



Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

Malattia di Charcot-Marie-Tooth – RFG060

Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi www.malattiarare.toscana.it

(Il presente PDTA vale solo per la Malattia di Charcot Marie Tooth e le forme di neuropatia ad essa collegate)

1. Definizione con descrizione sintetica della patologia

Questo gruppo nosografico rappresenta complessivamente la più frequente malattia neuromuscolare geneticamente determinata. La prevalenza globale è pari allo 0,08%, che corrisponde a 82.3 affetti per 100000 abitanti (1 persona affetta ogni 1214). Il termine si riferisce a un gruppo di malattie ereditarie eterogenee sotto il profilo genetico e fenotipico, in cui la neuropatia periferica è la sola o la principale manifestazione clinica. La diagnosi definitiva di queste malattie spesso richiede l'esclusione di altre malattie ereditarie neurologiche e metaboliche in cui la neuropatia è parte di un quadro sindromico più complesso.

La malattia di Charcot Marie Tooth (CMT) si estrinseca in genere con quadri ad esordio subdolo, decorso cronico ad evoluzione lentamente progressiva, tuttavia eccezionalmente si può manifestare anche in modo subacuto e remittente-ricidivante. Il quadro clinico sarà quindi caratterizzato da disturbi motori e/o sensitivi e/o autonomici: e talvolta si associano segni di compromissione del sistema nervoso centrale o di altri organi.

La classificazione è basata su criteri elettrofisiologici, neuropatologici e genetici. È comunemente suddivisa in due forme principali: la CMT di tipo 1 (CMT1), forma demielinizante, caratterizzata da riduzione delle velocità di conduzione nervose e alterazioni della mielina alla biopsia del nervo; la CMT di tipo 2 (CMT2), forma assonale, con velocità di conduzione nervose conservate o solo lievemente ridotte e degenerazione assonale cronica alla biopsia del nervo. A queste si aggiungono forme intermedie tra CMT1 e CMT2. La classificazione su base genetica comprende forme autosomico-dominanti, recessive e X-. Accanto alla classica CMT, esistono entità nosografiche più rare come le forme motorie pure (indicate come neuronopatie ereditarie distali motorie, Distal Hereditary Motor Neuropathy - DHMN), la neuropatia giganto-assonale, la malattia di Refsum, le neuropatie sensitive (HSN), la distrofia Neuroassonale, la Neuralgia amiotrofica (HNA) ed altre ancora più rare.

Il fenotipo più frequente, definibile classico di CMT è di un'atrofia peroneale lentamente progressiva e simmetrica con esordio nel I-II decennio di vita. I sintomi iniziali comprendono difficoltà a correre e a camminare, frequenti distorsioni e deformità articolari bilaterali dei piedi (75% dei casi), con piede cavo e dita a martello oppure piede piatto-valgo. L'ipotrofia e l'ipostenia possono diffondere in senso disto-proximale, estendendosi ai muscoli della gamba (prima agli estensori della loggia antero-laterale e poi ai flessori della loggia posteriore) fino al terzo distale della coscia (aspetto a gambe di cicogna o bottiglia rovesciata). Negli arti superiori un simile interessamento distale si sviluppa tardivamente nei due terzi dei pazienti, con la comparsa di ipotrofia progressiva dei muscoli intrinseci della mano fino alla deformità "ad artiglio". Talora all'esame obiettivo si repertano scoliosi e/o cifosi (10%) ed ipertrofia dei nervi periferici (25%). La marcia può essere steppante con piede cadente e la deambulazione può essere difficoltosa sui talloni. I riflessi osteo-tendinei (ROT) sono frequentemente ineliminabili o simmetrici ipoeliminabili (soprattutto gli achillei). Si apprezza in genere un certo grado di deficit della sensibilità vibratoria e tattile a carico di piedi e mani, ma raramente è presente



una sintomatologia sensitiva positiva, (parestesie, disestesie). Talora è presente un tremore essenziale e posturale degli arti superiori (sindrome di Roussy-Lévy). Il dolore, se presente, è correlabile alle deformità osteo-articolari piuttosto che a patogenesi primariamente neuropatica. Esiste un fenotipo tardivo, con esordio in età adulta-avanzata ed evoluzione lenta. Nell'ambito dell'estrema eterogeneità clinica, occorre ricordare che alcuni sottotipi di CMT presentano peculiarità cliniche (associazione con paraparesi spastica, atrofia ottica, retinite pigmentosa, voce rauca ecc)che possono orientare l'esame genetico.

Il secondo fenotipo, più raro, di CMT è caratterizzato dall'esordio nella prima infanzia, frequentemente sostenuto da un processo di ipo/demielinizzazione dei nervi periferici. Si osserva un ritardo delle tappe dello sviluppo motorio con inizio della deambulazione dopo i 15 mesi e precoce sviluppo di gravi deformità scheletriche. L'impegno clinico è più grave, con ipostenia anche prossimale, atassia e talora ipoacusia neurosensoriale, disfonia, ipostenia facciale, diplopia e anomalia pupillare. L'evoluzione è severa, i pazienti sono in genere costretti alla sedia a rotelle intorno ai 20 anni. Questo fenotipo è caratteristico di un gruppo di neuropatie rare un tempo racchiuse sotto l'eponimo di sindrome di Dejerine-Sottas (DSS o HSMN3)). Nello spettro del fenotipo precoce di CMT rientrano anche le neuropatie ad esordio connatale con ipotonia (floppy infant) e difficoltà respiratorie, in passato definite come neuropatia ipomielinizzante congenita (CHN).

