



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

**EFFICACIA DELL'APPROCCIO RIABILITATIVO NEL  
MIGLIORAMENTO DELL'EQUILIBRIO E DELLA  
DEAMBULAZIONE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA  
DI CHARCOT-MARIE-TOOTH: UNA SCOPING REVIEW**

**Tesi di Laurea in:** Fisioterapia in Neurologia

**Relatore**

**Chiar.ma Prof.ssa**

Elena Forti

**Presentata da**

Linda Fantini

---

**Sessione I**

**Anno Accademico 2023/2024**



## ABSTRACT

**Background:** La Charcot-Marie-Tooth (CMT) rappresenta la neuropatia ereditaria periferica più diffusa. È causata dall'alterazione di geni che codificano per il nervo periferico e si manifesta con una sintomatologia sensitivo-motoria, che progredisce lentamente in senso disto-proximale. Può portare a debolezza muscolare, deformità articolari e riduzione della sensibilità, con conseguenti difficoltà nel mantenimento dell'equilibrio e nella deambulazione. Attualmente non esistono terapie farmacologiche efficaci e il trattamento è principalmente di tipo riabilitativo.

**Obiettivo:** Lo scopo del presente studio è quello di mappare la letteratura scientifica esistente riguardo all'efficacia degli approcci riabilitativi nella gestione della CMT, ponendo particolare attenzione all'eventuale esistenza di trattamenti elettivi per il miglioramento dell'equilibrio e della deambulazione.

**Metodi:** La ricerca, terminata ad agosto 2024, è stata condotta utilizzando le principali banche dati biomediche: *PubMed*, *PEdro*, *Cochrane Library* e *CINAHL*. La selezione degli studi è avvenuta seguendo specifici criteri di inclusione ed esclusione. Sono stati inclusi sia studi primari che secondari e non sono stati applicati limiti geografici, di lingua, o di anno di pubblicazione.

**Risultati:** Al termine del processo di selezione, sono stati individuati 11 articoli eleggibili, eterogenei tra loro rispetto alla tipologia di studio. Il processo di selezione delle fonti di evidenza è stato illustrato mediante un diagramma di flusso, mentre i risultati dei singoli studi sono stati riassunti in una tabella sinottica.

**Conclusioni:** La letteratura analizzata è concorde nel ritenere la fisioterapia un approccio efficace e sicuro per la gestione della CMT. Deambulazione ed equilibrio hanno mostrato miglioramenti, di varia entità, in quasi tutti gli studi esaminati. Nonostante ciò, si evidenzia una marcata eterogeneità in merito agli interventi proposti, alla durata e alla frequenza ottimale, e al mantenimento dei risultati nel lungo termine, suggerendo la necessità di ulteriori studi per definire le modalità di trattamento ideali.

**Parole Chiave:** *Charcot Marie Tooth, Hereditary motor and sensory neuropathy, riabilitazione, fisioterapia, deambulazione, equilibrio.*

## ABSTRACT

**Background:** Charcot-Marie-Tooth (CMT) represents the most widespread peripheral hereditary neuropathy. It is caused by the alteration of genes coding for the peripheral nerve and manifests itself with a sensory-motor symptomatology, which progresses slowly in a dystoproximal direction. It can lead to muscle weakness, deformity and reduced sensitivity, resulting in difficulties in maintaining balance and walking. Currently, there are no effective drug therapies and treatment is mainly rehabilitation.

**Objective:** The aim of the present study is to map the existing scientific literature regarding the effectiveness of rehabilitation approaches in the management of CMT, paying particular attention to the possible existence of elective treatments for improving balance and ambulation.

**Methods:** The research, completed in August 2024, was conducted using the main biomedical databases: *PubMed*, *PEDro*, *Cochrane Library* and *CINAHL*. The selection of studies followed specific inclusion and exclusion criteria. Both primary and secondary studies were included and no geographical, language, or year of publication limitations were applied.

**Results:** At the end of the selection process, 11 eligible articles, heterogeneous with respect to study type, were identified. The selection process of the evidence sources was illustrated through a flow diagram, while the results of the individual studies were summarised in a synoptic table.

**Conclusions:** The literature reviewed is in agreement that physiotherapy is an effective and safe approach for the management of CMT. Deambulation and balance showed improvements, of varying degrees, in almost all studies reviewed. Nevertheless, there is marked heterogeneity regarding the proposed interventions, optimal duration and frequency, and long-term maintenance of results, suggesting the need for further studies to define the ideal treatment modalities.

**Keywords:** *Charcot Marie Tooth, Hereditary motor and sensory neuropathy, rehabilitation, physiotherapy, gait, balance.*

# INDICE

<b>CAPITOLO 1: INTRODUZIONE .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Malattia di Charcot-Marie-Tooth .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Classificazione .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Sintomi e segni clinici .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Impatto sulla funzione motoria e sull'equilibrio .....</b>	<b>10</b>
<b>CAPITOLO 2: METODI.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Protocollo.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Criteri di eleggibilità .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3 Fonti di ricerca.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4 Strategie di ricerca.....</b>	<b>14</b>
<b>2.5 Selezione delle fonti di evidenza .....</b>	<b>17</b>
<b>2.6 Processo di “data charting” .....</b>	<b>17</b>
<b>2.7 Sintesi dei risultati .....</b>	<b>18</b>
<b>CAPITOLO 3: RISULTATI .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Selezione delle fonti di evidenza .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Caratteristiche delle fonti di evidenza .....</b>	<b>21</b>
Caratteristiche dei partecipanti: .....	23
Misure di Outcome: .....	24
Tabella sinottica: .....	26
<b>3.3 Risultati delle fonti di evidenza .....</b>	<b>32</b>
<b>CAPITOLO 4: DISCUSSIONE .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Riassunto delle fonti di evidenza .....</b>	<b>43</b>
<b>4.2 Limiti dello studio.....</b>	<b>47</b>
<b>4.3 Implicazioni per la ricerca futura .....</b>	<b>48</b>
<b>CAPITOLO 5: CONCLUSIONE .....</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>50</b>

# CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

## 1.1 Malattia di Charcot-Marie-Tooth

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è una patologia neurologica di origine genetica che colpisce il Sistema Nervoso Periferico (SNP). Pur essendo considerata una malattia rara, rappresenta la neuropatia periferica ereditaria più diffusa, con un'incidenza di 1 persona ogni 2500 e un totale di circa 3 milioni di individui affetti in tutto il mondo. È causata da alterazioni di geni (ad oggi sono stati identificati oltre 130 geni responsabili delle diverse forme) che codificano per proteine strutturali della mielina, del citoscheletro o dell'assone del nervo<sup>(1,2)</sup>. Indipendentemente da quale sia il difetto genetico, il meccanismo patogenetico comune è un processo degenerativo assonale che, nella maggior parte dei casi, coinvolge le fibre più lunghe e di calibro maggiore<sup>(3)</sup>.

J. M. Charcot, P. Marie e H. H. Tooth furono i tre neurologi che, nel 1886, descrissero per primi la patologia, delineandone le caratteristiche e ipotizzando il coinvolgimento del nervo periferico. Attualmente, la malattia è nota anche con altri acronimi, quali CMT o Hereditary Motor and Sensory Neuropathy (HMSN)<sup>(2,3)</sup>.

Dal punto di vista clinico, si tratta di una polineuropatia sensitivo-motoria lentamente progressiva. Generalmente esordisce con una sintomatologia distale e simmetrica agli arti inferiori, manifestando ipostenia o ipoestesie tattili, per poi progredire in senso disto-proximale. Il suo fenotipo clinico può variare da lievi limitazioni funzionali a gravi compromissioni della deambulazione e, più in generale, delle attività della vita quotidiana. In alcuni casi può coinvolgere anche gli arti superiori, principalmente con ipostenia della muscolatura intrinseca delle mani, compromettendo così la manualità fine<sup>(4)</sup>.

La patologia solitamente esordisce durante la I o la II decade di vita, sebbene esistano anche forme a esordio più tardivo<sup>(5)</sup>. Nella maggior parte dei casi, la Charcot-Marie-Tooth non riduce l'aspettativa di vita, ma ne compromette significativamente la qualità, limitando l'autonomia motoria, soprattutto in età avanzata.

Attualmente non esiste una terapia farmacologica efficace per contrastarne la progressione. L'acido ascorbico è stato studiato per il suo potenziale nello stimolare la mielinizzazione delle Cellule di Schwann, e alcuni anni fa ne è stata avviata una sperimentazione clinica su pazienti

affetti da CMT, senza tuttavia ottenere alcun beneficio rispetto al placebo<sup>(1,6)</sup>. Di conseguenza, la terapia farmacologica rimane prevalentemente sintomatica.

Ad oggi, il trattamento risultato più efficace si basa su interventi riabilitativi, con il supporto di ortesi e chirurgia funzionale per correggere le deformità articolari. In termini riabilitativi la prevenzione rappresenta l'elemento cardine per ridurre l'insorgenza di danni secondari.

## 1.2 Classificazione

La classificazione della Charcot-Marie-Tooth si basa sull'ereditarietà e sulle caratteristiche istopatologiche della neuropatia.

La trasmissione ereditaria può avvenire in tre modalità<sup>(7,8)</sup>:

- AUTOSOMICA DOMINANTE (AD): rappresenta la maggior parte dei casi. Spesso si manifesta con sintomi più moderati e una progressione più lenta.
- AUTOSOMICA RECESSIVA (AR): di solito associata a sintomi più severi e a una progressione più rapida.
- X-LINKED (o CMTX): essendo legata al cromosoma X è più comune negli uomini, ma può colpire entrambi i sessi. Generalmente si manifesta con quadri clinici più gravi ed esordio precoce nei maschi e fenotipi più lievi ed esordio più tardivo nelle femmine. In queste forme il danno interessa sia l'assone che la mielina, con una velocità di conduzione del nervo che può essere molto variabile<sup>(9)</sup>.

In ambito istopatologico, distinguiamo invece le seguenti forme<sup>(2,7,8)</sup>:

- DEMIELINIZZANTI: il danno interessa la guaina mielinica che circonda l'assone. Premesso che la velocità di conduzione del nervo risulta normale intorno ai 50 m/s, in questa forma l'elettromiografia (EMG) mostra una netta riduzione della velocità di conduzione motoria, inferiore a 38 m/s.

La forma demielinizzante più frequente è la CMT1, causata dalla duplicazione di un gene sul cromosoma 17 e a trasmissione autosomica dominante<sup>(10)</sup>. L'esordio di questa tipologia avviene generalmente durante l'infanzia e la progressione è lenta. Gli arti superiori vengono coinvolti solo in alcuni casi e tardivamente, mentre sono frequenti i sintomi sensoriali, sebbene la clinica possa variare notevolmente a seconda dei casi.

Un'altra forma demielinizzante, rara ma ben più grave, è la CMT3, anche nota come Dejerine-Sottas. Questa forma ha trasmissione recessiva e un esordio generalmente nei

primi anni di vita del bambino. È caratterizzata da un ritardo nelle tappe dello sviluppo, deformità scheletriche, forte debolezza e atrofia distale, atassia e un ingrossamento nervoso palpabile. La conduzione del nervo è gravemente compromessa, con una velocità spesso inferiore a 10-15 m/s<sup>(11)</sup>.

- ASSONALI: in questo caso è l'assone stesso ad essere compromesso. La velocità di conduzione motoria risulta normale o lievemente ridotta ( $\geq 38$  m/s), mentre si osserva una riduzione dell'ampiezza dei potenziali<sup>(6)</sup>. Questo comporta che i segnali nervosi che raggiungono i muscoli non siano sufficientemente intensi da attivarli in modo efficace.

Molto più rara rispetto alle forme demielinizzanti, la forma assonale più comune è la CMT2, che nella maggior parte dei casi ha trasmissione autosomica dominante, sebbene esistano anche forme recessive (più gravi). Il danno riguarda la Mitofusina 2, una proteina responsabile della fusione mitocondriale<sup>(12)</sup>. Generalmente, l'esordio di questa forma è più tardivo rispetto al Tipo 1, mentre la progressione può essere lenta o più severa. Anche qui si osserva una forte variabilità clinica: rispetto al Tipo 1, i sintomi sensoriali sono meno frequenti e il coinvolgimento degli arti superiori è più precoce. In forme più rare possono emergere altri sintomi, quali tremore e atrofia ottica.

- INTERMEDIE: sia l'assone che la guaina mielinica sono affetti. La velocità di conduzione è considerata "intermedia", cioè non è così bassa come nelle forme puramente demielinizzanti, ma neppure normale come in quelle assonali (compresa tra 25 e 45 m/s). Questa categoria comprende anche forme rare (1:10.000 individui), chiamate "Spinali", che coinvolgono anche il Sistema Nervoso Centrale (SNC), comportando malformazioni del midollo o atrofia dei muscoli addetti alla respirazione.

### 1.3 Sintomi e segni clinici

L'esordio dei sintomi si verifica generalmente entro la II decade di vita, con una progressione cronica, più rapida durante l'infanzia e l'adolescenza, e più lenta negli anni successivi<sup>(13)</sup>. Tuttavia, la principale caratteristica di questa sindrome è proprio la sua variabilità, sia in termini di sintomi che di gravità, oltre che per l'età d'esordio<sup>(2)</sup>.

Il primi sintomi a manifestarsi sono solitamente ipostenie distali agli arti inferiori. Il paziente riferisce frequenti inciampi sulla parte anteriore del piede, distorsioni di caviglia, goffaggine durante il cammino e crampi ai polpacci. Successivamente, tendono a comparire i sintomi

sensitivi con formicolii, dolori urenti, sensazioni di scossa e ipoestesi, soprattutto tattili e dolorifiche<sup>(6)</sup>.

Il coinvolgimento degli arti superiori è più tardivo e meno severo. Esso comporta un deficit della muscolatura intrinseca della mano, con perdita dell'opposizione del pollice, riduzione della forza della presa e della destrezza. Questi sintomi causano, in più del 70% dei casi, difficoltà nella manipolazione degli oggetti<sup>(14)</sup> e nell'esecuzione di compiti funzionali come abbottonare e sbottonare camicie, usare chiusure lampo, girare la chiave nella serratura e svitare tappi. La sintomatologia tende ad accentuarsi con il freddo.

Con il progredire della malattia, l'atrofia muscolare comporta un accorciamento dei tendini, causando in molti casi deformità articolari. Il tendine maggiormente colpito è il tendine d'Achille, la cui retrazione, associata alla debolezza del muscolo tibiale anteriore, causa il cosiddetto "piede equino", in cui la punta del piede tende ad essere rivolta verso il basso<sup>(2)</sup>. Inoltre, nel 71% dei pazienti, si osservano piede cavo-varo e dita a martello, causati anch'essi da squilibri muscolari<sup>(15)</sup>.

Le deformità agli arti superiori sono meno frequenti rispetto a quelle degli arti inferiori, ma con il progredire dei sintomi anche le mani possono essere colpite, con una flessione delle dita che conferisce un aspetto "ad artiglio". Infine, in casi più rari, anche la colonna vertebrale può andare incontro a deformità, con la comparsa di cifoscoliosi nel 10% dei casi<sup>(6)</sup>.

