

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

Dipartimento di Medicina - DIMED

Direttore: Prof. Paolo Simioni

Dipartimento di Neuroscienze - DNS

**Analisi del cammino (gait analysis) in pazienti con  
neuropatia da anticorpi anti-MAG:  
confronto con la poliradicolonevrite infiammatoria  
demyelinizzante cronica**

Relatore: Prof. Chiara Briani

Correlatori: Prof. Daniele Coraci

Ing. Paola Contessa

Laureando: Marco Roncato

**Anno Accademico 2023/2024**



## Sommario

1.	RIASSUNTO .....	1
2.	ABSTRACT .....	3
3.	INTRODUZIONE.....	4
3.1	<b>La guaina mielinica</b> .....	4
3.2	<b>Le neuropatie periferiche</b> .....	7
3.2.1	<b>Definizione</b> .....	7
3.2.2	<b>Classificazione</b> .....	8
3.2.3	<b>Diagnosi</b> .....	10
3.2.4	<b>Neuropatie immunomediate</b> .....	13
3.2.5	<b>Gammopatie monoclonali</b> .....	14
3.3	<b>CIDP</b> .....	16
3.3.1	<b>Definizione ed epidemiologia</b> .....	16
3.3.2	<b>Eziologia</b> .....	16
3.3.3	<b>Patogenesi</b> .....	16
3.3.4	<b>Manifestazioni cliniche tipiche</b> .....	21
3.3.5	<b>Varianti</b> .....	22
3.3.6	<b>Diagnosi</b> .....	25
3.3.7	<b>Terapia</b> .....	31
3.4	<b>Neuropatia da anticorpi anti-MAG</b> .....	34
3.4.1	<b>Definizione ed epidemiologia</b> .....	34
3.4.2	<b>Eziologia</b> .....	34
3.4.3	<b>Patogenesi</b> .....	35
3.4.4	<b>Manifestazioni cliniche</b> .....	38
3.4.5	<b>Diagnosi</b> .....	39
3.4.6	<b>Terapia</b> .....	42
3.4.7	<b>Limitazioni e qualità della vita (QoL)</b> .....	43
3.5	<b>Gait analysis</b> .....	45
3.5.1	<b>Introduzione e cenni storici</b> .....	45
3.5.2	<b>Muscoli dell'arto inferiore</b> .....	46
3.5.3	<b>Fasi del ciclo del passo</b> .....	48
3.5.4	<b>Sensori</b> .....	53
3.5.5	<b>Dati raccolti durante l'analisi del cammino</b> .....	57

<b>3.5.6</b>	<b>L'elettromiografia superficiale</b> .....	59
<b>3.5.7</b>	<b>Esempi di applicazioni per malattie neurologiche</b> .....	61
4.	<b>OBIETTIVO DELLO STUDIO</b> .....	65
5.	<b>MATERIALI E METODI</b> .....	66
<b>5.1.1</b>	<b>Pazienti</b> .....	66
<b>5.1.2</b>	<b>Metodi di acquisizione</b> .....	66
<b>5.1.3</b>	<b>Valutazione del paziente</b> .....	70
<b>5.1.4</b>	<b>Analisi statistica</b> .....	72
6.	<b>RISULTATI</b> .....	73
6.1	<b>Valutazione neurologia</b> .....	73
6.2	<b>Dati descrittivi</b> .....	73
6.3	<b>Comparazione tra i gruppi</b> .....	75
6.4	<b>Correlazioni tra i dati clinici e di cammino nel gruppo anti-MAG</b>	76
6.5	<b>Stabilometria computerizzata</b> .....	77
6.6	<b>Controlli ad un anno</b> .....	78
7.	<b>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b> .....	80
8.	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	83

# 1. RIASSUNTO

Le neuropatie immuno-mediate costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie del sistema nervoso periferico, caratterizzate da un'attivazione anomala del sistema immunitario contro i nervi. Tra queste, la neuropatia da anticorpi anti-MAG (Myelin-Associated Glycoprotein) rappresenta una forma rara di neuropatia demielinizzante cronica, tipicamente associata a gammopatie monoclonali IgM. Questa patologia si manifesta principalmente con atassia sensoriale e debolezza muscolare distale, influenzando in modo significativo la qualità della vita e il controllo motorio dei pazienti.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'impatto della neuropatia da anticorpi anti-MAG e della poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) sulla deambulazione dei pazienti, utilizzando la gait analysis (GA) come strumento di indagine. La GA è stata applicata per analizzare le alterazioni del cammino in un gruppo di pazienti con neuropatia anti-MAG, confrontando i risultati con quelli di un gruppo di pazienti con CIDP. Sono stati utilizzati sistemi optoelettronici e sistemi di stabilometria computerizzata per monitorare la velocità del cammino, l'equilibrio posturale e la distribuzione delle forze durante la deambulazione.

I risultati hanno mostrato alterazioni significative nei parametri della deambulazione nei pazienti con neuropatia immuno-mediata, in particolare una riduzione della velocità di cammino, un incremento dell'instabilità laterale e una diminuzione della stabilità complessiva durante il cammino. Inoltre, la mancata correlazione tra i dati clinici e le misurazioni della GA suggerisce un'associazione tra l'atassia sensoriale e le alterazioni nella deambulazione, evidenziando come la compromissione sensoriale influisca direttamente sul controllo motorio e sulla capacità di mantenere l'equilibrio. Inoltre, l'analisi longitudinale ha permesso di monitorare l'evoluzione della malattia e valutare l'efficacia dei trattamenti terapeutici nel migliorare la funzionalità motoria in un numero limitato di pazienti.

Questo studio propone l'importanza della GA come strumento diagnostico e di monitoraggio per i pazienti affetti da neuropatia anti-MAG, contribuendo a una migliore comprensione delle dinamiche motorie.

## 2. ABSTRACT

Immune-mediated neuropathies constitute a heterogeneous group of peripheral nervous system disorders, characterized by abnormal activation of the immune system against the nerves. Among these, anti-MAG (Myelin-Associated Glycoprotein) antibody neuropathy represents a rare form of chronic demyelinating neuropathy, typically associated with IgM monoclonal gammopathies. This condition primarily manifests with sensory ataxia and distal muscle weakness, significantly impacting patients' quality of life and motor control.

The aim of this study was to evaluate the impact of anti-MAG neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) on patients' gait, using gait analysis (GA) as an investigative tool. GA was applied to analyze gait abnormalities in a group of patients with anti-MAG neuropathy, comparing the results with those of a group of patients with CIDP. Optoelectronic systems and computerized stabilometry systems were used to monitor walking speed, postural balance, and force distribution during gait.

The results showed significant alterations in gait parameters in patients with immune-mediated neuropathy, particularly a reduction in walking speed, an increase in lateral instability, and a decrease in overall stability during gait. Additionally, the lack of correlation between clinical data and GA measurements suggests an association between sensory ataxia and gait alterations, highlighting how sensory impairment directly affects motor control and balance maintenance. Moreover, longitudinal analysis allowed for monitoring disease progression and assessing the effectiveness of therapeutic treatments in improving motor function in a limited number of patients.

This study emphasizes the importance of GA as a diagnostic and monitoring tool for patients with anti-MAG neuropathy, contributing to a better understanding of motor dynamics and paving the way for potential rehabilitative interventions aimed at improving the quality of life of these patients.

## 3. INTRODUZIONE

### 3.1 La guaina mielinica

Il sistema nervoso periferico (SNP) comprende i nervi cranici (escluso il nervo ottico), le radici, i plessi, i nervi periferici e i gangli del sistema nervoso autonomo. Un aspetto cruciale da considerare è che la guaina mielinica degli assoni nel SNP è formata dalle cellule di Schwann, mentre nel sistema nervoso centrale (SNC) è costituita dagli oligodendrociti. La transizione tra oligodendrociti e cellule di Schwann avviene a pochi millimetri dal punto in cui i nervi cranici emergono dal tronco encefalico e a breve distanza dalla nascita del nervo spinale dal midollo [1].

Nella regione internodale la mielina è compatta, creando un isolamento che facilita la propagazione dei potenziali d'azione, mentre verso il nodo di Ranvier - la lacuna nella guaina mielinica che permette la conduzione saltatoria - la mielina diventa meno compatta e forma delle anse che costituiscono la regione paranodale. Da un punto di vista biochimico, le strutture della membrana assonale di maggiore rilevanza includono i gangliosidi e i canali ionici. In particolare, i canali del sodio sono prevalentemente concentrati nella regione del nodo di Ranvier, mentre i canali del potassio si localizzano principalmente nelle regioni paranodali. La mielina del SNP si caratterizza per un elevato contenuto di proteolipidi e proteine specifiche, organizzata in domini compatti e non compatti, con differenze sostanziali nei sottotipi proteici e nelle loro proporzioni rispetto alla mielina del SNC.

La mielina compatta, che costituisce la maggior parte della mielina del SNP, è priva di residui citoplasmatici delle cellule di Schwann. I principali sottotipi proteici in questo dominio includono la proteina mielinica zero (MPZ), la proteina mielinica basica (MBP) e la proteina mielinica periferica 22 (PMP22). Al contrario, la mielina non compatta, localizzata nelle regioni paranodali e nelle incisure di Schmidt-Lanterman, è ricca di glicoproteina associata alla mielina (MAG), connessina 32 e gangliosidi.

È rilevante notare la modesta sovrapposizione tra i determinanti antigenici predominanti nelle neuropatie ereditarie e quelli nelle neuropatie infiammatorie acquisite. Ad esempio, alcune forme comuni della malattia di Charcot-Marie-Tooth sono state associate a mutazioni nei geni che codificano per PMP22, MPZ,



connessina 32 e altre proteine strutturali. Invece, le neuropatie immunomediate sono principalmente correlate alla presenza di anticorpi anti-gangliosidi e anti-MAG, con rari casi di anticorpi che riconoscono altre proteine della mielina.

I gangliosidi, presenti in elevate concentrazioni sulle membrane plasmatiche, sono glicosfingolipidi ancorati nel doppio strato lipidico tramite una ceramide, esposti nello spazio extracellulare e quindi accessibili al sistema immunitario [2]. Oltre alla ceramide, i gangliosidi contengono un oligosaccaride, costituito da una molecola di glucosio connessa a una combinazione di galattosio e N-acetilgalattosamina, a cui possono essere legati uno o più acidi sialici. Inoltre, numerosi glicolipidi sono solfati, tra cui il solfatide, che rappresenta un altro potenziale bersaglio immunogenico. Fisiologicamente, i gangliosidi funzionano come recettori, modulatori dei recettori o molecole di segnalazione.

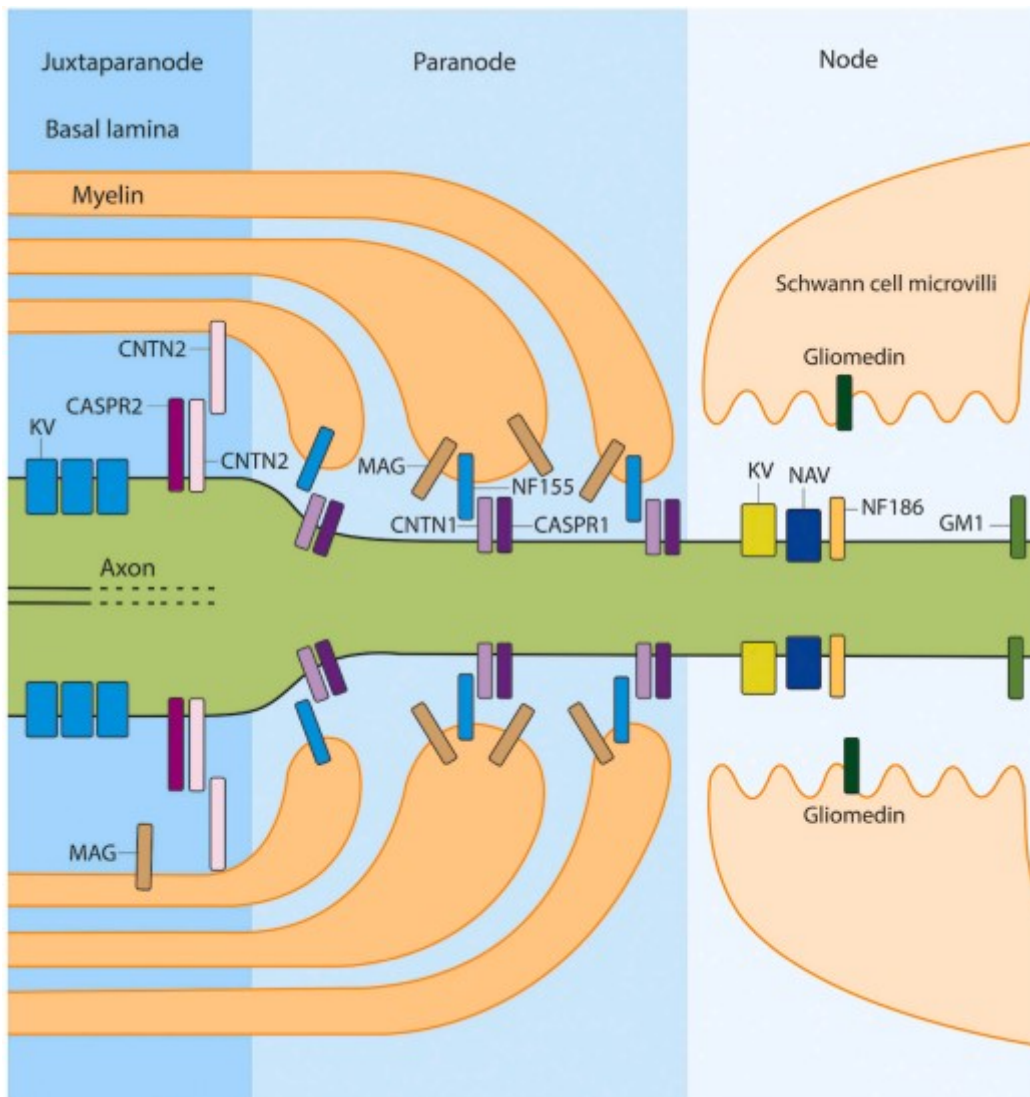


Figura 1: Rappresentazione delle componenti molecolari nodali e paranodali di una fibra mielinizzata periferica, inclusi quelli bersagliati da autoanticorpi nelle neuropatie mediate dal sistema immunitario come spiegato nel testo. I canali ionici mediano la propagazione del potenziale d'azione. Le molecole di adesione gliali sono collegate a molecole assoniche formando connessioni. La gliomedina è espressa dalle cellule di Schwann mielinizzanti ed è importante per il mantenimento a lungo termine dei canali  $\text{Na}^+$  nei nodi di Ranvier. Abbreviazioni: KV, canale  $\text{K}^+$  voltaggio-dipendente; NAV, canale  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendente; CNTN, contactina; CASPR, proteina associata alla contactina; MAG, glicoproteina associata alla mielina; NF, neurofascina; GM1, monosialotetraesilglicoside. Da [3].

## 3.2 Le neuropatie periferiche

### 3.2.1 Definizione

Le neuropatie periferiche rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie del SNP, che possono essere suddivise in diverse categorie:

- **Mononeuropatie:** coinvolgono un singolo nervo e sono comunemente causate da traumi, compressioni o intrappolamenti. Un esempio classico è la sindrome del tunnel carpale. La diagnosi è essenzialmente clinica, con sintomi che riflettono l'anatomia e la distribuzione del nervo coinvolto.
- **Mononeuropatie multiple:** interessano più fibre nervose non contigue, tipicamente a seguito di processi ischemici legati a vasculiti che colpiscono i vasa nervorum.
- **Radicolopatie:** coinvolgono la radice nervosa, manifestandosi con segni e sintomi nel dermatomero corrispondente. Questi sintomi, generalmente di natura dolorosa, sono spesso causati da condizioni come l'artrosi e le ernie discali.
- **Plessopatie:** colpiscono i plessi brachiali e/o lombosacrali, con cause comuni quali traumi, neoplasie e radiazioni.
- **Polineuropatie:** coinvolgono in maniera bilaterale e simmetrica i nervi periferici.

Inoltre, le neuropatie possono essere suddivise in base alla porzione neuronale colpita:

- se colpiscono prevalentemente il soma vengono definite neuronopatie o ganglionopatie, motorie o sensitive;
- neuropatie demielinizzanti se colpiscono prevalentemente la guaina mielinica;
- neuropatie assonali se colpiscono principalmente l'assone.

I sintomi più frequentemente riscontrati includono intorpidimento e parestesie, spesso accompagnati da debolezza e dolore. La progressione delle neuropatie è variabile; mentre alcune si sviluppano nel corso di mesi o anni, altre possono

evolvere rapidamente. L'impatto clinico varia notevolmente: per esempio, nella sindrome del tunnel carpale il paziente può sperimentare un progressivo formicolio monolaterale alle dita dovuto alla compressione del nervo mediano, mentre la sindrome di Guillain–Barré può portare a tetraplegia e insufficienza respiratoria in ore o giorni. Complessivamente la prevalenza delle neuropatie periferiche è di circa 2400 per 100.000 persone [4], di cui la sindrome del tunnel carpale è la più comune, con una prevalenza del 5% e un'incidenza di 1-2 casi per 1000 persone/anno. I dati sulle polineuropatie croniche sono meno abbondanti; si stima una prevalenza dell'1%, che aumenta al 7% nelle persone oltre i 65 anni, con un'incidenza complessiva di circa 1 caso per 1000 persone/anno. Le polineuropatie immuno-mediate, come la poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP), sono malattie rare, con un'incidenza annuale di 0,5 casi per 100.000 persone. La maggior parte di queste patologie è più frequente negli anziani e presenta una maggiore prevalenza nel sesso maschile [5].

### 3.2.2 Classificazione

Le cause che possono condurre a un coinvolgimento neuropatico sono numerose e variegata, includendo patologie di natura tossica, infiammatoria e genetica. Tra le cause più comuni di neuropatia periferica si trovano:

- **Diabete:** rappresenta la causa più frequente di polineuropatia nei paesi industrializzati ed è associato a diverse forme di neuropatia, quali la polineuropatia sensitiva/sensorimotoria simmetrica distale (la più comune), la neuropatia diabetica autonoma, la radicolopatia diabetica e la plessopatia-lombosacrale diabetica. Un controllo ottimale della glicemia è fondamentale per gestire i sintomi, i quali tendono a peggiorare con il progredire della malattia;
- **Paraproteinemie:** condizioni come la gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS), il mieloma multiplo, la sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, componente monoclonale, alterazioni cutanee) e macroglobulinemia di Waldenström, sono associate a una predisposizione allo sviluppo di neuropatie;

- Neuropatie immuno-mediate: le forme principali sono la sindrome di Guillain-Barrè e la CIDP, neuropatie con danno principalmente mielinico che possono manifestarsi in maniera acuta (sindrome di Guillain-Barrè) o cronica (CIDP);
- Abuso di alcol ed esposizione a sostanze tossiche: la neuropatia può essere indotta dall'esposizione a numerosi metalli pesanti (come piombo, mercurio, arsenico, tallio e oro) e a diversi chemioterapici (quali alcaloidi della vinca, derivati del platino, taxani e bortezomib), nonché a farmaci, tra cui antimicrobici (fluorochinoloni, metronidazolo, nitrofurantoina) e antiaritmici (amiodarone, fenitoina);
- Insufficienza renale: la neuropatia uremica colpisce circa il 60% dei pazienti con insufficienza renale cronica. Si presenta tipicamente come una polineuropatia sensorimotoria assonale, caratterizzata da parestesie, allodinia e debolezza distale, con miglioramento dei sintomi dopo emodialisi o trapianto renale;
- Deficit di vitamina B12: la carenza di vitamina B12 può derivare da abitudini alimentari (dieta vegana) o da condizioni di malassorbimento (es. anemia perniziosa, interventi di chirurgia gastrica, uso di inibitori di pompa protonica, malattie infiammatorie croniche intestinali), è spesso riscontrabile anche negli anziani in assenza di patologie organiche. La presentazione clinica più comune sono disturbi sensitivi distali ai 4 arti e anche una perdita della propriocezione e della pallestesia, che porta a un'atassia sensitiva, talvolta associata a sintomi centrali variabili dall'irritabilità alla demenza e alla psicosi;
- Infezione da HIV: circa il 20% dei pazienti affetti da HIV sviluppa una forma di neuropatia, sia a causa dell'infezione stessa o di infezioni concomitanti (come il citomegalovirus CMV), sia a causa delle terapie antiretrovirali (ad esempio, la Zalcitabina, che può causare una neuropatia simmetrica dolorosa). La forma più comune è una polineuropatia sensitiva simmetrica distale, caratterizzata da intorpidimento e parestesie dolorose, ma sono frequenti anche forme demielinizzanti infiammatorie, mononeuriti e ganglionopatie;

- **Neuropatie genetiche:** la malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è la neuropatia genetica più comune. Le principali forme sono la CMT1 (demielinizzante) e la CMT2 (assonale), che si manifestano generalmente in età giovanile. Le manifestazioni cliniche variano, ma tipicamente includono debolezza distale degli arti inferiori e deficit sensitivi, sebbene alcuni pazienti possano rimanere asintomatici fino a età avanzata. È rilevante notare il gene PMP22, duplicato nella CMT1A, se deletato, si associa a una neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione (HNPP), caratterizzata da intorpidimento e debolezza in nervi singoli, specialmente dopo compressione, con sintomi che possono persistere per settimane o mesi;
- **Polineuropatia idiopatica:** questa condizione, tipicamente sensitiva, rappresenta una diagnosi di esclusione che interessa il 10-40% dei pazienti [6]. I sintomi si manifestano solitamente a partire dalla sesta o settima decade di vita e includono ipoestesia distale, parestesie e dolore urente, principalmente ai piedi, con possibile estensione alle mani. La propriocezione tende a essere mantenuta, sebbene alcuni pazienti possano riferire instabilità nella deambulazione. La prognosi è generalmente buona, con una progressione assente o minima verso i distretti prossimali, e raramente evolve verso una disabilità motoria significativa [7].

### 3.2.3 Diagnosi

Nell'approccio diagnostico a un paziente con sospetta neuropatia, è fondamentale determinare la localizzazione della lesione, identificare le potenziali cause sottostanti e definire il trattamento appropriato. Tali obiettivi vengono perseguiti attraverso un'accurata raccolta dell'anamnesi, un esame obiettivo dettagliato, nonché l'ausilio di esami di laboratorio ed elettrofisiologici.

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono cruciali per individuare quale sistema sia coinvolto (motorio, sensitivo, autonomico o una combinazione di questi). La maggior parte delle neuropatie tende a coinvolgere principalmente il sistema sensitivo. Il coinvolgimento esclusivo del sistema motorio può suggerire una neuropatia motoria, una patologia della giunzione neuromuscolare o una miopatia, mentre una disfunzione esclusivamente autonoma è spesso associata a diabete

mellito; in assenza di diabete, è opportuno considerare una possibile polineuropatia amiloidotica.

L'analisi della distribuzione della debolezza motoria è anch'essa determinante: la debolezza simmetrica, sia distale che prossimale, è tipica delle polineuropatie demielinizzanti acquisite, come la sindrome di Guillain-Barré e la CIDP. Al contrario, una debolezza asimmetrica senza sintomi sensitivi può indicare una patologia del motoneurone (ad esempio, sclerosi laterale amiotrofica, SLA), mentre la presenza concomitante di sintomi sensitivi può suggerire radicolopatie, neuropatie compressive, mononeuropatie multiple o plessopatie.

Inoltre, la natura del coinvolgimento sensitivo, che può essere propriocettivo/vibrotattile o doloroso/termico, fornisce indizi significativi. Un coinvolgimento sensitivo doloroso/termico è tipico di una neuropatia a piccole fibre, frequentemente associata al diabete mellito ma spesso idiopatica. La perdita di propriocezione e pallestesia, invece, è indicativa di una ganglionopatia, spesso correlata alla sindrome di Sjögren o a condizioni paraneoplastiche.

L'esame obiettivo può anche rivelare segni di coinvolgimento del motoneurone superiore. In questi casi, la carenza di vitamina B<sub>12</sub> rappresenta la causa più comune, mentre altre possibili eziologie includono deficit di rame, infezione da HIV, gravi epatopatie e paraplegia spastica ereditaria.

La durata e l'evoluzione temporale della neuropatia sono ulteriori elementi diagnostici: la maggior parte delle neuropatie è cronica (oltre 8 settimane) e lentamente progressiva, mentre un'evoluzione acuta (meno di 4 settimane) o subacuta (4-8 settimane) è caratteristica della sindrome di Guillain-Barré, delle vasculiti e delle radicolopatie legate al diabete o alla malattia di Lyme.

Un'anamnesi familiare positiva può suggerire una neuropatia ereditaria, come nel caso della malattia di Charcot-Marie-Tooth, specialmente in presenza di debolezza distale progressiva, deficit sensitivi significativi e segni caratteristici come il piede cavo. In tali situazioni, è consigliabile esaminare anche i familiari del paziente.

È altresì fondamentale considerare le condizioni mediche concomitanti, l'uso di farmaci e l'esposizione a sostanze tossiche, incluso l'alcol e le abitudini dietetiche. Condizioni come il diabete, le patologie autoimmuni, le infezioni recenti o in corso,

e precedenti interventi chirurgici (come i bypass gastrici, che possono provocare deficit nutrizionali) possono essere rilevanti per la diagnosi.

Una volta delineato il quadro clinico, gli esami di laboratorio e le indagini elettrofisiologiche permettono di approfondire ulteriormente la diagnosi. Gli esami di laboratorio di routine dovrebbero includere emocromo, ionemia, funzione epatica e renale, glicemia, emoglobina glicata, esami tiroidei, livelli di vitamina B12 e folati, omocisteina, VES, fattore reumatoide, ANA, protidogramma ed esame delle urine. Le indagini elettrofisiologiche, invece, consentono di distinguere tra neuropatie demielinizzanti e assonali. In generale, una riduzione dei potenziali d'azione con velocità di conduzione nervosa conservate, latenze distali, potenziali tardivi e fibrillazioni all'EMG suggeriscono una neuropatia assonale; viceversa, velocità di conduzione ridotte, latenze distali prolungate, potenziali tardivi, ampiezze normali e assenza di fibrillazioni all'EMG sono indicativi di una neuropatia demielinizzante.

Infine, nei pazienti con neuropatie autonome, gli studi elettrofisiologici sono generalmente normali, ma possono essere integrati da test sulla risposta cardiaca a respirazioni profonde, manovra di Valsalva e tilt-table test. La biopsia di nervo, tradizionalmente eseguita sul nervo surale, è oggi raramente indicata, se non in casi sospetti di neuropatia amiloidotica, vasculitica o nel sospetto di neurolinfomatosi [7].

