

La Malattia di Charcot-Marie-Tooth

ALCUNE RISPOSTE ALLE VOSTRE DOMANDE

Coordinamento: Prof. Laurent MAGY

*Centro di riferimento per le neuropatie amiloidi familiari
e altre neuropatie periferiche rare (NNERF), Limoges*



Edizione a cura di Edimark

Sotto l'egida di

la lettre
DU NEUROLOGUE

EUROPEAN
CMT
FEDERATION



In collaborazione con

PHAR
NEXT



Perché questa guida?

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT), dal nome dei 3 medici che la descrissero per primi nel 1886, è una malattia genetica che colpisce i nervi periferici, ossia i nervi che collegano il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale) al resto del corpo, garantendo la trasmissione di informazioni motorie e sensitive [1,3]. La CMT è relativamente rara e colpisce 1 persona su 2.500 [2, 4].

Questa guida è stata concepita per rispondere alle esigenze di informazione delle persone colpite e delle loro famiglie, tenendo conto delle domande più frequenti che vengono poste. La guida non sostituisce le spiegazioni fornite dal neurologo, ma può contribuire a comprenderle meglio e a rispondere ai primi dubbi che potrebbero sorgere.

Le diverse forme di CMT e le loro manifestazioni

È importante individuare il tipo di CMT di cui si è affetti?

Esistono diversi tipi di CMT, che differiscono per la mutazione genica coinvolta, la porzione di nervo interessata e la modalità di trasmissione. [1, 5].

- L'anomalia genetica riguarda uno dei geni coinvolti nella produzione di proteine che contribuiscono alla costituzione o al funzionamento dei nervi [4, 6]. Ad oggi, sono stati individuati oltre 80 geni potenzialmente responsabili della malattia, ma sono state descritte solo 74 forme di CMT. [4, 7].

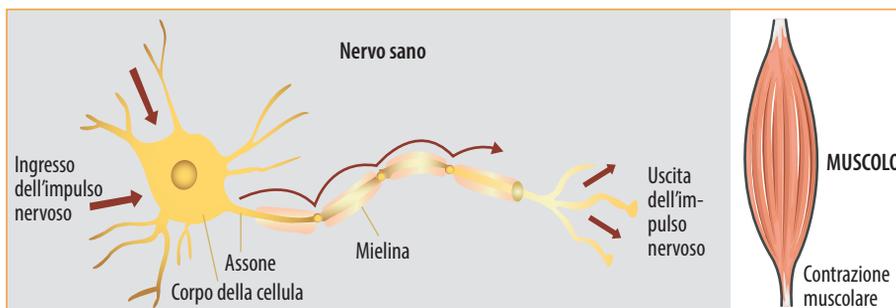


Figura. Costituzione di un nervo e trasmissione dell'impulso nervoso ai muscoli [3] (da neuropathies-peripheriques.org/neuropathies-peripheriques/comprendre-le-s-system-nerveux-periferique).

- La regione del nervo interessata può essere l'assone, che trasmette gli impulsi nervosi necessari per la contrazione dei muscoli, la mielina, vale a dire la guaina che circonda l'assone e facilita la trasmissione degli impulsi nervosi (*figura*) o entrambi contemporaneamente [3, 4, 7].
- La modalità di trasmissione genetica può essere autosomica dominante, il caso più frequente, autosomica recessiva o collegata al cromosoma X (*riquadro 1*) [2, 7].

RIQUADRO 1

Modalità di trasmissione della CMT [7].

- Nel caso di CMT con trasmissione autosomica dominante, la persona colpita ha un tasso di rischio di 1 su 2 di trasmettere la malattia ai suoi figli.
- Nel caso di CMT con trasmissione autosomica recessiva, la persona colpita trasmette sempre ai propri figli l'anomalia genetica di cui è portatrice, ma nessuno di loro si ammalerà se il partner non ha anomalie nello stesso gene.
- In caso di trasmissione della CMT legata al cromosoma X, che è un cromosoma sessuale, una donna colpita ha un tasso di rischio di 1 su 2 di trasmettere la malattia ai propri figli, siano essi maschi o femmine, mentre un uomo affetto la trasmetterà esclusivamente alle proprie figlie. Inoltre, le femmine hanno minori probabilità di sviluppare forme severe rispetto ai maschi.