Il dolore, sebbene la sua gravità vari notevolmente a seconda delle forme, è un sintomo frequente che incide negativamente sulla qualità della vita del paziente. Infatti, il dolore neuropatico, la cui prevalenza nella CMT è stimata tra il 23% e il 100% a seconda dello studio preso in considerazione, si manifesta prevalentemente durante la notte, compromettendo così la qualità del sonno<sup>(16)</sup>. Anche il dolore nocicettivo è comune, poiché correlato alle frequenti distorsioni di caviglia, alle deformità scheletriche e all'affaticamento muscolare.

Infine, la fatica è un sintomo comune in molte malattie neuromuscolari e viene definita come "una sensazione travolgente e persistente di stanchezza, che comporta una ridotta capacità di sostenere attività mentali e fisiche volontarie". Anch'essa ha un forte impatto sulla CMT, essendo riscontrata in più di un terzo delle persone affette (36%) e provocando una significativa riduzione della qualità della vita<sup>(17)</sup>.

## 1.4 Impatto sulla funzione motoria e sull'equilibrio

Al fine di comprendere al meglio i disturbi specifici che influenzano un cammino patologico, è opportuno introdurre brevemente i meccanismi biomeccanici e neurologici che caratterizzano il cammino fisiologico.

Il cammino può essere definito come una sequenza di movimenti ripetuti degli arti inferiori, che consente l'avanzamento nello spazio con il minimo dispendio di energia. Il ciclo del passo è costituito dall'intervallo tra due successivi contatti del medesimo piede con il suolo e viene suddiviso in due fasi: la fase di appoggio (*stance phase*), in cui il piede è a contatto con il suolo e sostiene il peso del corpo, e la fase di oscillazione (*swing phase*), durante la quale il piede è sollevato da terra e si muove in avanti permettendo la progressione. Ogni fase del passo richiede l'attivazione coordinata di vari gruppi muscolari. La successione alternata di queste fasi è resa possibile dai CPG (*Central Pattern Generator*), reti neurali situate a livello midollare, in grado di generare i movimenti ritmici tipici della deambulazione in assenza di un controllo diretto da parte dei centri superiori. Inoltre, il cammino implica l'integrazione a livello centrale delle afferenze propriocettive, esterocettive e provenienti dall'apparato vestibolare. Queste informazioni sono fondamentali per consentire alla corteccia cerebrale di modificare gli schemi motori in risposta agli ostacoli e alle variazioni ambientali<sup>(18)</sup>.

Nella CMT alcuni aspetti della deambulazione possono risultare compromessi, principalmente a causa di tre fattori: la debolezza muscolare, le deformità articolari e la riduzione della sensibilità<sup>(19)</sup>.

I primi muscoli a indebolirsi generalmente sono il tibiale anteriore e i peronei. La debolezza del tibiale anteriore causa una condizione nota come *foot drop*, in cui il piede appare "cadente" a causa dell'impossibilità di eseguire la flessione dorsale, rendendo difficoltoso l'appoggio sul tallone durante la fase di *stance* e incrementando il rischio di inciampo durante la fase di *swing*<sup>(4)</sup>. Per evitare di cadere i pazienti adottano strategie compensatorie, come sollevare maggiormente le ginocchia attraverso una maggiore flessione d'anca, generando un'andatura definita "steppante", oppure camminare sulle punte dei piedi. Quest'ultima strategia, tuttavia, può portare a un irrigidimento del tricipite surale che, associato alla debolezza dei muscoli dorsiflessori, potrebbero causare deformità irreversibili in equinismo. Entrambe le strategie sviluppate per mantenere la funzione locomotoria risultano più dispendiose del normale, poiché richiedono un'attività muscolare aggiuntiva e un'attenzione costante per evitare di inciampare anche in condizioni apparentemente sicure. Inoltre, nelle malattie neurologiche croniche, è

comune il decondizionamento allo sforzo dovuto alla ridotta attività fisica generale. L'insieme di questi fattori costituisce la causa di una ridotta capacità aerobica durante l'esercizio, tipica dei pazienti affetti da CMT.

La debolezza dei peronei comporta anche un aumento dell'instabilità di caviglia e una maggiore attività dei muscoli inversori, tra cui il più forte tibiale posteriore. In particolare, questi possono causare un'inversione eccessiva del piede, che con il passare del tempo, può portare allo sviluppo di deformità, quali il piede cavo-varo o cavo-varo-supinato.

Molti pazienti affetti da CMT presentano anche una riduzione della potenza del tricipite surale durante la fase di spinta sull'avampiede, finalizzata alla propulsione del passo. Questa condizione, oltre a richiedere nuovamente l'adozione di strategie compensatorie, contribuisce a ridurre la lunghezza del passo e la velocità di deambulazione<sup>(20)</sup>.

Una soluzione frequentemente adottata dai pazienti per adattare il cammino alle proprie criticità è la modifica delle calzature, ad esempio utilizzando scarpe col tacco, facendo rialzare la parte laterale, che tende a usurarsi maggiormente, e aumentando l'altezza del gambale<sup>(21)</sup>.

Un ulteriore aspetto significativo che influisce negativamente sulla deambulazione è la riduzione della sensibilità, la quale compromette notevolmente anche l'equilibrio. Il mantenimento del *balance* richiede l'integrazione a livello centrale di tre sistemi afferenti: il sistema vestibolare, il sistema visivo e il sistema somatosensoriale. Quest'ultimo include a sua volta gli *input* tattili, termici, vibratori, nocicettivi e propriocettivi<sup>(22)</sup>.

In questa patologia, nella maggior parte dei casi, le fibre nervose più colpite sono quelle di calibro maggiore (fibre A $\alpha$ ), responsabili dell'innervazione dei fusi neuromuscolari e degli organi tendinei del Golgi, che appartengono al sistema propriocettivo<sup>(22)</sup>. Questo sistema ha il compito di fornire informazioni sullo stato e sulla posizione delle varie parti del corpo, garantendo la corretta percezione del movimento e dell'equilibrio senza l'utilizzo della vista, caratteristiche essenziali per la coordinazione motoria e la postura. Uno studio di Van Der Linden<sup>(23)</sup> ha evidenziato che il sistema propriocettivo è il più strettamente correlato al disequilibrio nei pazienti affetti da CMT.

In altri casi, possono essere colpite anche le fibre di diametro minore (fibre A $\beta$ ), responsabili dell'innervazione dei recettori cutanei (sensibilità tattile, termica, dolorifica)<sup>(22)</sup>. In presenza di un danno a questi sistemi, il paziente, per ovviare a questa situazione, deve costantemente prestare attenzione alle fonti di calore e ai traumi, poichè potrebbe non percepire il dolore<sup>(2)</sup>.

Un danno al sistema somatosensoriale, insieme alla difficoltà nel controllare la muscolatura delle gambe dovuta alla debolezza muscolare, influisce negativamente anche sulle strategie di caviglia, incrementando così l'instabilità del paziente in stazione eretta. Generalmente, l'instabilità tende ad aumentare ulteriormente in ambienti privi di luce o ad occhi chiusi, poiché viene eliminata l'afferenza visiva, usata come compenso in presenza di *feedback* propriocettivi inadeguati<sup>(23)</sup>.

Nei pazienti affetti da CMT, l'instabilità posturale viene generalmente attribuita esclusivamente alla perdita sensoriale e alla debolezza muscolare. Sebbene questa ipotesi sia corretta in alcuni casi, diversi studi hanno evidenziato, in determinati pazienti, un'ulteriore compromissione del nervo vestibolare e, di conseguenza, del sistema vestibolare. Tale compromissione è frequentemente sottodiagnosticata, poiché il suo sintomo principale, ovvero l'instabilità posturale (nistagmo e vertigini sono presenti raramente<sup>(24,25)</sup>), può essere mascherato da altre cause; pertanto, i test specifici per indagare questa condizione vengono effettuati di rado. Tuttavia, nuove evidenze sottolineano l'importanza di approfondire anche questo aspetto, al fine di intraprendere un percorso riabilitativo adeguato, che includa, in questi casi, anche la riabilitazione vestibolare.<sup>(24-26)</sup>

## CAPITOLO 2: METODI

### 2.1 Protocollo

Essendo la Charcot-Marie-Tooth una patologia rara e data la specificità del quesito di ricerca, è stato scelto di condurre una Scoping Review in quanto le evidenze presenti nella letteratura scientifica risultano essere limitate ed eterogenee.

Per il reporting di questa Scoping Review è stata utilizzata come riferimento la Checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR 2020)<sup>(27)</sup>. È possibile accedere alla Checklist tramite il sito Equator Network: <https://www.equator-network.org/>.

### 2.2 Criteri di eleggibilità

Il quesito clinico di ricerca è: *“Quali sono gli interventi fisioterapici più efficaci per migliorare il cammino e l'equilibrio nei pazienti affetti da Malattia di Charcot-Marie-Tooth secondo la letteratura scientifica?”*.

Il quesito è stato in seguito tradotto secondo il modello PCC (Population, Concept and Context criteria):

- P: pazienti affetti da CMT con deficit di equilibrio e deambulazione
- C: interventi fisioterapici
- C: qualsiasi (ospedaliero, extra-ospedaliero, domiciliare)

La selezione degli studi è avvenuta secondo specifici criteri:

Criteri di inclusione:

- Studi condotti su soggetti con diagnosi di malattia di Charcot-Marie-Tooth in ogni fase della malattia
- Studi che hanno come intervento la fisioterapia, anche associata ad altri tipi di trattamento
- Studi che hanno come outcome equilibrio e cammino

Criteri di esclusione:

- Studi ancora in corso
- Studi in cui i partecipanti presentano altre patologie neurologiche in comorbidità
- Studi che includono anche soggetti con patologie neurologiche diverse dalla CMT
- Studi in cui l'intervento consiste nell'utilizzo esclusivo di ortesi non associato a un programma riabilitativo
- Studi che non includono sia il cammino che l'equilibrio tra gli outcome

Sono stati analizzati sia studi primari che secondari e, al fine di eseguire una ricerca il più possibile esaustiva, non sono stati imposti limiti in termini di lingua, di tempo, di setting e di età del campione.

Tuttavia, è emerso che tutti gli articoli inclusi in questa revisione sono in lingua inglese e sono stati pubblicati successivamente all'anno 2006.

### **2.3 Fonti di ricerca**

La ricerca è stata effettuata da un unico revisore indipendente nei mesi di luglio e agosto 2024. Sono stati consultati i seguenti database di letteratura scientifica: *PubMed*, *PE德罗*, *Cochrane Library* e *CINAHL*.

L'accesso ad alcune banche dati ed ai relativi contenuti è stato possibile grazie al servizio "EZproxy" messo a disposizione dall'Università di Bologna.

### **2.4 Strategie di ricerca**

Per effettuare la ricerca sono state utilizzate delle parole-chiave ricavate dall'analisi del PCC: "*charcot marie tooth*", "*hereditary motor and sensory neuropathy*", "*rehabilitation*", "*physiotherapy*", "*physical therapy*", "*gait*", "*balance*".

Le *keywords* sono state combinate tra loro per formare delle stringhe di ricerca idonee alle caratteristiche di ciascun database.

PUBMED:

Per la ricerca su PubMed sono stati utilizzati i seguenti termini MeSH: "*charcot marie tooth disease*", "*rehabilitation*", "*physical therapy modalities*", "*gait*", "*walking*", "*postural*

*balance*". Tramite l'utilizzo della ricerca avanzata sono stati combinati tra loro termini MeSH, termini liberi e operatori booleani, per la creazione della seguente stringa:

*("charcot marie tooth disease"[MeSH Terms] OR ("charcot marie tooth"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "charcot marie tooth disease"[All Fields] OR ("charcot"[All Fields] AND "marie"[All Fields] AND "tooth"[All Fields]) OR "charcot marie tooth"[All Fields] OR "charcot marie tooth disease"[MeSH Terms] OR ("hereditary sensory and motor neuropathy"[MeSH Terms] OR ("hereditary"[All Fields] AND "sensory"[All Fields] AND "motor"[All Fields] AND "neuropathy"[All Fields]) OR "hereditary sensory and motor neuropathy"[All Fields] OR "hmsn"[All Fields]) OR ("hereditary sensory and motor neuropathy"[MeSH Terms] OR ("hereditary"[All Fields] AND "sensory"[All Fields] AND "motor"[All Fields] AND "neuropathy"[All Fields]) OR "hereditary sensory and motor neuropathy"[All Fields] OR ("hereditary"[All Fields] AND "motor"[All Fields] AND "sensory"[All Fields] AND "neuropathy"[All Fields]) OR "hereditary motor and sensory neuropathy"[All Fields])) AND ("rehabilitant"[All Fields] OR "rehabilitants"[All Fields] OR "rehabilitate"[All Fields] OR "rehabilitated"[All Fields] OR "rehabilitates"[All Fields] OR "rehabilitating"[All Fields] OR "rehabilitation"[MeSH Terms] OR "rehabilitation"[All Fields] OR "rehabilitations"[All Fields] OR "rehabilitative"[All Fields] OR "rehabilitation"[MeSH Subheading] OR "rehabilitation s"[All Fields] OR "rehabilitational"[All Fields] OR "rehabilitator"[All Fields] OR "rehabilitators"[All Fields] OR ("physical therapy modalities"[MeSH Terms] OR ("physical"[All Fields] AND "therapy"[All Fields] AND "modalities"[All Fields]) OR "physical therapy modalities"[All Fields] OR "physiotherapies"[All Fields] OR "physiotherapy"[All Fields]) OR ("physical therapy modalities"[MeSH Terms] OR ("physical"[All Fields] AND "therapy"[All Fields] AND "modalities"[All Fields]) OR "physical therapy modalities"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "physical therapy"[All Fields]) OR "rehabilitation"[MeSH Terms] OR "physical therapy modalities"[MeSH Terms]) AND ("gait"[MeSH Terms] OR "gait"[All Fields] OR "walk\*"[All Fields] OR ("ambulant"[All Fields] OR "ambulate"[All Fields] OR "ambulated"[All Fields] OR "ambulates"[All Fields] OR "ambulating"[All Fields] OR "ambulations"[All Fields] OR "ambulator"[All Fields] OR "ambulators"[All Fields] OR "walking"[MeSH Terms] OR "walking"[All Fields] OR "ambulation"[All Fields]) OR "gait"[MeSH Terms] OR "walking"[MeSH Terms]) AND ("balance"[All Fields] OR "balanced"[All Fields] OR "balances"[All Fields] OR "balancing"[All Fields] OR "postural balance"[MeSH Terms])*

A partire dai risultati ottenuti da questa stringa, sono stati analizzati anche alcuni records suggeriti da PubMed stesso nella sezione “*articoli simili*”, posta nella stessa pagina dell’abstract al di sotto alle *keywords*.

PEDRO:

Su PEDro è stata condotta la ricerca avanzata utilizzando l’operatore booleano “AND”. Le stringhe risultanti sono 2:

- *Abstract & title*: charcot marie tooth
- *Subdiscipline*: neurology
  
- *Abstract & title*: hereditary motor and sensory neuropathy
- *Subdiscipline*: neurology

Non sono state utilizzate le restanti categorie per evitare di ridurre ulteriormente la sensibilità della ricerca.