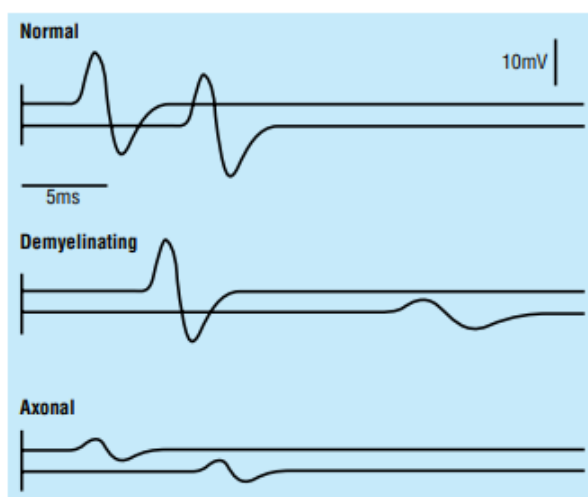


Figura 2: Potenziali d'azione in seguito a stimolazione distale e prossimale di un nervo che innerva un muscolo come l'adduttore breve del pollice. Nel tracciato, il segnale superiore di ciascuna coppia rappresenta la risposta alla stimolazione distale. In un nervo sano, la latenza motoria distale è breve e la velocità di conduzione nervosa è rapida ( $>50$  m/s). Nelle neuropatie demielinizzanti, la latenza motoria distale è



*prolungata e la velocità di conduzione scende a meno dell'80% del valore normale. Nelle neuropatie assionali, invece, l'ampiezza del potenziale d'azione è ridotta, mentre la latenza motoria distale e la velocità di conduzione nervosa rimangono inalterate. La presenza di anomalie multifocali con velocità di conduzione normale è indicativa di mononeuropatia multipla. Da [6].*

### **3.2.4 Neuropatie immunomediate**

Le neuropatie immunomediate rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie neurologiche caratterizzate dall'attacco del sistema immunitario ai nervi periferici. Queste condizioni possono manifestarsi con un ampio spettro di fenotipi clinici, che variano sia nella gravità sia nel decorso temporale, e comprendono forme acute e croniche. Le forme acute sono comunemente classificate come sindrome di Guillain-Barré, un insieme eterogeneo di condizioni caratterizzate da diverse varianti. Tra queste si includono:

- Poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (AIDP);
- Neuropatia motoria assonale acuta (AMAN);
- Neuropatia motoria e sensitiva assonale acuta (AMSAN);
- Sindrome di Miller Fisher (MFS).

Le neuropatie croniche, invece, sono spesso raggruppate sotto l'ombrello della CIDP e delle sue varianti. Nonostante non vi sia un consenso unanime sulla classificazione di queste neuropatie, si adotta la seguente organizzazione in linea con le linee guida *dell'European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society*:

- CIDP tipica (sensitivo-motoria simmetrica);
- Varianti di CIDP;
- Altre neuropatie immuno-mediate:
  - Neuropatia motoria multifocale (MMN);
  - Poliradicolopatia sensitiva cronica immune (CISP);
  - Nodopatie autoimmuni (AN);
  - Sindrome di atassia della marcia con polineuropatia a esordio tardivo (GALOP);

- Neuropatia atassica cronica con oftalmoplegia, paraproteina IgM, agglutinine a freddo e anticorpi anti-dialosil (CANOMAD);
- Neuropatie associate a condizioni ematologiche:
  - Neuropatia associata a gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS);
  - Sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale e alterazioni cutanee);
  - Neuropatia associata a macroglobulinemia di Waldenstrom
  - Neuropatia associata a crioglobulinemia mista
  - Neuropatia associata a mieloma multiplo
- Neuropatie associate a disturbi sistemici (ad esempio, lupus eritematoso sistemico, diabete mellito, vasculite sistemica, tireotossicosi, malattia renale cronica, neoplasie) [8].

### **3.2.5 Gammopatie monoclonali**

La neuropatia da anticorpi anti-MAG è associata a gammopatie monoclonali IgM. Esse rappresentano un ampio spettro di disordini caratterizzati dalla produzione anomala di immunoglobuline da parte di un clone di plasmacellule. Il termine "gammopatia monoclonale", infatti, si riferisce alla presenza di una proteina monoclonale, comunemente chiamata "componente M" o "componente monoclonale", che può essere rilevata nel siero o nelle urine dei pazienti attraverso tecniche come l'elettroforesi e l'immunofissazione. Queste gammopatie possono manifestarsi in diverse forme cliniche, che vanno da condizioni indolenti e asintomatiche a malattie aggressive e potenzialmente fatali.

Una delle forme più comuni è la gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS), una condizione tipicamente asintomatica in cui il clone di plasmacellule anomalo produce una piccola quantità di proteina monoclonale senza causare danni evidenti agli organi. Sebbene la MGUS sia considerata una condizione benigna, essa comporta un rischio di progressione verso patologie più severe, come il mieloma multiplo, la macroglobulinemia di Waldenström, o altre malattie linfoproliferative, con un tasso di trasformazione annuo stimato intorno all'1%.

Il mieloma multiplo è una delle forme più gravi di gammopatia monoclonale. In questa patologia, le plasmacellule maligne proliferano nel midollo osseo, causando danni agli organi, inclusi i reni, le ossa e il sistema immunitario. La malattia è caratterizzata da ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni osteolitiche. Al contrario, la macroglobulinemia di Waldenström è caratterizzata dalla proliferazione di linfociti B che secernono grandi quantità di una particolare proteina monoclonale, chiamata IgM, con conseguente iperviscosità del sangue e manifestazioni cliniche correlate. Circa il 25% dei pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström manifesta sintomi di neuropatia al momento della diagnosi. La forma più frequentemente osservata è una neuropatia periferica sensomotora distale, caratterizzata da un andamento simmetrico e una progressione lenta. Tale neuropatia è spesso associata a dolore, parestesie e debolezza muscolare, con un maggiore coinvolgimento degli arti inferiori rispetto a quelli superiori [9]. In circa il 50% dei pazienti con neuropatia associata a Waldenström si rileva la presenza di anticorpi anti-MAG (glicoproteina associata alla mielina). Tuttavia, non è stata evidenziata alcuna correlazione significativa tra il titolo di questi anticorpi e la gravità dei sintomi clinici [10].

## **3.3 CIDP**

### **3.3.1 Definizione ed epidemiologia**

La poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) è un raro disturbo neurologico immuno-mediato caratterizzato dall'infiammazione delle radici nervose e dei nervi periferici, accompagnata dalla distruzione delle cellule di Schwann che rivestono l'assone. La prevalenza della CIDP varia da 0,7 a 10,3 casi per 100.000 persone [11]. Questo disturbo colpisce principalmente gli adulti e la sua incidenza aumenta con l'avanzare dell'età. Non sono stati individuati fattori predisponenti specifici per la CIDP. Esiste una notevole eterogeneità nei fenotipi clinici della CIDP, suggerendo che potrebbe non essere una singola entità patologica, ma piuttosto un insieme di condizioni distinte ma correlate. I fenotipi più comunemente riportati comprendono la disfunzione motoria e sensoriale dei nervi, con deficit motori osservati fino al 94% dei pazienti e deficit sensoriali fino all'89%. La prognosi della CIDP è variabile e presenta un'eterogeneità simile a quella della sclerosi multipla. Alcuni pazienti (20-65%) seguono un decorso recidivante-remittente, mentre altri presentano un decorso più progressivo. Nel tempo, la maggior parte dei pazienti senza condizioni di comorbilità risponde positivamente al trattamento [12].

### **3.3.2 Eziologia**

La comprensione dell'eziopatogenesi della CIDP è al momento ancora molto limitata. L'ipotesi di una suscettibilità genetica alla CIDP è supportata dall'associazione con alcuni sottotipi di antigeni leucocitari umani (HLA), anche se non vi è ancora nulla di conclusivo. Recentemente, alcuni sottotipi di HLA sono stati associati a forme di CIDP resistenti al trattamento e a forme paranodali/nodali di CIDP, ma questi studi sono stati condotti su campioni di piccole dimensioni e per questo sono necessari ulteriori approfondimenti [12].

### **3.3.3 Patogenesi**

La patogenesi della CIDP è attribuita a meccanismi cellulari e umorali che agiscono in sinergia per danneggiare i nervi periferici. Sul versante dell'immunità cellulare, i linfociti T (sia CD4+ che CD8+) e, in particolare, i macrofagi svolgono un ruolo fondamentale, attaccando le lamelle mieliniche. L'attivazione di queste cellule

immunitarie è accompagnata da un aumento significativo dei livelli di interleuchina-2 (IL-2) e del fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF-alfa), che sono marker di un'attivazione immunitaria. Dal punto di vista dell'immunità umorale, invece, è stato dimostrato il deposito di immunoglobuline e complemento sulle fibre nervose mielinizzate, inoltre, l'efficacia della plasmaferesi come trattamento per la CIDP dimostra il ruolo patogenetico degli anticorpi. L'infiammazione mediata dai linfociti T contribuisce alla rottura della barriera emato-nervosa, facilitando così l'accesso agli anticorpi specifici per la mielina, che si legano a essa causando il danno [12].

La complessità anatomica e molecolare del nodo di Ranvier influenza la capacità di legame degli anticorpi e rappresenta probabilmente un fattore chiave nella patogenicità della risposta immunitaria nella CIDP. In un assone sano, la guaina mielinica avvolge l'assone e i canali ionici si concentrano nei nodi di Ranvier non mielinizzati, consentendo la conduzione saltatoria lungo l'assone. Nella CIDP, si verifica un'infiltrazione sistemica di cellule T, cellule B, plasmacellule e macrofagi, che avvia una cascata di eventi che include il rilascio di citochine pro-infiammatorie e anticorpi, con conseguente distruzione sia della mielina sia degli assoni. Sebbene la CIDP sia principalmente un disturbo demielinizzante, infatti, è generalmente presente anche una certa misura di degenerazione assonale. Il meccanismo alla base della degenerazione assonale nella CIDP non è completamente compreso, ma è stato ipotizzato che possa essere un effetto secondario del processo infiammatorio demielinizzante. La demielinizzazione persistente, dovuta agli anticorpi diretti contro gli antigeni della mielina, provoca una redistribuzione dei canali ionici, compromettendo la conduzione lungo l'assone. È l'interazione complessa di questi eventi, piuttosto che un singolo fattore, a contribuire alla neurodegenerazione e al danno assonale nella CIDP [13].

L'interessamento dei nervi è disomogeneo, con un coinvolgimento irregolare lungo il corso del nervo. La demielinizzazione tende a verificarsi in prossimità dei nodi di Ranvier, in sede paranodale. Microscopicamente, si possono osservare vari gradi di edema interstiziale e infiltrati infiammatori endoneuriali, composti da linfociti e macrofagi. Si ritiene che i macrofagi inizino il processo di demielinizzazione attraverso lo srotolamento e la degradazione della mielina, sebbene essi non siano particolarmente evidenti nella maggior parte dei campioni bioptici. Le osservazioni

patologiche osservate nelle biopsie del nervo surale includono quindi: demielinizzazione, aspetto ad "*onion bulbs*" se osservato trasversalmente, edema, infiltrati infiammatori perivascolari o endoneuriali di macrofagi e cellule T, e degenerazione assonale [14] (Figura 3).

Studi condotti sul sangue e sul liquido cerebrospinale (CSF) di pazienti con CIDP hanno evidenziato alterazioni nella funzione e nell'abbondanza delle sottopopolazioni di cellule T, così come variazioni nell'espressione di citochine e altri mediatori infiammatori. Un modello animale di CIDP, noto come neurite autoimmune sperimentale (EAN), mostra cambiamenti patologici simili a quelli osservati negli esseri umani. Questo modello animale di CIDP viene indotto in ceppi suscettibili di roditori o conigli tramite immunizzazione con specifiche proteine della mielina e risulta da un attacco autoimmune ai nervi periferici mediato da macrofagi e cellule T [15].

- Neuropatie autoimmuni

In circa il 10% dei pazienti con una diagnosi clinica di CIDP, sono stati identificati autoanticorpi contro proteine nodali e paranodali, che sono considerati patogenetici. La maggior parte di questi autoanticorpi appartiene alla sottoclasse IgG4 e sono diretti contro proteine situate in corrispondenza o nelle vicinanze del nodo di Ranvier, inclusi le isoforme della neurofascina (NF) e la contactina 1 (CNTN1) [16], [17]. La patogenesi della neuropatia in questi pazienti sembra essere distinta da quella della CIDP classica, e la classificazione di queste forme è in fase di evoluzione. Alcuni di questi anticorpi sono stati descritti anche in pazienti con altre neuropatie, ad indicare la complessità dell'argomento e la possibile difficoltà nella diagnosi differenziale.

Tra i bersagli specifici si annoverano:

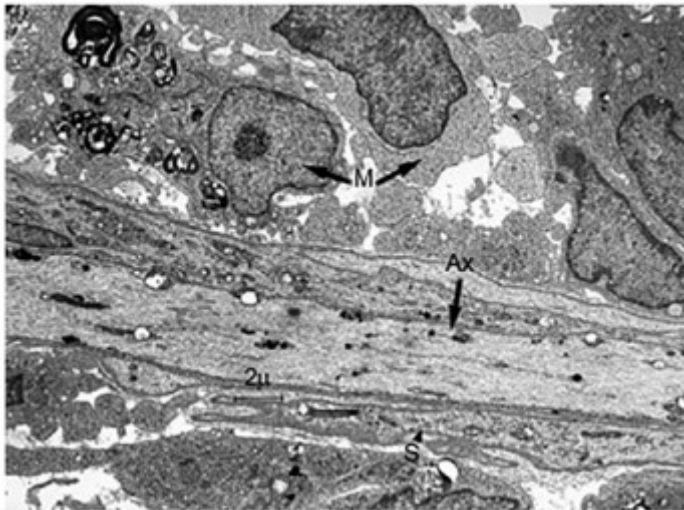
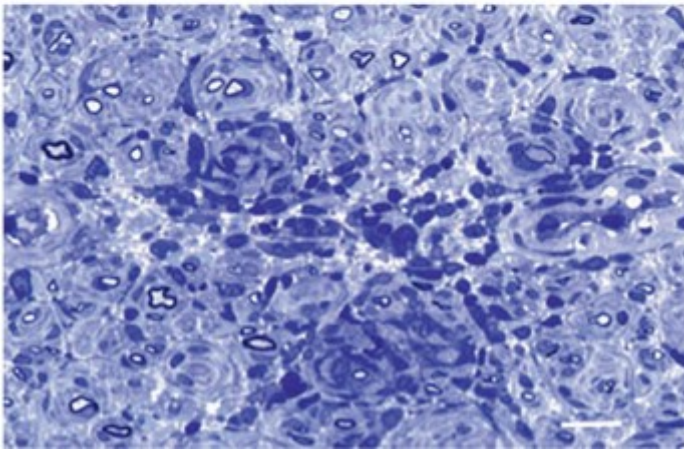
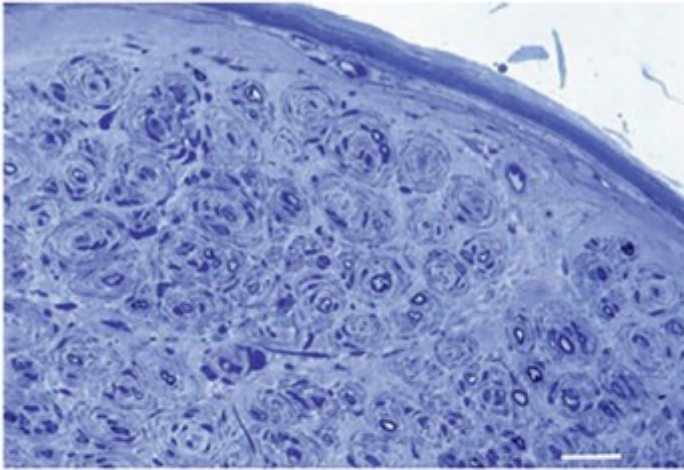
- NF155, una proteina paranodale espressa dalle cellule gliali;
- NF140 e NF186, proteine neuronali presenti nei nodi di Ranvier e nei segmenti iniziali degli assoni;
- CNTN1 e la proteina associata alla contactina 1 (CASPR1).

NF e contactina rappresentano elementi strutturali cruciali per l'attacco del loop paranodale all'assolemma. Gli autoanticorpi sembrano colpire le proteine

paranodali e potrebbero interferire con le giunzioni assonali-gliali, causando un rallentamento della conduzione nervosa e un blocco della conduzione stessa. Le biopsie eseguite su pazienti con questi autoanticorpi non hanno mostrato le caratteristiche tipiche della CIDP, come la formazione di “*onion bulbs*” e la demielinizzazione mediata dai macrofagi. Inoltre, anche i fenotipi clinici sembrano differire da quelli della CIDP tipica.

I pazienti con autoanticorpi diretti contro neurofascina (NF) 155, contactina 1 (CNTN1) e altre componenti nodali/paranodali presentano caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle della poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP). Da un punto di vista fisiologico, le patologie nodali e paranodali possono determinare alterazioni della conduzione nervosa simili a quelle osservate nella CIDP; tuttavia, a livello patologico, le nodopatie autoimmuni non sono chiaramente demielinizzanti. Inoltre, tali condizioni tipicamente non rispondono alle terapie immunomodulanti comunemente impiegate per la CIDP. In uno studio condotto su un campione di 401 pazienti con CIDP e 21 pazienti con nodopatia autoimmune [18], è emerso che i pazienti affetti da nodopatia autoimmune mostravano una minore probabilità di rispondere al trattamento con immunoglobuline endovena (IVIG) rispetto ai pazienti con CIDP (39% contro 80%) e una maggiore necessità di ricorrere a terapie alternative (84% contro 34%).

In virtù di queste differenze, le linee guida del 2021 EAN/PNS non hanno incluso le nodo-/paranodopatie tra le varianti della CIDP [19].



*Figura 3: In alto: sezione trasversale di 1 mm di una biopsia di un nervo sensitivo di un paziente con CIDP a esordio precoce, che mostra una marcata proliferazione delle cellule di Schwann che formano strutture a bulbo di cipolla. Nel mezzo: lo stesso campione di nervo mostra un'infiltrazione infiammatoria focale da parte di cellule mononucleate. In basso: microscopia elettronica di un campione di nervo surale di un paziente con polineuropatia demielinizante subacuta progressiva, che mostra un assone demielinizzato (Ax) circondato da macrofagi (M) pieni di detriti mielinici. Da [20].*



### 3.3.4 Manifestazioni cliniche tipiche

I pazienti affetti da CIDP possono manifestare disturbi motori e/o sensoriali, la cui combinazione può aggravare le conseguenze funzionali della malattia. La forma tipica della CIDP (50-60% di tutti i casi) è una polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica, in cui la debolezza muscolare, che coinvolge sia i muscoli prossimali che distali, risulta più marcata rispetto alla perdita sensoriale. La presentazione clinica è solitamente di tipo progressivo, con sintomi che peggiorano gradualmente nel corso di diversi mesi. Tuttavia, alcuni pazienti possono manifestare un decorso sintomatologico più rapido, simile a quello della poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante acuta (AIDP), una condizione denominata "CIDP a esordio acuto". La diagnosi di CIDP, tuttavia, richiede che la progressione o le recidive della malattia si protraggano per un periodo superiore a otto settimane [12].

Un aspetto rilevante è rappresentato dalle anomalie della deambulazione, con una compromissione delle risposte propriocettive agli stimoli sensoriali ambientali. Nei casi di CIDP tipica, i deficit motori si manifestano simmetricamente, in maniera non dipendente dalla lunghezza, con una debolezza muscolare cronica e progressiva che colpisce in modo simile sia i muscoli prossimali che distali. Questo pattern rappresenta una caratteristica distintiva delle polineuropatie demielinizzanti acquisite. Sebbene si ritenga che l'atrofia muscolare nei pazienti con CIDP sia generalmente lieve, nonostante la gravità e la durata della debolezza, studi basati su tomografia computerizzata hanno evidenziato la presenza di atrofia muscolare, in particolare nella muscolatura distale [21]. Una prevalenza più alta di atrofia muscolare è stata riscontrata nei pazienti con una durata maggiore della malattia o con un ritardo nell'inizio del trattamento. Nei pazienti con marcata atrofia muscolare, la debolezza e l'atrofia colpiscono principalmente gli arti inferiori, mentre nei pazienti senza atrofia evidente, entrambi gli arti superiori e inferiori risultano ugualmente coinvolti. Inoltre, studi hanno dimostrato che lo stato funzionale dei pazienti, valutato tramite la Modified Rankin Scale (MRS), risulta significativamente peggiore nei soggetti con atrofia muscolare evidente, ma non quantificata [22]. In generale, molti individui affetti da CIDP riportano debolezza muscolare residua, tremori, affaticamento e altri sintomi che possono compromettere la qualità della vita e contribuire a una morbidità a lungo termine.

Sebbene meno rilevanti rispetto ai sintomi motori, la maggior parte dei pazienti con CIDP tipica presenta anche un coinvolgimento sensoriale che solitamente riguarda maggiormente la percezione della vibrazione e del senso della posizione, rispetto alla percezione del dolore e della temperatura, riflettendo il coinvolgimento delle fibre mielinizzate di grande calibro [23]. Ciò si traduce frequentemente in atassia della deambulazione a causa della compromissione della propriocezione (atassia sensoriale). Al contrario del coinvolgimento motorio, i disturbi sensoriali tendono ad essere più severi a livello distale, con il coinvolgimento delle dita delle mani che spesso si presenta precocemente, similmente a quello delle dita dei piedi. Disestesie dolorose possono verificarsi, così come dolore alla schiena. Raramente, in presenza di una marcata ipertrofia delle radici nervose, possono manifestarsi sintomi associati alla stenosi spinale lombare e alla sindrome della cauda equina, condizioni che potrebbero richiedere un intervento chirurgico.

### 3.3.5 Varianti

L'altra metà dei casi di pazienti con CIDP è costituita dalle cosiddette varianti della CIDP. Le varianti riconosciute dai criteri *dell'European Academy of Neurology (EAN) and the Peripheral Nerve Society (PNS)* [24] sono:

- Forma multifocale (*Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor neuropathy, MADSAM*; o sindrome di Lewis-Sumner);
- Forma focale;
- Forma motoria;
- Forma sensitiva;
- Forma distale (*Distal-Acquired Demyelinating Symmetric neuropathy, DADS*).

Molto spesso nella pratica clinica i pazienti manifestano dei quadri sfumati con overlap dei sintomi, per cui la distinzione può non essere semplice.

La sindrome di Lewis-Sumner, chiamata anche MADSAM (*Multifocal Acquired Semyelinating Sensory And Motor neuropathy*), è la variante più comune tra le forme di CIDP atipica, che comprende il 5-10% dei casi totali. I pazienti possono presentare un quadro clinico marcatamente asimmetrico e multifocale, spesso

indistinguibile da altre forme di mononeuropatia multipla. Questo si traduce in segni e sintomi sensoriali e motori distribuiti lungo i territori innervati dai singoli nervi. I sintomi possono esordire in qualsiasi distribuzione nervosa. Alcuni pazienti possono manifestare sintomi autonomici, dolore neuropatico e il coinvolgimento dei nervi cranici.

La forma focale è una rara presentazione con deficit motori e sensitivi soprattutto a livello del plesso brachiale o lombosacrale, oppure può essere interessato uno o più nervi singoli degli arti.

Una rara variante esclusivamente motoria della CIDP è stata documentata in un numero esiguo di casi, ma è più comune nella popolazione pediatrica [25]. Questa forma si caratterizza per il coinvolgimento selettivo dei nervi motori, con una preservazione delle fibre sensoriali, come confermato dalle indagini cliniche ed all'elettromiografia. La debolezza muscolare associata si manifesta in modo tendenzialmente simmetrico, e può interessare diverse regioni corporee, inclusi i nervi cranici di tipo motorio. A causa della sua rarità, questa variante necessita di un'attenta diagnosi differenziale per essere distinta da altre patologie come la sclerosi laterale amiotrofica a predominanza dei motoneuroni inferiori e la neuropatia motoria multifocale, in cui il coinvolgimento dei nervi motori risulta generalmente più localizzato e limitato a specifiche aree del corpo.

La forma sensitiva pura della CIDP si distingue per la presenza di sintomi e segni clinici associati a una disfunzione delle grandi fibre sensoriali. Tra i sintomi principali si riscontrano disturbi dell'equilibrio, dolore neuropatico, parestesie e disestesie. A differenza di altre varianti della malattia, in questa forma i sintomi possono insorgere in qualsiasi area del corpo, senza seguire un andamento tipico lunghezza-dipendente, che invece caratterizzerebbe la variante distale della CIDP. Dal punto di vista clinico, questa variante non comporta debolezza muscolare né disfunzioni del sistema autonomo. Inoltre, gli studi elettrodiagnostici non rilevano alterazioni nella conduzione motoria, contrariamente ad altre forme di CIDP. Tuttavia, qualora gli studi di conduzione nervosa evidenziassero un rallentamento significativo della conduzione motoria o altri segni di demielinizzazione, questa condizione verrebbe classificata come CIDP a predominanza sensitiva, sottolineando la prevalenza del coinvolgimento sensoriale, pur in presenza di elementi demielinizzanti a carico dei nervi motori.

La *Distal-Acquired Demyelinating Symmetric neuropathy* (DADS) è una variante della CIDP, caratterizzata da deficit sensoriali o sensomotori simmetrici a carico degli arti inferiori distali, associati a un prolungamento marcato delle latenze motorie distali negli studi elettrodiagnostici. Nelle recenti linee guida dell'*European Academy of Neurology and the Peripheral Nerve Society* sulla diagnosi e il trattamento della CIDP [19], la DADS è stata classificata come la variante distale della CIDP (CIDP distale). I pazienti con un fenotipo clinico di DADS mostrano una maggiore probabilità di presentare una gammopatia monoclonale rispetto a quelli affetti da altre varianti di CIDP. Circa il 50% dei pazienti con IgM monoclonale presenta anche anticorpi anti-MAG. Di conseguenza, la DADS associata a IgM monoclonale, soprattutto in presenza di anticorpi anti-MAG, viene generalmente considerata una condizione distinta dalla CIDP e tende a essere resistente alle terapie immunomodulanti standard utilizzate per la CIDP.

Al contrario, la DADS senza la presenza di IgM monoclonale è solitamente considerata una variante della CIDP, poiché in questi casi è possibile osservare una risposta positiva ai trattamenti immunomodulanti. Recentemente è stata proposta una suddivisione più dettagliata, che distingue tra DADS-I (idiopatica), DADS-M (associata a paraproteinemia IgM senza la presenza di anticorpi anti-MAG) e neuropatia anti-MAG, che può o meno seguire il fenotipo clinico classico. La prevalenza complessiva della CIDP distale è di circa 1 caso ogni 100.000 persone, con un rapporto maschio-femmina di 2.7:1.

La CIDP distale si presenta come una neuropatia infiammatoria cronica caratterizzata da una perdita sensoriale significativa a livello degli arti superiori e inferiori distali, accompagnata da atassia sensoriale, parestesie, dolore neuropatico, crampi e tremori. In alcuni pazienti si può verificare una debolezza muscolare, prevalentemente accentuata a livello degli arti inferiori rispetto a quelli superiori. Questa forma di CIDP è più comune negli uomini di età compresa tra la sesta e la settima decade di vita. Raramente, i pazienti con anticorpi anti-MAG possono presentare forme di poliradicoloneuropatia sensomotoria acute o croniche (circa il 12%) o neuropatie asimmetriche/multifocali (circa il 3% dei casi complessivi), sebbene queste presentazioni siano considerate atipiche.

