8. doi: 10.1016/j.apmr.2014.09.013. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25286435.
71. Lindeman E, Leffers P, Reulen J, Spaans F, Drukker J. Reduction of knee torques and leg-related functional abilities in hereditary motor and sensory neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994 Nov;75(11):1201-5. doi: 10.1016/0003-9993(94)90005-1. PMID: 7979929.
72. Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, Köke A. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Jul;76(7):612-20. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80629-6. PMID: 7605179.
73. Lindeman E, Spaans F, Reulen J, Leffers P, Drukker J. Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG. *J Electromyogr Kinesiol*. 1999 Dec;9(6):379-84. doi: 10.1016/s1050-6411(99)00003-6. PMID: 10597050.
74. Chetlin RD, Gutmann L, Tarnopolsky M, Ullrich IH, Yeater RA. Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: recommendations for exercise prescription. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Aug;85(8):1217-23. doi: 10.1016/j.apmr.2003.12.025. PMID: 15295743.
75. Matjacić Z, Zupan A. Effects of dynamic balance training during standing and stepping in patients with hereditary sensory motor neuropathy. *Disabil Rehabil*. 2006 Dec 15;28(23):1455-9. doi: 10.1080/09638280600646169. PMID: 17166808.

76. El Mhandi L, Millet GY, Calmels P, Richard A, Oullion R, Gautheron V, Féasson L. Benefits of interval-training on fatigue and functional capacities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*. 2008 May;37(5):601-10. doi: 10.1002/mus.20959. PMID: 18335470.
77. El Mhandi L, Pichot V, Calmels P, Gautheron V, Roche F, Féasson L. Exercise training improves autonomic profiles in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*. 2011 Nov;44(5):732-6. doi: 10.1002/mus.22150. PMID: 22006687.
78. Ramdharry GM, Pollard A, Anderson C, Laurá M, Murphy SM, Dudzic M, Dewar EL, Hutton E, Grant R, Reilly MM. A pilot study of proximal strength training in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2014 Dec;19(4):328-32. doi: 10.1111/jns.12100. PMID: 25582960.
79. Silva TR, Testa A, Baptista CR, Marques W Jr, Mattiello-Sverzut AC. Balance and muscle power of children with Charcot-Marie-Tooth. *Braz J Phys Ther*. 2014 Jul-Aug;18(4):334-42. doi: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0055. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25076001; PMCID: PMC4183264.
80. Pazzaglia C, Camerota F, Germanotta M, Di Sipio E, Celletti C, Padua L. Efficacy of focal mechanic vibration treatment on balance in Charcot-Marie-Tooth 1A disease: a pilot study. *J Neurol*. 2016 Jul;263(7):1434-41. doi: 10.1007/s00415-016-8157-5. Epub 2016 May 13. PMID: 27177999.
81. Burns J, Sman AD, Cornett KMD, Wojciechowski E, Walker T, Menezes MP, Mandarakas MR, Rose KJ, Bray P, Sampaio H, Farrar M, Refshauge KM, Raymond J; FAST Study Group. 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*. 2017 Oct;1(2):106-113. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30013-5. Epub 2017 Jul 10. PMID: 30169201.
82. Wallace A, Pietrusz A, Dewar E, Dudzic M, Jones K, Hennis P, Sterr A, Baio G, Machado PM, Laurá M, Skorupinska I, Skorupinska M, Butcher K, Trenell M, Reilly MM, Hanna MG, Ramdharry GM. Community exercise is feasible for neuromuscular diseases and can improve aerobic capacity. *Neurology*. 2019 Apr 9;92(15):e1773-e1785. doi: 10.1212/WNL.0000000000007265. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30850441; PMCID: PMC6511083.
83. Mori L, Signori A, Prada V, Pareyson D, Piscoquito G, Padua L, Pazzaglia C, Fabrizi GM, Picelli A, Schenone A; TreSPE study group. Treadmill training in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: results of a multicenter, prospective, randomized, single-blind, controlled study. *Eur J Neurol*. 2020 Feb;27(2):280-287. doi: 10.1111/ene.14074. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31444929; PMCID: PMC6973058.

84. Pazzaglia C, Padua L, Stancanelli C, Fusco A, Loreti C, Castelli L, Imbimbo I, Giovannini S, Coraci D, Vita GL, Vita G. Role of Sport Activity on Quality of Life in Charcot-Marie-Tooth 1A Patients. *J Clin Med*. 2022 Nov 28;11(23):7032. doi: 10.3390/jcm11237032. PMID: 36498606; PMCID: PMC9740468.
85. Ferraro F, Calafiore D, Curci C, Fortunato F, Carantini I, Genovese F, Lucchini G, Merlo A, Ammendolia A, de Sire A. Effects of intensive rehabilitation on functioning in patients with mild and moderate Charcot-Marie-Tooth disease: a real-practice retrospective study. *Neurol Sci*. 2024 Jan;45(1):289-297. doi: 10.1007/s10072-023-06998-0. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37552411; PMCID: PMC10761523.
86. Bottoni G, Crisafulli O, Pisegna C, Serra M, Brambilla S, Feletti F, Cremonte G, D'Antona G. An 8-month adapted motor activity program in a young CMT1A male patient. *Front Physiol*. 2024 Apr 5;15:1347319. doi: 10.3389/fphys.2024.1347319. PMID: 38645694; PMCID: PMC11026674.
87. Negrão L, Almendra L, Ribeiro J, Matos A, Geraldo A, Pinto-Basto J. Charcot-Marie-Tooth 4B2 caused by a novel mutation in the MTMR13/SBF2 gene in two related Portuguese families. *Acta Myol*. 2014 Dec;33(3):144-8. PMID: 25873783; PMCID: PMC4369850.
88. McCorquodale D, Pucillo EM, Johnson NE. Management of Charcot-Marie-Tooth disease: improving long-term care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2016 Jan 19;9:7-19. doi: 10.2147/JMDH.S69979. PMID: 26855581; PMCID: PMC4725690.