Nell'ambito delle forme dominanti demielinizzanti, un ruolo particolare è rivestito dalla forma HNPP, la quale esordisce in genere nell'adolescenza, ed è caratterizzata da un'aumentata suscettibilità dei nervi periferici alla trazione meccanica e alla compressione. La frequenza è di 1 su 40.000 (5% di tutte le CMT), tuttavia a causa della frequente paucisintomaticità, questo valore è verosimilmente sottostimato. I pazienti presentano episodi ricorrenti di plessopatie e/o mononeuropatie isolate improvvise e non dolorose, spesso scatenati dalla compressione, trazione o trauma di lieve entità, con recupero in genere dopo settimane o mesi, spesso completo. Sono comuni i fenomeni parestesici posizionali causati da abnorme suscettibilità delle fibre nervose sensitive alla compressione. In età avanzata può svilupparsi una polineuropatia generalizzata clinicamente evidente. Per la diagnosi è fondamentale l'esame elettrofisiologico che dimostra una polineuropatia sensitiva subclinica, con riduzione focale delle velocità di conduzione motoria (VCM), talora con blocchi di conduzione (BC). L'analisi genetica conferma la diagnosi dimostrando nella maggioranza dei casi una delezione di 1.4 Mb nel cromosoma 17p11.2-12 e, più raramente, mutazioni puntiformi del gene PMP22. La strategia terapeutica primaria è la prevenzione del danno nervoso evitando situazioni che provochino compressione dei nervi periferici (corretto posizionamento degli arti durante interventi chirurgici, evitare di tenere le gambe accavallate, etc.) e l'uso eccessivo di alcolici.

L'amiotrofia neuralgica ereditaria, altra forma particolare, è conosciuta anche come sindrome di Parsonage-Turner, eponimo tuttavia ambiguo poiché comprende anche le forme acquisite (infiammatorie o immuno-mediate). È caratterizzata da episodi improvvisi di dolore severo, debolezza e progressiva atrofia dei muscoli, con graduale recupero, non sempre completo, in mesi o anni. La malattia coinvolge più frequentemente il tronco superiore del plesso brachiale con scapola alata (per interessamento del n. toracico lungo) e deficit sensitivo a carico dell'arto superiore. Nel 56% dei pazienti con HNA la malattia si estende in altri siti come il plesso lombosacrale, il nervo frenico e il laringeo ricorrente.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Criteri clinici di ingresso per malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Almeno due dei seguenti criteri devono essere presenti:

- Segni clinici di polineuropatia distale;
- Presenza di deformazione scheletrica del piede bilaterale (cavismo plantare, dita a martello, piede equinovaro);
- Familiarità positiva per analogo disturbo o consanguineità dei genitori.



La presenza di familiarità evidente per CMT, anche se non certificata, è sufficiente ad avviare le indagini per verificare la presenza di malattia genetica nel soggetto in esame.

Criteri clinici di ingresso per malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) in età pediatrica

Almeno due dei seguenti criteri devono essere presenti:

- Ipotonia congenita (floppy infant);
- Ritardo motorio;
- Piede piatto o cavo;
- Ipotrofia e/o ipostenia distale degli arti;
- Familiarità per neuropatia o consanguineità dei genitori.

Criteri di ingresso per HNPP

Uno (in caso di familiarità positiva) o più episodi acuti di mononeuropatia focale o plessopatia brachiale non dolorose.

Criteri di ingresso per amiotrofia neuralgica familiare

Uno (in caso di familiarità positiva) o più episodi acuti di mononeuropatia focale o plessopatia brachiale dolorosa.

Criteri elettrofisiologici (a supporto dei criteri clinici)

- CMT: quadro elettrofisiologico suggestivo di polineuropatia lunghezza-dipendente, demielinizzante o assonale.
- HNPP: presenza di alterazioni della conduzione ad almeno due siti di entrapment in nervi diversi, con o senza evidenza di neuropatia diffusa.

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'enzione per malattia rara

PREMESSA

La diagnosi clinica ed elettrofisiologica di CMT/HNPP è sufficiente ai fini della certificazione per il riconoscimento dell'enzione (codice RFG060). Per i minori, ai fini della certificazione per il riconoscimento dell'enzione è sufficiente la sola diagnosi clinica nei casi con familiarità positiva accertata.

ELEMENTI CLINICI

Si pone diagnosi clinica di CMT in presenza di:

- polineuropatia motoria o sensitivo-motoria a predominante o esclusiva localizzazione alla muscolatura distale degli arti, prevalentemente inferiori;
- decorso cronico lentamente progressivo;

con:

- deformazioni scheletriche (piede cavo o piatto, dita a martello, raramente scoliosi);
e/o
- familiarità positiva.