### 3.3.6 Diagnosi

Come in tutte le neuropatie periferiche, il primo sospetto per la diagnosi di CIDP parte dalla clinica del paziente, per poter essere confermata dallo studio neurofisiologico/elettromiografico. È necessario anche escludere altre malattie che potrebbero mimare i sintomi della CIDP. Non esiste ancora un gold standard di criteri diagnostici per la CIDP e le sue varianti, a causa dell'ampio spettro di quadri clinici che possono essere presenti, però le guide linea dell'EAN/PNS sono generalmente considerate le più accurate [24]. Esse includono criteri clinici, criteri elettromiografici (sempre presenti) e criteri di supporto:

Criteri clinici di inclusione per le forme tipiche (entrambi necessari):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debolezza simmetrica prossimale e distale e disfunzione sensitive croniche progressive, graduali o ricorrenti che interessi almeno due arti, che si sviluppi nell'arco di almeno due mesi, con possibile interessamento di nervi cranici;</li> <li>• Riduzione o assenza dei riflessi tendinei in tutte le estremità.</li> </ul>
I criteri clinici di inclusione per le varianti della CIDP richiedono uno dei seguenti, mantenendo tuttavia le altre caratteristiche della CIDP tipica. Nei casi di varianti, i riflessi tendinei possono risultare normali negli arti non coinvolti:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdita sensoriale distale e la debolezza muscolare prevalentemente negli arti inferiori (neuropatia demielinizzante acquisita simmetrica distale [DADS]); oppure</li> <li>• Perdita sensoriale e debolezza muscolare in un pattern multifocale, solitamente asimmetrico, con prevalenza negli arti superiori e che coinvolge più di un arto (neuropatia demielinizzante sensitivo-motoria multifocale acquisita [MADSAM], sindrome di Lewis-Sumner); oppure</li> <li>• Coinvolgimento focale (ad esempio, interessamento del plesso brachiale o lombosacrale, o di uno o più nervi periferici in un arto superiore o inferiore); oppure</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segni e sintomi puramente motori (forma motoria); oppure</li> <li>• Segni e sintomi puramente sensitivi (forma sensitiva).</li> </ul>		
<p>Criteria clinici di esclusione:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatia da infezione (<i>B. burgdorferi</i> o morbo di Lyme, difterite), droghe o tossine;</li> <li>• Neuropatia demielinizzante ereditaria;</li> <li>• Disfunzione degli sfinteri importante;</li> <li>• Diagnosi di neuropatia motoria multifocale (MMN);</li> <li>• Gammopatia IgM monoclonale con alto titolo di anticorpi anti-MAG;</li> <li>• Altre possibili cause di neuropatia demielinizzante (sindrome POEMS, mieloma multiplo, neuropatia diabetica, amiloidosi).</li> </ul>		
<p>I criteri elettrodiagnostici per la CIDP includono parametri per identificare anomalie della conduzione motoria e sensoriale che suggeriscono la demielinizzazione. Sono stati riassunti nella Tabella 1.</p>			
<p>Criteria di supporto:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevata concentrazione di proteine nel liquido cefalorachidiano con conta dei leucociti &lt; 10/mm<sup>3</sup>;</li> <li>• Evidenze alla risonanza magnetica di enhancement al gadolinio e/o ipertrofia della cauda equina, delle radici lombosacrali o cervicali o dei plessi brachiale o lombosacrale;</li> <li>• Allargamento del nervo all'ecografia in almeno due siti;</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elettrofisiologia sensoriale anomala in almeno un nervo:</li> </ul> </td> <td style="width: 50%;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risultato normale del nervo surale con anomalie nell'ampiezza del potenziale d'azione del nervo sensoriale mediano (escludendo</li> </ul> </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elettrofisiologia sensoriale anomala in almeno un nervo:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risultato normale del nervo surale con anomalie nell'ampiezza del potenziale d'azione del nervo sensoriale mediano (escludendo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elettrofisiologia sensoriale anomala in almeno un nervo:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risultato normale del nervo surale con anomalie nell'ampiezza del potenziale d'azione del nervo sensoriale mediano (escludendo</li> </ul>		

		<p>neuropatie mediali da sindrome del tunnel carpale) o radiale; oppure</p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocità di conduzione inferiore all'80% del limite inferiore della norma (inferiore al 70% se l'ampiezza del potenziale d'azione sensoriale [SNAP] è inferiore all'80% del limite inferiore della norma); oppure</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenziali evocati somatosensoriali (SSEP) ritardati in assenza di patologie del sistema nervoso centrale.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miglioramento clinico oggettivo in seguito a trattamento immunomodulatore;</li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia nervosa che mostri evidenti segni di demielinizzazione e/o rimielinizzazione, confermati tramite microscopia elettronica o analisi delle fibre isolate.</li> </ul>

TABLE 2 Motor nerve conduction criteria

<p><b>(1) Strongly supportive of demyelination:</b>            At least one of the following:</p> <p>(a) Motor distal latency prolongation <math>\geq 50\%</math> above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome), or</p> <p>(b) Reduction of motor conduction velocity <math>\geq 30\%</math> below LLN in two nerves, or</p> <p>(c) Prolongation of F-wave latency <math>\geq 20\%</math> above ULN in two nerves (<math>\geq 50\%</math> if amplitude of distal negative peak CMAP <math>&lt; 80\%</math> of LLN), or</p> <p>(d) Absence of F-waves in two nerves (if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes <math>\geq 20\%</math> of LLN) + <math>\geq 1</math> other demyelinating parameter<sup>a</sup> in <math>\geq 1</math> other nerve, or</p> <p>(e) Motor conduction block: <math>\geq 30\%</math> reduction of the proximal relative to distal negative peak CMAP amplitude, excluding the tibial nerve, and distal negative peak CMAP amplitude <math>\geq 20\%</math> of LLN in two nerves; or in one nerve + <math>\geq 1</math> other demyelinating parameter<sup>a</sup> except absence of F-waves in <math>\geq 1</math> other nerve, or</p> <p>(f) Abnormal temporal dispersion: <math>&gt; 30\%</math> duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP (at least 100% in the tibial nerve) in <math>\geq 2</math> nerves, or</p> <p>(g) Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) prolongation in <math>\geq 1</math> nerve<sup>b</sup> + <math>\geq 1</math> other demyelinating parameter<sup>a</sup> in <math>\geq 1</math> other nerve</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (LFF 2 Hz) median <math>&gt; 8.4</math> ms, ulnar <math>&gt; 9.6</math> ms, peroneal <math>&gt; 8.8</math> ms, tibial <math>&gt; 9.2</math> ms</li> <li>• (LFF 5 Hz) median <math>&gt; 8.0</math> ms, ulnar <math>&gt; 8.6</math> ms, peroneal <math>&gt; 8.5</math> ms, tibial <math>&gt; 8.3</math> ms</li> <li>• (LFF 10 Hz) median <math>&gt; 7.8</math> ms, ulnar <math>&gt; 8.5</math> ms, peroneal <math>&gt; 8.3</math> ms, tibial <math>&gt; 8.2</math> ms</li> <li>• (LFF 20 Hz) median <math>&gt; 7.4</math> ms, ulnar <math>&gt; 7.8</math> ms, peroneal <math>&gt; 8.1</math> ms, tibial <math>&gt; 8.0</math> ms</li> </ul>
<p><b>(2) Weakly supportive of demyelination</b>            As in (1) but in only one nerve.</p>

Tabella 1: Criteri elettrodiagnostici per la CIDP. Da [24]

A seconda della combinazione di criteri clinici, elettrodiagnostici e di supporto, è possibile effettuare la diagnosi come segue:

- CIDP possibile:
  - CIDP tipica o atipica secondo i criteri clinici di inclusione, e
  - Assenza di criteri clinici di esclusione, e
  - CIDP confermata dai criteri elettrodiagnostici in un solo nervo;

oppure

- CIDP tipica o atipica secondo i criteri clinici di inclusione, e
- Assenza di criteri clinici di esclusione, e
- CIDP possibile secondo i criteri elettrodiagnostici in un solo nervo, e
- Risposta oggettiva al trattamento, e
- Un altro criterio di supporto aggiuntivo.
- CIDP:
  - CIDP tipica o atipica secondo i criteri clinici di inclusione, e
  - Assenza di criteri clinici di esclusione, e



- CIDP confermata dai criteri elettrodiagnostici in due nervi

oppure

- CIDP possibile (come sopra), e
- Due o più criteri di supporto aggiuntivi.

#### 3.3.6.1 Neurofisiologia/elettromiografia

Come già detto, lo studio neurofisiologico è l'esame strumentale più importante per la diagnosi di CIDP. Questo tipo di indagine è fondamentale per identificare le caratteristiche elettrofisiologiche distintive della CIDP, tipiche della demielinizzazione dei nervi periferici.

Le principali caratteristiche elettrofisiologiche della CIDP includono:

- Blocco di conduzione parziale;
- Rallentamento della velocità di conduzione:
  - Latenza motoria distale prolungata;
  - Ritardo o assenza delle onde F;
- Dispersione temporale e riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione motorio composto (CMAP) in relazione alla distanza [26], [27].

L'onda F è un parametro elettrofisiologico utilizzato negli studi di conduzione nervosa per valutare la funzionalità dei nervi motori, in particolare la conduzione degli impulsi lungo l'intero nervo, sia in direzione distale (verso i muscoli) che prossimale (verso il midollo spinale). Essa si ottiene stimolando un nervo motorio in un punto distale, vicino al muscolo innervato. Quando il nervo viene stimolato, la maggior parte degli impulsi viaggia verso il muscolo, producendo la risposta motoria classica (potenziale d'azione motorio composto, CMAP). Tuttavia, una piccola parte degli impulsi viaggia all'indietro, risalendo il nervo fino al midollo spinale, dove vengono riflessi e inviati nuovamente verso il muscolo, generando una seconda risposta elettrica, l'onda F appunto. Viene spesso utilizzata per individuare anomalie nella parte più vicina al midollo spinale, come nei casi di neuropatie demielinizzanti (es. CIDP) o radicolopatie, poiché patologie di queste

regioni possono influenzare il tempo impiegato dall'impulso per percorrere il nervo e tornare indietro.

La maggior parte dei pazienti con CIDP presenta evidenza elettrodiagnostica di demielinizzazione primaria. Tuttavia, è importante considerare che altre neuropatie focali o generalizzate, come la neuropatia diabetica, possono manifestare rallentamento delle velocità di conduzione o blocchi apparenti della conduzione nervosa.

### 3.3.6.2 Esami di laboratorio

Non esistono test di laboratorio specifici che permettano di diagnosticare con certezza la CIDP. L'obiettivo degli esami è quello di individuare patologie che possono essere associate alla CIDP o che la imitano. Nella maggior parte dei casi, la valutazione laboratoristica nei pazienti con sospetta CIDP dovrebbe includere i seguenti esami:

- Glicemia a digiuno e/o test di tolleranza al glucosio orale
- Emoglobina glicata (HbA1C)
- Calcio e creatinina sierici
- Emocromo completo
- Test di funzionalità epatica
- Studi di funzionalità tiroidea
- Elettroforesi delle proteine sieriche (SPEP) e immunofissazione
- Dosaggio delle catene leggere libere sieriche (FLC)

In casi selezionati, soprattutto nei pazienti con presentazioni atipiche, possono essere indicati ulteriori esami, tra cui:

- Sierologia per *Borrelia burgdorferi*
- Proteina C-reattiva (PCR)
- Anticorpi antinucleo (ANA)
- Dosaggio dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)

- Pannello epatite (per i tipi B e C)
- Ricerca di anticorpi anti-HIV
- Radiografia del torace
- Indagine scheletrica e dosaggio del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), in presenza di gammopatia monoclonale IgG o IgA lambda

Gli esami sierologici specifici per gli anticorpi devono essere effettuati in modo selettivo. In presenza di gammopatia IgM, è raccomandato il dosaggio degli anticorpi anti-glicoproteina associata alla mielina (anti-MAG) [13].

### 3.3.6.3 Puntura lombare ed altri esami

L'analisi del liquido cefalorachidiano è riservata ai pazienti con sospetto di CIDP che non soddisfano i criteri clinici ed elettrofisiologici per poter fare una diagnosi certa. L'esame è considerato positivo se la concentrazione di proteine supera i 45 mg/dL, anche se nella maggior parte dei casi la concentrazione supera i 100 mg/dL [28]. La conta leucocitaria deve essere inferiore a 10 cellule/mm<sup>3</sup>, altrimenti bisogna sospettare altre cause, come infezioni (per esempio il morbo di Lyme), malattie autoinfiammatorie (come la neurosarcoïdosi) o neoplastiche.

Altri esami utilizzabili come criteri di supporto sono la risonanza magnetica, utile soprattutto per i casi atipici e per escludere cause infiltrative maligne, e l'ecografia dei nervi periferici, che però non è specifica per CIDP. La biopsia, tipicamente del nervo surale, non viene utilizzata quasi mai e si riserva come ultima linea a causa della bassa sensibilità e specificità [13].

### 3.3.7 Terapia

Il trattamento della CIDP ha come obiettivo principale la riduzione dell'infiammazione e della demielinizzazione dei nervi periferici, al fine di migliorare la funzione nervosa e prevenire la progressione della malattia. I trattamenti disponibili si concentrano principalmente sulla modulazione del sistema immunitario e le terapie più comuni includono:

#### 3.3.7.1 Corticosteroidi

I corticosteroidi, come il prednisone, sono spesso utilizzati come trattamento di prima linea per la CIDP. Essi agiscono sopprimendo l'infiammazione e la risposta immunitaria che causa il danno ai nervi. Il trattamento con corticosteroidi può portare a miglioramenti significativi, ma l'uso a lungo termine può essere associato a effetti collaterali, come osteoporosi, ipertensione, aumento di peso e diabete. Per questo motivo, si cerca di utilizzare la dose minima efficace o di combinare i corticosteroidi con altri trattamenti per ridurre la loro durata.

#### 3.3.7.2 Immunoglobuline endovena (IVIg)

L'infusione di immunoglobuline endovenose (IVIg) è un trattamento molto comune per la CIDP. Le immunoglobuline sono anticorpi derivati dal plasma umano e agiscono modulando la risposta immunitaria, riducendo l'infiammazione e limitando l'attacco autoimmune ai nervi periferici. Le IVIg sono generalmente ben tollerate e possono portare a miglioramenti clinici rapidi. Tuttavia, sono costose e richiedono somministrazioni ripetute, poiché il loro effetto dura solo alcune settimane.

#### 3.3.7.3 Plasmaferesi

La plasmaferesi è un trattamento che prevede la rimozione e la sostituzione del plasma sanguigno, in cui circolano gli autoanticorpi che attaccano la mielina. Questo trattamento può essere efficace nei pazienti che non rispondono alle IVIg o ai corticosteroidi. La plasmaferesi riduce temporaneamente la quantità di anticorpi dannosi nel corpo, migliorando i sintomi, ma come le IVIg, richiede trattamenti ripetuti nel tempo.

#### 3.3.7.4 Immunosoppressori

Gli immunosoppressori, come l'azatioprina, la ciclofosfamide e la ciclosporina, possono essere utilizzati in combinazione con i corticosteroidi o da soli nei pazienti che non rispondono adeguatamente ai trattamenti precedenti. Questi farmaci sopprimono la risposta immunitaria in modo più diretto e possono essere utili per ridurre la necessità di corticosteroidi a lungo termine. Tuttavia, l'uso di immunosoppressori è associato a un rischio maggiore di infezioni e altri effetti collaterali sistemici [29].

### 3.3.7.5 Terapie di supporto

Quando presente, è importante valutare e trattare adeguatamente il dolore causato dalla malattia. È importante valutare il tipo di dolore, se neuropatico o nocicettivo, e capire se la causa è una conseguenza della CIDP o non c'è correlazione. Per quanto riguarda il dolore neuropatico, il trattamento di prima linea è costituito da antidepressivi triciclici, pregabalina, gabapentina o gli inibitori del reuptake della serotonina/noradrenalina (duloxetina o venlafaxina) [19]. Oltre ai trattamenti farmacologici, la riabilitazione fisica è una componente fondamentale nella gestione della CIDP. La fisioterapia può aiutare a migliorare la forza muscolare, la mobilità e la coordinazione nei pazienti che presentano debolezza e disabilità a causa della malattia. In alcuni casi, possono essere necessarie misure di supporto come ausili per la deambulazione [30].

### 3.3.7.6 Scelta del trattamento

La scelta del trattamento dipende dalla gravità della malattia, dalla forma di CIDP, dalla risposta individuale alle terapie e dagli effetti collaterali che possono presentarsi. Spesso si inizia con corticosteroidi o IVIg, e, in caso di risposta insufficiente, si passa a immunosoppressori o plasmaferesi. Il trattamento a lungo termine viene adattato alle necessità del paziente, cercando di trovare un equilibrio tra efficacia terapeutica e minimizzazione degli effetti collaterali [19].

## **3.4 Neuropatia da anticorpi anti-MAG**

### **3.4.1 Definizione ed epidemiologia**

La neuropatia da anticorpi anti-MAG (glicoproteina associata alla mielina) rappresenta una forma specifica di neuropatia periferica aimmo-mediateda, caratterizzata dalla presenza di anticorpi monoclonali IgM diretti contro la proteina MAG, una componente chiave della mielina prodotta dalle cellule di Schwann nel sistema nervoso periferico. Questa condizione si inserisce nel contesto delle neuropatie paraproteinemiche, un gruppo eterogeneo di patologie in cui la produzione anomala di proteine monoclonali, come le IgM, è associata a danni ai nervi periferici. La neuropatia anti-MAG è relativamente rara, con una prevalenza stimata tra 0,45 e 1,2 casi per 100.000 abitanti [31], [32], ma rappresenta la forma più comune di neuropatia paraproteinematica [3]. Colpisce principalmente individui di età avanzata, con un'età media di insorgenza intorno ai 63 anni, e si presenta più frequentemente nei maschi, con un rapporto maschi/femmine di circa 1,9:1 [33].

### **3.4.2 Eziologia**

Gli anticorpi anti-MAG umani sono tipicamente di tipo IgM e si manifestano nel contesto delle gammopatie monoclonali. Essi derivano dai linfociti B CD5+ che secernono autoanticorpi a bassa affinità, i quali sono presenti a bassi livelli nel normale repertorio autoimmune fisiologico [34]. I pazienti con neuropatia anti-MAG mostrano significative espansioni clonali di linfociti B della memoria IgM nel sangue che riconoscono l'antigene MAG [35]. Lo sviluppo di una proliferazione clonale di linfociti B potrebbe essere spiegato da un evento oncogenico in concomitanza con la reattività verso autoantigeni o antigeni batterici. È stato proposto che i polipeptidi batterici esprimano il determinante glucuronil solfato, il quale è il bersaglio degli anticorpi anti-MAG, inducendo così in individui suscettibili la produzione di autoanticorpi indotti da batteri [36]. Il mimetismo molecolare è stato riconosciuto come un possibile meccanismo nelle neuropatie autoimmuni come la sindrome di Guillain-Barré [37] e si potrebbe ipotizzare che possa indirettamente innescare lo sviluppo di cloni di linfociti B dipendenti dall'antigene. Le IgM monoclonali anti-MAG dei pazienti con neuropatia periferica presentano un repertorio diversificato per le regioni variabili della catena dell'immunoglobulina, caratterizzato da numerose mutazioni somatiche suggestive

di un processo guidato dall'antigene [38], [39]. Di conseguenza, è stato proposto un processo in due fasi, la prima delle quali guidata dall'antigene, mentre la seconda dipendente da una mutazione oncogenica [36]. La mutazione somatica del gene del fattore di differenziazione mieloide 88 (MYD88), che porta a un cambiamento aminoacidico da leucina a prolina (L265P), è stata riportata nella vasta maggioranza (>90%) dei pazienti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) e nel 60% dei casi di polineuropatia anti-MAG [40]. La mutazione MYD88 è una mutazione *Gain of Function* che risulta in una proliferazione cellulare aumentata e sopravvivenza mediata dalla tirosin-chinasi di Bruton's (BTK). Questa chinasi può essere inibita da ibrutinib, un nuovo farmaco utilizzato nel trattamento del Waldenström e di potenziale interesse per il trattamento della neuropatia anti-MAG [41].

La secrezione di anticorpi anti-MAG è soggetta a regolazione da parte dei linfociti T e delle citochine. I pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG presentano concentrazioni medie di IL-6 e IL-10 nel siero superiori rispetto ai controlli [42]. È stato supposto che l'IL-6 svolga un ruolo come fattore di sopravvivenza per i precursori delle plasmacellule e quindi potrebbe essere rilevante nella patogenesi della neuropatia anti-MAG portando a un'espansione monoclonale delle plasmacellule [43]. L'IL-10 può anche attivare i linfociti B e promuovere la produzione di autoanticorpi [44]. Un interessante circuito che coinvolge l'interazione tra CD70, presente sui linfociti T attivati, e CD27, espresso sulla superficie cellulare dei linfociti B della memoria da cui derivano i linfociti B produttori di anti-MAG, potrebbe svolgere un ruolo significativo nella progressione della malattia come dimostrato nella Waldenström [45], [46].

### 3.4.3 Patogenesi

Gli studi morfologici su campioni di biopsia del nervo surale dei pazienti affetti mostrano demielinizzazione, lamelle mieliniche allargate a livello degli strati più esterni o assottigliamento delle guaine mieliniche [47], [48]. Questa mielina con spaziatura ampia rappresenta un reperto quasi specifico della neuropatia anti-MAG [3]. Nei pazienti affetti da neuropatia anti-MAG, sia le biopsie nervose sia quelle cutanee [49] mostrano la deposizione di anticorpi anti-MAG o IgM monoclonali in prossimità delle fibre nervose. I depositi di anticorpi IgM sono visibili alla periferia delle fibre mielinizzate [50] e, mediante microscopia confocale, nei siti di mielina non compatta, nelle incisure di Schmidt-Lanterman e nei loop paranodali [51], [52],

[53]. Il ruolo patogenetico degli anticorpi anti-MAG è stato confermato tramite studi su modelli animali. In particolare, uno studio condotto su polli ha dimostrato che l'infusione di anticorpi monoclonali IgM, estratti da un paziente affetto da neuropatia da anticorpi anti-MAG, induce una demielinizzazione nei modelli animali con caratteristiche simili alla patologia umana. Questo processo è stato associato alla deposizione anticorpale nei nodi di Ranvier e nelle incisure di Schmidt-Lanterman, con lesioni caratterizzate da demielinizzazione segmentale, rimielinizzazione con minima infiammazione e allargamento delle guaine mieliniche [54].

Sebbene uno studio abbia ipotizzato il coinvolgimento del complesso di attacco della membrana (MAC) nella neuropatia anti-MAG [55], la maggior parte degli studi ha confermato l'assenza di MAC sulle guaine mieliniche, ma la presenza di componenti del complemento come C3d o C5 [49], [52], [53], suggerisce che gli anticorpi anti-MAG esercitino i loro effetti attraverso meccanismi sia dipendenti che indipendenti dal complemento. Questo processo è coerente con la lenta progressione della neuropatia anti-MAG, che si evolve nel corso di molti anni, mentre il coinvolgimento della MAC è ben stabilito nelle neuropatie infiammatorie acute come la sindrome di Guillain-Barré [56], [57], [58]. Altri fattori, come la permeabilità della barriera emato-encefalica, le citochine, l'attivazione dei macrofagi o le molecole regolatrici del complemento come il CD59 potrebbero anche giocare un ruolo nello sviluppo della neuropatia [59], [60], [61], [62] e potrebbero spiegare le esacerbazioni acute che talvolta si osservano dopo trattamenti con rituximab, in assenza di un aumento delle concentrazioni anticorpali, presumibilmente a causa del rilascio di citochine [63], o il miglioramento transitorio che può verificarsi dopo la terapia con IVIG [64].



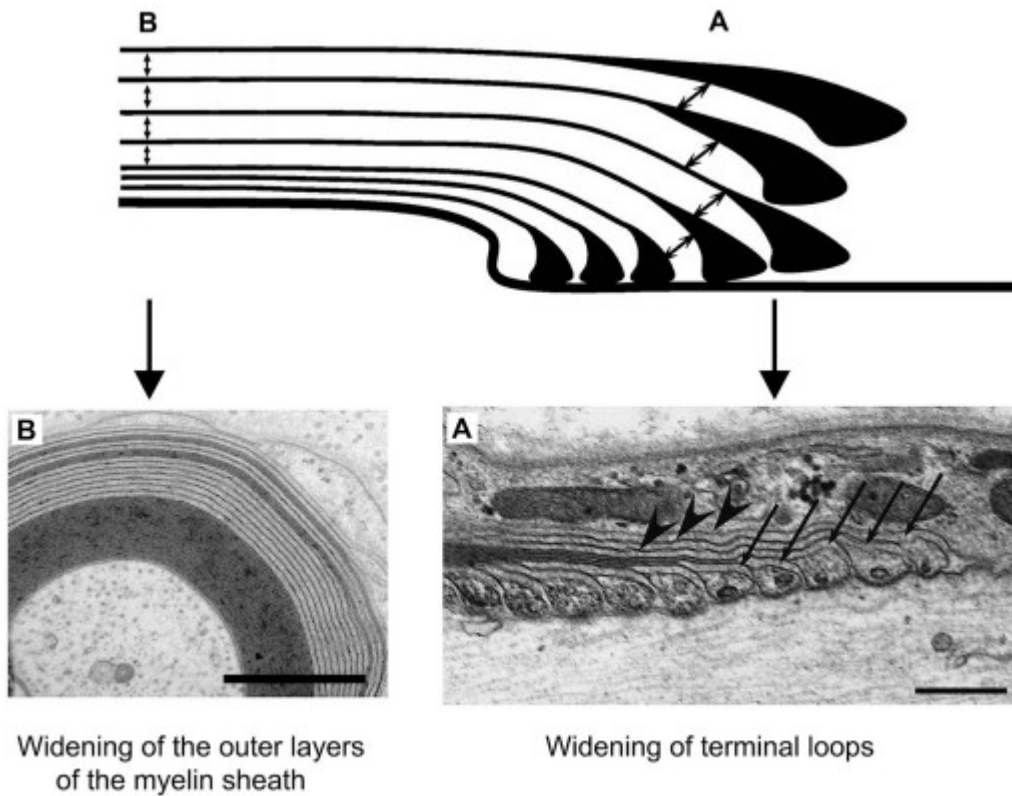


Figura 4: In alto: rappresentazione del processo di demielinizzazione nella neuropatia da anticorpi anti-MAG. Allargamento della mielina con distacco e allentamento delle anse terminali della mielina nel paranodo (A) e allargamento negli strati esterni della mielina compatta (B). In basso: microscopia elettronica corrispondente del paranodo (A): allargamento degli spazi tra le anse terminali della mielina (freccie) e allargamento della mielina nelle lamelle più esterne (testine di freccia). Micrografia elettronica corrispondente dell'internodo (B): allargamento degli strati esterni della mielina compatta. Da [3].