COCHRANE LIBRARY:

La ricerca su Cochrane Library è avvenuta tramite ricerca avanzata:

(charcot marie tooth) OR (hereditary motor and sensory neuropathy)

AND

(rehabilitation) OR (physiotherapy) OR (physical therapy)

CINAHL:

La ricerca su CINAHL è avvenuta tramite modalità avanzata:

(charcot marie tooth) OR (hereditary motor and sensory neuropathy)

AND

(rehabilitation) OR (physiotherapy) OR (physical therapy)

AND

(gait) AND (balance)

## **2.5 Selezione delle fonti di evidenza**

La selezione delle fonti di evidenza è stata condotta da un unico revisore indipendente, attraverso diverse fasi.

In primo luogo, è stato annotato il numero complessivo di record ottenuti dalla ricerca su ciascuna banca dati.

In seguito, sono stati esaminati i titoli e gli abstract e, quelli ritenuti pertinenti al quesito clinico, sono stati archiviati sul software di gestione bibliografica “Zotero”. Tramite la funzione del programma sono stati successivamente rimossi gli elementi duplicati.

Infine, è stata svolta un’ulteriore selezione mediante la lettura di tutti i full-text, che ha portato all’eliminazione di tutti gli articoli che non rispettavano i criteri di eleggibilità. Gli studi rimanenti sono stati inclusi nella Scoping Review.

L’intero processo è descritto graficamente nel PRISMA Flow Diagram (Figura 1) realizzato secondo le linee guida PRISMA Statement <sup>(28)</sup> e consultabile al paragrafo 3.1.

## **2.6 Processo di “data charting”**

La mappatura dei dati è stata eseguita da un solo revisore. Le variabili da estrarre sono state identificate mediante un’attenta analisi di tutti i full-text. Le informazioni rilevanti emerse da ogni studio sono:

- Titolo
- Nome e cognome degli autori
- Anno di pubblicazione
- Disegno dello studio
- Paese di provenienza dello studio
- Dimensione del campione
- Tipo di CMT
- Tipo di intervento
- Tipo di controllo
- Misure di outcome
- Risultati finali dello studio

## **2.7 Sintesi dei risultati**

I dati estratti da ciascuno studio sono stati inseriti manualmente nelle tabelle riportate nel capitolo 3 (Tabella 1 e Tabella 2) e successivamente esposti in forma narrativa al paragrafo 3.3.

## **CAPITOLO 3: RISULTATI**

### **3.1 Selezione delle fonti di evidenza**

Complessivamente, la ricerca nelle banche dati ha prodotto un totale di 161 risultati, dei quali 56 provenienti da PubMed (50 dalla stringa riportata nel paragrafo 2.4 e 6 reperiti nella sezione “articoli simili”), 20 da PEDro, 69 da Cochrane Library e 16 da CINAHL.

Per prima cosa è stata effettuata una selezione mediante la lettura dei titoli e degli abstract; dei 161 articoli complessivi ne sono stati esclusi 108 ritenuti non pertinenti con il PCC di questa revisione. Successivamente, sono stati rimossi 18 elementi duplicati, portando così all’identificazione di 35 articoli full-text da sottoporre a revisione secondo i criteri di eleggibilità prestabiliti. In questa fase, sono stati esclusi 24 articoli per non eleggibilità della popolazione, dell’intervento, degli outcome o perché studi ancora in corso di svolgimento.

Non sono state effettuate ricerche aggiuntive nella letteratura grigia e tutti i full-text trovati sono risultati accessibili.

In conclusione, in questa Scoping Review, dei 161 articoli iniziali ne sono stati inclusi 11.

Il processo di selezione degli studi è rappresentato mediante il diagramma di flusso PRISMA (Figura 1) che segue.

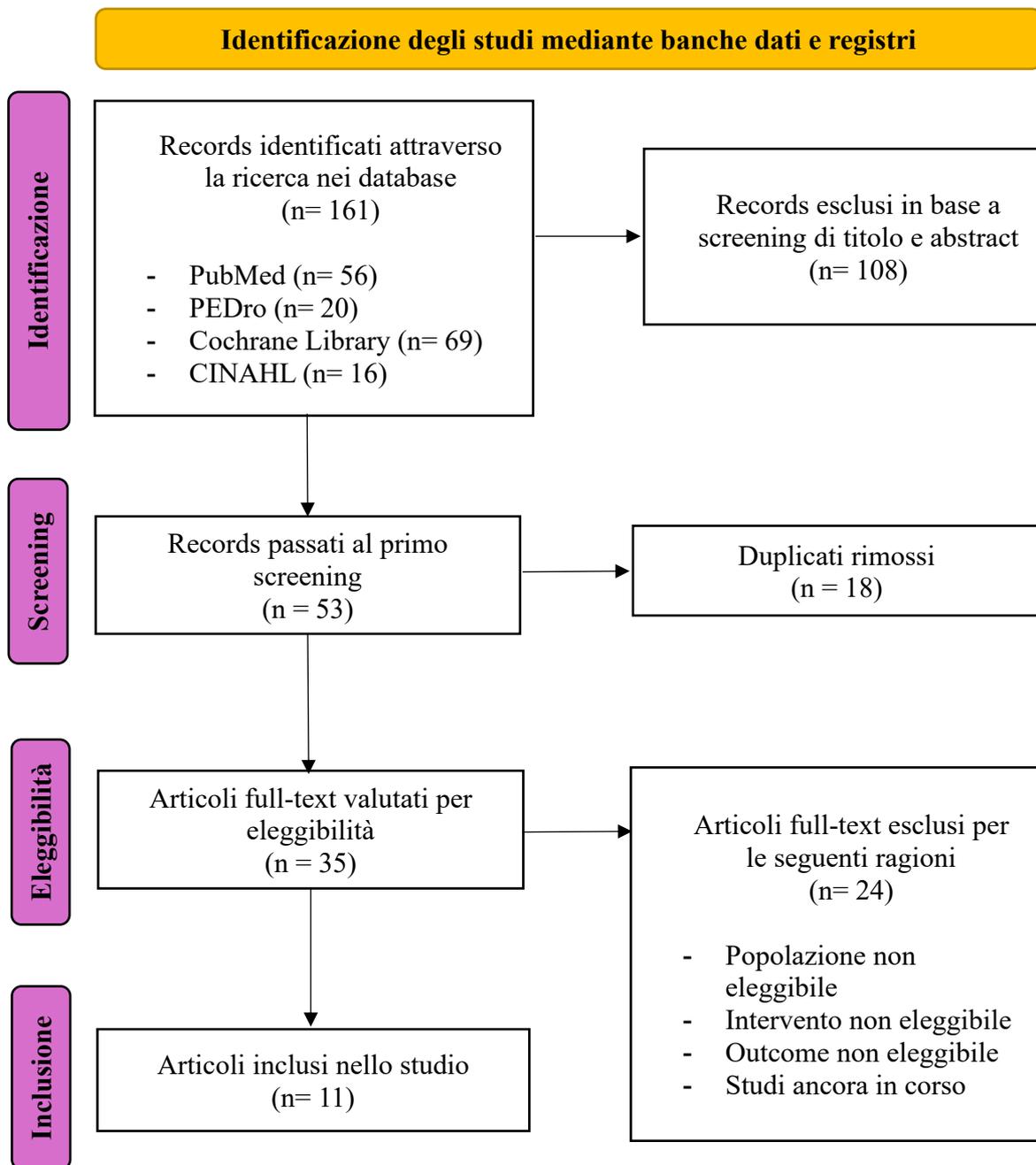


Figura 1: PRISMA 2020 flow diagram

### 3.2 Caratteristiche delle fonti di evidenza

Le principali caratteristiche degli studi, tra cui titolo, autore, anno di pubblicazione, paese dove è stato svolto lo studio e tipologia di studio, sono riportate nella tabella sottostante (Tabella 1). Tutti gli studi inclusi in questa revisione sono in lingua inglese, 5 su 11 sono stati svolti in Italia, e presentano tutti un anno di pubblicazione compreso tra il 2006 e il 2024. Per quanto riguarda la tipologia degli studi, questi risultano essere molto eterogenei.

TITOLO E AUTORE	ANNO DI PUBBLICAZIONE	PAESE DELLO STUDIO	TIPOLOGIA DI STUDIO
Aerobic anti-gravity exercise in patients with Charcot–Marie–Tooth disease types 1A and X: A pilot study <sup>(29)</sup>  (Knak et al.)	2017	Danimarca	Studio Pilota
An 8-month adapted motor activity program in a young CMT1A male patient <sup>(30)</sup>  (Bottoni et al.)	2024	Italia	Case Report
Effect of functional stabilization training on balance and motor patterns in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease <sup>(31)</sup>  (Kobesova et al.)	2012	Repubblica Ceca	Case Report
Effects of dynamic balance training during standing and stepping in patients with hereditary sensory motor neuropathy <sup>(32)</sup>	2006	Slovenia	Studio Controllato Randomizzato (RCT)

(Matjacić e Zupan)			
Effects of intensive rehabilitation on functioning in patients with mild and moderate Charcot-Marie-Tooth disease: a real-practice retrospective study <sup>(33)</sup>  (Ferraro et al.)	2024	Italia	Studio Retrospettivo
Efficacy of focal mechanic vibration treatment on balance in Charcot-Marie-Tooth 1A disease: a pilot study <sup>(34)</sup>  (Pazzaglia et al.)	2016	Italia	Studio Pilota
Feasibility of foot and ankle strength training in childhood Charcot-Marie-Tooth disease <sup>(35)</sup>  (Burns et al.)	2009	Australia	Case Report
Home-based multi-sensory and proximal strengthening program to improve balance in Charcot-Marie-Tooth disease Type 1A: A proof of concept study <sup>(36)</sup>  (Dudziac et al.)	2024	Regno Unito	Studio Controllato Randomizzato (RCT)
Intensive strength and balance training with the	2018	Italia	Case Report

Kinect console (Xbox 360) in a patient with CMT1A <sup>(37)</sup>  (Pagliano et al.)			
The efficacy of functional surgery associated with early intensive rehabilitation therapy in Charcot-Marie-Tooth Type 1A disease <sup>(38)</sup>  (Ferraro et al.)	2017	Italia	Case Series
Treadmill training in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: results of a multicenter, prospective, randomized, single-blind, controlled study <sup>(39)</sup>  (Mori et al.)	2020	Italia	Studio Controllato Randomizzato (RCT)

**Tabella 1:** Caratteristiche degli studi

Caratteristiche dei partecipanti:

Nel complesso sono stati arruolati 148 partecipanti, dei quali circa il 60% è costituito da individui di sesso femminile. Tutti i partecipanti presentano una diagnosi di CMT, con il 92% dei casi riferibili alla CMT di tipo 1.

Tre case report, quello di Bottoni et al., Burns et al. e di Pagliano et al.<sup>(30,35,37)</sup>, sono stati svolti su soggetti in età pediatrica. Tutti gli altri studi sono stati condotti su pazienti di età adulta, ad eccezione di quello di Matjacić e Zupan<sup>(32)</sup> che include anche alcuni soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Tutti i partecipanti agli studi sono in grado di deambulare autonomamente con o senza l'utilizzo di ortesi o ausili.

### Misure di Outcome:

Gli outcome analizzati nei vari studi sono numerosi e, per uno stesso risultato, vengono spesso impiegate differenti scale di valutazione.

Gli outcome principali in questa Scoping Review sono *equilibrio* e *deambulazione*, esaminati in ciascun articolo. Di seguito sono descritte brevemente le misure di outcome utilizzate per la valutazione:

- Berg Balance Scale (BBS)<sup>(40)</sup>: utilizzata per la valutazione dell'equilibrio e del rischio caduta. Indaga la capacità del paziente di mantenere la stazione eretta ad occhi aperti e ad occhi chiusi, a base d'appoggio larga e ristretta, di passare dalla stazione eretta alla posizione seduta e viceversa, nonché di eseguire una serie di compiti, quali chinarsi per raccogliere un oggetto, allungarsi in avanti con il braccio disteso, ruotare a destra e a sinistra e compiere una rotazione di 360°, toccare alternativamente uno sgabello con i piedi e mantenere l'equilibrio su una gamba. Al termine dei 14 items viene attribuito un punteggio che va da 0 a 56, dove un punteggio più basso indica un rischio di caduta maggiore.
- Y Balance Test (YBT)<sup>(40)</sup>: test utilizzato per la valutazione dell'equilibrio dinamico tramite l'esecuzione di movimenti in posizione monopodolica in 3 direzioni per ciascun lato. Il paziente deve raggiungere, con un piede, un blocco rettangolare e spingerlo il più lontano possibile nelle direzioni anteriore, posteromediale e posterolaterale.
- Bruininks–Oseretsky Test of Motor Proficiency, second edition (BOT-2)<sup>(41)</sup>: scala di valutazione delle abilità motorie utilizzata in età pediatrica. È suddivisa in 8 aree principali, una delle quali è dedicata all'equilibrio.
- Balance Evaluation Systems Test (BESTest)<sup>(42)</sup>: strumento di valutazione utilizzato per identificare i sistemi di controllo posturale che potrebbero essere responsabili del deficit di equilibrio. Valuta la performance di 6 sistemi di equilibrio, tramite 36 items e uno score di 0-108 punti.
- Short Physical Performance Battery (SPPB)<sup>(43)</sup>: utilizzato per la valutazione della funzionalità degli arti inferiori. È suddiviso in 3 sezioni dedicate a: equilibrio (valutato a piedi uniti, in semi-tandem e in tandem), deambulazione lungo una linea di 4 m e capacità di eseguire il sit to stand. Il punteggio totale ha un range da 0 a 12.
- TimeUp&Go Test (TUG)<sup>(44)</sup>: test usato per valutare la mobilità di base dei pazienti quali l'equilibrio, la forza e l'agilità. Al soggetto viene richiesto di alzarsi da una sedia,

camminare per 3 metri, tornare indietro e sedersi nuovamente. L'esaminatore ha il compito di cronometrare l'esecuzione dell'esercizio.

- 6 Minute Walking Test (6MWT)<sup>(44,45)</sup>: viene somministrato per valutare l'endurance e la capacità di deambulare per lunghi tragitti. Il test misura la distanza che un paziente è in grado di percorrere su una superficie piana in un tempo di 6 minuti. Valuta, pertanto, la risposta integrata di tutti i sistemi coinvolti durante l'esercizio: sistema polmonare, sistema cardiovascolare, sistema neuromuscolare e metabolismo muscolare.
- 10 Metre Walking Test (10MWT)<sup>(46)</sup>: misura la velocità di deambulazione lungo una distanza di 10 metri. È utilizzato per la valutazione della mobilità e del cammino del paziente.
- Dynamic Gait Index (DGI)<sup>(47)</sup>: valuta la capacità del partecipante di mantenere l'equilibrio durante la deambulazione mentre svolge molteplici compiti. È composto da 8 items: camminare su superfici piane, cambiare velocità, girare la testa in direzione orizzontale e verticale, girare di 180° sul posto, superare e aggirare ostacoli, salire e scendere le scale. Il punteggio massimo è di 24 punti.
- Functional Gait Assessment (FGA)<sup>(48)</sup>: variazione del DGI che utilizza 3 nuovi compiti di difficoltà maggiore: deambulazione a base ristretta, all'indietro e ad occhi chiusi.
- Walking Handicap Scale (WHS)<sup>(49)</sup>: utilizzata per la valutazione del grado di autonomia durante la deambulazione. In base al risultato del test, il paziente viene assegnato ad una categoria rappresentativa del suo stato.
- Walk-12 Scale<sup>(50)</sup>: questionario volto a indagare la percezione soggettiva dei pazienti riguardo alla loro capacità di camminare. È composto da 12 items, ciascuno con 5 possibili opzioni di risposta.