Questi criteri si applicano anche alle forme con esordio pediatrico, anche se è da tenere presente che il decorso è più rapido e severo.

Si pone diagnosi clinica di HNPP in presenza di:

- uno o più episodi acuti di mononeuropatia focale o plessopatia brachiale non dolorose;
- parestesie prolungate da compressione.



ELEMENTI STRUMENTALI

L'esame elettrofisiologico permette di distinguere le CMT mieliniche dalle CMT assonali. Dovrebbero essere esplorati almeno due (preferibilmente quattro) nervi motori degli arti superiori ed inferiori, determinando latenza distale, velocità di conduzione motoria (VCM), ampiezza del potenziale motorio composto (CMAP). L'esame dovrebbe esplorare almeno due nervi sensitivi degli arti superiori ed inferiori, determinando la velocità di conduzione sensitiva (VCS) e l'ampiezza del potenziale d'azione sensitivo (SAP). I parametri neurofisiologici considerati ai fini diagnostici fanno riferimento agli arti superiori, poiché CMAP o SAP agli arti inferiori sono spesso ineccepibili. Nel caso di sospetta HNPP l'esame deve includere gli studi di conduzione in almeno tre dei comuni siti di intrappolamento (nervo ulnare al gomito, nervo mediano controlaterale al polso, nervo peroneale al capitello fibulare).

I risultati delle indagini elettrofisiologiche orientano le successive indagini genetiche secondo i seguenti criteri:

- nelle CMT1 le velocità di conduzione motorie e sensitive (VCM e VCS) sono diffusamente ed omogeneamente ridotte; la VCM a carico del n. mediano o del n. ulnare nel tratto gomito-polso risulta < 38 m/s; le latenze motorie distali e la latenza delle onde F sono ritardate.
- le CMT2 presentano solitamente VCM normali o lievemente ridotte, usualmente > 38 m/sec ai nervi motori degli arti superiori, ma con CMAP e SAP di ampiezza ridotta; raramente, in presenza di marcato depauperamento assonale (CMAP < 1 mV), possono essere riscontrate VCM < 38 m/s.
- vi sono inoltre alcune forme di CMT in cui le VCM del mediano cadono in un range intermedio tra 25 e 40 m/s. Questo gruppo *intermedio* di CMT include forme dominanti sia autosomiche (DI-CMT) e sia legata al cromosoma X (CMTX).
- nei pazienti affetti da HNPP può essere dimostrata una polineuropatia diffusa, con anomalie delle VCM e VCS, nei nervi clinicamente affetti e non. Il dato più significativo è quello relativo al riscontro di grave rallentamento della VCM e/o blocco della conduzione motoria in una o più sedi di intrappolamento (n. mediano al polso, n. ulnare al gomito o al polso, n. peroneale al capitello fibulare) e di marcato prolungamento delle latenze motorie distali.

ELEMENTI DI CONSULENZA GENETICA e ANALISI MOLECOLARE

In alcuni casi la diagnosi può essere posta su base clinica, è tuttavia fondamentale porre diagnosi molecolare nei pazienti con sospetto di neuropatia su base genetica. È pertanto importante una consulenza genetica al fine di definire un corretto orientamento diagnostico nel sospetto di neuropatia su base genetica e stabilire di conseguenza il test genetico più appropriato. La presenza di una variante patogenetica in uno dei geni associati alla CMT consente di porre diagnosi molecolare, cui consegue la possibilità di certificazione ai fini dell'esenzione (codice RFG060).

In Europa il 90% dei casi di CMT ha un'eredità dominante, autosomica o X-legata e sono prevalenti le CMT1 rispetto alle CMT2. Tuttavia, la reale prevalenza delle CMT2 non è chiara poiché gran parte dei geni ad esse correlati non è ancora stata identificata. Le mutazioni di cinque geni (PMP22, GJB1, MPZ, GDAP1 e MFN2) rendono conto di circa il 90% di tutte le CMT. La complessa diagnosi molecolare (ad oggi più di 90 geni) è guidata dai criteri clinici, genetici e neurofisiologici.

In presenza di un forte sospetto clinico per il fenotipo classico della CMT1, l'algoritmo dei test molecolari parte dall'analisi prioritaria della duplicazione del locus 17p11.2 (70-90% dei casi) mediante una reazione di PCR quantitativa multipla. A seconda dell'esito di tale accertamento, in caso di negatività, torva indicazione la prosecuzione dell'indagine molecolare tramite tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS). Possibile il riscontro, in tali situazioni di varianti patogenetiche di GJB1 (6-20% dei casi), MPZ (4-10%), PMP22, SH3TC2, ERG2 e LITAF. La diagnosi molecolare della CMT2 è ostacolata dall'alta eterogeneità genetica e dall'assenza di un gene di predominante rilievo epidemiologico, a eccezione delle di MFN2, che rappresentano circa il 20% di tutti i casi. I geni devono essere indagati sulla base di un'attenta valutazione del fenotipo clinico, alla ricerca di segni e sintomi extraneurologici e anche all'etnia di appartenenza del paziente. Per il fenotipo precoce-grave di CMT1, l'analisi molecolare dovrà primariamente focalizzarsi sui geni MPZ, PMP22, ERG2 e quindi dei geni SH3TC2 e GDAP1. Questi ultimi devono essere considerati primariamente in casi di neuropatia mielinica con chiara ereditarietà autosomica recessiva. Per il resto, considerato l'alto numero di geni fino ad ora identificati associati al fenotipo precoce-grave, ci si potrà avvalere anche di una valutazione del contesto etnico (alcuni sottotipi ricorrono in specifiche etnie) o, in casi selezionati, di marcatori