### 3.4.4 Manifestazioni cliniche

La maggior parte dei pazienti con anticorpi contro la glicoproteina associata alla mielina presenta una polineuropatia sensoriale a grandi fibre demielinizzante, che si manifesta clinicamente come atassia sensoriale con compromissione della marcia [65]. La debolezza muscolare distale lieve o moderata, inizialmente rilevata negli estensori delle dita dei piedi, si sviluppa lentamente nel corso di molti anni. Altri pazienti presentano una polineuropatia sensitivo-motoria con caratteristiche miste di demielinizzazione e perdita assonale, con tremore che può essere prominente in un numero significativo di essi [66].

In un ampio studio condotto su 202 pazienti [33], l'83% ha presentato questo fenotipo, definito "tipico", suddiviso in: il 30% con neuropatia sensitiva distale atassica senza tremore, il 18% con tremore, il 31% con neuropatia sensitiva distale atassica associata a deficit motorio distale progressivo e il 19% con neuropatia sensitivomotoria non atassica.

Il restante 17% dei pazienti presenta invece un fenotipo definito "atipico", che può essere caratterizzato da un quadro clinico simile alla sindrome di Guillain-Barré o alla polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). Altre manifestazioni comprendono neuropatia a piccole fibre, neuropatia multifocale e presenza di malattia del motoneurone associata. Tra questi pazienti, il 65% presenta un fenotipo simile alla CIDP, il 18% una neuropatia multifocale e il 12% un fenotipo simile alla sindrome di Guillain-Barré.

Nonostante la neuropatia sia considerata a lenta progressione, i tassi di disabilità a 5, 10 e 15 anni dall'esordio dei sintomi neuropatici sono rispettivamente del 16%, 24% e 50% [67]. Un consorzio composto da 11 istituzioni provenienti da 7 diversi Paesi ha avviato uno studio denominato IMAGiNe (IgM ± anti-myelin associated glycoprotein [MAG] peripheral neuropathy), con l'obiettivo di creare un registro internazionale, standardizzato e osservazionale dei pazienti affetti da neuropatia correlata alle IgM (sia anti-MAG che non). Lo scopo è descriverne il decorso clinico, il ruolo degli anticorpi anti-MAG, la presenza di sottotipi clinici e l'identificazione di potenziali biomarcatori [68].

Le proteine nel liquido cerebrospinale (CSF) possono essere elevate, fino a 250 mg/dL. Nonostante il suo alto peso molecolare, la IgM monoclonale può penetrare nel compartimento del CSF attraverso i gangli delle radici dorsali privi di barriera emato-liquoraria o attraverso una barriera compromessa [69]. La biopsia del nervo surale mostra una diminuzione del numero di assoni mielinizzati con perdita selettiva delle grandi fibre mielinizzate, in linea con il quadro clinico di compromissione della propriocezione e atassia sensoriale.

### **3.4.5 Diagnosi**

#### **3.4.5.1 Sierologia**

La diagnosi di neuropatia associata ad anticorpi anti-MAG si basa, oltre che sull'evidenza clinica, sulla rilevazione nel siero di un titolo anticorpale specifico, determinato attraverso il test ELISA utilizzando come antigene la MAG umana purificata, attraverso un kit commerciale della Bühlmann Laboratories AG. Il determinante reattivo è un trisaccaride solfato [70], [71], [72] noto anche come epitopo HNK-1 poiché reagisce con l'anticorpo monoclonale murino HNK-1 [73]. Gli anticorpi anti-MAG possono essere facilmente rilevati nel siero dei pazienti utilizzando vari tipi di saggi, principalmente un ELISA utilizzando MAG purificata dal cervello umano, che si è dimostrato il più efficace [74], [75]

Mentre la maggior parte degli studi dimostra che l'ELISA può essere utilizzato come metodo di screening sensibile e affidabile per determinare gli anticorpi anti-MAG, esiste un dibattito riguardo il valore soglia ideale per la positività dell'ELISA anti-MAG proposto da Bühlmann Diagnostics [76], [77]. Un titolo anticorpale superiore a 1000 BTU (Bühlmann Titre Units) è considerato diagnostico, con una sensibilità del 97% e una specificità dell'86%. Sebbene questo valore sia ottimale per la sensibilità, esiste una zona grigia con falsi positivi nel range di titoli bassi. Un consensus del 2020 [77] propone che una soglia superiore a 1500 BTU fornisca un migliore equilibrio tra sensibilità e specificità. In questo studio la specificità ottimale (100%) è stata ottenuta a un valore soglia di oltre 7000 BTU, anche se con una lieve perdita di sensibilità (92,5%), con una zona grigia diagnostica tra 1500 e 7000 BTU, dove sono necessari ulteriori studi clinici ed elettrofisiologici

Poiché i sieri positivi per gli anticorpi anti-MAG riconoscono l'epitopo trisaccaridico solfato HNK-1, è stato sviluppato un nuovo saggio ELISA

utilizzando questa struttura carboidratica sintetica. L'accuratezza diagnostica di questo test è stata valutata in una vasta coorte di pazienti con neuropatia anti-MAG e soggetti con altre neuropatie [78]. Questo studio ha dimostrato che il saggio ELISA anti-HNK1 ha una sensibilità elevata (98%) e una specificità (99%) nella diagnosi della neuropatia anti-MAG. Inoltre, i titoli anti-HNK1 erano correlati alla gravità della malattia (misurata attraverso l'INCAT score), alla disabilità (valutata tramite la scala I-RODS), e alla risposta al trattamento (diminuzione dopo terapia con rituximab) [78], suggerendo che questo test potrebbe essere utilizzato per il monitoraggio dei pazienti o come misura di esito secondaria negli studi clinici, sebbene questi risultati necessitino di conferma.

Gli anticorpi anti-MAG sono presenti in più del 70% dei pazienti con una polineuropatia demielinizzante associata a gammopatia monoclonale IgM [75]. Poiché gli anticorpi anti-MAG sono solitamente associati a gammopatia monoclonale IgM, nella pratica clinica viene eseguito un test per gli anticorpi anti-MAG nei pazienti con gammopatia monoclonale IgM rilevabile. Sono stati descritti pochi casi di neuropatia anti-MAG senza gammopatia monoclonale IgM [79], [80], [81], [82].

#### 3.4.5.2 Altri possibili biomarkers

I fattori di attivazione delle cellule B (BAFF) sono citochine che favoriscono la sopravvivenza e la differenziazione delle cellule B, contribuendo alle risposte immunitarie innate e adattative. Sebbene non riflettano direttamente lo stato del tessuto nervoso, i livelli di BAFF possono indicare la probabilità di una risposta positiva al trattamento nei pazienti con anticorpi anti-MAG [83]. In particolare, livelli di BAFF più bassi prima del trattamento con rituximab sono associati a una maggiore probabilità di miglioramento, soprattutto se i livelli aumentano un mese dopo il trattamento. Un ritorno dei BAFF ai valori pretrattamento può anticipare una recidiva clinica, suggerendo il potenziale del BAFF come biomarcatore di risposta e predittore di recidiva. Altre citochine elevate nella neuropatia anti-MAG, come l'interleuchina-6 (IL-6) e l'interleuchina-10 (IL-10), potrebbero offrire ulteriori spunti per identificare e monitorare la risposta al trattamento e prevedere il rischio di recidiva, anche se il loro ruolo nell'interazione tra cellule B e T non è ancora pienamente chiarito [42].

Per quanto riguarda gli aspetti genetici, il gene MYD88 svolge un ruolo cruciale nella sopravvivenza delle cellule tumorali attraverso l'attivazione della tirosina chinasi di Bruton (BTK) e l'amplificazione del segnale delle cellule B [40]. CXCR4, invece, è un gene che attiva le vie di segnalazione responsabili della crescita e proliferazione cellulare. Studi recenti indicano che fino al 60% dei pazienti con neuropatia anti-MAG e il 90% dei pazienti con macroglobulinemia di Waldenström presentano una mutazione puntiforme somatica in MYD88<sup>L265P</sup> [40], [84]. Le mutazioni in CXCR4 sono presenti nel 10% dei pazienti con neuropatia MAG e nel 25%-50% dei pazienti con Waldenström, e sono associate a una maggiore gravità della malattia e a una prognosi peggiore [84]. La presenza combinata di mutazioni in MYD88 e CXCR4 potrebbe offrire un valore predittivo significativo per nuovi interventi terapeutici, come l'inibizione della tirosina chinasi [85]. Sebbene i test genetici non siano attualmente una pratica clinica standard per i pazienti con neuropatia anti-MAG, il test per MYD88 è raccomandato per quelli con Waldenström [86], e il test per CXCR4 potrebbe avere un valore prognostico rilevante per i pazienti considerati per la terapia di inibizione della tirosina chinasi.

#### 3.4.5.3 Neurofisiologia

Sebbene la diagnosi definitiva di neuropatia da anticorpi anti-MAG si basi principalmente sull'interpretazione dei livelli di IgM anti-MAG tramite test ELISA, anche gli studi elettrofisiologici possono fornire informazioni utili per indirizzare la diagnosi. La neuropatia da anticorpi anti-MAG è una neuropatia demielinizzante con un rallentamento distale sproporzionato, che riflette un processo lunghezza-dipendente, ovvero un fenotipo DADS. Gli studi elettrofisiologici mostrano generalmente un rallentamento distale e, solo nei casi avanzati, una perdita assonale, più marcata negli assoni più lunghi, con un graduale aumento del rallentamento della conduzione da prossimale a distale lungo la lunghezza del nervo, evidenziato da un incremento delle latenze distali nei nervi lunghi [87], [88].

Confrontando la neuropatia da anticorpi anti-MAG con pazienti affetti da CIDP, l'indice di latenza terminale è significativamente inferiore nel gruppo anti-MAG [89]. Altri parametri più specifici, come un *Modified F Ratio* o la latenza residua, hanno anch'essi dimostrato di distinguere la polineuropatia associata agli anticorpi anti-MAG dalla CIDP [90]. I test elettrofisiologici rimangono la prima linea di indagine clinica nella distinzione tra CIDP e neuropatia anti-MAG.

### 3.4.6 Terapia

La terapia della neuropatia associata ad anticorpi anti-MAG è orientata principalmente alla riduzione delle concentrazioni di anticorpi monoclonali IgM. In passato, il trattamento prevedeva l'uso di agenti chemioterapici come clorambucile, ciclofosfamide e fludarabina, i quali, tuttavia, sono stati progressivamente abbandonati a causa della loro elevata tossicità [3]. Attualmente, il trattamento di prima linea è rappresentato dall'impiego del rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico che si lega specificamente all'antigene CD20, presente sui linfociti pre-B e sui linfociti B maturi. Il CD20 è espresso sia dalle cellule B normali che da quelle neoplastiche, ma non è presente sulle cellule staminali emopoietiche, sulle cellule pro-B, sulle plasmacellule normali o su altri tessuti sani. Il dominio Fab del rituximab si lega all'antigene CD20 sui linfociti B, mentre il dominio Fc è in grado di attivare le funzioni effettrici del sistema immunitario, favorendo la lisi delle cellule B. I meccanismi di lisi cellulare mediati dagli effettori includono la citotossicità complemento-dipendente (CDC) tramite il legame con il C1q e la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC), mediata dall'interazione con uno o più recettori Fcγ espressi sulla superficie di granulociti, macrofagi e cellule NK. Inoltre, è stato dimostrato che il legame del rituximab all'antigene CD20 sui linfociti B può indurre l'apoptosi [91].

Diversi studi non controllati [92] indicano che il rituximab è efficace in circa il 30-50% dei 200 pazienti trattati complessivamente, sebbene due studi clinici controllati non abbiano riscontrato benefici statisticamente significativi negli score di disabilità, nonostante un miglioramento soggettivo nel 30% dei pazienti. In particolare, nel primo studio non si è osservato un miglioramento significativo nel test del cammino di 10 metri [93], mentre nel secondo non sono stati rilevati miglioramenti significativi nelle scale di valutazione sensoriale [94]. Tuttavia, la mancanza di significatività di questi studi può essere attribuita a diversi fattori, tra cui l'incapacità degli score di oggettivare miglioramenti minimi ma percepiti soggettivamente dai pazienti (come un cammino più stabile e veloce o una maggiore facilità nell'uso di utensili), nonché l'eterogeneità clinica, per cui pazienti con deficit lievi tendono a presentare punteggi bassi già in fase iniziale.

Sebbene il decorso clinico della neuropatia associata ad anticorpi anti-MAG sia generalmente lento e progressivo, in rari casi si può osservare un rapido

deterioramento neurologico con progressione della disabilità in pochi giorni. In letteratura sono riportati alcuni casi in cui questo peggioramento rapido è avvenuto dopo il primo ciclo di rituximab, probabilmente in seguito a un aumento delle IgM monoclonali dovuto a una lisi tumorale indotta dal farmaco [95], [96]. In tali situazioni, l'impiego della plasmaferesi, effettuata in 3-6 sedute, si è dimostrato efficace come trattamento di emergenza [97].

### **3.4.7 Limitazioni e qualità della vita (QoL)**

Ad oggi, sono state proposte diverse scale e misurazioni come parametri di funzionalità generale nella neuropatia da anticorpi anti-MAG [98]. Le scale più utilizzate sono l'INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) Disability Score ed il *Medical Research Council* (MRC) sum scale. L'INCAT si compone di due parti: il punteggio per le braccia e quello per le gambe. Basato sul livello di compromissione degli arti superiori e inferiori del paziente, ciascuna parte viene valutata con un punteggio da 0 a 5, generando un punteggio totale compreso tra 0 e 10 (dove 0 rappresenta l'assenza di compromissione funzionale e 10 che rappresenta l'incapacità di compiere qualsiasi movimento volontario con braccia o gambe). Tra i punti di forza dell'INCAT vi sono la sua facilità di somministrazione, la capacità di valutare la disfunzione sia degli arti superiori che inferiori, e la sua buona affidabilità. Tuttavia, presenta anche alcune limitazioni, come l'incapacità di valutare aspetti come la debolezza prossimale degli arti superiori e la fatica, e una scarsa sensibilità nei pazienti con forme lievi della malattia [99]. L'MRC sum score, invece, è una misura clinica utilizzata per valutare la forza muscolare in pazienti con neuropatie periferiche. Si basa sulla valutazione manuale di specifici gruppi muscolari su una scala da 0 a 5, dove 0 indica una paralisi completa e 5 rappresenta una forza muscolare normale. Il punteggio totale viene sommato per fornire un'indicazione complessiva del grado di debolezza muscolare. Nelle neuropatie periferiche, l'MRC sum score aiuta a monitorare il progresso o il deterioramento della malattia, offrendo una stima quantitativa della perdita di funzione motoria [100].

Tuttavia, nessuna di queste scale ha dimostrato una sensibilità adeguata se considerata singolarmente, richiedendo l'uso combinato con altri strumenti validati per riflettere pienamente l'impatto della malattia sulla qualità della vita (QoL). Recentemente, è stata osservata una correlazione tra la valutazione oggettiva della

forza muscolare con il vigorimetro e la scala riportata dal paziente Inflammatory-RODS (I-RODS) nelle neuropatie immuno-mediate, incluse quelle da anticorpi anti-MAG [101]. L'*International Classification of Functioning, Disability, and Health* (ICF) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente proposto una nuova definizione di "*functioning*" (funzionante) che include compromissioni in diverse funzioni, limitazioni nelle attività quotidiane e percezione generale della QoL, insieme ad altri parametri come età e ambiente [102]. Alla luce di ciò, risulta importante una valutazione standardizzata e sensibile e la quantificazione dell'impatto della neuropatia anti-MAG sulla QoL dei pazienti, al fine di rilevare precocemente nel corso della malattia segni di possibile peggioramento clinico o miglioramento dopo il trattamento [103]. In uno studio multicentrico trasversale recentemente pubblicato [104], è risultato che la capacità di camminare (misurata dalla distanza percorsa in 6 minuti, 6MWD) e la fatica (valutata tramite la Fatigue Severity Scale, FSS) sono determinanti chiave della QoL, in particolare per la componente fisica. Il dolore e l'equilibrio sono anch'essi rilevanti per la qualità della vita fisica, mentre la fatica rappresenta il principale predittore della qualità della vita mentale. Questi risultati suggeriscono che interventi riabilitativi mirati al miglioramento dell'equilibrio e delle capacità di camminare, oltre a terapie per la gestione della fatica e del dolore, potrebbero migliorare la salute e la percezione della qualità della vita nei pazienti con neuropatia anti-MAG.



## 3.5 Gait analysis

### 3.5.1 Introduzione e cenni storici

La gait analysis (GA) può essere definita come l'insieme delle procedure atte a osservare, registrare, analizzare e interpretare gli schemi di movimento effettuati durante il cammino. Essa si è consolidata come la principale metodica di analisi del movimento utilizzata in ambito clinico [105] e il suo impiego come strumento diagnostico e terapeutico è giustificato principalmente da due ragioni: innanzitutto, la deambulazione rappresenta la funzione motoria che meglio riflette l'autonomia del paziente nella vita quotidiana; in secondo luogo, essa costituisce un'attività caratterizzata da una ripetitività funzionale ben definita, rappresentata dal ciclo del passo.

I primi tentativi documentati di studiare il modo in cui gli esseri umani camminano risalgono ad Aristotele, che descrisse le oscillazioni verticali della testa durante il cammino ma, a causa della cultura dell'epoca, queste osservazioni non furono validate da esperimenti scientifici. I primi studi validi dal punto di vista scientifico moderno risalgono al 1836, quando i fratelli Eduard e Wilhelm Weber ampliarono gli esperimenti esistenti sul cammino utilizzando un cronometro, un metro a nastro e un telescopio per dimostrare l'influenza della velocità di camminata sulla lunghezza del passo e sulla cadenza. Un passo significativo verso la tecnologia di misurazione moderna fu compiuto da Marey e Carlet (1849-1892), i quali idearono una scarpa dotata di trasduttori di pressione per misurare le forze esercitate sul piede, fornendo per la prima volta una rappresentazione della caratteristica forma a M della Ground Reaction Force durante la deambulazione. La prima analisi tridimensionale del cammino fu realizzata dal matematico tedesco Otto Fischer (1861-1917), che attaccò dei tubi a gas luminosi sui soggetti sperimentali, facendoli camminare al buio. Tuttavia, tutti i sistemi di misurazione dell'epoca condividevano una caratteristica comune: la loro applicazione era estremamente laboriosa e richiedeva molto tempo, rendendoli inadatti all'uso quotidiano e clinico. Nel 1972, il chirurgo David Sutherland e l'ingegnere John Hagy svilupparono un sistema di tracciamento del movimento basato su video, che richiedeva circa 20 minuti per l'esecuzione e 2 ore per l'elaborazione dei dati, un tempo incredibilmente ridotto per quell'epoca [106]. Fortunatamente, l'avanzamento dei computer moderni e delle

tecnologie dei sensori ha reso possibile lo studio del cammino umano non solo in contesti scientifici, ma anche clinici.

Oggi giorno, l'obiettivo principale della GA è quello di individuare problemi nella deambulazione difficilmente evidenziabili da sola osservazione, per definire strategie riabilitative più efficaci, oltre a consentire l'osservazione, la valutazione e il monitoraggio dei percorsi terapeutici in un'ampia gamma di patologie. Questa metodica permette di acquisire dati cinetici e cinematici: i primi riguardano le forze esterne che agiscono sulla persona durante il cammino, in particolare la Ground Reaction Force (GRF), ovvero la forza di reazione al suolo; i secondi si basano sull'analisi delle variazioni degli angoli articolari e sulla misurazione dei parametri spazio-temporali. Inoltre, l'analisi dell'elettromiogramma superficiale (sEMG) e intramuscolare a filo (iEMG) consente di rilevare l'attività elettrica sia dei muscoli superficiali che di quelli più profondi durante l'atto della camminata. La GA si distingue anche per la sua accessibilità economica: i progressi nei modelli di elaborazione delle immagini permettono l'impiego di telecamere sempre più economiche, rendendola uno strumento altamente efficace e in grado di fornire informazioni cruciali sullo stato del paziente.

Recentemente, l'avvento di tecniche innovative come il Machine Learning e il Deep Learning ha permesso di classificare le fasi del passo direttamente dai segnali Ssemg o da immagini video da semplici videocamere, senza la necessità di introdurre ulteriori sensori, che potrebbero risultare sgraditi al paziente o molto costosi [107], [108].

### **3.5.2 Muscoli dell'arto inferiore**

Durante il cammino, l'attività muscolare coinvolge prevalentemente i muscoli degli arti inferiori, che possono essere suddivisi in diverse categorie anatomiche in base alla loro localizzazione e funzione.

- I muscoli dell'anca comprendono sia i muscoli interni, come l'ileopsoas e il piccolo psoas, sia i muscoli esterni, tra cui il grande, medio e piccolo gluteo, il piriforme, i gemelli superiore e inferiore, l'otturatore interno ed esterno, ed il quadrato del femore. Questi muscoli sono essenziali per i movimenti

dell'anca e del femore, contribuendo alla stabilizzazione e alla mobilità dell'articolazione.

- I muscoli della coscia possono essere suddivisi in tre gruppi: anteriori, mediali e posteriori. Il gruppo anteriore include il muscolo tensore della fascia lata, il muscolo sartorio e il muscolo quadricipite femorale, responsabili principalmente dell'estensione della gamba. Il gruppo mediale comprende il muscolo gracile, il pettineo e i muscoli adduttori lungo, breve e grande, che svolgono un ruolo fondamentale nell'adduzione della coscia. Il gruppo posteriore è composto dal bicipite femorale, dal semitendinoso e dal semimembranoso, muscoli chiave per la flessione della gamba e l'estensione dell'anca.
- I muscoli della gamba sono suddivisi in un gruppo anteriore, un gruppo laterale e un gruppo posteriore. Il gruppo anteriore, o degli estensori, include il muscolo tibiale anteriore, l'estensore lungo dell'alluce e l'estensore lungo delle dita, tutti coinvolti nella dorsiflessione del piede. Il gruppo laterale è costituito dal muscolo peroneo lungo e dal muscolo peroneo breve, che partecipano all'eversione del piede. Il gruppo posteriore comprende il muscolo gastrocnemio, il soleo, il plantare, il tibiale posteriore, il flessore lungo delle dita e il flessore lungo dell'alluce, fondamentali per la flessione plantare del piede.
- I muscoli del piede si dividono in dorsali e plantari. Nella regione dorsale è presente un unico muscolo, l'estensore breve delle dita, mentre la regione plantare è costituita da numerosi muscoli, suddivisi in mediali, laterali e intermedi, che hanno principalmente la funzione di flettere le dita del piede.

L'azione di spinta durante il cammino è resa possibile dalla coordinazione di diversi gruppi muscolari: i muscoli posteriori della gamba (gastrocnemio, soleo, peroneo lungo, flessore lungo delle dita, flessore lungo dell'alluce) estendono il piede sui metatarsi, mentre il quadricipite femorale estende la gamba e i muscoli glutei, insieme al bicipite femorale (capo lungo), al semitendinoso e al semimembranoso, estendono l'anca e la coscia. Altri muscoli, come il grande adduttore, il piriforme e il quadrato del femore, contribuiscono a queste azioni in misura secondaria.

Un esempio della complessità biomeccanica del cammino si può osservare nella fase di *stance* (appoggio, di cui se ne parlerà nel paragrafo successivo), durante la quale il quadricipite e i muscoli ischiocrurali si contraggono isometricamente per stabilizzare l'arto inferiore, contrastando l'uno l'azione dell'altro. Il sollevamento dell'arto in avanti è facilitato dai muscoli flessori della coscia (retto femorale, ileopsoas, sartorio, tensore della fascia lata, pettineo), seguito dalla flessione della caviglia grazie all'azione del tibiale anteriore, dell'estensore lungo delle dita, dell'estensore lungo dell'alluce e dell'estensore breve delle dita. Nella fase successiva, che corrisponde all'inizio di un nuovo ciclo del passo, il quadricipite, i muscoli ischiocrurali e il grande gluteo agiscono sinergicamente per stabilizzare l'articolazione dell'anca e ridurre i traumi dovuti all'impatto del tallone sul terreno.

Studi elettromiografici hanno evidenziato che il muscolo soleo è tra i più rilevanti nella produzione dell'avanzamento durante la deambulazione, poiché, una volta avviato il movimento, esso prosegue per inerzia, riducendo al minimo l'intervento degli altri muscoli e ottimizzando così l'efficienza del gesto [109].

### **3.5.3 Fasi del ciclo del passo**

Un ciclo del passo rappresenta una sequenza di azioni fisiche eseguite durante la camminata, coinvolgendo il movimento degli arti inferiori. Formalmente, il ciclo del passo è definito come l'intervallo tra due contatti successivi del tallone dello stesso piede. Questo ciclo, noto anche come passo completo, si suddivide in due fasi principali: la fase di *stance* (appoggio) e la fase di *swing*, che si alternano per ciascuna gamba. La fase di *stance* include la sequenza di contatto del piede dal tallone alla punta, mentre la fase di *swing* si verifica con il piede sospeso in aria. In media, la fase di appoggio rappresenta il 60% del ciclo del passo, mentre la fase di *swing* ne costituisce il 40%. Inoltre, ciascuna fase può essere suddivisa in otto sottofasi che possono essere misurate tramite vari approcci, tra cui la stereofotogrammetria, i sensori di forza e i tappeti pressurizzati [110], [111]. Le fasi in cui può essere diviso il ciclo del passo sono le seguenti:

1. *Initial contact* (0%-2% del ciclo del passo).

Questa fase ha inizio quando il tallone entra in contatto con il suolo, noto anche come "heel strike". Durante questo primo periodo, si verifica una fase di doppio appoggio (*initial double limb stance*), in cui un arto si prepara a sostenere il carico mentre l'altro si appresta a distaccarsi dal suolo, con il corpo in procinto di iniziare la decelerazione. In questa fase, l'anca è flessa di circa  $30^\circ$  e il ginocchio è quasi completamente esteso. Al

momento del contatto del tallone con il terreno, si genera una forza di reazione verticale improvvisa e transitoria, dovuta a una caduta libera del corpo di circa 1 cm. Questo è il momento del primo rotolamento (*heel rocker*), durante il quale il piede, sotto il controllo della muscolatura pretibiale, ruota verso il basso dal punto di contatto verso il tallone (Figura 6: L'avanzamento del corpo (indicato dalla freccia) è assistito dal calcagno che fa da fulcro per la rotazione della tibia. Figura 6). Inoltre, il momento esterno, determinato dalle forze di reazione piede-suolo, agisce posteriormente rispetto alla caviglia, anteriormente rispetto al ginocchio e anteriormente rispetto all'anca. Questo genera un momento di flessione plantare sulla caviglia, un momento di estensione nullo o leggermente esteso sul ginocchio, e un momento di flessione sull'anca.



Figura 5: Contatto iniziale.