In 5 studi su 11 è stata valutata anche la *forza muscolare*, che risulta quindi essere un altro outcome rilevante. La sua valutazione è stata effettuata tramite la scala Medical Research Council (MRC) o tramite l'utilizzo del dinamometro.

Inoltre in 6 studi sono state analizzate anche la *qualità di vita* e la *disabilità*.

La prima è stata valutata mediante il questionario Short Form Health Survey 36 (SF-36), che analizza l'impatto della malattia sulle diverse dimensioni della vita quotidiana, tra cui il funzionamento fisico, le limitazioni dovute alla salute fisica ed emotiva, l'energia e la fatica, il benessere emotivo, le attività sociali, il dolore e la percezione della salute generale. Inoltre, è

stato utilizzato il Checklist Individual Strength Questionnaire (CIS20R), che esplora l'impatto della *fatica* sulla vita di tutti i giorni.

La disabilità è stata invece valutata utilizzando una scala specifica per la patologia: la Charcot-Marie-Tooth Disease Neuropathy Score (CMTNS).

Infine, l'outcome *intensità del dolore* è stato esaminato in 2 studi, nei quali è stato valutato mediante le scale di Visual Analogue Scale (VAS) e Verbal Rating Scale (VRS).

Tabella sinottica:

Nella tabella sottostante (Tabella 2) sono riportate in sintesi le caratteristiche della popolazione, dell'intervento effettuato, dei parametri di valutazione utilizzati e dei risultati dei singoli studi.

AUTORE	CAMPIONE	INTERVENTO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
Knak et al.	5 pazienti (3 maschi e 2 femmine);  Diagnosi di CMT1A (4 partecipanti) e CMTX (1 partecipante)	Primo periodo/ di controllo (10 settimane): proseguo delle attività della vita quotidiana.  Secondo periodo/ di studio (10 settimane): 30 minuti per 3 volte a settimana di esercizio aerobico moderato su Treadmill.	Outcome principale: -Deambulazione (6MWT)  Outcome secondari: -Equilibrio (BBS, test stabilometrici) -Fatica (FSS) -Qualità della vita (SF-36)	Miglioramento statisticamente significativo dell'equilibrio, e non statisticamente significativo della deambulazione.  Due pazienti hanno riportato dolore temporaneo al termine del trattamento.
Bottoni et al.	1 ragazzo di 16 anni;  Diagnosi di CMT1A, con buone funzionalità motorie (CMTNS =3)	Programma di attività motoria adattata. 1h, 2 volte a settimana, per 8 mesi.  Il programma è suddiviso in 3 fasi e include una combinazione di esercizi per la forza,	Qualità della vita e fatica (questionari): -SF-36 -CIS-20R  Deambulazione: -6MWT -10MWT -SPPB  Equilibrio: -BBS -YBT	Impatto positivo sulla percezione soggettiva della fatica.  Miglioramento dell'equilibrio in entrambi gli AAIL.  Incremento della distanza percorsa nel

		la mobilità e l'equilibrio.	Funzionalità muscolare e neuromuscolare: -Ergometro (MVC e TOE) -EMG di superficie (ARV)	6MWT e della velocità del passo.  Incremento della forza nella flessione plantare e dorsale sinistra e nella flessione plantare di destra. Lieve peggioramento della flessione dorsale di destra.
Kobesova et al.	1 uomo di 55 anni;  Diagnosi di CMTX, con compromissioni sia agli AAI che agli AASS (CMTNS = 21)	Programma di 3 settimane di riabilitazione personalizzata intensiva (tutti i giorni, un totale 2,5h al giorno).  Il programma include: mobilizzazioni, manipolazioni dei tessuti molli, esercizi per l'equilibrio, esercizi di gruppo (tra cui Tai-chi), idrochinesiterapia e terapia occupazionale.	Stabilità in statica e in dinamica, valutata tramite la Posturografia Dinamica Computerizzata.  Parametri valutati: -Modified Clinical Test of Sensory Interaction on Balance (mCTSIB) -Limits of Stability (LOS) -Forward Lunge (FL)	Miglioramento statisticamente significativo in quasi tutti i test stabilometrici,  Miglioramento soggettivo dell'equilibrio durante la stazione eretta e del cammino, riduzione del dolore alla pianta dei piedi e completa risoluzione del mal di schiena.
Matjacić e Zupan	16 pazienti (7 maschi e 9 femmine);  Diagnosi di CMT di tipo 1; in grado di deambulare senza ausili.	Programma riabilitativo di 2 settimane, 6 giorni su 7.  Gruppo di studio: - Stretching passivo - Rinforzo muscolare - Esercizi per l'equilibrio tramite il dispositivo Balance	Equilibrio e deambulazione: -BBS -TimeUp&Go Test -10MWT	Miglioramento in tutti gli outcome per entrambi i gruppi, più marcati e statisticamente significativi nel gruppo di studio.  Assenza di differenze statisticamente significative tra

		<p>Trainer e la guida di un fisioterapista</p> <p>Gruppo controllo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stretching passivo</li> <li>- Rinforzo muscolare</li> <li>- Esercizi per l'equilibrio guidati da un fisioterapista</li> </ul>		i risultati dei due gruppi.
Ferraro et al.	<p>37 pazienti (14 maschi e 23 femmine);</p> <p>Diagnosi di CMT1 (28 partecipanti), CMT2 (8 partecipanti), CMT forma mista (1 partecipante).</p>	<p>Programma riabilitativo intensivo di 3 settimane, 5 giorni a settimana, da 2 a 4h al giorno.</p> <p>Il programma include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trattamenti manuali</li> <li>- Stretching</li> <li>- Esercizi di rinforzo</li> <li>- Core stability</li> <li>- Equilibrio</li> <li>- Esercizi aerobici</li> <li>- Terapie fisiche</li> <li>- Addestramento all'auto-trattamento</li> </ul>	<p>Outcome principale:</p> <p>-Forza muscolare (MRC)</p> <p>Outcome secondari:</p> <p>-Severità di dolore, fatica e crampi muscolari (VRS)</p> <p>-Equilibrio (BBS)</p> <p>-Deambulazione (Walk12-scale, 10MWT)</p> <p>Le valutazioni sono state effettuate all'inizio (T0), alla fine del trattamento (T1) e dopo 12 mesi di follow-up (T2).</p>	<p>Programma riabilitativo ben tollerato che ha portato a miglioramenti significativi in tutti gli outcome al tempo T1.</p> <p>Al tempo T2 quasi tutti gli outcome sono tornati al livello di partenza.</p>
Pazzaglia et al.	<p>14 pazienti (6 maschi e 8 femmine);</p> <p>Diagnosi di CMT1A</p>	<p>3 giorni di trattamento tramite vibrazioni meccaniche focali (fMV) applicate al quadricipite femorale e al tricipite surale.</p> <p>Durata trattamento per ogni muscolo: 3 sessioni da 10 min intervallate da 1 min di pausa.</p>	<p>Outcome principale:</p> <p>-Equilibrio (BBS)</p> <p>Outcome secondari:</p> <p>-Deambulazione (DGI, 6MWT)</p> <p>-Equilibrio (valutazioni stabilometriche)</p> <p>-Forza degli AAIL (MRC)</p>	<p>Miglioramento statisticamente significativo di equilibrio e deambulazione al tempo T2 nelle scale BBS e DGI.</p> <p>Lievi miglioramenti non statisticamente significativi nel</p>

			<p>-Qualità della vita (questionario SF-36)</p> <p>Le valutazioni sono state eseguite prima dell'inizio del trattamento (T0), dopo 1 settimana (T1) e dopo 1 mese (T2).</p>	<p>6MWT, MRC, SF-36 e nelle valutazioni stabilometriche.</p>
Burns et al.	<p>1 ragazza di 15 anni;</p> <p>Diagnosi di CMT con forma autosomica recessiva assonale (AR-CMT2)</p>	<p>Programma di rinforzo progressivo dei muscoli dorsiflessori di caviglia eseguito al domicilio.</p> <p>Durata di 12 settimane, 3 giorni non consecutivi alla settimana. Ogni sessione di allenamento è seguita da 30 min di riposo.</p>	<p>Outcome principale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Forza dei dorsiflessori di caviglia (dinamometro)</li> </ul> <p>Outcome secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Equilibrio (Bruininks–Oseretsky Test of Motor Proficiency/BOT2)</li> <li>-Potenza (cm percorsi in un salto in avanti effettuato da fermo)</li> <li>-Deambulazione (6MWT e Gait Analysis)</li> </ul>	<p>Alta aderenza al trattamento e assenza di eventi avversi.</p> <p>Incremento della forza dei flessori dorsali, plantari e inversori di caviglia. Assenza di miglioramenti negli eversori.</p> <p>Incremento della potenza, ma non dell'equilibrio e dell'endurance.</p>
Dudziec et al.	<p>14 pazienti (11 femmine e 3 maschi);</p> <p>Diagnosi di CMT1A, con una precedente storia di cadute e in grado di camminare per 50m (anche con ausili).</p>	<p>Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a delle sessioni di educazione al rischio caduta.</p> <p>Gruppo di studio: programma personalizzato di 12 settimane di esercizi da eseguire al domicilio. Comprende riabilitazione dell'equilibrio multisensoriale e esercizi di rinforzo</p>	<p>Equilibrio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-BBS</li> <li>-BEST Test</li> <li>-Posturografia statica</li> </ul> <p>Deambulazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-10MWT</li> <li>-Functional Gait Assessment (FGA)</li> </ul> <p>Forza muscolare AAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dinamometro</li> </ul> <p>Misure di esito riportate dai pazienti:</p>	<p>Importanti miglioramenti in tutti i test per l'equilibrio e incremento della velocità nel cammino nel gruppo di intervento.</p> <p>Risultati incoerenti per quanto riguarda la forza, con miglioramenti di alcuni gruppi muscolari nel gruppo di</p>

		<p>della muscolatura prossimale.</p> <p>Gruppo di controllo: proseguo delle attività della vita quotidiana, senza alcuna attività aggiuntiva.</p>	<p>-Percezione del cammino (Walk-12 scale)</p> <p>-Qualità della vita (SF-36)</p> <p>-Paura di cadere (Falls Self efficacy scale)</p> <p>- International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)</p> <p>-Hospital Anxiety &amp; Depression Scale (HADS),</p>	<p>intervento, e di altri nel gruppo di controllo.</p> <p>La percezione soggettiva del cammino e della qualità della vita è migliorata nel gruppo di intervento.</p>
Pagliano et al.	<p>1 bambino di 9 anni;</p> <p>Diagnosi di CMT1A</p>	<p>Trattamento somministrato 3 volte a settimana in giorni non consecutivi, per 5 settimane, al domicilio.</p> <p>Durata di ogni sessione: 75 min.</p> <p>Il trattamento include esercizi per il rinforzo muscolare della caviglia e lo svolgimento di giochi per l'equilibrio presenti sulla console Kinect.</p>	<p>Equilibrio:</p> <p>-Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency/BOT2</p> <p>Potenza: cm percorsi durante un salto in avanti effettuato da fermo</p> <p>Endurance:</p> <p>-6MWT</p> <p>Forza dorsiflessori ed eversori caviglia:</p> <p>-Dinamometro</p> <p>Percezione soggettiva dell'abilità nel cammino:</p> <p>-Walk-12 scale</p>	<p>Alta aderenza all'utilizzo del videogame per tutto il periodo di trattamento. Aderenza ridotta per gli esercizi di rinforzo muscolare.</p> <p>Miglioramento di equilibrio e endurance, mentre la potenza è rimasta stabile.</p> <p>Peggioramento della forza dei flessori dorsali e degli eversori.</p>
Ferraro et al.	<p>5 pazienti (2 femmine, 3 maschi);</p> <p>Diagnosi di CMT1A;</p>	<p>-Chirurgia funzionale per la correzione di deformità ai piedi</p> <p>-Posizionamento del gesso per 3 settimane</p> <p>-3 settimane di riabilitazione intensiva: 2 sessioni</p>	<p>Equilibrio:</p> <p>-BBS</p> <p>Deambulazione:</p> <p>-WHS</p> <p>-10MWT</p> <p>-Gait Analysis</p> <p>-Walk-12 scale</p> <p>Dolore:</p>	<p>Miglioramenti statisticamente significativi della forza della muscolatura prossimale, dell'equilibrio e del dolore.</p>

		al giorno da 1h, 5 giorni alla settimana.	<p>-VAS</p> <p>Forza: -MRC</p> <p>Disabilità: -OHS -CMTNS</p> <p>Le valutazioni sono state effettuate al tempo T0 (prima della chirurgia) e al tempo T1 (al termine del programma riabilitativo intensivo).</p>	<p>Miglioramento meno generalizzato di fatica e crampi.</p> <p>Importante miglioramento della deambulazione in 1 paziente su 5, miglioramenti meno marcati negli altri 4.</p>
Mori et al.	<p>53 pazienti (32 femmine, 21 maschi);</p> <p>Diagnosi di CMT1A; in gradi di deambulazione senza ausili e con o senza ortesi.</p>	<p>Primo gruppo: Protocollo TreSPE (treadmill, stretching, esercizi propriocettivi, riabilitazione respiratoria)</p> <p>Secondo gruppo: Protocollo SPE (stretching e esercizi propriocettivi, riabilitazione respiratoria)</p> <p>Durata del trattamento: 3 mesi; 2 sessioni da 60 min alla settimana per il secondo gruppo e di 90 min per il primo gruppo.</p>	<p>Outcome principale: -Deambulazione (6MWT, 10MWT)</p> <p>Outcome secondari: -Equilibrio (BBS, SPPB) -Forza (dinamometro) -Disabilità (CMTNS) -Percezione soggettiva di deambulazione e qualità della vita (Walk-12 scale, SF-36).</p> <p>Le valutazioni sono state effettuate ai tempi T0, T1 (dopo 3 mesi) e T2 (dopo 6 mesi).</p>	<p>Miglioramenti nella deambulazione in entrambi i gruppi, più marcati nel gruppo SPE, senza differenze statisticamente significative tra i due.</p> <p>Miglioramento statisticamente significativo dell'equilibrio in entrambi i gruppi, ma mantenuto al tempo T2 solo nel gruppo TreSPE.</p> <p>Incremento della forza dei flessori plantari di caviglia.</p>

**Tabella 2:** Tabella sinottica

### 3.3 Risultati delle fonti di evidenza

Le fonti di evidenza emerse dalla ricerca presentano disegni di studio eterogenei, campioni di dimensioni ridotte e un'ampia variabilità di programmi riabilitativi effettuati e di misure di outcome utilizzate.

Di seguito, vengono analizzati nel dettaglio i risultati dei singoli studi.