patologici ultrastrutturali. La diagnosi molecolare delle forme intermedie dovrà invece focalizzarsi principalmente sul gene GJB1 (se non vi è trasmissione maschio-maschio), MPZ, NEFL, GDAP1, DNM2 e YARS.

La diagnostica molecolare delle neuropatie ereditarie è ormai stata drasticamente modificata con l'introduzione di tecniche di sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS), che hanno soppiantato le tradizionali tecniche di sequenziamento. L'NGS sta rivoluzionando i test genetici diagnostici, sostituendo l'approccio "gene per gene" con una strategia a pannelli di geni che possono essere focalizzati contemporaneamente a molteplici geni. L'NGS è dotato di una maggiore sensibilità rispetto ai metodi tradizionali ed è caratterizzato da un elevato tasso di rilevamento di varianti.

Dato l'elevato numero di geni coinvolti nelle neuropatie ereditarie il NGS rappresenta dunque uno strumento fondamentale di diagnosi molecolare, riducendo i costi e i tempi ed aumentando il rendimento nella rilevazione delle mutazioni.

Tra le attuali tipologie di test NGS troviamo: sequenziamento mirato di pannelli di geni (target NGS testing o panel NGS testing), Clinical Exome Sequencing (sequenziamento delle regioni codificanti dei geni OMIM noti per essere associati a malattia), sequenziamento dell'intero esoma (sequenziamento delle regioni codificanti dei geni di un individuo, Whole Exome Sequencing, WES), sequenziamento dell'intero genoma (Whole Genome Sequencing, WGS). Si fa presente che attualmente l'analisi mediante WGS non viene ancora considerata come applicabile a livello diagnostico per le notevoli difficoltà interpretative.

Ampie duplicazioni e delezioni possono in ogni caso sfuggire al NGS. Numerose tecniche molecolari sono impiegate per il riconoscimento di riarrangiamenti genomici, la più comune delle quali è la multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). Può essere necessario richiedere l'analisi MLPA di un gene specifico quando il sospetto clinico di una condizione con possibile base genetica è elevato.

La diagnosi molecolare è essenziale per l'appropriato counseling genetico del paziente e delle loro famiglie. Il riscontro di una variante patogenetica riveste particolare importanza non solo nell'ambito della definizione diagnostica della neuropatia, ma anche nel contesto di consulenze genetiche preconcezionali e prenatali, al fine di stabilire il rischio di ricorrenza della condizione nella prole di soggetti affetti. La diagnosi molecolare prenatale può essere richiesta dai genitori ed eseguita ove ricorrano in famiglia casi di CMT ad esordio precoce ed evoluzione grave.

In alcuni casi in cui uno dei partner della coppia sia portatore di una variante patogenetica, è attualmente inoltre possibile proporre percorsi di diagnosi genetica preimpianto, un insieme di tecniche che permettono di individuare la presenza di anomalie genetiche negli embrioni prima che vengano trasferiti nell'utero. Per effettuare tali percorsi le coppie possono rivolgersi nelle strutture di Genetica Medica regionali sottoelencate.

I test molecolari dei minori non sono suggeriti, a meno che non ricorrano segni di neuropatia quali il piede piatto-valgo, il piede cavo o la difficoltà a camminare su talloni, che possono beneficiare di un approccio fisiatrico precoce. In generale, la diagnosi molecolare è importante per il futuro sviluppo di eventuali terapie farmacologiche specifiche per i diversi tipi di alterazione genetica.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

L'esecuzione della **biopsia del nervo** non è essenziale per la diagnosi di CMT o HNPP e può risultare utile solo in casi selezionati quando l'insieme del quadro clinico, elettrofisiologico e genetico non sia dirimente. In particolare, può essere effettuata se le prime indagini genetiche hanno escluso le forme più frequenti di CMT e la delezione HNPP oppure qualora vi siano forti sospetti di una sovrapposizione infiammatoria. Indicazioni: diagnosi differenziale con neuropatie acquisite (principalmente disimmuni) e altre neuropatie genetiche; ricerca di alterazioni che potrebbero orientare la ricerca genetica verso forme specifiche di CMT (onion bulbs di lamina basale, *myelin outfoldings*, tomacula, scompattamento della mielina, assoni giganti); confermare la diagnosi di HNPP se la genetica è negativa.