La forma più comune è la CMT1A che, secondo uno studio recente, rappresenta il 55,5% dei casi [8]. La CMT1A è legata alla duplicazione di un gene denominato PMP22, un'anomalia presente nei nervi periferici che provoca danni alla mielina, il cui impatto sull'assone aumenta nel corso degli anni [2, 4]. La patologia si trasmette con modalità autosomica dominante [2]. Le altre CMT più comuni sono la CMTX1, la CMT2A e la CMT1B (*tabella*) [2, 9].

Nome	Anomalia genetica coinvolta	Struttura dei nervi interessati	Modalità di trasmissione
CMT1A	Duplicazione del gene PMP22	Mielina	Autosomica dominante
CMTX1	Mutazione del gene GJB1	Assone	Collegato al cromosoma X
CMT2A	Mutazione del gene MFN2	Assone	Autosomica dominante
CMT1B	Mutazione del gene MPZ	Mielina	Autosomica dominante

Tabella. Caratteristiche delle CMT più frequenti [2, 7].

Una diagnosi accurata del tipo di CMT mediante test genetici è importante per diversi motivi. Essa permette infatti [1, 5, 7, 10]:

- di comprendere meglio le opzioni terapeutiche ed essere maggiormente informati sull'evoluzione della malattia;
- di valutare il rischio di ereditarietà tra i familiari e il rischio di trasmissione ai figli;
- di essere in grado di partecipare a uno studio sulla malattia, in particolare per quanto riguarda il suo trattamento;
- di potere incontrare altre persone colpite dalla stessa malattia, sentendosi quindi meno soli.

Quali sono i possibili danni causati dalla CMT?

Sebbene le varie forme di CMT non siano tutte dovute alla stessa anomalia genetica, hanno tutte un certo numero di danni clinici simili [1, 4].

I primi segni compaiono principalmente durante l'infanzia o nei giovani adulti (in media verso la fascia di età dei 19 anni, secondo uno studio recente), ma non è raro che non vengano riconosciuti o vengano trascurati per molti anni [2, 11]. Inizialmente riguardano i piedi e le gambe: la persona soffre di debolezza muscolare e disturbi della sensibilità, che si traducono in deformazioni dei piedi, difficoltà a deambulare o a correre e in rischio di cadute [2, 5, 12].

In un secondo momento, in generale dopo diversi anni, il danno può estendersi agli arti superiori, in particolare alle mani e agli avambracci. Come negli arti inferiori, ci sono poi disturbi motori, come, ad esempio, difficoltà ad afferrare gli oggetti, allacciarsi le scarpe o abbottonarsi una camicia, nonché disturbi della sensibilità [5, 6, 12, 13].

In linea di principio, tutti i danni agli arti sono bilaterali, ma possono essere asimmetrici [5, 7, 12].

Inoltre, in molti pazienti, la malattia è accompagnata da dolore, crampi e affaticamento, che influenzano negativamente la loro qualità di vita. **(riquadro 2)** [4, 14].

RIQUADRO 2

Dolore e affaticamento: sintomi che possono essere dovuti alla CMT.

- Il dolore può essere di origine muscolare o osteoarticolare e/o correlato ai nervi [4].
- Per quanto riguarda l'affaticamento, esso può essere riconducibile a diversi meccanismi, come, ad esempio, le difficoltà derivanti dalla debolezza muscolare, ma anche, in modo meno noto, alla mancanza di esercizio fisico [15, 16].
- Se compaiono questi sintomi, non esitate a parlarne con il neurologo, il quale potrà tenerne conto nella gestione della malattia [4, 7].

Esistono forme di CMT più gravi di altre?

Le CMT hanno generalmente un'evoluzione lenta, che copre diversi decenni, a volte con ricadute, ad esempio durante una situazione di stress [5, 17]. Tuttavia, alcune forme sono più gravi sin dalla fase iniziale e possono quindi portare a un handicap significativo. [1]. Complessivamente, si stima che meno del 5% dei pazienti dovrà usare una sedia a rotelle [7].

In tutti i casi, la gestione precoce è essenziale, al fine di limitare il più possibile le conseguenze della malattia e cercare di rallentarne la progressione [18, 19].

Ci sono fattori di rischio aggravanti?

I danni ai nervi periferici causati da una CMT possono essere aggravati da altre malattie che interessano gli stessi nervi, come ad esempio il diabete [6]. Lo screening e il trattamento di queste malattie rientrano quindi nelle cure proposte [6].

Alcuni farmaci tossici per i nervi possono peggiorare la CMT e devono essere evitati [6]. È quindi importante segnalare la propria malattia a tutti i medici consultati e non assumere farmaci senza consultare un medico. È opportuno evitare anche il consumo di alcol e tabacco, che sono potenzialmente dannosi per i nervi. [17].