Lo studio pilota "*Aerobic anti-gravity exercise in patients with Charcot–MarieTooth disease types 1A and X: A pilot study*"<sup>(29)</sup>, condotto da Knak et al., ha l'obiettivo di indagare gli effetti dell'allenamento aerobico antigravitazionale su pazienti affetti da CMT di tipo 1A e X.

Sono stati arruolati nello studio 5 partecipanti, di cui 3 maschi e 2 femmine, con un'età compresa tra i 31 e i 64 anni. I criteri di inclusione erano: diagnosi di CMT1A o CMTX, età  $\geq 18$  anni e capacità di camminare per più di 10 metri, mentre i criteri di esclusione erano: condizioni mediche che potessero controindicare l'esercizio fisico, 6MWT  $> 450$  metri, gravidanza, pacemaker, problemi di aderenza al trattamento.

Lo studio prevedeva un periodo di controllo di 10 settimane in cui i partecipanti conducevano la loro vita quotidiana, seguito da un periodo di studio di altrettante settimane, nel quale venivano sottoposti a sessioni di camminata o corsa su tapis roulant antigravitazionale (Treadmill). Le sessioni avevano una frequenza di 3 volte a settimana per 30 minuti, comprendenti di 5 minuti di riscaldamento e 25 minuti di esercizio aerobico moderato, ovvero al 70-80% della frequenza cardiaca massima.

L'outcome primario dello studio è la deambulazione, valutata tramite il 6MWT, mentre gli outcome secondari sono la fatica, la qualità della vita e l'equilibrio, misurati rispettivamente con le scale FSS, SF-36 e BBS. Per la valutazione dell'equilibrio sono stati inoltre eseguiti i test stabilometrici, in particolare il Postural Stability Test (PST) e il Clinical Test of Sensory Integration and Balance (CT-SIB).

I risultati mostrano miglioramenti statisticamente significativi nell'equilibrio, in particolare nella scala BBS e nel PST. Anche per quanto riguarda la deambulazione, si è osservato un trend di miglioramento nel 6MWT, sebbene non statisticamente significativo, mentre tutti gli altri outcome non hanno subito variazioni significative. Due pazienti hanno riportato dolore temporaneo al termine del trattamento.

Lo studio “*An 8-month adapted motor activity program in a young CMT1A male patient*”<sup>(30)</sup>, condotto da Bottoni et al., è un case-report che indaga l’efficacia di un programma di attività motoria adattata su un paziente di 16 anni con diagnosi di CMT1A senza comorbidità.

Il soggetto presentava sintomi limitati agli arti inferiori distali, con deficit di forza dei muscoli dorsiflessori della caviglia, più accentuato sul lato destro, ridotta mobilità della caviglia destra, piedi cavi e inciampi frequenti. Aveva ottenuto uno score di 3/30 nella scala CMTNS.

Il programma riabilitativo, sviluppato sulla base della valutazione effettuata, prevedeva due sessioni settimanali della durata di un'ora ciascuna, per un periodo complessivo di 8 mesi. Il programma è stato suddiviso in 3 fasi: la prima dalla durata di 2 mesi, la seconda e la terza di 3 mesi ciascuna.

La prima fase iniziava con 10 minuti di riscaldamento, attraverso un esercizio aerobico a bassa intensità su bicicletta. Successivamente venivano dedicati 15 minuti alla mobilità e allo stretching, sia statico che dinamico, di tutta la muscolatura degli arti inferiori. Seguivano 10 minuti di esercizi per l’equilibrio e la propriocezione, eseguiti in posizione monopodolica e bipodolica, e cammini atipici. Infine 25 minuti erano riservati all’allenamento della forza (ad esempio ponte gluteo, plank, calf bipodalico, TRX, esercizi con elastici) con contrazioni isometriche e concentriche a bassa intensità, ma con un numero medio-alto di ripetizioni (3 serie da 12/15 ripetizioni).

Nella seconda fase, l’inizio dell’allenamento è rimasto invariato, con riscaldamento su bicicletta, ad intensità lievemente più elevata, e stretching. È stata aumentata la difficoltà del training dell’equilibrio, introducendo compiti complessi in posizione monopodolica o in equilibrio su superfici instabili, e di quello della forza, tramite lo svolgimento di 2 circuiti da 4 esercizi ciascuno e l’aggiunta di esercizi più complessi, anche per il torace e gli arti superiori (ad esempio le varie tipologie di squat, calf monopodalico, deadlift, push-up, esercizi con elastici di resistenza maggiore).

Nella terza fase è stata aumentata ulteriormente la difficoltà degli esercizi per l’equilibrio e per la forza, mantenendo la stessa tipologia di allenamento, ma incrementando il carico e riducendo il numero di ripetizioni (3/4 serie da 6-10).

Gli outcome analizzati nello studio sono l’equilibrio, la deambulazione, la qualità della vita (valutata tramite i questionari SF-36 e CIS20R) e la funzionalità muscolare e neuromuscolare (valutata mediante ergometro e EMG di superficie).

Al termine del periodo di allenamento è stato osservato un miglioramento notevole nell’equilibrio, con un incremento dello score dell’Y Balance Test dell’15,3% nell’arto inferiore destro e dell’8,5% nell’arto inferiore sinistro. Allo stesso modo si è registrato un incremento

del 9,3% della distanza percorsa durante 6MWT e di circa il 3% nella velocità di deambulazione nel 10MWT.

I questionari hanno rilevato dei cambiamenti solo negli items inerenti alla fatica, suggerendo un impatto positivo dell'esercizio fisico sulla percezione della stessa.

Inoltre, è stato osservato un incremento della Massima Contrazione Volontaria nei movimenti di flessione plantare di entrambe le caviglie e nella flessione dorsale della caviglia di sinistra, mentre c'è stato un lieve decremento nella flessione dorsale di destra. L'elettromiografia mostra una maggiore attivazione del gastrocnemio mediale rispetto ai parametri iniziali.

Il secondo case-report, "*Effect of functional stabilization training on balance and motor patterns in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease*"<sup>(31)</sup>, di Kobesova et al., ha lo scopo di indagare l'efficacia di un periodo di riabilitazione intensiva su un paziente di 55 anni con diagnosi di CMTX. Egli presentava piedi cavi, debolezza e atrofia della muscolatura degli arti inferiori distali, ipoestesia e dolore ad entrambi i piedi, difficoltà a mantenere l'equilibrio sia in stazione eretta che durante il cammino, dolore lombare, debolezza della muscolatura degli avambracci, con difficoltà ad eseguire le attività di manualità fine e impossibilità ad eseguire una presa a pinza. Nella scala CMTNS aveva ottenuto un punteggio di 21/30.

Il protocollo riabilitativo consisteva in 3 settimane di riabilitazione intensiva individualizzata, per un totale di 2,5 ore al giorno. In particolare, sono state eseguite due volte al giorno per 30 minuti mobilizzazioni delle articolazioni periferiche, manipolazioni dell'aponeurosi plantare e del tendine d'achille ed esercizi per l'equilibrio. Una volta al giorno per 30 minuti il paziente ha svolto inoltre esercizi di gruppo, che prevedevano una combinazione di Tai-Chi ed esercizi sulle gym balls, idrochinesiterapia, e terapia occupazionale mirata al miglioramento nell'attività fine della mano.

Per la valutazione è stata utilizzata la Posturografia Dinamica Computerizzata, che ha analizzato il Forward Lunge (FL), i Limits of Stability (LOS) e il Modified Clinical Test of Sensory Integration on Balance (mCTSIB), il quale individua e traccia il centro di gravità (COG) durante determinate condizioni di instabilità.

I risultati mostrano miglioramenti statisticamente significativi nella maggioranza dei test. In particolare si osserva una riduzione della velocità di oscillazione del centro di gravità durante la stazione eretta ad occhi chiusi su una superficie instabile (da 3 deg/s a 2,2 deg/s), un miglioramento dei LOS con un incremento dell'escursione del 19% verso la posizione posteriore e del 18% verso sinistra, e infine una riduzione del tempo di contatto di ciascuna gamba durante l'affondo (FL), passando da 1,67s a 0,88s a sinistra e da 1,73s a 1,27s a destra.

Sono stati rilevati dei lievi peggioramenti, ritenuti non statisticamente significativi, nella velocità nel LOS in direzione posteriore e nell'escursione di movimento verso destra, diminuita dal 72% al 62%.

Alla dimissione il paziente ha inoltre riferito una riduzione del dolore alla pianta dei piedi, una completa risoluzione del mal di schiena e una maggiore sensazione di stabilità sia durante la stazione eretta che durante la deambulazione.

Matjacić e Zupan hanno condotto uno studio controllato randomizzato intitolato "*Effects of dynamic balance training during standing and stepping in patients with hereditary sensory motor neuropathy*"<sup>(32)</sup>, con lo scopo di valutare, in pazienti affetti da Malattia di Charcot-Marie-Tooth, gli effetti dell'allenamento dell'equilibrio dinamico tramite il dispositivo Balance Trainer, confrontandoli con quelli dell'allenamento dell'equilibrio senza l'uso di tale dispositivo.

Sono stati reclutati nello studio 16 soggetti (7 maschi e 9 femmine) con diagnosi di CMT di tipo 1, di età compresa tra 14 e i 60 anni. Tutti i pazienti erano in grado di deambulare senza ausili.

Il programma riabilitativo aveva una durata di 2 settimane, con 6 giorni di allenamento su 7. Sia il gruppo di studio che quello di controllo sono stati sottoposti a stretching passivo (10 minuti) e rinforzo muscolare (10 minuti). La terza attività consisteva nell'allenamento dell'equilibrio dinamico (20 minuti), condotto nel gruppo di studio tramite il dispositivo Balance Trainer e la guida di un fisioterapista, e nel gruppo di controllo mediante la sola gestione del fisioterapista.

Il Balance Trainer fisicamente è simile ad uno standing. Le due barre parallele possono tuttavia essere inclinate in tutte le direzioni, portando il paziente ad una posizione di maggiore instabilità. Inoltre, il supporto per le ginocchia può essere rimosso in modo da permettere l'esecuzione di esercizi in tandem. Al paziente viene richiesto di svolgere compiti attivi integrando anche l'utilizzo degli arti superiori, sempre sotto la guida del fisioterapista.

Gli outcome valutati sono l'equilibrio e la deambulazione, tramite la Berg Balance Scale, il 10-m Walking Test e il TimeUp&Go Test.

I risultati mostrano miglioramenti statisticamente significativi in entrambi i gruppi nella BBS, con un effetto più pronunciato nel gruppo di studio. Allo stesso modo, sono stati osservati miglioramenti in entrambi i gruppi anche nel TUG e nel 10MWT, ma ritenuti statisticamente significativi solo nel gruppo di studio. Tuttavia, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i risultati dei due gruppi.

È stato inoltre riscontrato un ulteriore vantaggio nell'utilizzo del dispositivo: la possibilità di addestrare il paziente o il caregiver al suo uso, rendendolo un metodo di allenamento praticabile quotidianamente e in autonomia al domicilio.

Lo studio retrospettivo *“Effects of intensive rehabilitation on functioning in patients with mild and moderate Charcot-Marie-Tooth disease: a real-practice retrospective study”*<sup>(33)</sup>, realizzato da Ferraro et al., si propone di valutare gli effetti a breve e lungo termine di un protocollo di riabilitazione intensiva sulla forza muscolare e sulle capacità funzionali di pazienti affetti da Malattia di Charcot-Marie-Tooth.

Lo studio ha coinvolto un campione di 37 partecipanti (14 maschi e 23 femmine), dei quali 28 con diagnosi di CMT di tipo demielinizzante, 8 di tipo assonale e 1 di forma mista. I criteri di inclusione erano: età  $\geq 18$ anni, score della scala WHS  $\geq 3$ , score della scala CMTNS  $\leq 20$ . I criteri di esclusione erano: presenza di deficit cognitivi (Mini-Mental State Examination  $\leq 24$ ), interventi chirurgici agli arti o fratture nei 12 mesi precedenti.

Il protocollo aveva una durata di 3 settimane, con 5 giorni di trattamento alla settimana e sessioni da 2/4 ore a seconda della fatica del paziente. Esso includeva: 1 ora per 2 volte al giorno di mobilizzazioni passive, stretching, facilitazioni manuali agli arti inferiori secondo il concetto Bobath e il metodo PNF, esercizi per l'equilibrio sia in statica che in dinamica, esercizi di rinforzo per gli arti inferiori e per la core stability; da 10 a 60 minuti al giorno di esercizio aerobico (bicicletta o treadmill); da 20 a 60 minuti di terapie fisiche, in particolare elettrostimolazione della muscolatura denervata e se necessarie, terapie antalgiche. Inoltre, al termine delle sessioni di riabilitazione, erano dedicati 30 minuti all'educazione dei pazienti a stili di vita corretti e ad esercizi da svolgere al domicilio.

L'outcome principale dello studio è la forza muscolare degli arti inferiori, sia prossimale che distale, misurata tramite la scala MRC, mentre gli outcome secondari sono il dolore, la fatica e i crampi muscolari misurati tramite la scala VRS, l'equilibrio, tramite la scala BBS, e l'abilità e velocità nel cammino tramite il 10MWT e il questionario Walk-12 Scale. Le valutazioni sono state effettuate prima dell'inizio del protocollo (T0), al termine dello stesso (T1) e dopo un follow-up di 12 mesi (T2).

Il protocollo è risultato ben tollerato, sicuro ed efficace, senza eventi avversi. I risultati mostrano miglioramenti statisticamente significativi e con un'alta dimensione dell'effetto in tutti gli outcome al tempo T1, con il miglioramento più marcato osservato nell'equilibrio. Tuttavia, tutti gli outcome presentano un peggioramento al tempo T2 rispetto al tempo T1, con un ritorno simile ai livelli iniziali. In particolare, è stato osservato un cambiamento statisticamente

significativo nella forza muscolare degli arti inferiori distali, nella misura del dolore, nell'equilibrio e nell'abilità e velocità nel cammino.

Lo studio pilota "*Efficacy of focal mechanic vibration treatment on balance in Charcot-Marie-Tooth 1A disease: a pilot study*"<sup>(34)</sup>, condotto da Pazzaglia et al., ha lo scopo di valutare quali effetti determinano le vibrazioni meccaniche focali sull'equilibrio in pazienti affetti da Malattia di Charcot-Marie-Tooth. Per fare ciò sono stati arruolati 14 pazienti (6 maschi e 8 femmine) di età compresa tra i 32 e i 74 anni, con diagnosi di CMT di tipo 1A. I criteri di esclusione erano: altri tipi di neuropatia periferica, precedenti trattamenti chemioterapici, presenza di altri fattori che possano contribuire al danno al nervo.

I partecipanti sono stati sottoposti a 3 giorni consecutivi di trattamento con vibrazioni meccaniche focali (fMV) ai muscoli quadricipite femorale e tricipite surale. Ogni giorno sono state eseguite 3 sessioni da 10 minuti, con un intervallo di 1 minuto tra una sessione e l'altra. I trasduttori sono stati applicati bilateralmente nel quadricipite femorale, vicino all'inserzione del retto femorale, a circa 2 cm dal margine mediale della rotula, e sulla giunzione miotendinea del tricipite surale. Durante il trattamento di ciascun muscolo è stato chiesto al paziente di eseguire una contrazione isometrica.