Nei casi complicati di CMT, possono essere indicati nell'accertamento diagnostico e nel *follow up* esami quali: visita oculistica, tonometria, campo visivo, potenziali evocati visivi (PEV), elettroretinogramma (ERG), visita otorinolaringoiatrica, audiometria, potenziali evocati acustici del tronco (BAEP), potenziali evocati motori (PEM), risonanza magnetica encefalo e midollo, RX segmenti scheletrici interessati e torace, visita dermatologica, chirurgica, ortopedica e pneumologica, prove di funzionalità respiratoria (PFR). Tutti i pazienti con CMT che presentano un peggioramento della deambulazione con dolore all'anca dovrebbero essere sottoposti a RX delle anche per escludere



una displasia acetabolare. Potrebbe inoltre essere utile, in casi selezionati e per effettuare una diagnosi differenziale, l'effettuazione di una RMN muscolare.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Condizioni cliniche associate a forme complicate di CMT non necessitano di ulteriore certificazione: atrofia ottica, ipoacusia neurosensoriale, paraparesi spastica, scoliosi, insufficienza respiratoria, etc.

4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

La CMT è una malattia cronica e allo stato attuale non esistono farmaci in grado di curarla sebbene siano disponibili farmaci sintomatici per il trattamento del dolore (raro) in grado di dare anche un miglioramento funzionale. La gestione del paziente dovrebbe prevedere la presa in carico di un team multidisciplinare costituito da neurologo, neurofisiologo, fisioterapista, terapeuta occupazionale, pediatra e, in casi selezionati, da un chirurgo ortopedico.

Farmaci utilizzabili per il trattamento dei crampi sono gabapentin (600-1200 mg/die), chinino solfato, lamotrigina, verapamil. La loro efficacia è controversa e il chinino presenta un rapporto costo/beneficio sfavorevole. Appare quindi necessario valutare caso per caso l'indicazione all'uso di tali farmaci, riservandone l'uso ai soggetti con importante disabilità derivante dai crampi, preferibilmente per periodi limitati di tempo e monitorandone l'effetto.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Farmaci per dolore osteoartromuscolare, Analgesici/FANS	Secondo le necessità	Dolore intenso riconducibile alle deformità scheletriche	Controllo del dolore
Farmaci per dolore neuropatico: gabapentin, pregabalin, duloxetina, oxicodone, carbamazepina, antidepressivi triciclici (vedi nota 4 AIFA)	Secondo le necessità	Dolore e/o parestesie gravi e persistenti	Secondo persistenza dei sintomi

INTERVENTI CHIRURGICI

I principali motivi di interventi ortopedici nella CMT sono: la scoliosi, la displasia dell'anca e le deformità dei piedi, l'ultima delle quali rappresenta la principale indicazione.

Le problematiche del piede sono la principale espressione sintomatologica e clinica, con metatarsalgia, dita ad artiglio, facile affaticabilità muscolare alla deambulazione, dolorabilità nell'indossare le solite calzature, aumento dell'arco plantare (piede cavo), oltre che ipotrofia muscolare alla gamba e difficoltà dell'equilibrio. Può succedere che lo Specialista ortopedico sia il primo medico cui si rivolge il paziente che ancora non abbia ricevuto la diagnosi di CMT. Tale patologia infatti è la più comune causa neuromuscolare di piede cavo-varo in età pediatrica, e deve essere sospettata anche nei pazienti adulti con dita ad artiglio, piede cavo, gambe sottili, difficoltà dell'equilibrio statico e passo incerto. In questi casi lo specialista ortopedico dovrebbe richiedere un esame elettro-neuromiografico ed eventualmente indirizzare il paziente ai colleghi neurologi per il completamento diagnostico.



Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, esistono diversi tipi di intervento per la correzione delle deformità scheletriche del piede e dei deficit muscolotendinei indotti dalla malattia. Si suddividono in:

- interventi sui tessuti molli: fasciectomia plantare del piede, tenotomie (specie del tendine di achille), trasferimenti tendinei (ad esempio peroneo lungo su peroneo breve, tibiale anteriore su cuneiforme laterale, tibiale posteriore al comparto anteriore);
- interventi sulle ossa: osteotomie calcaneali, tarso-metatarsali, falangee;
- interventi su ossa e articolazioni (artrodesi): artrodesi di caviglia (tibiotarsica), artrodesi sottoastragalica singola, duplice o triplice artrodesi (fusione delle articolazioni talocalcaneale, talonavicolare, e calcaneocuboide), artrodesi tarso-metatarsali (di Lisfranc) o metatarsofalangee.