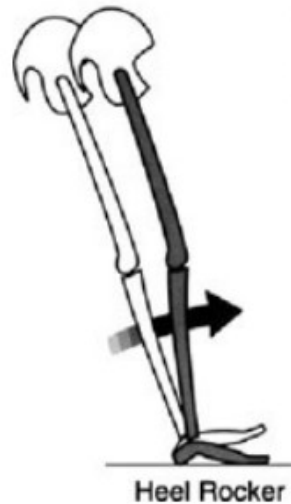
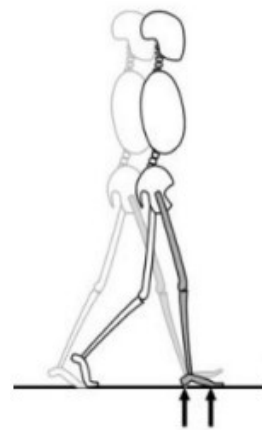


Figura 6: L'avanzamento del corpo (indicato dalla freccia) è assistito dal calcagno che fa da fulcro per la rotazione della tibia.

2. *Loading response* (2%-12% del ciclo del passo). In questa seconda fase, il piede stabilisce un contatto completo con il suolo. L'anca mantiene una flessione di circa  $30^\circ$ , mentre il ginocchio raggiunge una flessione compresa tra i  $15^\circ$  e i  $20^\circ$ . L'obiettivo principale di questa fase è mantenere la progressione della camminata pur decelerando la massa corporea. Il primo rotolamento viene completato e ha inizio il secondo; il momento esterno delle forze di reazione piede-suolo (GRF) si sposta anteriormente rispetto alla caviglia. Quando la forza risultante di reazione col terreno si posiziona posteriormente all'anca, provoca un'estensione dell'anca stessa piuttosto che una flessione.



b) Loading Response

Figura 7: Loading response

3. *Midstance* (12%-31% del ciclo del passo). L'appoggio intermedio rappresenta l'inizio della fase di appoggio singolo, marcato dal distacco della punta del piede opposto dal suolo. Durante questa fase, il peso corporeo si trasferisce completamente sull'arto inferiore in appoggio. L'anca raggiunge una posizione

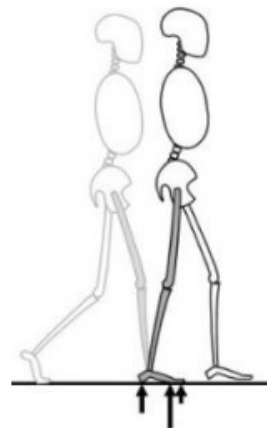
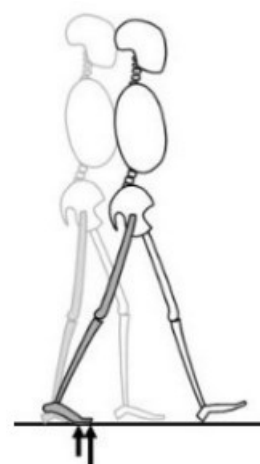


Figura 8: Appoggio intermedio

neutra, si verifica una lieve adduzione e inizia l'extrarotazione. Il ginocchio è quasi completamente flesso e la caviglia si porta in dorsiflessione di circa 10°.

4. *Terminal stance* (31%-50% del ciclo del passo). Questa fase coincide con l'inizio del terzo rotolamento (*forefoot rocker*), quando il peso del corpo viene trasferito in avanti, spostando il fulcro di rotazione verso le teste metatarsali. L'appoggio terminale rappresenta il momento in cui il tallone si stacca dal suolo, seguito dal contatto del tallone del piede controlaterale con il terreno, e si assiste a un trasferimento del carico tra i due arti. L'obiettivo di questa fase è facilitare



d) Terminal Stance

Figura 9: Appoggio terminale

l'accelerazione e garantire una lunghezza adeguata del passo. L'accelerazione è resa possibile dalla caduta in avanti del centro di gravità del corpo e dall'azione concentrica del tricipite surale.

5. *Preswing* (50%-60% del ciclo del passo). L'obiettivo principale della fase di pre-oscillazione è preparare l'arto all'oscillazione successiva, in parte grazie all'azione del tricipite surale, che avvia la flessione del ginocchio. Questa fase inizia con il contatto del piede opposto con il suolo e termina con il distacco delle dita del piede dell'arto in appoggio (*toe-off*). Durante questa fase, la forza di reazione piede-suolo diminuisce drasticamente. Si osserva un aumento della flessione plantare della caviglia,

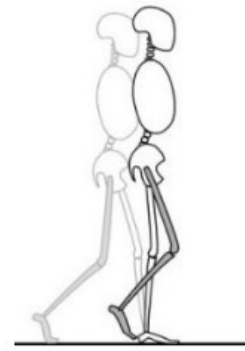


e) Pre Swing

Figura 10: Pre-oscillazione

una significativa flessione del ginocchio e una lieve estensione dell'anca.

6. *Initial swing* (60%-73% del ciclo del passo). Questa fase ha inizio con il distacco delle dita dal suolo e si conclude quando il piede passa oltre l'asse verticale del corpo. Durante questa fase, l'anca si flette di circa  $20^\circ$ , il ginocchio raggiunge una flessione di  $60^\circ$  e la caviglia si porta in posizione neutra. Poiché il piede è sospeso in aria, le forze di reazione col terreno sono assenti, e le uniche forze esterne che agiscono sull'arto sono l'inerzia e la gravità.



f) Initial Swing

*Figura 11: Oscillazione iniziale*

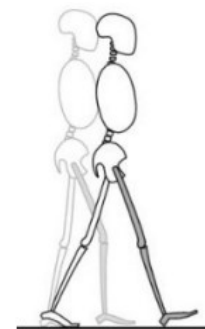
7. *Midswing* (74%-87% del ciclo del passo). L'obiettivo principale dell'oscillazione intermedia è mantenere una distanza adeguata tra il piede e il terreno. Questa fase rappresenta un periodo di transizione, durante il quale l'attività muscolare è minima. Sul piano sagittale, l'arto si comporta come un pendolo composto che oscilla, e al termine di questa fase l'anca raggiunge la sua massima flessione di  $35^\circ$ , mentre la flessione del ginocchio si riduce da  $65^\circ$  a  $30^\circ$ . In questo momento, il piede passa a una distanza di circa 0,87 cm dal suolo.



g) Mid Swing

*Figura 12: Oscillazione intermedia*

8. *Terminal swing* (85%-100% del ciclo del passo). Durante questa fase, si assiste alla decelerazione dell'arto inferiore e al corretto pre-posizionamento del piede per il contatto con il suolo. Il ginocchio raggiunge una completa estensione, l'anca si porta a una flessione di  $30^\circ$ , e il piede assume una posizione neutra rispetto alla gamba, preparandosi per la fase successiva del ciclo del passo [110].



h) Terminal Swing

*Figura 13: Oscillazione terminale*



### 3.5.4 Sensori

In letteratura sono descritti diversi tipi di sensori per l'acquisizione in tempo reale dei dati relativi alla deambulazione umana. Questi sensori possono essere classificati in due categorie principali: sensori indossabili e non.

I sensori indossabili sono solitamente posizionati su diverse parti del corpo del paziente e i dati raccolti vengono generalmente trasmessi tramite connessioni wireless o conservati su dispositivi di archiviazione integrati. I sensori non indossabili, invece, sono installati nell'ambiente circostante e non richiedono di essere indossati. Una terza categoria può essere identificata considerando una combinazione delle due precedenti: in questo caso, i sensori indossabili e non vengono utilizzati insieme per formare sistemi ibridi.

#### 3.5.4.1 Sensori indossabili

Negli ultimi anni, i progressi tecnologici hanno portato allo sviluppo di sensori indossabili miniaturizzati, facilmente assemblabili e integrabili in custodie di piccole dimensioni per garantire una maggiore comodità e facilità d'uso. I principali sensori indossabili utilizzati per l'analisi del cammino sono i sensori inerziali indossabili [112], tra cui accelerometri, giroscopi e magnetometri. Gli accelerometri sono impiegati per misurare direttamente l'accelerazione lineare del corpo o dei segmenti corporei a cui sono fissati. Esistono vari tipi di accelerometri disponibili sul mercato, con gli accelerometri triassiali che risultano i più utilizzati per le misurazioni del movimento corporeo poiché forniscono ampiezza e direzione dell'accelerazione nello spazio tridimensionale [113], [114]. Le direzioni degli assi, X, Y, Z, del sistema di riferimento dell'accelerometro, dipendono dalla posizione del sensore sul corpo del paziente. Questo sistema di riferimento, attraverso una calibrazione anatomica, può essere utilizzato per ricavare rispettivamente le direzioni Antero-Posteriore, Verticale e Medio-Laterale del movimento dei pazienti [115].

I giroscopi misurano la velocità angolare dei segmenti corporei attorno a un asse predefinito in un sistema di riferimento interno al sensore. Analogamente agli accelerometri triassiali, i giroscopi triassiali sono preferiti poiché misurano la velocità di rotazione attorno a tutti e tre gli assi del sistema di riferimento. Giroscopi e accelerometri sono combinati in unità di misura inerziale (IMU) che spesso

vengono fissate a livello della vita o su diversi segmenti degli arti inferiori (coscia, gamba, caviglia, piede, ecc.) per ricostruirne il movimento [116]. La posizione e l'orientamento del sensore IMU sono cruciali poiché l'output del sensore dipende dalla sua posizione, orientamento, postura e attività svolta.

I sensori IMU possono essere ulteriormente equipaggiati con magnetometri triassiali che misurano l'intensità e la direzione del campo magnetico terrestre. I magnetometri sono solitamente inclusi nelle IMU poiché vengono utilizzati come riferimento per orientare il sistema. La combinazione di accelerometri, giroscopi e magnetometri ha dato origine ai Sistemi di Misura Inerziale e Magnetica (MMS), aprendo nuove prospettive per la misurazione di parametri cinematici come la posizione, l'accelerazione e la velocità prodotta dal movimento [117], [118]. Talvolta, i sistemi inerziali sono integrati con sensori aggiuntivi come sensori di forza e pressione per la costruzione di solette strumentate o scarpe strumentate, al fine di ottenere misure supplementari come le Forze di Reazione al Suolo Verticale (VGRF).

Anche i sensori EMG di superficie (di cui se ne parlerà nella sezione 3.5.6) al giorno d'oggi sono tipicamente indossabili

#### 3.5.4.2 Sensori non indossabili

Contrariamente ai sensori indossabili, i sensori non indossabili sono collocati nell'ambiente circostante. Tra i più comunemente utilizzati per l'analisi del cammino, vi sono le pedane di forza, le pedane di pressione e le telecamere stereofotogrammetriche. Le pedane di forza e di pressione sono generalmente installate nel pavimento sottoforma di piattaforme, tappetini o passerelle, catturando i dati mentre i pazienti camminano su di essi, motivo per cui sono spesso chiamati sensori a pavimento. I sensori di forza misurano le Forze di Reazione al Suolo (GRF) associate alla camminata e forniscono informazioni sul Centro di Pressione (CoP) del corpo. Poiché i sensori di forza possono essere posizionati in diverse orientazioni all'interno delle piattaforme, è possibile misurare la direzione e la magnitudine delle forze di reazione al suolo in uno spazio tridimensionale, derivando così diverse informazioni cinetiche necessarie per una completa comprensione delle disfunzioni del cammino [119], [120].

Analogamente, le pedane di pressione (o pedane pedobarometriche) forniscono informazioni su varie misure temporali e spaziali delle pressioni sotto ai piedi durante il cammino. A differenza delle piattaforme di forza, le passerelle con sensori di pressione incorporati hanno la capacità di segmentare diverse regioni di pressione del piede, fornendo informazioni importanti come il contatto e la pressione di picco in queste regioni [121]. Le pedane di forza o pressione sono spesso utilizzate in combinazione con un Sistema di Motion Capture (MCS) per effettuare un'analisi più completa del cammino, integrando le diverse informazioni provenienti da entrambi i tipi di sistemi. Gli MCS sono impiegati anche per la validazione di altri sistemi sensoriali, come le webcam o sistemi di analisi del cammino markless e IMU, grazie al loro elevato livello di accuratezza [122], [123].

Gli MCS sono sistemi ottici basati su marker, costituiti da un numero di telecamere e da un set di marker retroriflettenti che vengono attaccati al corpo dei soggetti monitorati. I parametri spazio-temporali del cammino sono misurati con precisione poiché la posizione tridimensionale di ciascun marker è stimata tramite triangolazione del Time of Flight (ovvero il rilevamento della profondità si basa sul tempo di ricezione di un segnale emesso, ad esempio un segnale IR, in tutto il campo visivo della telecamera) [124], [125].

I sistemi di motion capture senza marker, invece, sono tipicamente caratterizzati da telecamere che acquisiscono informazioni video del cammino umano, applicando successivamente metodologie di elaborazione delle immagini per estrarre i parametri rilevanti utili per l'analisi del cammino [126]. Tra i sistemi markless, i più comunemente utilizzati per l'analisi del cammino sono le telecamere monocolori RGB, e le più recenti telecamere RGB-D (telecamere che forniscono come output informazioni relative anche alla profondità dell'oggetto inquadrato) come Microsoft Kinect o Intel RealSense [127]. Tuttavia, è ancora in corso una discussione sulla validità e l'utilità clinica di questi dispositivi per la valutazione delle disfunzioni fisiche [128].

#### 3.5.4.3 Sensori misti

L'interesse nello sviluppo di sistemi di misurazione oggettiva sempre più efficienti, al fine di fornire informazioni sempre più accurate e affidabili, ha portato all'integrazione di diversi tipi di sensori, sia indossabili che ambientali, con

l'obiettivo di sviluppare i cosiddetti sistemi ibridi. L'uso simultaneo di informazioni eterogenee acquisite da più sensori ha dimostrato prestazioni promettenti nell'identificazione dei pattern di deambulazione associati a specifiche patologie. Diverse combinazioni di sensori multipli sono state utilizzate nella letteratura per l'analisi del cammino nel contesto delle malattie neurologiche.

Un esempio di sistema domestico pervasivo e basato su rilevamenti distribuiti per i pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD) è stato proposto in uno studio [130] per rilevare il Freezing of Gait (FOG), una breve ed imprevedibile impossibilità di camminare. Il sistema consiste in una rete di telecamere Kinect e un dispositivo wireless (comprendente un accelerometro triassiale, un giroscopio e un magnetometro) indossato dal paziente. Questi elementi funzionano indipendentemente, permettendo il rilevamento del Freezing anche quando il paziente non è nel campo visivo della telecamera. Inoltre, la fusione delle informazioni visive e inerziali può conferire al sistema ibrido efficienza e robustezza.

Un lavoro più recente [131] propone un modello ibrido per apprendere le differenze nel cammino tra diverse malattie neurodegenerative, tra diversi livelli di gravità della PD e tra individui sani e pazienti. Dati eterogenei acquisiti da più sensori sono aggregati: forze di reazione al suolo (VGRF) da sensori di forza posti all'interno delle scarpe; dati di accelerazione da tre accelerometri attaccati ai fianchi e alle gambe dei pazienti; posizioni delle articolazioni scheletriche 3D e silhouette del cammino 2D rilevate da due telecamere Kinect. L'integrazione di caratteristiche del cammino multimodali dimostra l'efficacia del modello proposto nel discriminare meglio le malattie neurodegenerative e rilevare i livelli di gravità della malattia.

L'uso di sistemi ibridi può essere molto vantaggioso quando è necessario catturare e sfruttare congiuntamente diverse caratteristiche del cammino per produrre un output più coerente e affidabile. Tuttavia, la fusione di più risorse comporta complessità basate sul livello al quale viene eseguita la fusione. Se viene eseguita a livello di sensore o di dati grezzi, la sincronizzazione dei dati, le diverse frequenze di campionamento e trasmissione dei dispositivi possono causare perdita di dati o errori. Inoltre, i dati possono differire notevolmente in forma e scala. Questi rappresentano problemi aperti spesso trascurati, ma che necessitano di essere affrontati per costruire sistemi integrati affidabili.

### 3.5.5 Dati raccolti durante l'analisi del cammino

L'obiettivo dell'analisi del cammino, e in particolare nelle persone affette da malattie neurologiche, è quello di rilevare le variazioni del movimento. Queste variazioni, come l'instabilità posturale o la lentezza dei movimenti, sono fondamentali per valutare l'evoluzione della malattia. Lo scopo è quello di estrapolare le caratteristiche più significative che descrivono queste variazioni, al fine di individuare le anomalie del cammino imputabili alla malattia e contribuire a una diagnosi tempestiva e alla gestione clinica. Pertanto, l'analisi del cammino coinvolge la misurazione di diverse caratteristiche che possono essere definite come spaziotemporali, cinematiche e cinetiche [132].

Le caratteristiche spaziotemporali sono principalmente legate alle misurazioni delle distanze tra varie parti del corpo durante il cammino e alla durata delle diverse fasi del cammino stesso. Le caratteristiche cinematiche si riferiscono alle escursioni angolari formate nelle articolazioni del corpo causate dai movimenti rotatori dei segmenti corporei. Le caratteristiche cinetiche, invece, riguardano le forze che causano il movimento delle gambe e dei piedi durante la deambulazione, fornendo così informazioni sui momenti articolari e sulle potenze.

Diverse caratteristiche possono essere misurate da vari sensori, quindi la loro misurazione e affidabilità sono strettamente correlate ai sensori utilizzati.

#### 3.5.5.1 Caratteristiche spaziotemporali

Le caratteristiche spazio-temporali rappresentano indubbiamente gli elementi più utilizzati per l'analisi del cammino e sono state ampiamente studiate e testate nel corso degli anni [133], [134]. Per caratteristiche spazio-temporali si intende un insieme di parametri che possono essere calcolati a partire da misurazioni di distanza e tempo coinvolte durante il ciclo del cammino: lunghezza del passo, larghezza del passo, tempi di appoggio, oscillazione, supporto singolo e doppio, numero di passi, lunghezza e durata della falcata, tempi di impatto del tallone, impatto delle dita, stacco del tallone e delle dita. La grande diffusione di questa tipologia di caratteristiche risiede nella loro elevata versatilità: è possibile estrapolare dati spazio-temporali in diversi modi, offrendo quindi la possibilità di sfruttare varie tecnologie, dai sensori indossabili a quelli ambientali. Misure spazio-

temporali possono essere estrapolate da tappeti sensibili alla forza, alla pressione, solitamente utilizzati in ambienti ospedalieri, o tramite analisi dei dati derivati dai sistemi optoelettronici di analisi del movimento, come anche da sensori indossabili, come accelerometri o giroscopi.

#### 3.5.5.2 Caratteristiche cinematiche

L'analisi cinematica della deambulazione include lo studio delle escursioni angolari articolari. Più specificamente, le caratteristiche cinematiche sono definite come l'entità dei movimenti rotatori dei segmenti corporei nel piano sagittale, all'interno di un ciclo del passo [135]. Le caratteristiche cinematiche comprendono il cosiddetto Range of Motion (RoM), solitamente calcolato mediante l'uso di sensori IMU (unità di misura inerziale) indossabili posizionati nelle parti inferiori e superiori del corpo o tramite dispositivi MCS che permettono l'analisi del movimento tridimensionale. Dal punto di vista dell'analisi della deambulazione, le caratteristiche cinematiche più significative sono i valori angolari delle caviglie, delle ginocchia, delle anche, del bacino e del torace. Questi valori vengono valutati durante la massima flessione/estensione di queste parti del corpo, esprimendo la reale variazione della funzionalità articolare. Lo studio cinematica della deambulazione coinvolge ulteriori parametri, quali l'oscillazione del corpo, la simmetria del passo, l'accelerazione minima e massima di ciascun passo, la variabilità da un passo all'altro, la fluidità del passo e l'intensità della deambulazione. Questi parametri sono generalmente misurati utilizzando sensori IMU o MCS.

#### 3.5.5.3 Caratteristiche cinetiche

Le caratteristiche spazio-temporali e cinematiche descrivono quantitativamente le anomalie del cammino e sono generalmente considerate l'esito principale dell'analisi del cammino, poiché sono direttamente correlate al modo in cui avvengono i movimenti del corpo o delle sue parti. La cinetica aggiunge informazioni essenziali in quanto si riferisce alle cause dei movimenti anomali, ovvero le forze che agiscono sul corpo [136]. Le caratteristiche cinetiche comprendono principalmente i momenti e le forze delle articolazioni. Nel contesto dell'analisi del cammino, le articolazioni tipicamente considerate per uno studio cinetico sono quelle degli arti inferiori: caviglia, ginocchio, anca e bacino. I dati

cinetici vengono generalmente valutati utilizzando sensori di forza integrati in piattaforme, passerelle strumentate, scarpe o solette. Come descritto nella Sezione 3.5.4 **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**, questo tipo di sensori misura le forze di reazione al suolo (GRF) esercitate dal terreno durante la deambulazione.

	Age decade						
	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70
Speed (m/s)	1.16 (0.15)	1.18 (0.15)	1.16* (0.12)	1.19** (0.15)	1.16** (0.19)	1.06** (0.17)	0.94** (0.19)
Stride length (m)	1.23** (0.11)	1.32 (0.11)	1.29** (0.10)	1.27** (0.14)	1.25** (0.14)	1.19** (0.16)	1.05** (0.16)
Stride time (s)	1.08** (0.09)	1.13 (0.10)	1.12 (0.10)	1.08** (0.09)	1.09** (0.12)	1.13** (0.10)	1.19 (0.12)
Step length (m)	0.63* (0.05)	0.67 (0.06)	0.65** (0.05)	0.64** (0.07)	0.62** (0.07)	0.60** (0.08)	0.52** (0.08)
Step time (s)	0.54** (0.05)	0.56 (0.05)	0.56 (0.05)	0.54** (0.05)	0.55** (0.06)	0.56** (0.05)	0.59 (0.07)
Step width (m)	0.11** (0.03)	0.12 (0.03)	0.12** (0.03)	0.11** (0.02)	0.12** (0.03)	0.10** (0.03)	0.13** (0.04)
Cadence (step/min)	111.87** (9.27)	107.43 (9.60)	107.87 (10.25)	112.37** (9.36)	111.15** (12.03)	107.56** (9.10)	102.04 (9.99)
Step asymmetry (m)	0.05** (0.08)	0.06 (0.13)	0.04* (0.02)	0.05* (0.03)	0.06* (0.13)	0.12 (0.26)	0.07 (0.08)
Swing time (s)	0.40 (0.05)	0.43 (0.14)	0.43* (0.15)	0.41 (0.12)	0.41 (0.14)	0.42 (0.12)	0.42** (0.07)
Double support time (s)	0.28 (0.07)	0.29 (0.08)	0.29* (0.07)	0.29** (0.09)	0.31** (0.10)	0.37 (0.19)	0.42 (0.19)
Trunk obliquity (°)	4.35 (1.36)	5.05 (1.66)	4.69* (1.18)	4.29 (1.25)	5.17 (2.82)	4.87** (1.52)	4.76** (1.31)
Trunk tilt (°)	6.29 (1.68)	6.26 (0.95)	6.35* (1.64)	5.90** (1.02)	5.28** (1.02)	5.47** (1.26)	5.55** (1.43)
Trunk rotation (°)	14.17** (3.95)	15.61 (3.95)	16.12* (3.65)	17.08* (3.82)	17.34 (3.11)	17.80 (5.25)	14.87** (3.89)
Pelvic obliquity (°)	8.35 (2.14)	6.46 (1.98)	7.63 (2.55)	7.49 (3.11)	7.72 (2.12)	7.41 (1.64)	8.22 (1.80)
Pelvic tilt (°)	17.34 (3.85)	13.68 (3.85)	16.08 (5.38)	16.75 (8.25)	17.08 (5.59)	19.13 (5.64)	19.67 (5.46)
Pelvic rotation (°)	11.12 (4.06)	10.16* (3.74)	11.04 (3.62)	13.08 (2.90)	10.15* (2.27)	11.72 (3.29)	11.03* (3.09)
Hip abduction-adduction (°)	10.19 (2.51)	10.09 (1.98)	9.39** (2.10)	11.26 (3.19)	11.95 (3.47)	11.56 (1.69)	12.58 (3.70)
Hip flexion-extension (°)	57.36 (6.33)	53.82 (6.06)	52.70 (5.76)	56.58 (4.76)	56.72* (5.72)	55.94* (7.71)	48.42 (8.65)
Hip height variation (cm)	0.06 (0.01)	0.07** (0.01)	0.07 (0.01)	0.06 (0.01)	0.06 (0.01)	0.06 (0.01)	0.05 (0.01)
Knee valgus-varus alignment (°)	18.42 (3.73)	19.52 (4.56)	17.65 (5.51)	19.17 (5.44)	21.68 (4.46)	21.61 (4.42)	22.81 (7.42)
Knee flexion-extension (°)	52.45 (4.19)	50.66 (7.66)	50.33** (4.85)	50.53 (5.58)	47.97 (5.80)	47.75 (5.27)	46.38 (6.24)
Knee height variation (cm)	0.16 (0.13)	0.10 (0.02)	0.10 (0.04)	0.10 (0.07)	0.09 (0.05)	0.08 (0.04)	0.11 (0.09)
Ankle height variation (cm)	0.17 (0.04)	0.20** (0.03)	0.20 (0.09)	0.21 (0.06)	0.17 (0.02)	0.17 (0.02)	0.17 (0.05)

Figura 14: Prestazioni dei soggetti sani suddivise per decenni di età in tutti i parametri spaziotemporali e cinematici del cammino. Tutte le misurazioni sono espresse in termini di media e deviazione standard (tra parentesi). Da [137].

Infine, è necessaria un'ulteriore considerazione riguardo agli ambienti clinici e di laboratorio in cui vengono eseguiti i test del cammino. Ciò riguarda il cosiddetto effetto Hawthorne o effetto osservatore, che denota variazioni comportamentali causate dalla presenza di osservatori. I pazienti, infatti, potrebbero eseguire meglio grazie alla consapevolezza di essere osservati. Questo ha portato alla necessità di sviluppare sistemi per il monitoraggio a lungo termine del cammino, in particolare in ambienti di vita libera o domestici, al fine di ridurre i fattori contestuali e ottenere risultati più obiettivi rispetto all'analisi del cammino su brevi distanze [138], [139].

### 3.5.6 L'elettromiografia superficiale

L'elettromiografia superficiale (sEMG) svolge un ruolo cruciale nella GA, offrendo una misura non invasiva dell'attività elettrica dei muscoli durante il cammino.

Attraverso l'utilizzo di elettrodi posti sulla superficie della pelle, sEMG consente di monitorare in tempo reale l'attivazione muscolare e di analizzare la coordinazione neuromuscolare, fornendo dati fondamentali per lo studio della biomeccanica del cammino. Questa tecnologia è particolarmente utile nell'identificazione di disfunzioni muscolari o alterazioni del pattern di attivazione, che possono derivare da patologie neuromotorie, traumi o interventi chirurgici. I dati ottenuti mediante sEMG possono essere integrati con altre tecnologie di analisi del movimento, come i sistemi di cattura del movimento e le pedane di forza, per una valutazione più completa della funzionalità motoria.

#### 3.5.6.1 Genesi e meccanismo del segnale EMG

Il segnale EMG si origina dalla depolarizzazione delle membrane delle fibre muscolari, un processo innescato dall'attivazione del motoneurone. Quando un potenziale d'azione si propaga lungo il motoneurone, esso attiva tutte le fibre muscolari che costituiscono l'unità motoria. La depolarizzazione delle fibre genera un campo elettrico rilevabile dagli elettrodi posizionati sulla superficie cutanea o inseriti nel muscolo. La somma spaziale e temporale di questi potenziali d'azione dà origine a un segnale denominato potenziale d'azione dell'unità motoria (MUAP) [140].