La misura di outcome principale è la Berg Balance Scale, per la valutazione dell'equilibrio, successivamente valutato anche tramite le misurazioni stabilometriche. Ulteriori outcome sono la deambulazione, valutata tramite 6MWT e DGI, la forza muscolare, valutata mediante MRC, e la qualità della vita, attraverso il questionario SF-36. Le valutazioni sono state effettuate prima del trattamento (T0), dopo 1 settimana (T1) e dopo 1 mese (T2).

I risultati mostrano miglioramenti statisticamente significativi nella BBS e nel DGI, mantenuti anche al tempo T2. Il 6MWT e il SF-36 presentano un trend di miglioramento, sebbene i risultati non siano statisticamente significativi, mentre non si osservano cambiamenti nella scala MRC. Per quanto riguarda la valutazione stabilometrica sono stati riscontrati cambiamenti solo nelle misurazioni effettuate durante la stazione eretta ad occhi chiusi. In particolare, sono stati osservati risultati statisticamente significativi nella velocità di oscillazione laterale, la quale è passata da una media di 15 a una media di 11 mm/s, e nell'ampiezza della traiettoria del centro di pressione, diminuita da una media di 706 a una di 607 mm.

Lo studio "*Feasibility of foot and ankle strength training in childhood Charcot-Marie-Tooth disease*"<sup>(35)</sup>, condotto da Burns et al, è un case-report finalizzato a valutare se un programma di rinforzo progressivo dei dorsiflessori di caviglia sia fattibile, sicuro ed efficace, su una paziente

di 15 anni con diagnosi di CMT di forma autosomica recessiva assonale. La paziente lamentava facile affaticabilità, frequenti distorsioni di caviglia, difficoltà nella corsa e sensazioni di formicolio ad entrambi i piedi. Presentava inoltre piedi cavi, debolezza dei muscoli dorsiflessori di caviglia e necessitava di ortesi ad entrambi i piedi per facilitare la deambulazione.

Il programma riabilitativo è stato svolto interamente al domicilio, per un totale di 12 settimane, con una frequenza di 3 giorni non consecutivi alla settimana. Inizialmente la paziente eseguiva 2 serie da 10 ripetizioni di flesso-estensione di caviglia, con 1 minuto di pausa tra una e l'altra, con l'obiettivo di aumentare a 3 serie dopo 6 settimane. Sono stati utilizzati dei pesetti, che venivano avvolti intorno al mesopiede. Il carico iniziale era pari al 60% dell'1RM, incrementato progressivamente al 70% dopo la seconda settimana e all'80% dopo la quarta settimana. L'allenamento era sempre seguito da almeno 30 minuti di riposo.

L'outcome principale dello studio è la forza muscolare dei muscoli dorsiflessori di caviglia, ma sono stati valutati anche i flessori plantari, gli inversori e gli eversori, tramite l'utilizzo di un dinamometro. Inoltre, è stato valutato l'equilibrio tramite la scala BOT/2, la potenza tramite l'esecuzione di un salto in lungo e l'endurance tramite il 6MWT. In aggiunta, è stata eseguita l'analisi del cammino tramite il GAITRite, un tappeto sensorizzato in grado di rilevare dati relativi al movimento.

La paziente ha mostrato un'alta aderenza al trattamento e non si sono verificati eventi avversi. Per quanto riguarda la forza, i miglioramenti più rilevanti sono stati osservati alla sesta settimana, seguiti da una fase di plateau fino alla dodicesima. Complessivamente si è registrato un incremento nella forza di contrazione isometrica dei muscoli dorsiflessori rispettivamente del 56% a sinistra e 72% a destra. Dei miglioramenti sono stati riscontrati anche nei flessori plantari e negli inversori, ma non negli eversori.

Al termine del trattamento, è stato osservato un incremento della potenza del 16%, sebbene si sia verificato un lieve peggioramento dell'equilibrio e dell'endurance. Inoltre, l'analisi del cammino ha evidenziato miglioramenti nella velocità, nella cadenza, nella durata e nell'ampiezza del passo. Infine, la paziente riferisce una riduzione del dolore, dei formicolii al piede e della frequenza delle distorsioni di caviglia.

Dudzic et al. hanno condotto uno studio controllato randomizzato intitolato *“Home-based multi-sensory and proximal strengthening program to improve balance in Charcot-Marie-Tooth disease Type 1A: A proof of concept study”*<sup>(36)</sup>, con l'obiettivo di dimostrare la fattibilità e la sicurezza di un protocollo di riabilitazione propriocettiva e di rinforzo muscolare, realizzato interamente al domicilio, finalizzato al miglioramento dell'equilibrio.

Sono stati coinvolti nello studio 14 pazienti, di cui 11 femmine e 3 maschi, con diagnosi di CMT1A, una storia pregressa di cadute e in grado di camminare per almeno 50 metri, anche con l'uso di ausili. L'unico criterio di esclusione era la presenza di comorbidità.

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a sessioni di educazione al rischio caduta, e in seguito sono stati randomizzati in due gruppi: al gruppo di controllo è stato chiesto di continuare a svolgere le attività della vita quotidiana, mentre il gruppo di studio ha partecipato a 12 settimane di allenamento multi-sensoriale dell'equilibrio e di rinforzo della muscolatura prossimale (gli esercizi di rinforzo venivano svolti a giorni alterni). L'allenamento dell'equilibrio è stato svolto attraverso perturbazioni sensoriali e meccaniche, con un progressivo aumento della difficoltà modificando il feedback sensoriale e la base di appoggio. L'allenamento della forza era mirato agli arti inferiori e al tronco, con un progressivo incremento della resistenza.

Il programma riabilitativo è stato supervisionato da un fisioterapista, attraverso visite al domicilio e chiamate settimanali per il gruppo di studio, e chiamate mensili per il gruppo di controllo.

Gli outcome principali dello studio sono l'equilibrio e la mobilità, valutati mediante le scale BBS, BESTest, FGA, 10MWT e tramite la posturografia statica. Inoltre, è stata valutata la forza muscolare tramite l'utilizzo di un dinamometro e sono stati somministrati i questionari Walk-12, SF-36, IPAQ e HADS, per la valutazione della percezione soggettiva del cammino e della qualità della vita.

I partecipanti hanno mostrato un'alta aderenza al trattamento e non si sono verificati eventi avversi. Nel gruppo di studio sono stati osservati miglioramenti con un'alta dimensione dell'effetto in tutte le misure di outcome riguardanti l'equilibrio e la deambulazione. La posturografia ha mostrato miglioramenti con una dimensione dell'effetto moderata nelle condizioni ritenute meno "stimolanti" (occhi aperti e a base d'appoggio allargata), mentre l'effetto è ridotto nelle condizioni più difficili (occhi chiusi e piedi uniti). I risultati riguardanti la forza muscolare risultano incoerenti, con un miglioramento degli estensori d'anca e dei dorsiflessori di caviglia nel gruppo di studio, e un miglioramento dei flessori-estensori di ginocchio e dei flessori plantari di caviglia nel gruppo di controllo. Infine, il gruppo di studio ha mostrato dei miglioramenti anche nella percezione soggettiva del cammino e nella qualità della vita.

Il case-report "*Intensive strength and balance training with the Kinect console (Xbox 360) in a patient with CMT1A*"<sup>(37)</sup>, di Pagliano et al., indaga la fattibilità e l'efficacia di un programma

di allenamento della forza e dell'equilibrio su un bambino di 9 anni affetto da Malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 1A.

Il paziente presentava debolezza muscolare nei flessori dorsali, negli eversori di caviglia e nell'estensore lungo dell'alluce. Inoltre, si riscontravano ipoestesie tattili e dolorifiche negli arti inferiori al di sotto del ginocchio, un cammino caratterizzato da foot drop, piedi cavi per i quali indossava dei plantari e sintomi agli arti superiori, quali debolezza muscolare e tremore posturale della mano e dismetria.

Il trattamento è stato somministrato per 5 settimane, con una frequenza di 3 giorni non consecutivi alla settimana, per un totale di 75 minuti a sessione. Ogni sessione era suddivisa in 3 parti: la prima e l'ultima consistevano nel rinforzo muscolare della caviglia, tramite 4 serie da 10 ripetizioni di flessione dorsale ed eversione contro gravità, con 1 minuto di pausa tra una serie e l'altra, mentre la parte centrale prevedeva un programma di attività fisica guidata dai videogames. In particolare, venivano proposti 4 giochi dalla durata di 10 minuti ciascuno, selezionati tra Kinect Sport e Adventures, e i movimenti delle gambe del paziente erano rilevati tramite un sensore dell'Xbox 360, appositamente impostato.

Nello studio sono stati valutati l'equilibrio e l'endurance mediante le scale di misurazione BOT/2 e 6MWT, la potenza attraverso l'esecuzione di un salto in lungo, la forza dei muscoli dorsiflessori ed eversori di caviglia tramite l'utilizzo di un dinamometro, ed è stato somministrato il questionario Walk-12 per la valutazione della percezione soggettiva delle proprie abilità nel cammino.

Le valutazioni sono state effettuate prima dell'inizio del trattamento (T0), dopo le 5 settimane (T1), dopo 3 (T2) e 6 mesi (T3).

L'aderenza al trattamento è stata elevata nell'utilizzo dei videogames durante tutto il periodo, mentre nelle fasi di rinforzo muscolare è stata alta nelle prime due settimane, per poi diminuire di circa il 30% nelle ultime tre settimane. Inoltre, i genitori del bambino hanno riscontrato difficoltà nel garantire l'esecuzione del trattamento 3 volte a settimana.

I risultati mostrano miglioramenti importanti nell'equilibrio e nell'endurance, con un incremento osservato sia al termine del trattamento che al termine del follow-up, la potenza è rimasta costante e non si sono registrati cambiamenti nel questionario Walk-12. La forza dei flessori dorsali di caviglia è diminuita durante il trattamento e durante il follow-up in entrambi gli arti inferiori, mentre quella degli eversori è rimasta stabile nella caviglia sinistra e si è ridotta in quella destra.

Lo studio *“The efficacy of functional surgery associated with early intensive rehabilitation therapy in Charcot-Marie-Tooth Type 1A disease”*<sup>(38)</sup>, condotto da Ferraro et al., è un case-series, con lo scopo di analizzare gli effetti di un protocollo basato sull’integrazione di chirurgia funzionale e riabilitazione intensiva precoce su pazienti con diagnosi di CMT1A.

Sono stati arruolati nello studio 5 pazienti, di cui 2 femmine e 3 maschi, con un range di età dai 19 ai 57 anni.

Gli interventi chirurgici includevano una combinazione di tecniche di rilascio dei tessuti molli, trasposizioni tendinee e osteotomie, a seconda delle necessità del paziente. Dopo l’intervento chirurgico il paziente doveva indossare il gesso al piede operato per 3 settimane. Al termine di questo periodo, veniva avviato il programma riabilitativo, che consisteva in 2 sessioni di trattamento al giorno da 1 ora, 5 giorni a settimana, per un totale di 3 settimane. La fisioterapia prevedeva: mobilizzazioni articolari passive, stretching, esercizi di rinforzo muscolare (a basso carico e con poche ripetizioni), esercizi propriocettivi e di equilibrio, rieducazione al cammino, inizialmente con ausili, dapprima indoor e poi outdoor su terreni irregolari, bicicletta, treadmill e rieducazione all’esecuzione delle scale. Inoltre, sono state effettuate l’elettrostimolazione dei muscoli tibiale anteriore e peroneo lungo, e se necessario, terapie fisiche antalgiche.

Gli outcome analizzati in questo studio sono l’equilibrio (BBS), la deambulazione (10MWT, Walk-12), la forza degli arti inferiori (MRC), la fatica (MFIS), il dolore (VAS) e la disabilità (OHS, CMTNS). Inoltre, ogni paziente è stato sottoposto a Gait Analysis.

Complessivamente, sono stati osservati risultati statisticamente significativi nell’incremento della forza della muscolatura prossimale dell’arto inferiore, nel miglioramento dell’equilibrio e nella riduzione del dolore. 1 paziente su 5 ha mostrato un miglioramento marcato del cammino, mentre nei restanti 4 si è verificato in maniera meno pronunciata. In particolare, i parametri nei quali si è riscontrato un maggiore beneficio sono la cadenza del passo, la velocità, la forza nella fase di spinta e una riduzione del foot drop. La fatica e i crampi sono diminuiti, ma in modo meno generalizzato.

Lo studio di Mori et al. intitolato *“Treadmill training in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: results of a multicenter, prospective, randomized, single-blind, controlled study”*<sup>(39)</sup>, si propone di confrontare l’efficacia di due diversi protocolli riabilitativi per il trattamento di pazienti con diagnosi di CMT1A.

Per questo studio sono stati arruolati 53 pazienti, di cui 32 femmine e 21 maschi, rispondenti ai seguenti criteri di inclusione: età compresa tra i 18 e i 75 anni, capacità di camminare senza ausili e ortesi, score SPPB compreso tra i 2 e i 10 punti. I criteri di esclusione, invece, sono:

altre forme di neuropatia ereditaria diverse dalla CMT1A, disturbi vestibolari, psichiatrici, cardiovascolari, polmonari o severe patologie articolari degli arti inferiori.

I partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi, entrambi sottoposti a trattamenti specifici. Il primo gruppo ha partecipato al protocollo SPE, il quale consisteva in esercizi respiratori, propriocettivi e di stretching, mentre il secondo gruppo è stato sottoposto allo stesso trattamento, associato all'allenamento aerobico su treadmill (TreSPE). Il cammino sul treadmill veniva inizialmente eseguito al 40% della massima capacità aerobica, con un aumento progressivo fino al 70%. La riabilitazione respiratoria comprendeva esercizi di espirazione a glottide aperta in posizione di decubito laterale e l'utilizzo della PEP-bottiglia. Infine, la riabilitazione propriocettiva includeva esercizi di equilibrio tramite tavolette e stimolazioni basate sul metodo Perfetti.

I protocolli avevano una durata di 3 mesi, con sessioni bisettimanali, dalla durata di 1 ora per gli esercizi "SPE" e un incremento di 30 minuti per il treadmill.

I risultati dello studio includono la valutazione del cammino mediante le scale 10MWT, 6MWT e il questionario Walk-12, dell'equilibrio attraverso la BBS e SPPB, della forza tramite l'utilizzo di un dinamometro, della qualità della vita tramite il questionario SF-36 e della disabilità attraverso la CMTNS. Le valutazioni sono state effettuate al tempo T0, al termine dei 3 mesi di trattamento (T1) e dopo 6 mesi (T2).

Dei 53 partecipanti, 42 hanno completato sia il trattamento che il follow-up. Considerando l'intero campione, il cammino è migliorato in maniera statisticamente significativa sia al tempo T1 che al tempo T2, mentre tra i due gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative. Tuttavia, il gruppo SPE ha mostrato un miglioramento più marcato sia nel 6MWT che nel 10MWT. Al contrario, l'equilibrio è stato l'unico outcome a mostrare differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Infatti, sebbene l'equilibrio sia migliorato in entrambi i gruppi al tempo T1, i miglioramenti sono stati mantenuti al tempo T2 solo dal gruppo TreSPE. Infine, per quanto riguarda la forza, è stato osservato un incremento nella flessione plantare al tempo T2, considerato statisticamente significativo solo nell'analisi dell'intero campione.

## CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

### 4.1 Riassunto delle fonti di evidenza

L'obiettivo dello studio è quello di esaminare la letteratura scientifica relativa agli approcci riabilitativi utilizzati per il trattamento di pazienti affetti da malattia di Charcot-Marie-Tooth, con il fine di indagare l'eventuale esistenza di trattamenti elettivi per il miglioramento del cammino e dell'equilibrio.

A seguito della lettura approfondita degli articoli inclusi è stato possibile analizzare, mediante un approccio critico, i rispettivi risultati ottenuti.

Nonostante la quantità limitata e il discreto valore scientifico degli studi, la letteratura è concorde nell'affermare che il trattamento riabilitativo, supportato da quello ortesico qualora fosse necessario, rappresenti l'approccio più efficace per la gestione della patologia. Infatti, ad oggi non esistono cure risolutive e la terapia farmacologica è prevalentemente sintomatica. Sono stati condotti diversi trial<sup>(1)</sup> con l'obiettivo di verificare se l'assunzione di acido ascorbico potesse migliorare il decorso della patologia, ma al termine del periodo di trattamento e di follow-up non si è osservato alcun beneficio significativo rispetto al placebo.

D'altra parte, sebbene vi sia una concordanza sull'efficacia della fisioterapia, i risultati sono molto eterogenei riguardo a quali siano i trattamenti più efficaci e alla definizione di intensità, durata e frequenza ottimali.

Il concetto di fisioterapia è molto ampio, in quanto comprende trattamenti manuali, di esercizio terapeutico e terapie strumentali, e nei vari studi analizzati sono stati adottati diversi approcci riabilitativi. Lo studio di Pazzaglia et al.<sup>(34)</sup> è l'unico a prendere in considerazione un trattamento basato esclusivamente su terapie fisiche, mediante l'uso di vibrazioni meccaniche focali (fMV) applicate a due muscoli: il quadricipite femorale e il tricipite surale. Gli studi di Ferraro et al.<sup>(33,38)</sup> hanno invece associato l'elettrostimolazione della muscolature denervata e l'utilizzo di terapie fisiche antalgiche, qualora il paziente ne avesse bisogno, a dei programmi riabilitativi multimodali. Questi ultimi risultano essere i più studiati, rappresentando otto articoli<sup>(30-33,36-39)</sup> su undici. L'elemento che accomuna tutti questi approcci integrati è l'allenamento dell'equilibrio e della propiocezione, condotto attraverso varie modalità. In particolare, due studi hanno analizzato l'utilizzo di nuovi dispositivi in alternativa all'approccio classico di esercizi guidati dal fisioterapista: Matjacic e Zupan<sup>(32)</sup> hanno proposto esercizi

eseguiti sul dispositivo Balance Trainer, mentre Pagliano et al.<sup>(37)</sup> hanno sviluppato, per un bambino di 9 anni, un programma di allenamento guidato dai videogiochi dell'Xbox.

Cinque studi hanno integrato nei programmi riabilitativi l'esercizio aerobico, utilizzando la bicicletta<sup>(30,33)</sup>, il Treadmill<sup>(29,33,39)</sup> e svolgendo attività di gruppo come il Tai-Chi<sup>(31)</sup>. Inoltre, è stato riscontrato che l'esercizio aerobico ad intensità medio-bassa sembra offrire maggiori benefici per i pazienti con malattie neuromuscolari rispetto all'esercizio ad alta resistenza o alta intensità<sup>(4)</sup>.

Uno studio<sup>(31)</sup> ha inserito anche delle sessioni giornaliere di idrochinesiterapia guidate da un fisioterapista, senza però specificarne le modalità di svolgimento. La terapia in acqua potrebbe infatti offrire grandi benefici grazie alle sue proprietà di riduzione del carico corporeo e alla resistenza dinamica offerta dall'acqua durante i movimenti; tuttavia, sono necessari ulteriori studi in questo ambito<sup>(4)</sup>.

Un'altra tipologia di intervento è l'allenamento della forza, analizzato in sette ricerche, sia in combinazione con altri trattamenti che in maniera autonoma, come nel caso del case-report di Burns et al.<sup>(35)</sup> In tutti gli studi il rinforzo muscolare si concentra sugli arti inferiori, in particolare sulla caviglia<sup>(35,37)</sup>, e sulla core stability<sup>(30,33,36)</sup>. Sono stati proposti esercizi isometrici e concentrici, e in ogni studio, sono stati utilizzati pesetti o elastici, ad eccezione dello studio di Pagliano et al.<sup>(37)</sup>, dove gli esercizi si svolgono esclusivamente contro gravità, e di quello di Matjacic e Zupan<sup>(32)</sup>, in cui non vengono specificate le modalità di allenamento. Inoltre, quattro studi<sup>(30,35,37,38)</sup> concordano nel prediligere esercizi a basso carico con un numero elevato di ripetizioni. L'entità del carico viene però specificata in un solo studio<sup>(35)</sup> tramite il calcolo dell'1RM.

Per quanto riguarda la frequenza delle sessioni riabilitative, quattro studi<sup>(31-33,38)</sup> propongono un programma intensivo, con almeno 5 giorni di allenamento alla settimana., mentre negli altri studi le sessioni sono bisettimanali o trisettimanali, organizzate sempre in giorni non consecutivi. In tutti i protocolli riabilitativi applicati viene attribuita grande importanza alle pause e ai tempi di riposo, al fine di evitare un eccessivo affaticamento del paziente.

Per la misurazione dei risultati si evidenzia un'assenza di tecniche di valutazione standardizzate. È stata infatti impiegata un'ampia varietà di scale di valutazione, oltre a strumenti elettronici dotati di software di analisi dei dati, quali la Gait Analysis e le Valutazioni Stabilometriche. La scala maggiormente utilizzata nell'analisi dell'equilibrio è la Berg Balance Scale (presente in otto studi), i cui risultati hanno dimostrato avere un'alta correlazione con

quelli della scala CMTNS<sup>(51)</sup>, e di conseguenza con la gravità della malattia. Due studi<sup>(35,37)</sup> hanno utilizzato la scala BOT-2, poiché condotti su soggetti in età pediatrica, mentre uno studio<sup>(31)</sup> si è avvalso esclusivamente dei Test Stabilometrici. Per la valutazione della deambulazione tutti gli studi, ad eccezione di quello di Kobesova et al.<sup>(31)</sup>, hanno utilizzato il 6 Minutes Walking Test o il 10 Meters Walking Test.

In aggiunta, è opportuno sottolineare che molti studi hanno incluso nella valutazione anche altri parametri considerati essenziali per ottenere un quadro clinico il più completo possibile del paziente. Più precisamente, otto studi<sup>(30,33-39)</sup> hanno valutato la forza degli arti inferiori utilizzando la scala MRC o il dinamometro. Il dolore è stato analizzato in due studi<sup>(33,38)</sup> mediante le scale VAS o VRS. Infine, sei studi<sup>(29,30,33,34,36,38)</sup> hanno esaminato la percezione soggettiva della qualità della vita e della fatica attraverso la somministrazione del questionario SF-36.

Dall'analisi qualitativa dei risultati emerge che tutti gli studi, ad eccezione del case-report di Burns et al.<sup>(35)</sup>, hanno riportato miglioramenti nell'equilibrio, considerati statisticamente significativi in sette di essi<sup>(29,31-34,38,39)</sup>, ovvero in tutti quelli dove è stata eseguita l'analisi statistica. In tutti i trial<sup>(32,36,39)</sup> sono stati osservati miglioramenti più evidenti nei gruppi di studio; in particolare nello studio di Mori et al.<sup>(39)</sup> solo il gruppo sottoposto al trattamento aggiuntivo con Treadmill ha mantenuto il miglioramento anche dopo il termine del protocollo. Inoltre, negli studi in cui sono state effettuate le valutazioni stabilometriche<sup>(31,34,36)</sup> è stato analizzato in quali condizioni si fossero verificati miglioramenti più marcati, ottenendo risultati contrastanti: gli studi di Kobesova et al.<sup>(31)</sup> e di Pazzaglia et al.<sup>(34)</sup> hanno entrambi osservato miglioramenti significativi nelle condizioni di maggiore instabilità, ovvero in stazione eretta su superfici instabili o piane, ad occhi chiusi. Nello specifico, successivamente al trattamento con vibrazioni meccaniche focali, i miglioramenti sono stati osservati esclusivamente in assenza dell'afferenza visiva, il che potrebbe supportare l'ipotesi di una rimodulazione delle afferenze somatosensoriali dovuto all'effetto delle vibrazioni<sup>(52)</sup>. Al contrario, lo studio di Dudzic et al.<sup>(36)</sup>, ha riscontrato miglioramenti più significativi nelle condizioni che prevedono occhi aperti e base d'appoggio allargata, ipotizzando che il solo allenamento dell'equilibrio potrebbe non essere sufficiente per incrementare la stabilità nelle condizioni considerate più stimolanti.

Esaminando i risultati relativi alla deambulazione, ogni studio ha evidenziato miglioramenti in almeno uno dei diversi parametri analizzati. L'endurance risulta migliorata in tutti gli studi in cui è stata utilizzata come misura di outcome<sup>(29,30,34,37,39)</sup>, ad eccezione di uno studio<sup>(35)</sup> dove è

stato riscontrato un lieve peggioramento. In sette studi<sup>(30,32,33,35,36,38,39)</sup> è stato osservato un incremento della velocità, mentre nei due studi dove è stata condotta la Gait Analysis<sup>(35,38)</sup> sono emersi miglioranti anche nella cadenza e nell'ampiezza del passo. Tuttavia, solo quattro studi<sup>(32-34,39)</sup> riportano risultati statisticamente significativi.

È importante sottolineare che, nello studio condotto da Mori et al.<sup>(39)</sup>, a differenza di quanto osservato per l'equilibrio, i progressi più rilevanti nella deambulazione sono stati riscontrati nel gruppo sottoposto esclusivamente al protocollo SPE, il che potrebbe supportare l'ipotesi che quest'ultimo sia sufficiente per migliorare le abilità nel cammino. Inoltre, nell'unico studio<sup>(38)</sup> in cui la riabilitazione è stata preceduta da un intervento di chirurgia funzionale, sono stati osservati miglioramenti più consistenti nei pazienti con esordio più tardivo della patologia. Questo potrebbe indicare che soggetti che hanno sperimentato pattern di cammino fisiologici fino all'età adulta possano avere una prognosi migliore a seguito di questa tipologia di intervento, sebbene un ruolo chiave sia svolto anche dalla rapidità dell'evoluzione della patologia e dalla gravità della stessa.

Relativamente agli altri outcome analizzati, la forza è quello che ha prodotto i risultati più eterogenei. A seguito del trattamento con vibrazioni focali<sup>(34)</sup> la forza muscolare è rimasta invariata, mentre lo studio di Pagliano et al.<sup>(37)</sup> ne ha riscontrato una riduzione, probabilmente dovuta alla scarsa aderenza al trattamento mostrata dal bambino oggetto del case-report. Tutti gli altri studi<sup>(30,33,35,36,38,39)</sup> riportano esiti positivi, con la maggior parte dei miglioramenti osservati a livello della muscolatura distale, in particolare dei flessori dorsali e plantari della caviglia, sebbene considerati statisticamente significativi solo in tre articoli<sup>(33,38,39)</sup>. Tuttavia, i miglioramenti non risultano sempre chiari, ad esempio lo studio di Dudzic et al.<sup>(36)</sup>, mostra un incremento della forza degli estensori d'anca e dei dorsiflessori di caviglia nel gruppo di studio, e un miglioramento dei plantiflessori della caviglia e dei flesso-estensori del ginocchio nel gruppo di controllo, mentre il case-report di Bottoni et al.<sup>(30)</sup> evidenzia miglioramenti nei dorsiflessori di una sola caviglia. Questo potrebbe essere dovuto alle ridotte dimensioni dei campioni, insufficienti per tener conto della variabilità tra i soggetti.

Un risultato unanime riguarda invece l'assenza di eventi avversi. Infatti, i risultati dei vari studi supportano l'ipotesi di Burns et al.<sup>(35)</sup>, secondo cui l'attività fisica svolta per periodi brevi non causa indebolimento muscolare in pazienti affetti da Malattia di Charcot-Marie-Tooth, contrariamente a quanto postulato in precedenza da Vinci et al.<sup>(53)</sup>. In aggiunta, in tutti gli studi

in cui è stata valutata la fatica<sup>(29,30,33,34,38)</sup>, è stato osservato un miglioramento, seppur non statisticamente significativo.

Il dolore, misurato in due studi<sup>(33,38)</sup>, è migliorato in modo statisticamente significativo. Lo studio condotto da Knak et al.<sup>(29)</sup>, invece, ha riscontrato in due soggetti l'insorgenza di dolore temporaneo al termine del protocollo di allenamento su Treadmill, probabilmente dovuto al sovraccarico, poiché i pazienti non svolgevano regolarmente esercizio aerobico prima dello studio e non è stato previsto un periodo iniziale di progressione dell'intensità.

Infine, un parametro importante da sottolineare è l'andamento dei risultati nel tempo. A questo proposito solamente quattro studi<sup>(33,34,37,39)</sup> hanno effettuato una valutazione al termine di un periodo di follow-up. Due studi<sup>(34,37)</sup> hanno osservato un mantenimento dei miglioramenti rispettivamente a un mese e a sei mesi dalla conclusione del trattamento, mentre gli studi di Mori et al.<sup>(39)</sup> e di Ferraro et al.<sup>(33)</sup> hanno riscontrato una regressione di alcuni outcome, tornati vicini ai livelli di partenza. Entrambi gli studi ritengono che, al fine di mantenere i risultati raggiunti, sarebbe utile sottoporre i pazienti a programmi periodici di riabilitazione intensiva presso strutture specializzate, senza mai interrompere completamente il regime riabilitativo. In questo scenario, oltre all'addestramento del paziente su esercizi da svolgere al domicilio, la tele-riabilitazione potrebbe rappresentare un approccio adeguato ed efficiente dal punto di vista economico, considerando i miglioramenti ottenuti durante la pandemia di COVID-19 nella riabilitazione di altre patologie neurologiche<sup>(54)</sup>. A sostegno di questa ipotesi, nel 2024 è stata pubblicata una revisione sistematica<sup>(55)</sup> che indaga l'efficacia e la sicurezza di programmi di tele-riabilitazione su pazienti con diagnosi di CMT, rilevando risultati positivi e un'alta adesione dei partecipanti alle modalità di allenamento. Tuttavia, a causa della bassa qualità degli studi inclusi e del numero ridotto di partecipanti, sono necessarie ulteriori ricerche in questo ambito.