L'indicazione al trattamento ortopedico, che sia ortesico (confezionamento di plantari o tutori), riabilitativo (pre- e post-operatorio) o chirurgico dipende dallo stato anatomofunzionale e da sintomatologia e limitazione funzionale percepite dal singolo paziente. Ci sono pazienti con deformità importanti o con sviluppo di artrosi secondaria avanzata che hanno alta soglia del dolore e/o scarsa richiesta funzionale che possono essere trattati conservativamente e pazienti con deformità minori con alta richiesta funzionale o con molto dolore che necessitano di un trattamento chirurgico. Non esiste tuttavia un consenso su chi siano i pazienti da operare, né su quando operare né sul tipo di intervento da attuare. Spesso per correggere in maniera adeguata la deformità di caviglia-piede si rende necessaria una combinazione delle summenzionate procedure, sia sui tessuti molli che su ossa/articolazioni. Appare pertanto necessaria una attenta valutazione e selezione dei casi da trattare, del timing e del tipo di intervento. Si raccomanda il follow-up successivo in modo da valutare l'esito operatorio nel breve e lungo termine.

La scoliosi è riportata nel 26-37% dei pazienti con CMT, spesso asintomatica e può essere trattata conservativamente (tutori o busti, esercizio fisico). Solamente in alcuni casi raggiunge gravità tali da richiedere una correzione chirurgica; generalmente le deformità spinali nei bambini con CMT possono essere trattate con le stesse tecniche usate nelle scoliosi idiopatiche. La displasia dell'anca è meno frequente ed è descritta come associata (8,1% dei casi) ma non direttamente collegata alla CMT stessa; può richiedere il trattamento chirurgico sia in fase precoce (osteotomie pelviche e femorali) che per gli esiti artrosici (protesi totale di anca), con le stesse modalità ed attenzioni richieste nei pazienti senza neuropatia. I deficit degli arti superiori sono meno frequenti ed a presentazione più tardiva; fa eccezione la CMT2D (mutazione a carico del gene GARS), che si caratterizza per grave e precoce coinvolgimento dei muscoli delle mani e comportare deformità altamente invalidanti (mani ad artiglio per paralisi dei muscoli interossei) che possono richiedere trattamento chirurgico.

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Altre U.O. a seconda dell'interesse del singolo professionista (particolare interesse per la chirurgia del piede, p.es.).

PIANO RIABILITATIVO

Esercizi di rinforzo muscolare migliorano la forza dei muscoli prossimali degli arti inferiori, il tempo di esecuzione e la qualità delle performance nelle attività di vita. Non sono presenti in letteratura solidi studi clinici controllati sull'efficacia del trattamento riabilitativo per la prevenzione e il trattamento conservativo delle alterazioni muscolo-scheletriche. L'instabilità posturale nel paziente con CMT è dovuta a diversi fattori tra cui l'ipostenia muscolare, lo squilibrio presente tra muscoli dorsiflessori/plantiflessori della caviglia, le deformità scheletriche ai piedi, il deficit di sensibilità a livello distale degli arti inferiori e raramente deficit vestibolari e uditivi (CMT4). Una revisione sistematica della letteratura (Jones K, Hawke F, Newman J, Miller JAL, Burns J, Jakovljevic DG, Gorman G, Turnbull DM, Ramdharry G. Interventions for promoting physical activity in people with neuromuscular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 3. Art. No.: CD013544. DOI: 10.1002/14651858.CD013544. Accessed 16 October 2021) conclude che non è possibile dare alcuna indicazione anche se vi sono dei trials che dimostrano che esercizi di equilibrio, con e senza ausilio di apparato meccanico e stimolazione meccanica vibratoria, migliorano la stabilità dei pazienti con Charcot-Marie-Tooth. Un recente studio, svolto su un numero esiguo di pazienti, ha dimostrato che un allenamento svolto su treadmill antigravitarario porta a miglioramenti nell'equilibrio ma senza nessun vantaggio sul



gruppo di controllo (Mori L, Signori A, Prada V, 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. 2020;27(2):280-287. doi:10.1111/ene.14074). Tuttavia in letteratura, non esistono studi scientifici condotti su un numero sufficiente di pazienti per garantire l'efficacia del trattamento. Per quanto concerne il dolore, è stato dimostrato che la chirurgia e l'utilizzo di ortesi hanno effetti positivi sul dolore nocicettivo derivante dalle alterazioni muscolo-scheletriche dei piedi e delle caviglie. La fatica nella Charcot-Marie-Tooth è un sintomo molto frequente, dovuto a ipostenia muscolare, instabilità posturale e dolore, spesso inficia lo svolgimento delle attività di vita quotidiane. È stato dimostrato che un trattamento globale (stretching, esercizi respiratori, treadmill ed esercizi propriocettivi) migliora la capacità respiratoria e la forza muscolare, diminuendo la fatica e la frequenza cardiaca.

Alla presa in carico del paziente da parte della struttura riabilitativa di riferimento, il paziente verrà sottoposto a una prima valutazione funzionale completa ad opera del fisiatra insieme al fisioterapista, per decidere il piano di trattamento personalizzato. Il piano di trattamento riabilitativo dovrà tener conto di: età del paziente, velocità di progressione del disturbo, severità ed estensione dell'immobilità, stato funzionale delle articolazioni, necessità di intervento ortopedico, stato nutrizionale e cardiopolmonare del paziente.