6. SITOGRAFIA

Link di alcune figure illustrate:

Figura 2: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdepositphotos.com%2Fit%2Fvector%2Fdiagram-neuron-anatomy-illustration-203709496.html&psig=AOvVaw2-MVtg9FqCRZmio_xd67Hd&ust=1716226139665000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBiQjRxqFwoTCNC0-aigmoYDFQAAAAAdAAAAABA5

Figura 3: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.chimica-online.it%2Fbiologia%2Fguaina-mielinica.htm&psig=AOvVaw2c3bfW3jXok0aHF8Dr7UdY&ust=1716226516378000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBiQjRxqFwoTCNj3ntyhmoYDFQAAAAAdAAAAABAj>

Figura 6: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.assism.org%2Fcose-la-mielina%2F&psig=AOvVaw2c3bfW3jXok0aHF8Dr7UdY&ust=1716226516378000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBiQjRxqFwoTCNj3ntyhmoYDFQAAAAAdAAAAABAE>

Figura 12: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.acmt-rete.it%2Fpatologia%2Fsintomi-della-cmt%2Fla-mano-nella-cmt&psig=AOvVaw1vzwmwgfVnciiT8ewR4RQv&ust=1716226682998000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBiQjRxqFwoTCJCArqyimoYDFQAAAAAdAAAAABAE>

Figura 14: <https://www.google.com/imgres?q=fasi%20del%20passo%20&imgurl=http%3A%2F%2Fcrisianfrancavilla.it%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F01%2FSchermata-2018-01-19-alle-12.22.26.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.crisianfrancavilla.it%2Fanalisi-del-cammino%2F&docid=PjeAIaGDID4-qM&tbid=87lu8810FKgFnM&vet=12ahUKEwjv7Z6UoZqGAXUPhP0HHVTRBGwQM3oECGMQAA..i&w=494&h=147&hcb=2&ved=2ahUKEwjv7Z6UoZqGAXUPhP0HHVTRBGwQM3oECGMQAA>

Figura 15: <https://www.google.com/imgres?q=fasi%20del%20passo%20&imgurl=http%3A%2F%2Fcrisianfrancavilla.it%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F01%2FSchermata-2018-01-19-alle-12.26.50.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.crisianfrancavilla.it%2Fanalisi-del-cammino%2F&docid=PjeAIaGDID4-qM&tbid=0yenzdfteODRRM&vet=12ahUKEwjv7Z6UoZqGAXUPhP0HHVTRBGwQM3oECBYQAA..i&w=484&h=277&hcb=2&ved=2ahUKEwjv7Z6UoZqGAXUPhP0HHVTRBGwQM3oECBYQAA>

Figura 18: https://www.google.com/imgres?q=six%20minute%20walking%20test&imgurl=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F315698817%2Ffigure%2Ffig8%2FAS%3A668655109025799%401536431209695%2FSchematic-illustration-of-the-6-minute-Walk-Test.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2FSchematic-illustration-of-the-6-minute-Walk-Test_fig8_315698817&docid=0VSbpWyt31j4BM&tbid=TclZmHCQs9zWHM&vet=12ahUKEwiUN7hoZqGAXxi_0HHbPtDmgQM3oECBsQAA..i&w=850&h=364&hcb=2&ved=2ahUKEwiUN7hoZqGAXxi_0HHbPtDmgQM3oECBsQAA

Figura 19: https://www.google.com/imgres?q=ten%20metercwalking%20test&imgurl=https%3A%2F%2Fi.ytimg.com%2Fvi%2FjKZcQM5PGq8%2Fmaxresdefault.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fm.youtube.com%2Fwatch%3Fv%3DjKZcQM5PGq8&docid=YbNAX1c2ONBPCM&tbid=cR6x_i2YNxPbaM&vet=12ahUKEwjP2Ij_oZqGAXVagf0HHWHHA1AQM3oECGgQAA..i&w=1280&h=720&hcb=2&ved=2ahUKEwjP2Ij_oZqGAXVagf0HHWHHA1AQM3oECGgQAA

Link dei siti consultati:

Per la stesura dei paragrafi 1.2.1, 2.5.1, 2.8.2 e 3.1: <https://www.acmt-rete.it/>

Per la stesura del paragrafo 3.2: <https://www.physio-pedia.com/home/>

Per la ricerca degli articoli citati in “BIBLIOGRAFIA”

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- <https://scholar.google.com/>
- <https://www.cochranelibrary.com/>