## **4.2 Limiti dello studio**

Al fine di consentire una corretta interpretazione dei risultati di questa Scoping Review, è necessario tenere in considerazione alcuni limiti, sia di natura metodologica che intrinseci agli studi inclusi. Innanzitutto, questa revisione è stata condotta da un singolo operatore indipendente, evidenziando quindi l'assenza di affidabilità inter-operatore nei processi di ricerca, selezione, estrazione ed analisi dei dati. In secondo luogo il numero di evidenze disponibili in letteratura sull'argomento è limitato, con molti studi di basso valore scientifico,

come case-report e case-series, e una notevole eterogeneità nelle tipologie di trattamento, misure di outcome e campioni di popolazione selezionati. Inoltre, la mancanza di un follow-up in molte evidenze non ha permesso di valutare realisticamente il mantenimento dei risultati raggiunti nel lungo termine. Infine, trattandosi questo studio di una Scoping Review, non è stata effettuata la valutazione metodologica delle evidenze, aumentando il potenziale rischio di bias.

In considerazione di quanto esposto, questa revisione offre una panoramica approfondita sugli approcci riabilitativi esplorati fino ad oggi per il miglioramento del cammino e dell'equilibrio in pazienti con malattia di Charcot-Marie-Tooth; tuttavia, è necessario interpretare i risultati con cautela, tenendo conto di tali limitazioni.

### **4.3 Implicazioni per la ricerca futura**

Gli studi clinici relativi al trattamento della Malattia di Charcot-Marie-Tooth si sono intensificati solo negli ultimi anni, e i risultati ottenuti in questa Scoping Review aprono un vasto ventaglio di prospettive per la ricerca futura.

I prossimi studi necessiteranno innanzitutto di campioni di popolazione più ampi e misure di outcome standardizzate, per garantire una maggiore generalizzabilità dei risultati. In secondo luogo, sarà fondamentale sviluppare e validare protocolli il più possibile uniformi, soprattutto in relazione alle tipologie di intervento, alla frequenza e alla presenza di un follow-up, al fine di comprendere meglio la durata degli effetti nel lungo termine.

Inoltre, sarebbe opportuno approfondire attraverso ulteriori studi l'efficacia di nuovi approcci emersi recentemente, quali la tele-riabilitazione e l'utilizzo della realtà virtuale. Questi metodi, che fino ad ora hanno condotto a risultati positivi nei primi studi effettuati, potrebbero consentire la realizzazione di programmi riabilitativi efficaci da svolgere al domicilio, riducendo l'impatto economico sul Sistema Sanitario Nazionale.

Infine, essendo ormai noto il possibile coinvolgimento del sistema vestibolare nelle neuropatie periferiche, sarebbe utile esaminare l'eventuale efficacia della riabilitazione vestibolare applicata alla CMT, un ambito ancora poco esplorato nella letteratura scientifica.

## **CAPITOLO 5: CONCLUSIONE**

La ricerca condotta sulle principale banche dati biomediche ha portato all'identificazione di 11 evidenze, con l'obiettivo di esplorare e discutere gli interventi riabilitativi volti a migliorare la deambulazione e l'equilibrio in pazienti con diagnosi di Charcot-Marie-Tooth.

Nonostante il numero limitato di studi disponibili sull'argomento e l'eterogeneità dei protocolli riabilitativi proposti, gli autori sono concordi nel ritenere la fisioterapia un approccio efficace e sicuro per la gestione di questa patologia. I benefici più rilevanti nel breve termine sono stati osservati in relazione all'equilibrio, i cui dati, nella maggior parte dei casi, sono supportati anche da una rilevanza statistica, e alla deambulazione, migliorata in almeno un parametro in tutti gli studi. Inoltre, alcune evidenze hanno riportato effetti positivi anche in relazione alla forza muscolare, alla percezione del dolore e alla qualità della vita. Tuttavia, gli autori non sono unanimi riguardo al mantenimento di tali benefici nel lungo termine, suggerendo la necessità di inserire periodi di follow-up nelle ricerche future.

In conclusione, nonostante i numerosi limiti presenti ostacolino la generalizzabilità dei risultati ottenuti, questa Scoping Review offre importanti spunti per la gestione della patologia, identificando la fisioterapia come un approccio valido per rallentare la progressione, prevenire ulteriori complicazioni e migliorare la capacità motoria e la qualità della vita del paziente. Ulteriori studi sono però necessari per consolidare tali evidenze e per definire le modalità di trattamento ottimali.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Gess B, Baets J, De Jonghe P, Reilly MM, Pareyson D, Young P. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 dicembre 2015;2015(12):CD011952.
2. ACMT-Rete [Internet]. 2024 [citato 21 settembre 2024]. Cos'è la Malattia di Charcot-Marie-Tooth - CMT. Disponibile su: <https://www.acmt-rete.it/patologia/la-malattia-di-charcot-marie-tooth-cmt>
3. Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garbern J, et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain.* 1 luglio 2000;123(7):1516–27.
4. McCorquodale D, Pucillo EM, Johnson NE. Management of Charcot-Marie-Tooth disease: improving long-term care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 19 gennaio 2016;9:7–19.
5. Barreto LCLS, Oliveira FS, Nunes PS, de França Costa IMP, Garcez CA, Goes GM, et al. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 6 febbraio 2016;46(3):157–65.
6. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* aprile 2016;95(17):e3278.
7. Vallat JM, Mathis S, Funalot B. The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Current Opinion in Neurology.* ottobre 2013;26(5):473.
8. Charcot-Marie-Tooth Disease [Internet]. [citato 21 settembre 2024]. Disponibile su: <https://journals-sagepub-com.ezproxy.unibo.it/doi/epdf/10.1177/1938640008326247>
9. Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med.* 2006;8(1–2):123–30.

10. Borg K, Ericson-Gripenstedt U. Muscle biopsy abnormalities differ between Charcot-Marie-Tooth type 1 and 2: reflect different pathophysiology? *Exerc Sport Sci Rev.* gennaio 2002;30(1):4–7.
11. Plante-Bordeneuve V, Said G. Dejerine-Sottas disease and hereditary demyelinating polyneuropathy of infancy. *Muscle Nerve.* novembre 2002;26(5):608–21.
12. Shy ME, Patzkó A. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Opin Neurol.* ottobre 2011;24(5):475–83.
13. Johnson NE, Heatwole CR, Dilek N, Sowden J, Kirk CA, Shereff D, et al. Quality-of-life in Charcot-Marie-Tooth disease: The patient’s perspective. *Neuromuscular Disorders.* novembre 2014;24(11):1018–23.
14. Mori L, Schenone C, Cotellessa F, Ponzano M, Aiello A, Lagostina M, et al. Quality of life and upper limb disability in Charcot-Marie-Tooth disease: A pilot study. *Front Neurol.* 2022;13:964254.
15. Ramdharry G, Singh D, Gray J, Kozyra D, Skorupinska M, Reilly MM, et al. A prospective study on surgical management of foot deformities in Charcot Marie tooth disease. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2021;26(2):187–92.
16. Souza CC, Vallim JR da S, Neves EL de A, Nunes PS, Costa IMP de F, Barreto LCLS, et al. Effectiveness of a specific physical therapy program for Charcot-Marie-Tooth on sleep quality, pain perception, and nocturnal cramps: a pilot study. *Sleep Sci.* 2022;15(3):326–33.
17. Bellofatto M, Bertini A, Tramacere I, Manganelli F, Fabrizi GM, Schenone A, et al. Frequency, entity and determinants of fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Neurol.* marzo 2023;30(3):710–8.
18. Perry J, Burnfield J. *Gait Analysis: Normal and Pathological Function.* CRC Press; 2024. 570 p.
19. Maggi G, Monti Bragadin M, Padua L, Fiorina E, Bellone E, Grandis M, et al. Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* agosto 2011;90(8):628–37.

20. Kennedy RA, Carroll K, McGinley JL. Gait in children and adolescents with Charcot-Marie-Tooth disease: a systematic review. *J Peripher Nerv Syst.* dicembre 2016;21(4):317–28.
21. de Jong LAF, Kerkum YL, Altmann VC, Geurts ACH, Keijsers NLW. Effects of orthopedic footwear on postural stability and walking in individuals with Hereditary Motor Sensory Neuropathy. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* aprile 2022;94:105638.
22. Hj K, Jm H, Jh G, W Z. The effect of reduced somatosensation on standing balance: a systematic review. *Journal of diabetes science and technology* [Internet]. 7 gennaio 2009 [citato 13 ottobre 2024];3(4). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20144343/>
23. van der Linden MH, van der Linden SC, Hendricks HT, van Engelen BGM, Geurts ACH. Postural instability in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients is strongly associated with reduced somatosensation. *Gait Posture.* aprile 2010;31(4):483–8.
24. Pérez-Garrigues H, Sivera R, Vílchez JJ, Espinós C, Palau F, Sevilla T. Vestibular impairment in Charcot-Marie-Tooth disease type 4C. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* luglio 2014;85(7):824–7.
25. Akdal G, Koçoğlu K, Tanrıverdizade T, Bora E, Bademkiran F, Yüceyar AN, et al. Vestibular impairment in Charcot–Marie–Tooth disease. *J Neurol.* 1 febbraio 2021;268(2):526–31.
26. Poretti A, Palla A, Tarnutzer AA, Petersen JA, Weber KP, Straumann D, et al. Vestibular impairment in patients with Charcot-Marie-tooth disease. *Neurology.* 4 giugno 2013;80(23):2099–105.
27. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation [Internet]. [citato 2 agosto 2024]. Disponibile su: <https://www-acpjournals-org.ezproxy.unibo.it/doi/epdf/10.7326/M18-0850>
28. PRISMA statement [Internet]. [citato 5 agosto 2024]. PRISMA 2020 flow diagram. Disponibile su: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>

29. Knak KL, Andersen LK, Vissing J. Aerobic anti-gravity exercise in patients with Charcot–Marie–Tooth disease types 1A and X: A pilot study. *Brain Behav.* 2 novembre 2017;7(12):e00794.
30. Bottoni G, Crisafulli O, Pisegna C, Serra M, Brambilla S, Feletti F, et al. An 8-month adapted motor activity program in a young CMT1A male patient. *Front Physiol.* 2024;15:1347319.
31. Kobesova A, Kolar P, Mlckova J, Svehlik M, Morris CE, Frank C, et al. Effect of functional stabilization training on balance and motor patterns in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33(1):3–10.
32. Matjacić Z, Zupan A. Effects of dynamic balance training during standing and stepping in patients with hereditary sensory motor neuropathy. *Disabil Rehabil.* 15 dicembre 2006;28(23):1455–9.
33. Ferraro F, Calafiore D, Curci C, Fortunato F, Carantini I, Genovese F, et al. Effects of intensive rehabilitation on functioning in patients with mild and moderate Charcot-Marie-Tooth disease: a real-practice retrospective study. *Neurol Sci.* gennaio 2024;45(1):289–97.
34. 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.* luglio 2016;263(7):1434–41.
35. Burns J, Raymond J, Ouvrier R. Feasibility of foot and ankle strength training in childhood Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord.* dicembre 2009;19(12):818–21.
36. Dudzic MM, Lee LE, Massey C, Tropman D, Skorupinska M, Laurá M, et al. Home-based multi-sensory and proximal strengthening program to improve balance in Charcot-Marie-Tooth disease Type 1A: A proof of concept study. *Muscle Nerve.* marzo 2024;69(3):354–61.
37. Pagliano E, Foscan M, Marchi A, Corlatti A, Aprile G, Riva D. Intensive strength and balance training with the Kinect console (Xbox 360) in a patient with CMT1A. *Dev Neurorehabil.* novembre 2018;21(8):542–5.

38. Ferraro F, Dusina B, Carantini I, Strambi R, Galante E, Gaiani L. The efficacy of functional surgery associated with early intensive rehabilitation therapy in Charcot-Marie-Tooth Type 1A disease. *Eur J Phys Rehabil Med.* ottobre 2017;53(5):788–93.
39. Mori L, Signori A, Prada V, Pareyson D, Piscoquito G, Padua L, et al. Treadmill training in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: results of a multicenter, prospective, randomized, single-blind, controlled study. *Eur J Neurol.* febbraio 2020;27(2):280–7.
40. Lee DK, Kang MH, Lee TS, Oh JS. Relationships among the Y balance test, Berg Balance Scale, and lower limb strength in middle-aged and older females. *Braz J Phys Ther.* 2015;19(3):227–34.
41. Deitz JC, Kartin D, Kopp K. Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Phys Occup Ther Pediatr.* 2007;27(4):87–102.
42. Horak FB, Wrisley DM, Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Phys Ther.* maggio 2009;89(5):484–98.
43. de Fátima Ribeiro Silva C, Ohara DG, Matos AP, Pinto ACPN, Pegorari MS. Short Physical Performance Battery as a Measure of Physical Performance and Mortality Predictor in Older Adults: A Comprehensive Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 10 ottobre 2021;18(20):10612.
44. Bennell K, Dobson F, Hinman R. Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis Care Res (Hoboken).* novembre 2011;63 Suppl 11:S350-370.
45. Reybrouck T. Clinical usefulness and limitations of the 6-minute walk test in patients with cardiovascular or pulmonary disease. *Chest.* febbraio 2003;123(2):325–7.
46. Niu HX, Wang RH, Xu HL, Song B, Yang J, Shi CH, et al. Nine-hole Peg Test and Ten-meter Walk Test for Evaluating Functional Loss in Chinese Charcot-Marie-Tooth Disease. *Chin Med J (Engl).* 5 agosto 2017;130(15):1773–8.

47. Herman T, Inbar-Borovsky N, Brozgol M, Giladi N, Hausdorff JM. The Dynamic Gait Index in healthy older adults: the role of stair climbing, fear of falling and gender. *Gait Posture*. febbraio 2009;29(2):237–41.
48. Wrisley DM, Marchetti GF, Kuharsky DK, Whitney SL. Reliability, internal consistency, and validity of data obtained with the functional gait assessment. *Phys Ther*. ottobre 2004;84(10):906–18.
49. Tyson S, DeSouza L. A Systematic Review of Methods to Measure Balance and Walking Post-Stroke. Part 1: Ordinal Scales. *Physical Therapy Reviews*. 1 settembre 2002;7(3):173–86.
50. Graham RC, Hughes R a. C. Clinimetric properties of a walking scale in peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. agosto 2006;77(8):977–9.
51. Monti Bragadin M, Francini L, Bellone E, Grandis M, Reni L, Canneva S, et al. Tinetti and Berg balance scales correlate with disability in hereditary peripheral neuropathies: a preliminary study. *Eur J Phys Rehabil Med*. agosto 2015;51(4):423–7.
52. Filippi GM, Brunetti O, Botti FM, Panichi R, Roscini M, Camerota F, et al. Improvement of stance control and muscle performance induced by focal muscle vibration in young-elderly women: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. dicembre 2009;90(12):2019–25.
53. Vinci P, Esposito C, Perelli SL, Antenor JAV, Thomas FP. Overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil*. giugno 2003;84(6):825–7.
54. Negrini F, de Sire A, Andrenelli E, Lazzarini SG, Patrini M, Ceravolo MG, et al. Rehabilitation and COVID-19: a rapid living systematic review 2020 by Cochrane Rehabilitation Field. Update as of October 31st, 2020. *Eur J Phys Rehabil Med*. febbraio 2021;57(1):166–70.
55. Leale I, Di Stefano V, Costanza C, Brighina F, Roccella M, Palma A, et al. Telecoaching: a potential new training model for Charcot-Marie-Tooth patients: a systematic review. *Front Neurol*. 2024;15:1359091.