La valutazione funzionale richiede l'applicazione delle seguenti scale e test: valutazione muscolare secondo Kendall AAll; valutazione muscolare secondo Kendall Scala di Berg; Walking Handicap Scale; Oxford Handicap Scale; Manual Ability Measure; Walk-12; 10 m WT; VAS dolore-fatica-crampi; SF 36; Charcot-Marie-Tooth neurological scale, CMT ped, MRC scale, 6MWT.

L'obiettivo generale che la riabilitazione si propone nella Charcot-Marie-Tooth è migliorare la qualità della vita, attraverso prevenzione, educazione e programma riabilitativo dei soggetti affetti. In particolare essa è orientata al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- migliorare la forza muscolare dei distretti corporei prossimali degli arti e del tronco, al fine di compensare il deficit di forza distale;
- mantenere la forza presente nei distretti distali, in particolare dei muscoli intrinseci di mani e piedi;
- recuperare e mantenere adeguata estensibilità dei muscoli;
- proteggere e supportare l'area interessata con uso di ortesi specifiche;
- contrastare l'insorgenza di deformità ossee distali;
- migliorare l'equilibrio nelle varie posture, per favorirne un maggior controllo in stazione eretta e nel cammino;
- ridurre la sintomatologia dolorosa, sia di natura nocicettiva che neuropatica;
- ridurre la fatica e migliorare la capacità aerobica.

Gli obiettivi vengono raggiunti mediante la somministrazione di un piano riabilitativo individuale comprendente esercizi attivi eseguiti a corpo libero, con pesi leggeri, con l'ausilio di piccoli attrezzi o, eventualmente, con pedane o realtà virtuale, terapia manuale passiva, addestramento e allenamento all'utilizzo di ortesi e/o ausili e, infine, con l'educazione alla adozione di uno stile di vita sano, nel quale l'attività fisica regolare svolge un ruolo fondamentale.

Un sostegno psicologico è utile per permettere ai malati, soprattutto ai più giovani, di accettare la malattia e le sue conseguenze (disabilità, inabilità lavorativa, decisioni sulla procreazione, ecc).

In generale, il percorso riabilitativo è strutturato secondo il seguente schema:

Tipo intervento	Indicazioni
Fisioterapico: <ul style="list-style-type: none">- mobilizzazione dell'articolazione tibio-tarsica e delle articolazioni degli arti inferiori;- esercizi di rinforzo muscolare per i mm. grande e medio gluteo, quadricipite femorale muscolatura addominale, peronei, tibiale anteriore e gastrocnemi;- esercizi propriocettivi su tavole a diversi gradi di libertà;- esercizi per l'equilibrio e la coordinazione;	Presenza di ipostenia muscolare o facile affaticabilità condizionante disabilità. Retrazioni tendinee (achillea in particolare). Alterazioni posturali indotte da ipostenia e deformazioni scheletriche. Disequilibrio.



- training aerobico; - stretching globale.	
Psicologico	Depressione reattiva a malattia e disabilità.
Logopedico	Disartria, paralisi delle corde vocali o diaframmatica (rare).
Psicomotorio	Disabilità in età pediatrica.
Dietetico nutrizionale	Valutazione dello stato nutrizionale e interventi mirati.

Al termine del trattamento intensivo il paziente sarà rivalutato dal medico di riferimento e quindi tornerà al proprio domicilio con un piano di trattamento personalizzato da continuare anche autonomamente con attività individuale o di gruppo (AFA). Una visita fisiatrica di controllo potrà prevedere eventuali ulteriori cicli sulla base di obiettivi raggiungibili solo con un intervento specifico del fisioterapista.

Se nel corso della valutazione fisiatrica iniziale si evidenzia la necessità di una correzione chirurgica saranno fornite indicazioni sulle strutture ortopediche specializzate presenti sul territorio nazionale (Rete ACMT); quindi il paziente sarà invitato a ripresentarsi dopo l'intervento, sia per la riabilitazione post-operatoria sia per il controllo nel tempo dell'efficacia dell'intervento effettuato.

Nel caso sia necessario un tecnico ortopedico procederà alla realizzazione in breve tempo delle ortesi prescritte (plantari, tutori di caviglia-ginocchio-mani-polso, scarpe ortopediche) effettuando prove e correzioni in presenza del fisiatra fino ad ottenere la soluzione migliore per le problematiche del caso; infine il fisioterapista addestrerà il paziente all'utilizzo delle ortesi per migliorare la funzionalità del cammino e della prensione e correggerà le alterazioni posturali instauratesi precedentemente.

Il paziente ed il caregiver verranno addestrati per l'esatta esecuzione degli esercizi a domicilio, verrà distribuito materiale cartaceo informativo che li aiuti anche nelle problematiche assistenziali e burocratiche.

5. Aspetti assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

Provvedimenti Legge 104/1992: applicabile, secondo quadro clinico.