Diversi fattori influenzano l'ampiezza e la durata del MUAP, tra cui il diametro delle fibre muscolari, la distanza tra la fibra e l'elettrodo, e la velocità di conduzione della fibra stessa, che varia tipicamente tra 3 e 6 m/sec. L'interazione spaziale e temporale dei MUAP generati dalle diverse unità motorie all'interno dell'area di registrazione degli elettrodi produce il tracciato elettromiografico superficiale, noto come "tracciato di interferenza". Questo tracciato diventa particolarmente complesso durante sforzi muscolari intensi, quando numerose unità motorie sono attivate simultaneamente.

Lo spettro del segnale EMG è composto da due componenti principali. La prima è associata alle basse frequenze (10-40 Hz), correlate alla frequenza di scarica delle unità motorie che vengono reclutate per ultime durante la contrazione muscolare e dalla loro forma d'onda. La seconda componente, estesa fino a circa 100 Hz, è determinata dalla forma dei MUAP e dal loro pattern di sovrapposizione ed è influenzata da vari fattori, tra cui la forma e la disposizione degli elettrodi, la



distanza dalle fibre muscolari e lo stato di affaticamento del muscolo. Con l'affaticamento, infatti, lo spettro del segnale EMG subisce uno spostamento verso le basse frequenze, riflettendo il cambiamento nella fisiologia muscolare man mano che l'esercizio progredisce. Lo spettro del segnale sEMG è tipicamente tra 10-450 Hz.

#### 3.5.6.2 Applicazioni cliniche e tecnologiche dell'elettromiografia superficiale

Con l'avanzamento della tecnologia, l'elettromiografia è diventata uno strumento di uso comune in diversi campi della medicina. Gli elettrodi ad ago e quelli cutanei, realizzati in argento-cloruro d'argento per garantire stabilità elettrica e basso rumore, hanno migliorato significativamente la qualità delle registrazioni EMG. Questi sviluppi hanno permesso non solo di diagnosticare con maggiore precisione le patologie neuromuscolari, ma anche di approfondire lo studio della biomeccanica del movimento umano, come l'analisi del cammino e l'attività muscolare globale [141].

L'sEMG rappresenta una delle tecniche più avanzate per l'analisi funzionale del muscolo. Grazie ai progressi tecnologici e alle conoscenze accumulate nel corso dei secoli, l'sEMG è ampiamente impiegata nel contesto clinico e riabilitativo per monitorare i progressi terapeutici e per pianificare interventi personalizzati volti al miglioramento della performance motoria.

#### 3.5.7 Esempi di applicazioni per malattie neurologiche

Nell'ambito delle malattie neurologiche, la GA negli ultimi anni ha avuto un aumento del suo utilizzo, sia per quanto riguarda l'aspetto clinico che quello riabilitativo. L'impiego di questi strumenti fornisce a fisioterapisti e neurologi misure oggettive della funzione motoria, consentendo di pianificare precocemente programmi di allenamento del cammino e dell'equilibrio, personalizzati e specifici, al fine di ottenere migliori risultati e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Si riportano ora alcuni esempi dell'applicazione della GA:

- *Parkinson*: La malattia di Parkinson (PD) è uno dei disturbi neurodegenerativi più comuni che colpiscono i gangli della base,

influenzando principalmente la deambulazione automatica e l'iniziativa motoria. Le alterazioni del cammino nei pazienti affetti da PD comprendono: (i) riduzione della velocità di cammino, (ii) diminuzione della lunghezza del passo, (iii) asimmetria del cammino, (iv) riduzione del movimento oscillatorio delle braccia, (v) perdita della dissociazione dei movimenti tra braccia e tronco durante la deambulazione e (vi) instabilità posturale [142]. Questi cambiamenti nel cammino possono manifestarsi anche nelle fasi iniziali della malattia, influenzando il tempo di oscillazione e di doppio appoggio sul lato corporeo meno colpito. Di conseguenza, i parametri del cammino potrebbero essere considerati un biomarcatore della progressione patologica. Si è già parlato del ruolo dei sensori misti per il rilevamento del *freezing of gait* nella sezione 3.5.4, ma un altro studio [143] ha evidenziato che i pazienti con PD in fase iniziale possono presentare una leggera flessione della caviglia durante la fase di oscillazione, una ridotta dorsiflessione nella fase di appoggio, con una lieve riduzione della flessione del ginocchio, il che può essere utile per una diagnosi più precoce.

- *Sclerosi multipla*: I pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) spesso presentano anomalie nella deambulazione e nell'equilibrio causate dalla presenza di placche di demielinizzazione distribuite in diverse aree del sistema nervoso centrale. Le caratteristiche patologiche del cammino sono correlate alla presenza di spasticità, atassia, debolezza muscolare e deficit sensoriali e propriocettivi, che contribuiscono a una progressiva disabilità. In particolare, nei soggetti con SM si osserva una riduzione dell'estensione dell'anca durante la fase di appoggio del cammino, probabilmente legata a un aumento del tono nei muscoli quadricipiti e alla debolezza dei muscoli ischiocrurali [142]. Durante la fase di swing, è stata rilevata una riduzione della flessione del ginocchio, una delle caratteristiche più rilevanti del cammino in questi pazienti, nonché un valido indicatore della funzione e della velocità di deambulazione. La ridotta flessione del ginocchio è attribuibile alla paresi degli ischiocrurali, all'aumento del tono nel muscolo retto femorale e alla diminuzione della potenza di spinta del gastrocnemio [144].

- *Atassia cerebellare*: L'atassia cerebellare (CA) è caratterizzata da disturbi del cammino che influiscono significativamente sull'equilibrio e sul controllo posturale. È stato dimostrato che i pazienti affetti da CA presentano alterazioni specifiche della deambulazione rispetto ai controlli sani, tra cui una riduzione della velocità di cammino e della cadenza, nonché una diminuzione della lunghezza del passo, della lunghezza della falcata e della fase di *swing* [142]. Al contrario, questi pazienti mostrano un aumento della larghezza della base di appoggio, del tempo di falcata, del tempo di passo e della fase di appoggio. È importante sottolineare che l'aumento della larghezza della base di appoggio e la riduzione della lunghezza del passo sono considerati movimenti compensatori legati all'instabilità del tronco, mentre le anomalie del cammino e l'aumentata attivazione dei muscoli antagonisti a livello di singola articolazione sono associate alla reale presenza di danni cerebellari [145].
- *CIDP*: Differenze significative nei parametri spaziotemporali della deambulazione sono state osservate tra i pazienti affetti da CIDP e i controlli sani. I pazienti hanno mostrato un prolungamento del tempo del ciclo (CT), una riduzione della lunghezza della falcata e un prolungamento del tempo di doppio supporto rispetto controlli. Inoltre, il coefficiente di variabilità (CV) del tempo del ciclo e lunghezza della falcata è risultato aumentato nei pazienti con CIDP [146]. Il deterioramento di questi parametri di deambulazione potrebbe riflettere principalmente la presenza di problemi di postura e di equilibrio nei pazienti con CIDP, poiché studi precedenti hanno indicato che l'aumento del CV potrebbe essere un valido predittore del rischio di caduta, non solo nei pazienti con disturbi neurologici, ma anche negli anziani sani [147]. È importante notare che nello studio [146] nessuna correlazione è stata osservata tra i singoli parametri della deambulazione investigati e le caratteristiche cliniche nel gruppo di pazienti con CIDP, il che potrebbe suggerire che nessuna singola caratteristica clinica sia in grado di prevedere la presenza o il livello di compromissione della deambulazione nella CIDP, ad indicare che probabilmente l'alterazione della deambulazione abbia delle cause multifattoriali.

- *Neuropatia da anticorpi anti-MAG*: Al momento non è presente molta letteratura scientifica per quanto riguarda l'utilizzo della GA nella neuropatia da anticorpi anti-MAG. Un report del 2015 [98] descrive una paziente con neuropatia anti-MAG che ha sperimentato un peggioramento dopo il trattamento con rituximab e un miglioramento successivo con immunoglobulina endovenosa e corrispondenti cambiamenti nei parametri della deambulazione che correlavano con le misure cliniche standard come il punteggio dell'INCAT (questionario che valuta la capacità del paziente nelle attività della vita quotidiana come la cura personale e la deambulazione; i punteggi vanno da 0 (nessun deficit) a 10 (disabilità massima) [99]) e il punteggio di forza muscolare (MRC). Tuttavia, la GA ha dimostrato anche una sensibilità maggiore, rilevando miglioramenti più sottili rispetto alle altre misurazioni tradizionali. Questo suggerisce che la GA può essere uno strumento complementare nelle valutazioni cliniche di pazienti con neuropatie demielinizzanti, in quanto questo approccio può rilevare alterazioni sottili che potrebbero non essere evidenti con le sole misurazioni cliniche usuali.

## 4. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è effettuare un confronto tra i dati raccolti dall'analisi del cammino (gait analysis, GA) in pazienti affetti da CIDP e pazienti affetti da neuropatia da anticorpi anti-MAG, per poter cercare eventuali associazioni e differenze significative.

In un sottogruppo di tre pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG è stato valutato un controllo ad un anno per il monitoraggio della progressione della malattia.

## 5. MATERIALI E METODI

### 5.1.1 Pazienti

Sono stati inclusi complessivamente 36 pazienti consecutivi (24 uomini e 13 donne, rapporto M/F 1,85:1, età media 61, range 27 – 87 anni) valutati presso l'ambulatorio di alta specialità delle Neuropatie Periferiche di Padova ed in grado di deambulare autonomamente.

I pazienti con diagnosi di neuropatia da anticorpi anti-MAG (10 uomini e 6 donne, rapporto M/F 1.67:1, età media 74 anni, range 51 – 87 anni) hanno un'età media di esordio di 65,1 anni (range 40-78 anni) e una durata media di malattia di 8.1 anni. Per quanto riguarda il trattamento 9/16 pazienti (62,5%) sono stati sottoposti ad almeno un trattamento, di cui 9 (100%) con Rituximab. Dei pazienti sottoposti a Rituximab, 5/9 (56%) sono stati sottoposti precedentemente anche ad altri trattamenti: 2/5 (40%) a immunoglobuline endovena, 1/5 (20%) a ibrutinib, 1/5 (20%) a ciclofosfamide e prednisone (sospeso dopo 3 mesi per peggioramento soggettivo), 1/5 (20%) a plasmaferesi, immunoglobuline endovena ed ibrutinib.

I pazienti con diagnosi di CIDP (13 uomini e 8 donne, rapporto M/F 1.625:1, età media 50.6 anni, range 27 – 72 anni) hanno un'età media di esordio di 44.3 anni (range 22-73 anni) e una durata media di malattia di 8.1 anni. Di questi 12/21 (57%) sono stati sottoposti ad almeno un trattamento, di cui 8/12 (67%) con IgEv, 3/12 (25%) con IgSc, 1/12 (8%) con corticosteroidi.

### 5.1.2 Metodi di acquisizione

Le GA sono state realizzate presso il Laboratorio di Analisi Clinica e Biomeccanica del Movimento e della Postura dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova. In questo studio, un sistema optoelettronico (Vicon Vero) è stato integrato con delle pedane di forza (Bertec Model 4060-10) e pedane di pressione (emed® pedography platform exho94) per ottenere i dati spaziotemporali, cinematici, cinetici e stabilometrici.

I marcatori retroriflettenti posizionati sui pazienti (Figura 15, Figura 16) sono fatti di un materiale capace di riflettere la luce mentre dieci videocamere a infrarossi Vero 2.2 e due videocamere Full HD Vue 2.1 rilevano la luce riflessa ed i dati acquisiti sono processati da un software (Vicon Nexus) in grado di calcolare la

posizione tridimensionale dei marcatori nel tempo e di integrarla con le informazioni ottenute dagli altri sensori. La tabella mostra nel dettaglio la posizione dei marcatori sul corpo del paziente. I dati sono stati campionati ad una frequenza di 100 Hz. La posizione dei marcatori è stata acquisita rispetto al sistema di riferimento del laboratorio (Figura 17), la cui origine è posizionata in corrispondenza di uno dei vertici della piattaforma di forza. In questo sistema di riferimento, l'asse x rappresenta la direzione medio-laterale (ML), l'asse y rappresenta la direzione antero-posteriore (AP), e l'asse z rappresenta la direzione verticale.

Nome marker		Posizione sul paziente
LASI	RASI	Direttamente sopra la spina iliaca anteriore superiore destra/sinistra.
LPSI	RPSI	Direttamente sopra la spina iliaca posteriore superiore destra/sinistra.
LFTC	RFTC	Prominenza più laterale del grande trocantere.
LTHI	RTHI	A metà via sulla parte laterale della coscia, lungo il piano coronale del femore passante per il centro dell'articolazione del ginocchio e dell'anca. Ad altezze asimmetriche sui due lati.
LKNE	RKNE	Prominenza più laterale dell'epicondilo femorale laterale.
LKNM	RKNM	Prominenza più mediale dell'epicondilo femorale mediale.
LTIB	RTIB	A metà via sulla parte laterale della gamba, lungo il piano coronale della tibia passante per il centro dell'articolazione del ginocchio e della caviglia. Ad altezze asimmetriche sui due lati.
LFAX	RFAX	Estremità prossimale della testa del perone.
LTTC	RTTC	Bordo anteriore della tuberosità tibiale.
LANK	RANK	Prominenza più laterale del malleolo laterale.
LMED	RMED	Prominenza più mediale del malleolo mediale.
LHEE	RHEE	Posteriormente sul calcagno alla stessa altezza dei marcatori L/RTOE
LTOE	RTOE	Seconda testa metatarsale.
LFMH	RFMH	Prima testa metatarsale.
LVMH	RVMH	Quinta testa metatarsale.

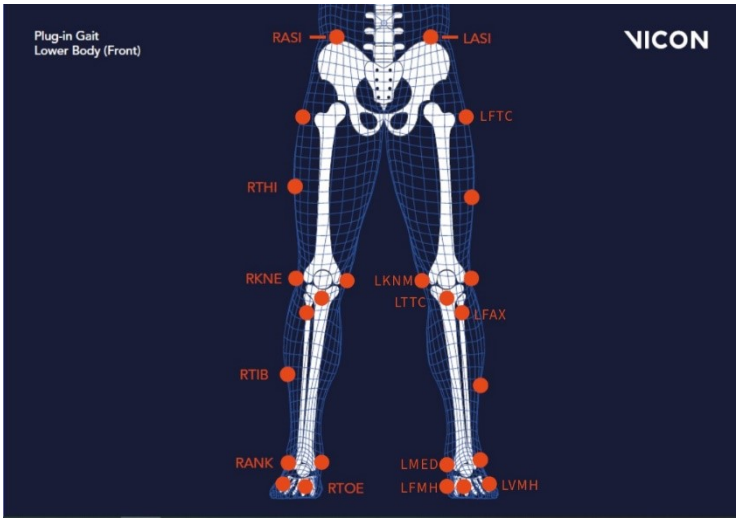


Figura 15: Posizionamento dei marcatori sul piano frontale. Modificato da [148]

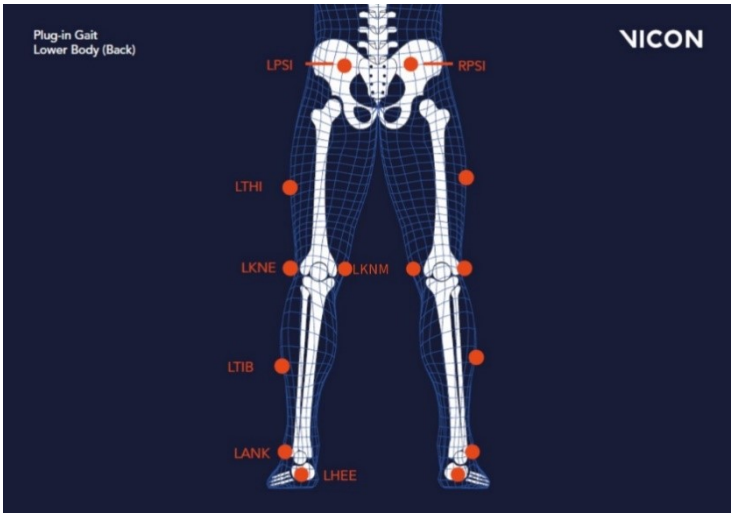


Figura 16: Posizionamento dei marcatori sul piano posteriore. Modificato da [148]

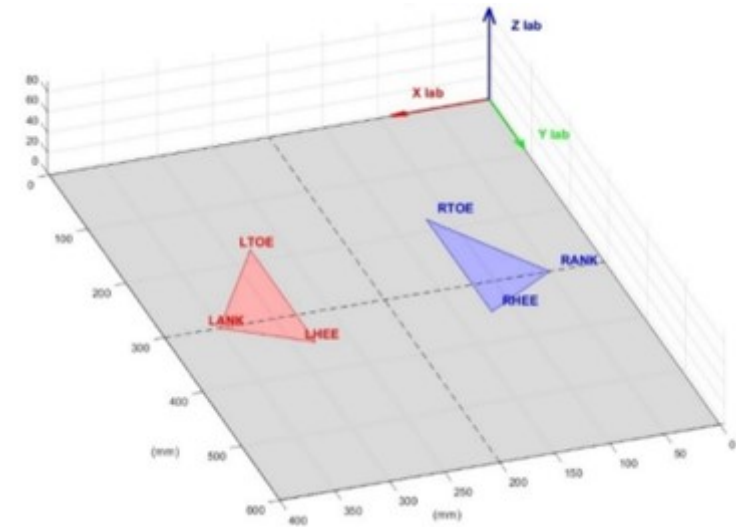


Figura 17: Sistema di riferimento del laboratorio



La pedana di forza Bertec 4060-10, illustrata in Figura 18, con dimensioni di 600 mm in lunghezza e 400 mm in larghezza, è equipaggiata con trasduttori di carico e strain gauges in grado di generare in output nove componenti: le GRF, i momenti e la traiettoria del centro di pressione (CoP) nelle tre direzioni rispetto al sistema di riferimento.



Figura 18: Pedana di forza

La pedana è connessa al computer che registra lo spostamento del CoP e lo rappresenta in due modi:

- Uno stabilogramma, un grafico con in ascissa il tempo ed in ordinata lo spostamento del CoP nella direzione antero-posteriore oppure medio-laterale;
- Uno statokinesiogramma, una rappresentazione dello spostamento del CoP nel piano orizzontale, ottenuta tracciando lo spostamento antero-posteriore in funzione dello spostamento medio-laterale.

Ciascuna misurazione è stata ripetuta ad occhi aperti e chiusi.

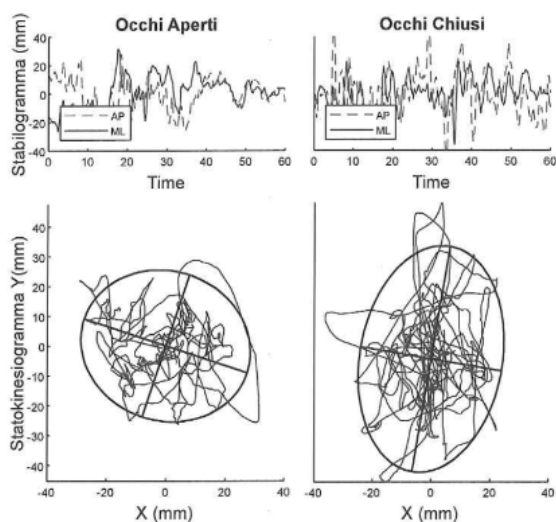


Figura 19: Stabilogramma (sopra) e statokinesiogramma (sotto) di un paziente affetto da neuropatia da anticorpi anti-MAG

### 5.1.3 Valutazione del paziente

La valutazione clinica e la disabilità sono state quantificate secondo la scala Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT), descritta in Tabella 2 [99]. mentre la forza secondo la scala Medical Research Council (MRC), descritta in Tabella 3 [149]. I pazienti hanno effettuato una prima visita neurologica presso l'ambulatorio di alta specialità delle Neuropatie Periferiche, nella quale viene eseguito un esame obiettivo neurologico con cui sono stati indagati marcia, pallestesia agli alluci (quantificata in ottavi) e sensibilità tattile/dolorifica.

Punteggio	Scala INCAT	
	Arti superiori	Arti inferiori
0	Nessun deficit	Nessun deficit
1	Sintomi, in uno o entrambi i bracci, che non influenzano la capacità di svolgere nessuna delle seguenti funzioni: allacciare tutte le cerniere e i bottoni; lavarsi o spazzolarsi i capelli; usare coltello e forchetta insieme; maneggiare piccole monete	Deambulazione compromessa, ma la camminata autonoma all'aperto è possibile
2	Sintomi, in uno o entrambi i bracci, che influenzano ma non impediscono nessuna delle funzioni sopra menzionate	Utilizzo di un supporto unilaterale (bastone, stampella singola, un braccio) per camminare all'aperto
3	Sintomi, in uno o entrambi i bracci, che impediscono una o due delle funzioni sopra menzionate	Utilizzo di un supporto bilaterale (bastoni, stampelle, deambulatore, due braccia) per camminare all'aperto
4	Sintomi, in uno o entrambi i bracci, che impediscono tre o tutte le funzioni elencate, ma sono ancora possibili alcuni movimenti volontari	Utilizzo della sedia a rotelle per muoversi all'aperto, ma si è in grado di stare in piedi e camminare pochi passi con aiuto

5	Incapacità di usare entrambi i bracci per qualsiasi movimento volontario	Il paziente è costretto alla sedia a rotelle, incapace di stare in piedi e camminare pochi passi con aiuto
---	--	--

Tabella 2: Scala di valutazione INCAT. Calcolando la somma dei punteggi per gli arti superiori e inferiori si ottiene un punteggio compreso tra 0 (nessun deficit) a 10 (disabilità massima).

Scala MRC	
Punteggio	Comparti muscolari esaminati: abduttori arto superiore, flessori del gomito, estensori del polso, flessori dell'anca, estensori del ginocchio, flessori dorsali del piede
0	Paralisi completa
1	Accenno di contrazione
2	Movimento possibile in assenza di gravità
3	Movimento possibile contro gravità
4	Forza ridotta, ma movimento possibile contro resistenza
5	Forza normale

Tabella 3: Scala MRC. I comparti muscolari vengono esaminati bilateralmente. Calcolando la somma dei punteggi di ciascun muscolo, valutato individualmente, si ottiene uno score compreso tra 0 (paralisi totale) e 60 (nessun deficit di forza).

Successivamente è stata effettuata una seconda visita fisiatrica in cui è stata effettuata la GA. Per ottenere un'analisi standardizzata e ripetibile nel tempo, è stato adottato un protocollo che segue le seguenti fasi:

1. Misurazioni antropometriche, includendo altezza, peso corporeo e parametri relativi ai segmenti ossei, per la stima accurata dei centri articolari, ai RoM ed alla forza muscolare, tramite la scala MRC.
2. Posizionamento dei marker corporei, seguito da un'acquisizione statica. In questa fase, il soggetto rimane in posizione eretta per un intervallo di tempo compreso tra 2 e 5 secondi, durante i quali vengono rilevate le posizioni spaziali dei marcatori.
3. Acquisizione dinamica degli atti motori: il soggetto percorre una distanza di circa 6 metri, ripetendo il tragitto più volte, al fine di ottenere un numero di passi sufficiente per garantire un'analisi statistica accurata.

I parametri presi in considerazione per l'analisi statistica sono stati: velocità di cammino (m/s) ed il picco di potenza a livello dell'articolazione tibio-tarsica (W/kg), sia per l'arto destro che per l'arto sinistro. La potenza a livello dell'articolazione tibio-tarsica è ottenuta normalizzando la forza generata durante il contatto del piede con la pedana di forza con il peso del paziente [150]. Sono state scelte queste misure in quanto è stato dimostrato che esse sono di maggiore rilevanza clinica e meno soggette a fattori confondenti rispetto agli altri parametri misurabili tramite GA [105], [151], [152], [153].

#### **5.1.4 Analisi statistica**

Le variabili quantitative sono state descritte utilizzando media, mediana, percentili e range, mentre le variabili qualitative come rapporti e percentuali. Per il confronto tra variabili quantitative è stato utilizzato il test Mann-Whitney. Le ipotesi di correlazione sono state verificate con il coefficiente di Spearman per variabili ordinali. I valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati statisticamente significativi. Le analisi sono state eseguite utilizzando il software jamovi.

## 6. RISULTATI

### 6.1 Valutazione neurologia

Tutti i pazienti presentavano una marcia considerata patologica (score INCAT arti inferiori  $\geq 1$ ), di cui 5/16 (31%) con necessità di ausili per deambulare. Le tipologie di marcia rilevate e loro frequenze sono raffigurate nella Tabella 4.

Tipologia di marcia	Frequenza	% totale
<b>Antalgica</b>	1	6,25
<b>Cauta</b>	1	6,25
<b>Steppante</b>	3	18,75
<b>Su base allargata</b>	11	68,75

Tabella 4: Frequenze delle tipologie di marcia nei pazienti

La pallestesia rilevata agli alluci presentava un valore mediano di 0/8 (media 1,25/8, range 0-6/8), mentre la sensibilità tattile/dolorifica agli arti inferiori era conservata in 7/16 (43,8%) pazienti, ridotta a calza bilateralmente in 8/16 (50%) pazienti, ridotta monolateralmente dal polpaccio sinistro in giù in 1/16 (6,25%) pazienti.

### 6.2 Dati descrittivi della GA

I pazienti con CIDP avevano una velocità di camminata mediana di 0,65 m/s per la gamba sinistra (range 0,40 - 0,80) e di 0,60 m/s per la gamba destra (range 0,42 - 0,78). Nel gruppo di pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG, invece, la velocità mediana era di 0,67 m/s per la gamba sinistra (range 0,17 - 0,93) e di 0,65 m/s per la gamba destra (range 0,21 - 0,97).

Per quanto riguarda il picco di potenza, il gruppo di pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG mostrava valori più alti: la potenza mediana per la gamba sinistra era di 1,86 W/kg (range 0,45 - 4,39) e per la gamba destra di 2,21 W/kg (range 0,37 - 4,50). Nel gruppo CIDP, invece, la potenza mediana per la gamba sinistra era di 1,22 W/kg (range 0,41 - 1,94) e per la gamba destra di 1,02 W/kg (range 0,44 - 1,85).

I punteggi INCAT e MRC totali, invece, presentano distribuzioni simili: i punteggi mediani (INCAT uguale a 2, MRC sum score uguale a 60), al 25esimo percentile (INCAT uguale a 3 in entrambi i gruppi, MRC sum score uguale a 58) ed al 75esimo

percentile (INCAT uguale a 1, MRC sum score uguale a 60) non mostravano particolari differenze tra i due gruppi.