Anche la mancanza di attività fisica e il sovrappeso sono fattori aggravanti, poiché aumentano le difficoltà motorie e possono generare dolore e affaticamento [7, 17, 18, 20]. Per contrastarli, si raccomanda un'adeguata attività fisica e uno stile di vita sano. [17, 18, 21].

La presa in carico delle CMT

Cosa si può fare contro la malattia?

Sebbene la CMT sia oggetto di numerose ricerche (*riquadro 3*), attualmente non esiste alcuna terapia [4, 6]. In attesa di nuovi trattamenti, è possibile adottare diverse misure per alleviare i sintomi (tra i quali il dolore e l'affaticamento), prevenire complicanze (rigidità e contrazioni muscolari, deformità) e migliorare il comfort e la qualità di vita dei pazienti [4, 21, 22]. Queste misure includono [4, 17, 19, 21]:

- uso di antidolorifici;
- fisioterapia, per preservare o migliorare la forza muscolare, facilitare la deambulazione e prevenire le cadute; può anche avere effetti analgesici;
- terapia occupazionale, per mantenere l'efficacia della presa e l'autonomia nelle attività della vita quotidiana;
- a volte, l'uso di dispositivi (ad esempio, plantari ortopedici o tutori per il sollevamento del piede) o il ricorso alla chirurgia.

La costanza nell'adozione delle misure terapeutiche proposte e il proseguimento nella vita quotidiana degli esercizi appresi durante la riabilitazione sono determinanti per alleviare i sintomi, migliorare la mobilità e quindi avere una migliore qualità di vita (*riquadro 4*) [18-21].

È essenziale anche una presa in carico precoce: deve iniziare dal momento della diagnosi di CMT, dopo una valutazione della gravità della malattia che consenta di stabilire obiettivi precisi e un programma di assistenza specifico. [4, 18, 19, 21].

RIQUADRO 3

Nuovi trattamenti in arrivo?

Nella CMT, la conoscenza sempre più precisa dei geni coinvolti apre una duplice via: a una migliore comprensione dei meccanismi che spiegano i sintomi dei pazienti, e lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici che possono modificare l'evoluzione della malattia correggendo le disfunzioni dei nervi periferici [2, 4, 9, 22]. Per le forme di CMT più frequenti, inclusa la CMT1A, sono in corso studi per testare nuovi farmaci sull'uomo [22].

RIQUADRO 4

Allenamento muscolare fisico durante la riabilitazione e a casa: una combinazione vincente.

Uno studio ha valutato gli effetti nei pazienti con CMT di un programma di allenamento fisico su cyclette comprendente 3 mesi di allenamento supervisionati da un professionista, quindi 3 mesi di allenamento in autonomia a casa, al ritmo di 3 sessioni da 45 minuti ciascuna a settimana [20]. Man mano che il programma procedeva, i pazienti percepivano gli esercizi come sempre meno dolorosi e sempre meno faticosi. Dopo 6 mesi, si è osservato un significativo miglioramento della capacità di camminare, di alzarsi in piedi, di salire e scendere le scale [20]. Sebbene lo studio sia stato condotto su un esiguo numero di pazienti, questi risultati mostrano che un'attività fisica adattata non aggrava la debolezza muscolare e l'affaticamento delle persone con CMT, ma che, al contrario, li migliora. [20, 23].

Quale sport praticare?

Si consiglia di evitare attività intense o eccessivamente prolungate e quelle che richiedono un forte carico sulle gambe o che sollecitano eccessivamente le articolazioni [17]. Occorre quindi privilegiare le attività "soft": ad esempio nuoto, ginnastica in acqua o cyclette [17]. In aggiunta alla riabilitazione, tali attività possono contribuire a migliorare la forza e la resistenza muscolare e a ridurre anche eventuali sensazioni di dolore e affaticamento. (riquadro 5) [17]. Nella scelta dello sport, è opportuno consultare il proprio fisiatra: "È adatto a me?", "Con quale frequenza posso farlo?", "Quali sono le precauzioni da prendere?" [17].

RIQUADRO 5

Sport: possibile anche per i bambini?

Come per gli adulti, le attività sportive sono possibili e persino incoraggiate nei bambini con CMT, a condizione che siano adattate alle loro capacità e supervisionate da un professionista informato dei limiti del bambino. [5, 17]. In un contesto scolastico, è anche indispensabile che l'educazione fisica e le attività sportive siano adattate alle eventuali difficoltà del bambino (o dell'adolescente), delle quali gli insegnanti devono essere informati.