5.1 Transizione pediatrico/adulto

Per garantire continuità nell'assistenza (tra i 14 ed i 16 anni) il pediatra di libera scelta concorda con il medico di medicina generale un incontro per una trasmissione completa della documentazione clinica e la condivisione delle strategie terapeutiche. Al raggiungimento dell'età adulta il neuropsichiatra infantile o il pediatra di libera scelta affida il paziente e trasmette la documentazione clinica al Neurologo del Centro di riferimento, che si occuperà dei successivi follow-up. La "transizione" è processo di passaggio dall'età pediatrica a quella adulta, che coinvolge gli individui di età compresa tra i 13 e i 25 anni, e tutti coloro che gravitano intorno al soggetto, quali familiari e operatori sanitari. Laddove i pazienti siano in età di transizione si seguiranno procedure di coinvolgimento di sanitari specialistici dell'adulto e del bambino dai 15 anni. È raccomandabile che i centri di riferimento pediatrici (AOU MEYER FIRENZE-MALATTIE METABOLICHE E MUSCOLARI EREDITARIE, IRCCS STELLA MARIS-NEUROSCIENZE ETA EVOLUTIVA) prendano contatto con le Neurologie Centri referenti regionali per la condivisione del caso clinico e la presa in carico.

È auspicabile prevedere almeno un incontro in cui siano contestualmente presenti lo specialista pediatrico, lo specialista per gli adulti ed il paziente, per una completa condivisione di tutte le informazioni, la trasmissione completa della documentazione clinica e la condivisione delle strategie terapeutiche tra i professionisti.



6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Per monitorare condizioni associate alla neuropatia possono essere indicati esami quali: tonometria, campo visivo, potenziali evocati visivi (PEV), elettroretinogramma (ERG), fibrolaringoscopia, audiometria, potenziali evocati del tronco encefalico (BAEP – Brainstem Auditory Evoked Potentials), risonanza magnetica encefalo e midollo, potenziali evocati motori (PEM), potenziali evocati somato-sensoriali (PESS), RX segmenti scheletrici interessati e torace, prove di funzionalità respiratoria (PFR). Laddove indicato anche RMN muscolare e VCM/VCS. Dosaggio vitamina B12, Vitamina E e Vitamina D.

Esame/procedura	Indicazioni
Visita neurologica/neuropsichiatrica infantile	Secondo la gravità e la evolutività del quadro clinico del singolo paziente (indicativamente ogni 6-24 mesi). HNPP: se nuovo episodio acuto.
Elettromiografia (EMG)/Elettroencefalografia (ENG)	Secondo la gravità e la evolutività del quadro clinico del singolo paziente (indicativamente ogni 2-5 anni). HNPP: se nuovo episodio acuto

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
Fisiatra	Alla diagnosi, poi secondo progetto riabilitativo
Ortopedico	Alla diagnosi, poi secondo le necessità (se deformazioni scheletriche o retrazioni tendinee)
Genetista	Per consulenza genetica, poi secondo le necessità
Pneumologo	Se deficit respiratorio o sindrome delle apnee notturne, poi secondo le necessità
Otorinolaringoiatra	Se coinvolgimento delle corde vocali o coinvolgimento bulbare o ipoacusia neurosensoriale, poi secondo le necessità
Oculista	Se atrofia ottica, glaucoma o retinite pigmentosa, poi secondo le necessità
Fisioterapista (terapista motorio, respiratorio ed occupazionale, logopedista)	Secondo le necessità



SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
Vengono raccolti i dati anamnestici con attenzione particolare alla familiarità. Valutazione dell'attività lavorativa per esposizione a tossici, dell'eventuale assunzione di farmaci e della comorbidità.
Dati legati al singolo controllo clinico
Effettuazione dell'esame neurologico e raccolta e programmazione degli esami strumentali (soprattutto EMG e ENG, biopsia di nervo se necessaria). Si può prevedere l'uso di un database per la conservazione dei dati, previo consenso del paziente

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Indicatori di processo

- Tempo medio di attesa fra invio da parte di Pediatra/Neuropsichiatra infantile/Medico di medicina generale al Centro di riferimento regionale (CRR);
- Percentuale di pazienti seguiti presso il CRR;
- Informazioni fornite al paziente/famiglia del paziente da parte del CRR;
- Approccio multidisciplinare e controlli clinici/strumentali erogati dal CRR secondo gli standard europei;
- Percentuale di pazienti in follow up.

Indicatori di esito

- Trattamento riabilitativo;
- Raggiungimento obiettivi concordati con paziente/famiglia del paziente
- Livello di qualità della vita

Ogni Centro di riferimento deve dimostrare di avere esperienza documentata sulla procedura diagnostica e sulla presa in carico di un numero adeguato di pazienti. Deve avere i requisiti richiesti per la gestione appropriata del PDTA. Deve documentare il proprio potere di attrazione con una cospicua presenza di pazienti extraregionali. Favorire inoltre l'attività di aggiornamento professionale.

7. Ulteriori informazioni

CRR o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende

Centro di Coordinamento Malattie Rare: CCMR MALATTIE NEUROMUSCOLARI
Coordinatore Prof. Gabriele Siciliano, Neurologia Universitaria AOU Pisana (DD n. 15302 del 28/07/2022)
<https://malattierare.toscana.it/percorso/presidio/345/>



8. Algoritmo