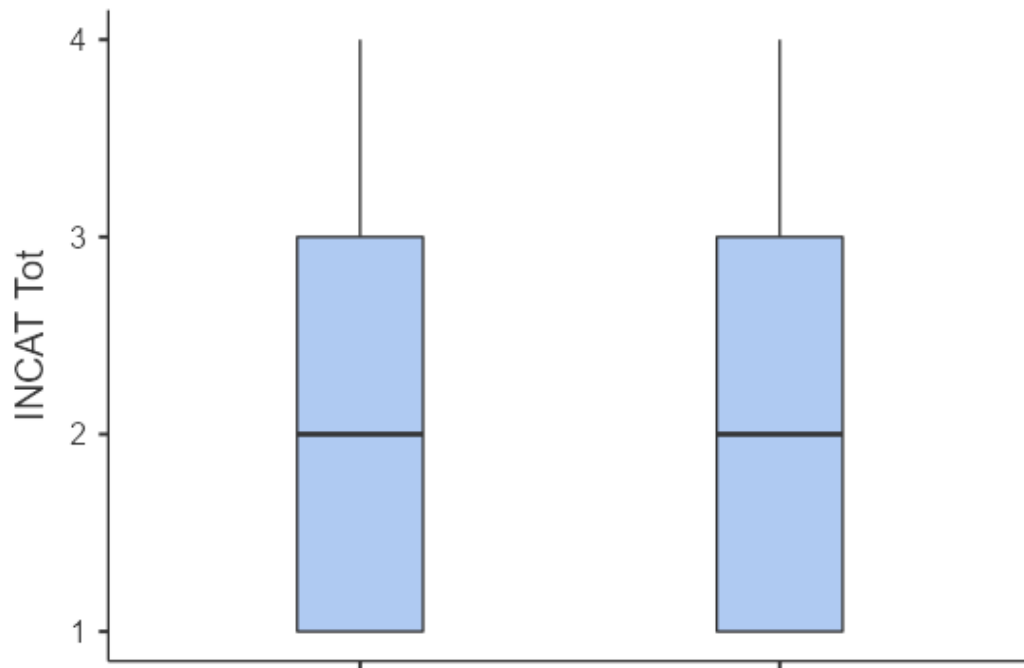


Figura 20: Distribuzione dello score INCAT totale (calcolato come la somma del punteggio degli arti superiori e degli arti inferiori) tra il gruppo di pazienti con neuropatia anti-MAG (a sinistra) e CIDP (a destra).

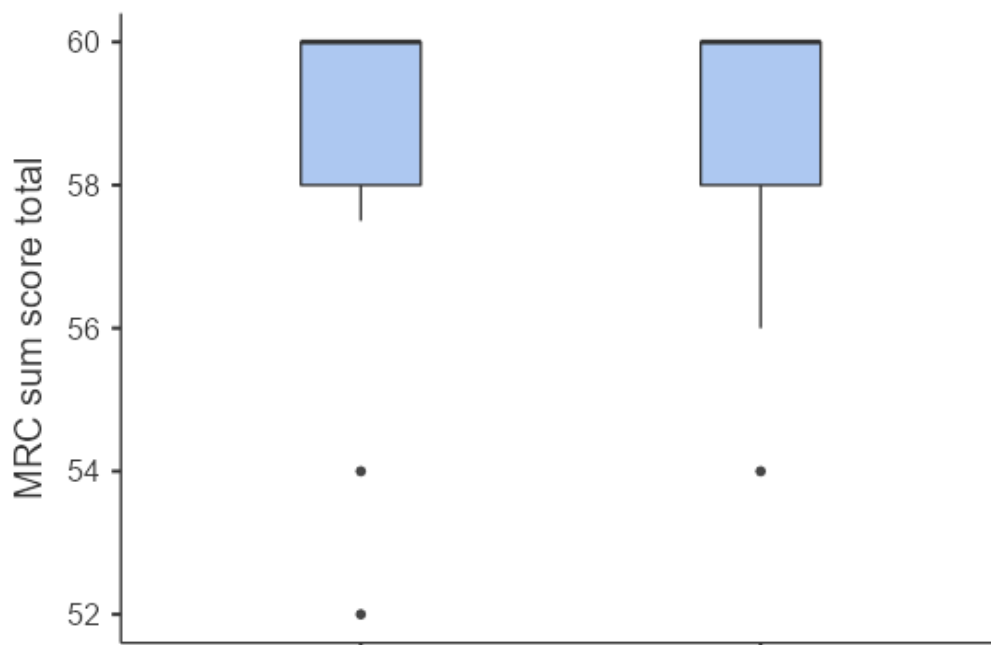


Figura 21: Distribuzione dello score MRC (calcolato come la somma del punteggio dei sei comparti muscolari analizzati) tra il gruppo di pazienti con neuropatia anti-MAG (a sinistra) e CIDP (a destra).

### 6.3 Comparazione tra i gruppi

Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare la velocità di camminata e il picco di potenza tra due gruppi. I risultati principali sono i seguenti:

- Sebbene il gruppo di pazienti con CIDP mostrasse velocità medie di camminata inferiori rispetto al gruppo con neuropatia anti-MAG (0,62 m/s contro 0,65 m/s per la gamba sinistra e 0,61 m/s contro 0,65 m/s per la gamba destra), queste differenze non sono risultate statisticamente significative ( $p > 0,05$  per entrambi gli arti).
- Sono state osservate differenze significative nel picco di potenza tra i due arti ( $p = 0,011$  per la gamba sinistra e  $p < 0,001$  per la gamba destra), suggerendo che il gruppo con neuropatia da anticorpi anti-MAG ha una forza muscolare significativamente maggiore rispetto al gruppo con CIDP.

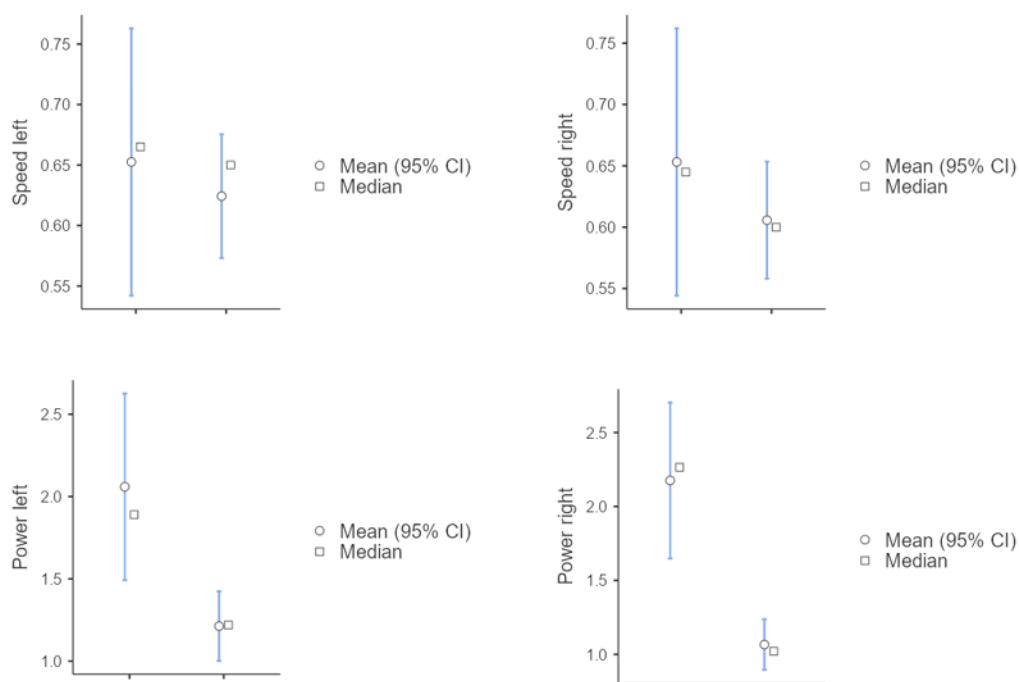


Figura 22: Mediana, media ed intervallo di confidenza al 95% della velocità dell'arto sinistro (in alto a sinistra), della velocità dell'arto destro (in alto a destra), del picco di potenza dell'arto sinistro (in basso a sinistra), del picco di potenza dell'arto destro (in basso a destra) del gruppo con neuropatia anti-MAG (barra di sinistra) e del gruppo con CIDP (barra di destra).

## 6.4 Correlazioni tra i dati clinici e di cammino nel gruppo con neuropatia da anticorpi anti-MAG

È stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Spearman per valutare la relazione tra diversi parametri clinici e i dati della GA. I parametri presi in considerazione sono stati:

- Speed left: velocità di cammino della gamba sinistra;
- Speed right: velocità di cammino della gamba destra;
- Power left: picco di potenza della gamba sinistra;
- Power right: picco di potenza della gamba destra;
- INCAT AAIL: punteggio di disabilità degli arti inferiori;
- INCAT Tot: punteggio totale di disabilità (comprende sia gli arti superiori che inferiori);
- MRC AAIL: punteggio della forza muscolare dei comparti muscolari degli arti inferiori;
- MRC sum score total: punteggio totale della forza muscolare;

		Speed left	Speed right	Power left	Power right	INCAT AAIL	INCAT Tot	MRC AAIL	MRC sum score total
Speed left	Spearman's rho	—							
	p-value	—							
Speed right	Spearman's rho	0.957***	—						
	p-value	< .001	—						
Power left	Spearman's rho	0.848***	0.858***	—					
	p-value	< .001	< .001	—					
Power right	Spearman's rho	0.820***	0.740**	0.694**	—				
	p-value	< .001	0.001	0.003	—				
INCAT AAIL	Spearman's rho	-0.689**	-0.568*	-0.462	-0.656**	—			
	p-value	0.003	0.022	0.072	0.006	—			
INCAT Tot	Spearman's rho	-0.538*	-0.563*	-0.418	-0.223	0.503*	—		
	p-value	0.032	0.023	0.107	0.407	0.047	—		
MRC AAIL	Spearman's rho	0.137	0.058	-0.042	0.034	-0.191	-0.450	—	
	p-value	0.612	0.830	0.876	0.901	0.480	0.080	—	
MRC sum score total	Spearman's rho	0.100	0.026	-0.086	0.000	-0.163	-0.450	0.996***	—
	p-value	0.713	0.923	0.751	1.000	0.546	0.080	< .001	—

Note. \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001

Figura 23: Matrice di correlazione del gruppo di pazienti con neuropatia anti-MAG

Da questa analisi emerge una forte correlazione tra la velocità del cammino ed il picco di potenza generato ( $p < 0.001$  per entrambi gli arti). Inoltre, si può notare che esiste correlazione negativa tra la velocità del cammino e lo score INCAT degli arti inferiori ( $p = 0.003$  per l'arto di sinistra e  $p=0.022$  per l'arto di destra). È



interessante notare che non esiste una correlazione tra i parametri valutati dalla GA (velocità del cammino e picco di potenza) e MRC sum score totale.

### 6.5 Stabilometria computerizzata

L'analisi della stabilometria computerizzata è stata effettuata confrontando la stabilità dei pazienti a occhi aperti e a occhi chiusi. I risultati sono riassunti nella tabella 5. Si può notare che c'è un aumento delle oscillazioni antero-posteriori (AP Osc), delle oscillazioni medio-laterali (ML Osc), dell'area dell'ellisse dello statokinesiogramma (EllipseArea), dell'asse maggiore dell'ellisse (EllipseMajorAxis), dell'asse minore dell'ellisse (EllipseMinorAxis) e del rapporto tra gli assi dell'ellisse (EllipseAxesRatio).

	<i>Occhi Aperti</i>	<i>Occhi Chiusi</i>
<b><i>AP Osc (mm)</i></b>	5.93	18.93
<b><i>ML Osc (mm)</i></b>	3.73	7.47
<b><i>EllipseArea (mm<sup>2</sup>)</i></b>	463.08	2790.22
<b><i>EllipseMajorAxis (mm)</i></b>	32.92	99.05
<b><i>EllipseMinorAxis (mm)</i></b>	17.91	35.87
<b><i>EllipseAxesRatio</i></b>	1.84	2.76

Tabella 5: Valori medi della stabilometria dei pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG

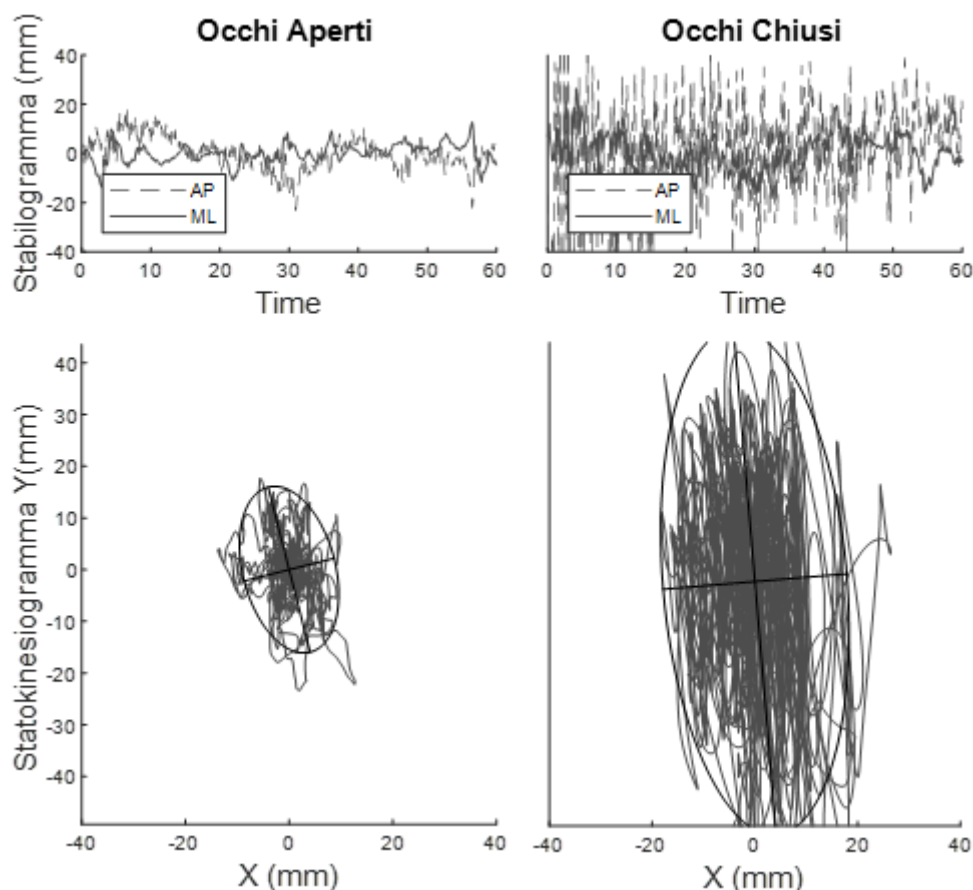


Figura 24: Stabilogramma (in alto) e statokinesiogramma (in basso) di un paziente con neuropatia da anticorpi anti-MAG. È particolarmente evidente l'aumento delle oscillazioni del CoP tra la prova ad occhi aperti (a sinistra) e ad occhi chiusi (a destra).

## 6.6 Controlli ad un anno

È stato possibile eseguire un controllo dopo un anno in un sottogruppo di tre pazienti. La Figura 25 mostra le differenze tra le misurazioni effettuate alla prima GA e quelle del controllo dopo un anno. Due di questi pazienti (SUBJ 1 e SUBJ 15) non hanno ricevuto terapia farmacologica specifica tra le due GA, ma avevano già effettuato trattamenti con Rituximab (SUBJ 1 nel 2015 e nel 2021, SUBJ 15 nel 2006). SUBJ 11, invece, aveva seguito una terapia con Rituximab, Ciclofosfamide e Prednisone, interrotta dopo tre cicli nel 2016 a causa di un peggioramento soggettivo e tra le due GA, ed era in trattamento con Ibrutinib. SUBJ 1 e SUBJ 11 non hanno svolto terapia riabilitativa, mentre SUBJ 15 ha seguito un mese di terapia riabilitativa.

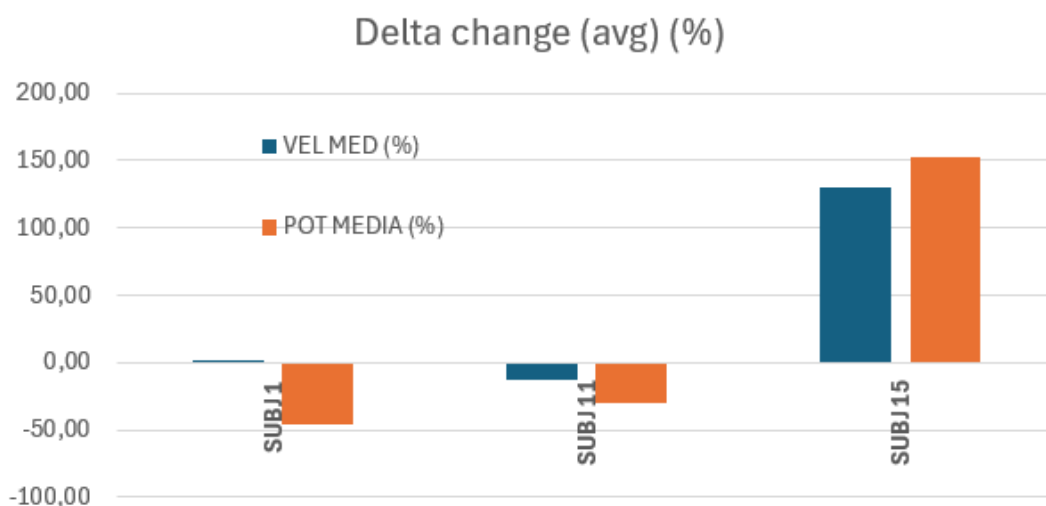


Figura 25: Variazione (in percentuale) dei parametri velocità di cammino media e picco di potenza media nei tre pazienti che hanno potuto effettuare il controllo ad un anno.

È interessante notare che nei paziente che non hanno effettuato fisioterapia la velocità media è rimasta stabile e si è verificato un calo del picco della potenza generata. Al contrario, il paziente che ha seguito la terapia riabilitativa ha mostrato un significativo miglioramento nei parametri misurati dalla GA.

## 7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La neuropatia da anticorpi anti-MAG è una patologia ad evoluzione cronica e ad interessamento prevalentemente sensitivo [3].

Non ci sono al momento misure di outcome adeguate per questa neuropatia, ed è in corso uno studio internazionale (IMAGiNe, *IgM± anti-myelin associated glycoprotein [MAG] peripheral neuropathy*) [68] volto ad identificare scale di valutazione funzionale specifiche per la malattia. Lo studio prevede una raccolta di dati clinici a lungo termine (3 anni) e include sia pazienti nuovi che in follow-up, con o senza trattamento. Il progetto prevede l'utilizzo di misurazioni cliniche che spaziano dalla valutazione della disabilità, dell'atassia e della qualità della vita alla rilevazione di parametri di laboratorio come i titoli anticorpali.

I risultati del nostro studio possono essere utili a comprendere se la GA possa essere utilizzata come misura di outcome aggiuntiva, in combinazione con le altre scale di valutazione.

L'utilizzo e il ruolo della GA sono già stati documentati in altre neuropatie immuno-mediate, in particolare la CIDP. In uno studio che ha coinvolto 20 pazienti in trattamento con IVIG [154] sono stati valutati i cambiamenti nei parametri del cammino, inclusi velocità, cadenza, lunghezza del passo, tempo di supporto doppio, fase di appoggio e fase di oscillazione, utilizzando il sistema GAITRite, una passerella elettronica dotata di sensori. I risultati mostrano miglioramenti significativi in vari parametri del cammino, con la velocità, la fase di appoggio e la fase di oscillazione che presentano i cambiamenti più rilevanti. Inoltre, il miglioramento di questi parametri correlava a un miglioramento nei punteggi della disabilità (INCAT), nella forza muscolare (MRC) e nella forza di presa. L'articolo evidenzia che parametri del cammino come velocità, fase di appoggio e fase di oscillazione possono essere indicatori sensibili della risposta al trattamento nei pazienti con CIDP. Tuttavia, non sempre correlano con i miglioramenti clinici tradizionali, suggerendo che potrebbero fornire informazioni aggiuntive rispetto agli strumenti di valutazione standard.

Per quanto riguarda la neuropatia da anticorpi anti-MAG, in letteratura è presente un solo articolo che analizza i cambiamenti nei parametri del cammino in una singola paziente affetta da neuropatia anti-MAG che ha avuto un peggioramento

dopo il trattamento con rituximab e un miglioramento dopo la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa [98]. Anche in questo studio è stato utilizzato il sistema GAITRite per valutare i parametri spazio-temporali della deambulazione del paziente. L'analisi ha rilevato che i cambiamenti nei parametri del cammino, come velocità, cadenza, lunghezza del passo, tempo di sostegno doppio e tempo di *stance*, sono correlati con altre misure cliniche, tra cui il punteggio di disabilità INCAT e la forza di presa. L'articolo conclude che l'analisi quantitativa della deambulazione può offrire una valutazione più dettagliata rispetto agli esami fisici standard e potrebbe essere un utile strumento per valutare la risposta al trattamento nei pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG.

I risultati del nostro studio sulla GA in pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG hanno confermato la prevalente compromissione sensitiva e della stabilità, con forza e autonomia conservate nella maggior parte dei casi. Tutti i pazienti studiati presentavano alterazioni della marcia, caratterizzate soprattutto da atassia sensitiva, disturbi dell'equilibrio e scarsa stabilità. La maggior parte dei pazienti ha mantenuto una deambulazione autonoma, seppur instabile e cauta, con talora necessità di ausili a singolo o doppio appoggio in una minoranza di casi.

La GA dei pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG ha evidenziato un'ampia varietà di alterazioni nella deambulazione, con la maggior parte (68,75%) su base allargata. Tutti i pazienti presentavano uno score INCAT arti inferiori  $\geq 1$ . Nonostante la mancanza di differenze statisticamente significative nella velocità di camminata tra il gruppo di pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG e il gruppo con CIDP, è emerso che i pazienti con neuropatia da anticorpi anti-MAG mostravano una potenza muscolare significativamente superiore. Inoltre, la correlazione negativa tra la velocità di cammino e lo score INCAT degli arti inferiori sottolinea come una maggiore disabilità sia associata a una riduzione della velocità di cammino, rendendo questo parametro un possibile indicatore di progressione della malattia.

Un aspetto interessante emerso dai risultati dello studio è l'assenza di una correlazione significativa tra i parametri misurati dalla GA e lo sum score MRC. Questo dato appare controintuitivo, poiché ci si potrebbe aspettare che una maggiore forza muscolare, rappresentata da un punteggio MRC più elevato, si traduca in migliori performance durante la deambulazione. Tuttavia, l'assenza di

questa correlazione suggerisce che altri fattori, oltre alla forza muscolare, giocano un ruolo predominante nella compromissione della deambulazione in questi pazienti. Questo implica che l'analisi della forza statica, sebbene utile per la valutazione complessiva, potrebbe non essere sufficiente per comprendere appieno il grado di disabilità funzionale durante il cammino.

La stabilometria computerizzata ha mostrato un aumento delle oscillazioni del centro di pressione nella prova a occhi chiusi rispetto alla prova a occhi aperti. I dati mostrano che le oscillazioni potevano variare da circa il 150% a circa il 300% tra le due prove, indicando una compromissione nella percezione del corpo nello spazio. Il risultato conferma l'alterazione clinica del deficit sensoriale associato alla patologia. Esso, inoltre, si associa all'aumento della base di appoggio visibile durante la marcia.

Infine, il numero esiguo di pazienti analizzati al controllo a un anno non permette di trarre conclusioni definitive, ma il miglioramento osservato nella paziente sottoposta a terapia riabilitativa indica l'importanza di un approccio integrato nel trattamento della neuropatia da anticorpi anti-MAG, suggerendo che la riabilitazione fisica potrebbe migliorare la funzione, in particolare i disturbi dell'equilibrio, e di conseguenza la qualità della vita. È interessante notare come gli altri due pazienti siano rimasti sostanzialmente stabili, a conferma della natura lentamente progressiva della patologia descritta in letteratura [3].

Per quanto riguarda i limiti di questo studio, uno dei principali è la rarità della neuropatia da anticorpi anti-MAG, che ha reso difficile ottenere un campione ampio, riducendo la potenza statistica dei risultati. Tuttavia, il nostro studio rappresenta al momento quello col campione più numeroso di pazienti studiati con la GA e la neuropatia da anticorpi anti-MAG. Infine, la variabilità tra i pazienti, in termini di gravità e presentazione, ha introdotto eterogeneità nei dati, forse limitando in parte l'individuazione di correlazioni solide.

In conclusione, questo lavoro è il più ampio studio presente in letteratura sullo studio della neuropatia da anticorpi anti-MAG tramite GA. Si è visto come la GA fornisca informazioni aggiuntive rispetto alla valutazione tradizionale, che potrebbero contribuire a creare misure di outcome più accurate. Studi prospettici su ampia scala permetteranno di dare una risposta solida e validata a queste domande.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] G. E., “Gross anatomy of the peripheral nervous system,” *Peripheral neuropathy*, vol. 23, 1993, Accessed: Aug. 27, 2024. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571135649642248320>
- [2] N. Yuki, “Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease,” *Muscle Nerve*, vol. 35, no. 6, pp. 691–711, Jun. 2007, doi: 10.1002/MUS.20762.
- [3] A. J. Steck, “Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management,” Dec. 15, 2021, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577725.
- [4] R. A. C. Hughes, “Regular review: Peripheral neuropathy,” *BMJ*, vol. 324, no. 7335, pp. 466–469, Feb. 2002, doi: 10.1136/bmj.324.7335.466.
- [5] R. Hanewinkel, M. A. Ikram, and P. A. Van Doorn, “Peripheral neuropathies,” *Handb Clin Neurol*, vol. 138, pp. 263–282, Jan. 2016, doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X.
- [6] R. Hughes, “Investigation of peripheral neuropathy,” *BMJ*, vol. 341, no. 7783, pp. 1161–1162, Nov. 2010, doi: 10.1136/BMJ.C6100.
- [7] A. A. Amato and R. J. Barohn, “Peripheral Neuropathy,” in *Harrison’s Principles of Internal Medicine, 21e*, J. Loscalzo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, and J. L. Jameson, Eds., New York, NY: McGraw-Hill Education, 2022. [Online]. Available: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1190507539](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1190507539)
- [8] “Immune-mediated neuropathies - UpToDate.” Accessed: Sep. 16, 2024. [Online]. Available: [https://www.uptodate.com/contents/immune-mediated-neuropathies?sectionName=Distal+sensory+and+motor+acquired+symmetric+neuropathy&topicRef=5264&anchor=H2471856565&source=see\\_link#H2471856565](https://www.uptodate.com/contents/immune-mediated-neuropathies?sectionName=Distal+sensory+and+motor+acquired+symmetric+neuropathy&topicRef=5264&anchor=H2471856565&source=see_link#H2471856565)
- [9] J. M. Baehring, E. P. Hochberg, N. Raje, M. Ulrickson, and F. H. Hochberg, “Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia,” *Nature Clinical Practice Neurology* 2008 4:10, vol. 4, no. 10, pp. 547–556, Sep. 2008, doi: 10.1038/ncpneuro0917.
- [10] E. Nobile-Orazio *et al.*, “Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M proteins,” *Neurology*, vol. 37, no. 9, pp. 1506–1514, 1987, doi: 10.1212/WNL.37.9.1506.
- [11] R. Naum and K. G. Gwathmey, “Autoimmune polyneuropathies,” *Handb Clin Neurol*, vol. 195, pp. 587–608, Jan. 2023, doi: 10.1016/B978-0-323-98818-6.00004-2.