Perché è importante un regolare controllo medico?

Il monitoraggio regolare è essenziale affinché il medico possa valutare i progressi della malattia e adattare le misure di gestione, in particolare quelle relative alla riabilitazione [6, 21].

Inoltre, si continuano a scoprire nuovi geni che causano la CMT e la realizzazione di nuovi studi prosegue [13]. In questo contesto, le visite di follow-up possono essere un'opportunità per beneficiare di una diagnosi genetica che non sarebbe stata possibile prima e/o per vedersi offerta l'inclusione in uno degli studi in corso.



Riferimenti bibliografici

1. Mathis S et al. Charcot-Marie-Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet* 2015;52(10):681-90.
2. Morena J et al. Charcot-Marie-Tooth: from molecules to therapy. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):pii:E3419.
3. Association française contre les neuropathies périphériques. Comprendre le système nerveux périphérique. neuropathies-peripheriques.org
4. Mathis S et al. Therapeutic options in Charcot-Marie-Tooth diseases. *Expert Rev Neurother* 2015;15(4):355-66.
5. Scheda paziente. Cos'è la malattia di Charcot-Marie-Tooth? *Rev Prat* 2008; 58:1924.
6. Saporta MA. Charcot-Marie-Tooth disease and other inherited neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20(5 Peripheral nervous system disorders):1208-25.
7. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth (CMT) hereditary neuropathy overview. 28 settembre 1998 (aggiornato 2019 gennaio 24). In: Adam MP et al. editori. *GeneReview®* (Internet). Seattle (WA): Università di Washington, Seattle; 1993-2019.
8. Ziemssen T et al. Diversity in the Charcot-Marie-Tooth disease population in the United Kingdom and United States: insights from a digital real-world observational study. Poster presentato al congresso del 2019 dell'American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine.
9. Fridman V et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(8):873-8.
10. Siskind CE et al. A review of genetic counseling for Charcot Marie Tooth Disease (CMT). *J Genet Couns* 2013;22(4):422-36.
11. Ziemssen T et al. Care standards for Charcot-Marie-Tooth disease in the UK and US: insights from a digital real-world observational study. Poster presentato al congresso 2019 dell'Accademia Europea di Neurologia.
12. Pareyson D et al. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006;8 (1-2):3-22.
13. Vallat JM, Funalot B. La maladie de Charcot-Marie-Tooth. *Med Sci (Paris)* 2010;26(10):842-7.
14. Johnson NE et al. Quality-of-life in Charcot-Marie-Tooth disease: the patient's perspective. *Neuromuscul Disord* 2014;24(11):1018-23.
15. Boentert M et al. Fatigue, reduced sleep quality and restless legs syndrome in Charcot-Marie-Tooth disease: a web-based survey. *J Neurol* 2010;257(4):646-52.
16. Ramdharry GM et al. Exploring the experience of fatigue in people with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 2012; 22 (Suppl 3): S208-13.
17. AFM. Savoir comprendre. Zoom sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth. 20 febbraio 15.
18. Mannil M et al. Rehabilitation in Charcot-Marie-Tooth disease type I. *ACNR* 2014;14:25-7.
19. Sautreuil P et al. Malattia di Charcot-Marie-Tooth. Éléments de rééducation fonctionnelle, kinésithérapie, ergothérapie. *Med Sci (Parigi)* 2017; 33 (numero speciale n. 1):49-54.
20. El Mhandi L et al. Benefits of interval-training on fatigue and functional capacities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2008; 37 (5): 601-10.
21. ANAES, AFM. Conferenza di consenso. Modalités, indications, limites de la rééducation dans les pathologies neuromusculaires non acquises (à l'exclusion du drainage bronchique et de la ventilation mécanique). Settembre 2001.
22. Pareyson D et al. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol* 2017;30(5):471-80.
23. Piscosquito G et al. Is overwork weakness relevant in Charcot-Marie-Tooth disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(12):1354-8.

Laurent Magy déclare avoir des liens d'intérêts avec Pharnext, CSL Behring, Alnylam, Akcea, LFB, Roche, Biogen, Novartis et Octapharma.

Questo opuscolo è stato realizzato in collaborazione con Pharnext, con il Prof. Laurent Magy e con la partecipazione della Federazione Europea CMT per rispondere alle domande dei pazienti sulla loro patologia.