- [12] C. Miranda and T. H. Brannagan, “Acute/chronic inflammatory polyradiculoneuropathy,” *Handb Clin Neurol*, vol. 195, pp. 619–633, Jan. 2023, doi: 10.1016/B978-0-323-98818-6.00026-1.
- [13] “Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology, clinical features, and diagnosis - UpToDate.” Accessed: Sep. 03, 2024. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-etiology-clinical-features-and-diagnosis#H3333240470>
- [14] W. M. J. Bosboom *et al.*, “The diagnostic value of sural nerve T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,” *Neurology*, vol. 53, no. 4, pp. 837–845, Sep. 1999, doi: 10.1212/WNL.53.4.837.
- [15] C. Linington, S. Kosin, L. Mongan, H. Lassmann, and K. Ozawa, “Cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family as tissue-specific autoantigens: induction of experimental allergic neuritis (EAN) by P0 protein-specific T cell lines,” *Eur J Immunol*, vol. 22, no. 7, pp. 1813–1817, 1992, doi: 10.1002/EJ.1830220721.
- [16] L. Querol *et al.*, “Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,” *Ann Neurol*, vol. 73, no. 3, pp. 370–380, Mar. 2013, doi: 10.1002/ANA.23794.
- [17] J. K. Man *et al.*, “Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies,” *Neurology*, vol. 79, no. 23, pp. 2241–2248, Dec. 2012, doi: 10.1212/WNL.0B013E31827689AD.
- [18] M. C. Broers *et al.*, “Clinical relevance of distinguishing autoimmune nodopathies from CIDP: longitudinal assessment in a large cohort,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 95, no. 1, pp. 52–60, Jan. 2023, doi: 10.1136/JNNP-2023-331378.
- [19] P. Y. K. Van den Bergh *et al.*, “European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision,” *Journal of the Peripheral Nervous System*, vol. 26, no. 3, pp. 242–268, Sep. 2021, doi: 10.1111/JNS.12455.
- [20] G. Said and C. Krarup, “Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,” *Handb Clin Neurol*, vol. 115, pp. 403–413, 2013, doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00022-9.
- [21] K. Ohyama *et al.*, “Muscle atrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a computed tomography assessment,” *Eur J Neurol*, vol. 21, no. 7, pp. 1002–1010, 2014, doi: 10.1111/ENE.12426.



- [22] D. J. Theodorou, S. J. Theodorou, and Y. Kakitsubata, "Skeletal muscle disease: patterns of MRI appearances," *Br J Radiol*, vol. 85, no. 1020, Dec. 2012, doi: 10.1259/BJR/14063641.
- [23] P. J. Dyck, A. C. Lais, M. Ohta, J. A. Bastron, H. Okazaki, and R. V Groover, "Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy.," *Mayo Clin Proc*, vol. 50, no. 11, pp. 621–37, Nov. 1975.
- [24] P. Y. K. Van den Bergh *et al.*, "European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision," *Eur J Neurol*, vol. 28, no. 11, pp. 3556–3583, Nov. 2021, doi: 10.1111/ENE.14959.
- [25] N. Hattori *et al.*, "Clinicopathological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in childhood," *J Neurol Sci*, vol. 154, no. 1, pp. 66–71, Jan. 1998, doi: 10.1016/S0022-510X(97)00216-5.
- [26] Y. A. Rajabally, S. Jacob, and M. Hbahbih, "Optimizing the use of electrophysiology in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a study of 20 cases," *J Peripher Nerv Syst*, vol. 10, no. 3, pp. 282–292, Sep. 2005, doi: 10.1111/J.1085-9489.2005.10306.X.
- [27] P. Thaisetthawatkul, E. L. Logigian, and D. N. Herrmann, "Dispersion of the distal compound muscle action potential as a diagnostic criterion for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy," *Neurology*, vol. 59, no. 10, pp. 1526–1532, Nov. 2002, doi: 10.1212/01.WNL.0000034172.47882.20.
- [28] K. C. Gorson and J. Katz, "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy," *Neurol Clin*, vol. 31, no. 2, pp. 511–532, May 2013, doi: 10.1016/J.NCL.2013.01.006.
- [29] "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Treatment and prognosis - UpToDate." Accessed: Sep. 16, 2024. [Online]. Available: [https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-treatment-and-prognosis?topicRef=5264&source=see\\_link#H1944802050](https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-treatment-and-prognosis?topicRef=5264&source=see_link#H1944802050)
- [30] "Guillain-Barré Syndrome, CIDP and Variants Guidelines for Physical and Occupational Therapy".
- [31] R. A. Kyle *et al.*, "Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance," *N Engl J Med*, vol. 378, no. 03, pp. 241–249, Jan. 2018, doi: 10.1056/nejmoa1709974.
- [32] M. Mahdi-Rogers and R. A. C. Hughes, "Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England," *Eur J Neurol*, vol. 21, no. 1, pp. 28–33, Jan. 2014, doi: 10.1111/ENE.12190.

- [33] J. Svahn *et al.*, “Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 89, no. 5, pp. 499–505, May 2018, doi: 10.1136/jnnp-2017-316715.
- [34] K. W. Lee, G. Inghirami, L. Spatz, D. M. Knowles, and N. Latov, “The B-cells that express anti-MAG antibodies in neuropathy and non-malignant IgM monoclonal gammopathy belong to the CD5 subpopulation,” *J Neuroimmunol*, vol. 31, no. 1, pp. 83–88, Jan. 1991, doi: 10.1016/0165-5728(91)90090-T.
- [35] M. A. Maurer *et al.*, “Rituximab induces sustained reduction of pathogenic B cells in patients with peripheral nervous system autoimmunity,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 122, no. 4, pp. 1393–1402, Apr. 2012, doi: 10.1172/JCI58743.
- [36] J. C. Brouet, X. Mariette, M. C. Gendron, and M. L. Dubreuil, “Monoclonal IgM from patients with peripheral demyelinating neuropathies cross-react with bacterial polypeptides,” *Clin Exp Immunol*, vol. 96, no. 3, pp. 466–469, Jan. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06052.x.
- [37] H. J. Willison, “Gangliosides as targets for autoimmune injury to the nervous system.,” *J Neurochem*, vol. 103 Suppl 1, pp. 143–149, 2007, doi: 10.1111/J.1471-4159.2007.04718.X.
- [38] H. Ayadi *et al.*, “H chain V region sequences of three human monoclonal IgM with anti-myelin-associated glycoprotein activity.,” *The Journal of Immunology*, vol. 148, no. 9, pp. 2812–2816, May 1992, doi: 10.4049/JIMMUNOL.148.9.2812.
- [39] G. Lee, R. R. Ware, and N. Latov, “SOMATICALLY MUTATED MEMBER OF THE HUMAN V $\lambda$ VIII GENE FAMILY ENCODES ANTI-MYELIN-ASSOCIATED GLYCOPROTEIN (MAG) ACTIVITY,” *J Neuroimmunol*, vol. 51, no. 1, pp. 45–52, Apr. 1994, doi: 10.1016/0165-5728(94)90127-9.
- [40] J. M. Vos *et al.*, “High prevalence of the MYD88 L265P mutation in IgM anti-MAG paraprotein-associated peripheral neuropathy,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 89, no. 9, pp. 1007–1009, Sep. 2018, doi: 10.1136/JNnp-2017-316689.
- [41] F. Castellani *et al.*, “The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib improves anti-MAG antibody polyneuropathy,” *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, vol. 7, no. 4, p. e720, Jul. 2020, doi: 10.1212/NXI.0000000000000720.
- [42] A. C. J. Stork *et al.*, “Serum cytokine patterns in immunoglobulin m monoclonal gammopathy-associated polyneuropathy,” *Muscle Nerve*, vol. 59, no. 6, pp. 694–698, Jun. 2019, doi: 10.1002/MUS.26462.

- [43] T. Tanaka and T. Kishimoto, “The biology and medical implications of interleukin-6,” *Cancer Immunol Res*, vol. 2, no. 4, pp. 288–294, Apr. 2014, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0022.
- [44] G. Tian, J. L. Li, D. G. Wang, and D. Zhou, “Targeting IL-10 in Auto-immune Diseases,” *Cell Biochem Biophys*, vol. 70, no. 1, pp. 37–49, 2014, doi: 10.1007/S12013-014-9903-X.
- [45] R. Arens *et al.*, “Constitutive CD27/CD70 Interaction Induces Expansion of Effector-Type T Cells and Results in IFN $\gamma$ -Mediated B Cell Depletion,” *Immunity*, vol. 15, no. 5, pp. 801–812, Nov. 2001, doi: 10.1016/S1074-7613(01)00236-9.
- [46] A. W. Ho *et al.*, “CD27-CD70 interactions in the pathogenesis of Waldenström macroglobulinemia,” *Blood*, vol. 112, no. 12, pp. 4683–4689, Dec. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-04-084525.
- [47] J. M. Gabriel *et al.*, “Confocal microscopic localization of anti-myelin-associated glycoprotein autoantibodies in a patient with peripheral neuropathy initially lacking a detectable IgM gammopathy,” *Acta Neuropathol*, vol. 95, no. 5, pp. 540–546, May 1998, doi: 10.1007/s004010050835.
- [48] N. Latov, A. P. Hays, and W. H. Sherman, “Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies,” *Crit Rev Neurobiol*, vol. 3, no. 4, pp. 301–332, Jan. 1988, Accessed: Jul. 26, 2024. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/2458847>
- [49] R. Lombardi *et al.*, “IgM deposits on skin nerves in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy,” *Ann Neurol*, vol. 57, no. 2, pp. 180–187, Feb. 2005, doi: 10.1002/ANA.20364.
- [50] J. M. Jacobs and J. W. Scadding, “Morphological changes in IgM paraproteinaemic neuropathy,” *Acta Neuropathol*, vol. 80, no. 1, pp. 77–84, May 1990, doi: 10.1007/BF00294225.
- [51] J. R. Mendell *et al.*, “Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy: Studies on the pathogenetic role of anti-myelin-associated glycoprotein antibody,” *Ann Neurol*, vol. 17, no. 3, pp. 243–254, Mar. 1985, doi: 10.1002/ANA.410170305.
- [52] Y. Kawagashira *et al.*, “Morphological Progression of Myelin Abnormalities in IgM-Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy,” *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 69, no. 11, pp. 1143–1157, Nov. 2010, doi: 10.1097/NEN.0B013E3181FA44AF.
- [53] M. F. Ritz, B. Erne, F. Ferracin, A. Vital, C. Vital, and A. J. Steck, “Anti-MAG IgM penetration into myelinated fibers correlates with the extent of

- myelin widening,” *Muscle Nerve*, vol. 22, no. 8, pp. 1030–1037, Aug. 1999, doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199908)22:8<1030::AID-MUS4>3.0.CO;2-H.
- [54] A. H. Tatum, “Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein,” *Ann Neurol*, vol. 33, no. 5, pp. 502–506, 1993, doi: 10.1002/ANA.410330514.
- [55] S. Monaco *et al.*, “Complement-Mediated Demyelination in Patients with IgM Monoclonal Gammopathy and Polyneuropathy,” *New England Journal of Medicine*, vol. 322, no. 10, pp. 649–652, Mar. 1990, doi: 10.1056/NEJM199003083221002.
- [56] C. L. Koski *et al.*, “Activation of terminal components of complement in patients with Guillain-Barre syndrome and other demyelinating neuropathies,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 80, no. 5, pp. 1492–1497, Jan. 1987, doi: 10.1172/JCI113231.
- [57] J. A. Goodfellow and H. J. Willison, “Guillain-Barré syndrome: A century of progress,” *Nat Rev Neurol*, vol. 12, no. 12, pp. 723–731, Dec. 2016, doi: 10.1038/NRNEUROL.2016.172.
- [58] A. I. Davidson *et al.*, “Inhibition of complement in Guillain-Barré syndrome: the ICA-GBS study,” *Journal of the Peripheral Nervous System*, vol. 22, no. 1, pp. 4–12, Mar. 2017, doi: 10.1111/JNS.12194.
- [59] C. L. Koski, A. E. Estep, S. Sawant-Mane, M. L. Shin, L. Highbarger, and G. M. Hansch, “Complement regulatory molecules on human myelin and glial cells: differential expression affects the deposition of activated complement proteins,” *J Neurochem*, vol. 66, no. 01, pp. 303–312, 1996, doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66010303.x.
- [60] J. Wanschitz, H. Maier, H. Lassmann, H. Budka, and T. Berger, “Distinct time pattern of complement activation and cytotoxic T cell response in Guillain-Barré syndrome,” *Brain*, vol. 126, no. 9, pp. 2034–2042, Sep. 2003, doi: 10.1093/brain/awg207.
- [61] N. Latov and S. Renaud, “Effector mechanisms in anti-MAG antibody-mediated and other demyelinating neuropathies,” *J Neurol Sci*, vol. 220, no. 1–2, pp. 127–129, May 2004, doi: 10.1016/j.jns.2004.03.012.
- [62] R. Sato *et al.*, “Autocrine TNF- $\alpha$  Increases Penetration of Myelin-Associated Glycoprotein Antibodies Across the Blood-Nerve Barrier in Anti-MAG Neuropathy,” *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, vol. 10, no. 03, p. e200086, May 2023, doi: 10.1212/nxi.0000000000200086.
- [63] M. L. Vo, P. Martin, and N. Latov, “Correlation of Changes in Gait Parameters, With Phenotype, Outcome Measures, and Electrodiagnostic Abnormalities in a Patient With Anti-MAG Neuropathy After Exacerbation

- and Improvement,” *J Clin Neuromuscul Dis*, vol. 17, no. 01, pp. 22–26, Sep. 2015, doi: 10.1097/cnd.0000000000000087.
- [64] M. P. T. Lunn and E. Nobile-Orazio, “Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies,” *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 10, no. 10, p. CD002827, Oct. 2016, doi: 10.1002/14651858.cd002827.pub4.
- [65] M. C. Dalakas, “Autoimmune peripheral neuropathies,” *Clinical Immunology: Principles and Practice Expert Consult: Online and Print*, pp. 977–994, Jan. 2008, doi: 10.1016/B978-0-323-04404-2.10066-1.
- [66] M. C. Dalakas, H. Teräväinen, and W. K. Engel, “Tremor as a Feature of Chronic Relapsing and Dysgammaglobulinemic Polyneuropathies: Incidence and Management,” *Arch Neurol*, vol. 41, no. 7, pp. 711–714, Jul. 1984, doi: 10.1001/ARCHNEUR.1984.04050180033012.
- [67] E. Nobile-Orazio, N. Meucci, L. Baldini, A. Di Troia, and G. Scarlato, “Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies,” *Brain*, vol. 123, no. 4, pp. 710–717, 2000, doi: 10.1093/BRAIN/123.4.710.
- [68] T. Hamadeh *et al.*, “IgM anti-MAG $\pm$  peripheral neuropathy (IMAGiNe) study protocol: An international, observational, prospective registry of patients with IgM M-protein peripheral neuropathies,” *J Peripher Nerv Syst*, vol. 28, no. 02, pp. 269–275, Jun. 2023, doi: 10.1111/jns.12547.
- [69] M. C. Dalakas and N. M. Papadopoulos, “Paraproteins in the spinal fluid of patients with paraproteinemic polyneuropathies,” *Ann Neurol*, vol. 15, no. 6, pp. 590–593, 1984, doi: 10.1002/ANA.410150612.
- [70] H. Voshol, C. W. E. M. Van Zuylen, G. Orberger, J. F. G. Vliegthart, and M. Schachner, “Structure of the HNK-1 Carbohydrate Epitope on Bovine Peripheral Myelin Glycoprotein P0,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, no. 38, pp. 22957–22960, Sep. 1996, doi: 10.1074/JBC.271.38.22957.
- [71] R. H. Quarles, “Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond,” *J Neurochem*, vol. 100, no. 6, pp. 1431–1448, Mar. 2007, doi: 10.1111/J.1471-4159.2006.04319.X.
- [72] R. Herrendorff *et al.*, “Selective in vivo removal of pathogenic anti-MAG autoantibodies, an antigen-specific treatment option for anti-MAG neuropathy,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 114, no. 18, pp. E3689–E3698, May 2017, doi: 10.1073/pnas.1619386114.
- [73] R. C. McGarry, S. L. Helfand, R. H. Quarles, and J. C. Roder, “Recognition of myelin-associated glycoprotein by the monoclonal antibody HNK-1,” *Nature* 1983 306:5941, vol. 306, no. 5941, pp. 376–378, 1983, doi: 10.1038/306376a0.

- [74] C. Caudie *et al.*, “Diagnostic value of autoantibodies to MAG by ELISA Bühlmann in 117 immune-mediated peripheral neuropathies associated with monoclonal IgM to SGPG/SGLPG[Les autoanticorps IgM anti-MAG par Elisa Bühlmann: Apport diagnostique dans 117 neuropathies périphériques auto-immunes associées à une IgM monoclonale à activité anti-SGPG/SGLPG],” *Ann Biol Clin (Paris)*, vol. 64, no. 4, pp. 353–359, Jul. 2006.
- [75] M. L. Kuijf *et al.*, “Detection of anti-MAG antibodies in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy,” *Neurology*, vol. 73, no. 9, pp. 688–695, Sep. 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b59a80.
- [76] J. Svahn *et al.*, “Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 89, no. 5, pp. 499–505, May 2018, doi: 10.1136/JNNP-2017-316715.
- [77] G. Liberatore *et al.*, “Sensitivity and specificity of a commercial ELISA test for anti-MAG antibodies in patients with neuropathy,” *J Neuroimmunol*, vol. 345, p. 577288, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.JNEUROIM.2020.577288.
- [78] E. Delmont *et al.*, “Relevance of anti-HNK1 antibodies in the management of anti-MAG neuropathies,” *J Neurol*, vol. 266, no. 8, pp. 1973–1979, Aug. 2019, doi: 10.1007/S00415-019-09367-0/FIGURES/3.
- [79] E. Nobile-Orazio *et al.*, “Neuropathy and anti-MAG antibodies without detectable serum M-protein,” *Neurology*, vol. 34, no. 2, pp. 218–221, Feb. 1984, doi: 10.1212/wnl.34.2.218.
- [80] J. M. Gabriel *et al.*, “Confocal microscopic localization of anti-myelin-associated glycoprotein autoantibodies in a patient with peripheral neuropathy initially lacking a detectable IgM gammopathy,” *Acta Neuropathol*, vol. 95, no. 5, pp. 540–546, May 1998, doi: 10.1007/s004010050835.
- [81] G. Talamo, M. A. Mir, M. K. Pandey, J. K. Sivik, and D. Raheja, “IgM MGUS associated with anti-MAG neuropathy: a single institution experience,” *Ann Hematol*, vol. 94, no. 6, pp. 1011–1016, Jun. 2015, doi: 10.1007/S00277-014-2294-7/TABLES/1.
- [82] E. Pascual-Goñi *et al.*, “Clinical and laboratory features of anti-MAG neuropathy without monoclonal gammopathy,” *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, p. 6155, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-42545-8.
- [83] L. Benedetti *et al.*, “B-cell-activating factor in rituximab-treated patients with anti-MAG polyneuropathy,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 82, no. 11, pp. 1291–1294, Nov. 2011, doi: 10.1136/JNNP.2010.222216.
- [84] J. S. Allain *et al.*, “IGHV segment utilization in immunoglobulin gene rearrangement differentiates patients with anti-myelin-associated

- glycoprotein neuropathy from others immunoglobulin M-gammopathies,” *Haematologica*, vol. 103, no. 5, pp. e207–e210, Apr. 2018, doi: 10.3324/HAEMATOL.2017.177444.
- [85] S. P. Treon *et al.*, “Ibrutinib in Previously Treated Waldenström’s Macroglobulinemia,” *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 15, pp. 1430–1440, Apr. 2015, doi: 10.1056/NEJMOA1501548.
- [86] E. Kastritis *et al.*, “Waldenström’s macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Annals of Oncology*, vol. 29, pp. iv41–iv50, Oct. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy146.
- [87] D. A. Kaku, J. D. England, and A. J. Sumner, “Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside,” *Brain*, vol. 117, no. 5, pp. 941–947, Oct. 1994, doi: 10.1093/BRAIN/117.5.941.
- [88] M. Capasso, F. Torrieri, A. Di Muzio, M. V. De Angelis, A. Lugaresi, and A. Uncini, “Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy?,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, no. 3, pp. 346–353, Mar. 2002, doi: 10.1016/S1388-2457(02)00011-1.
- [89] S. Attarian, J. P. Azulay, J. Boucraut, N. Escande, and J. Pouget, “Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathies,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, no. 3, pp. 457–463, Mar. 2001, doi: 10.1016/S1388-2457(01)00469-2.
- [90] A. J. Radziwill, A. J. Steck, S. Renaud, and P. Fuhr, “Distal motor latency and residual latency as sensitive markers of anti-MAG polyneuropathy,” *J Neurol*, vol. 250, no. 8, pp. 962–966, Aug. 2003, doi: 10.1007/s00415-003-1128-7.
- [91] “MabThera | European Medicines Agency (EMA).” Accessed: Sep. 15, 2024. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>
- [92] M. C. Dalakas, “Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of igm-anti-mag antibody-mediated neuropathies,” *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 11, Jan. 2018, doi: 10.1177/1756285617746640.
- [93] M. C. Dalakas *et al.*, “Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy,” *Ann Neurol*, vol. 65, no. 3, pp. 286–293, Mar. 2009, doi: 10.1002/ANA.21577.
- [94] J. M. Léger *et al.*, “Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy,” *Neurology*, vol. 80, no. 24, pp. 2217–2225, Jun. 2013, doi: 10.1212/wnl.0b013e318296e92b.

- [95] L. Broglio and G. Lauria, “Worsening after rituximab treatment in anti-mag neuropathy,” *Muscle Nerve*, vol. 32, no. 3, pp. 378–379, Sep. 2005, doi: 10.1002/MUS.20386.
- [96] I. M. Ghobrial *et al.*, “Initial immunoglobulin M ‘flare’ after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study,” *Cancer*, vol. 101, no. 11, pp. 2593–2598, Dec. 2004, doi: 10.1002/CNCR.20658.
- [97] M. Baron *et al.*, “Plasma exchanges for severe acute neurological deterioration in patients with IgM anti-myelin-associated glycoprotein (anti-MAG) neuropathy,” *J Neurol*, vol. 264, no. 6, pp. 1132–1135, Jun. 2017, doi: 10.1007/S00415-017-8502-3.
- [98] M. L. Vo, P. Martin, and N. Latov, “Correlation of Changes in Gait Parameters, With Phenotype, Outcome Measures, and Electrodiagnostic Abnormalities in a Patient With Anti-MAG Neuropathy After Exacerbation and Improvement,” 2015. [Online]. Available: [www.jcnmd.com](http://www.jcnmd.com)
- [99] A. Breiner, C. Barnett, and V. Bril, “Incat disability score: A critical analysis of its measurement properties,” *Muscle Nerve*, vol. 50, no. 2, pp. 164–169, Aug. 2014, doi: 10.1002/MUS.24207.
- [100] Z. Turan, M. Topaloglu, and O. Ozyemisci Taskiran, “Medical Research Council-sumscore: a tool for evaluating muscle weakness in patients with post-intensive care syndrome,” *Crit Care*, vol. 24, no. 1, Sep. 2020, doi: 10.1186/S13054-020-03282-X.
- [101] T. H. P. Draak *et al.*, “Correlation of the patient’s reported outcome Inflammatory-RODS with an objective metric in immune-mediated neuropathies,” *Eur J Neurol*, vol. 23, no. 7, pp. 1248–1253, Jul. 2016, doi: 10.1111/ENE.13025.
- [102] “International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).” Accessed: Sep. 16, 2024. [Online]. Available: <https://www.who.int/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>
- [103] M. Campagnolo *et al.*, “Limitations in daily activities and general perception of quality of life: Long term follow-up in patients with anti-myelin-glycoprotein antibody polyneuropathy,” *Journal of the Peripheral Nervous System*, vol. 24, no. 3, pp. 276–282, Sep. 2019, doi: 10.1111/jns.12342.
- [104] Y. M. Falzone *et al.*, “Functioning and quality of life in patients with neuropathy associated with anti-MAG antibodies,” *J Neurol*, vol. 265, no. 12, pp. 2927–2933, Dec. 2018, doi: 10.1007/s00415-018-9081-7.



- [105] G. Cicirelli, D. Impedovo, V. Dentamaro, R. Marani, G. Pirlo, and T. R. D’Orazio, “Human Gait Analysis in Neurodegenerative Diseases: A Review,” *IEEE J Biomed Health Inform*, vol. 26, no. 1, pp. 229–242, Jan. 2022, doi: 10.1109/JBHI.2021.3092875.
- [106] R. Baker, “The history of gait analysis before the advent of modern computers,” *Gait Posture*, vol. 26, no. 3, pp. 331–342, Sep. 2007, doi: 10.1016/J.GAITPOST.2006.10.014.
- [107] N. Nazmi, M. A. Abdul Rahman, S. I. Yamamoto, and S. A. Ahmad, “Walking gait event detection based on electromyography signals using artificial neural network,” *Biomed Signal Process Control*, vol. 47, pp. 334–343, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.BSPC.2018.08.030.
- [108] C. Morbidoni, A. Cucchiarelli, S. Fioretti, and F. Di Nardo, “A deep learning approach to EMG-based classification of gait phases during level ground walking,” *Electronics (Switzerland)*, vol. 8, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.3390/ELECTRONICS8080894.
- [109] G. I. Papagiannis *et al.*, “Methodology of surface electromyography in gait analysis: review of the literature,” *J Med Eng Technol*, vol. 43, no. 1, pp. 59–65, Jan. 2019, doi: 10.1080/03091902.2019.1609610.
- [110] J. Perry, J. M. Burnfield, and L. M. Cabico, “Gait Analysis: Normal and Pathological Function,” *J Sports Sci Med*, vol. 9, no. 2, p. 353, 2010, Accessed: Jul. 17, 2024. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC3761742/
- [111] V. Agostini, G. Balestra, and M. Knaflitz, “Segmentation and classification of gait cycles,” *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, vol. 22, no. 5, pp. 946–952, Sep. 2014, doi: 10.1109/TNSRE.2013.2291907.
- [112] L. Brognara, P. Palumbo, B. Grimm, and L. Palmerini, “Assessing Gait in Parkinson’s Disease Using Wearable Motion Sensors: A Systematic Review,” *Diseases 2019, Vol. 7, Page 18*, vol. 7, no. 1, p. 18, Feb. 2019, doi: 10.3390/DISEASES7010018.
- [113] R. Z. U. R. Rehman *et al.*, “Accelerometry-based digital gait characteristics for classification of Parkinson’s disease: What counts?,” *IEEE Open J Eng Med Biol*, vol. 1, pp. 65–73, 2020, doi: 10.1109/OJEMB.2020.2966295.
- [114] K. S. Van Schooten *et al.*, “Daily-Life Gait Quality as Predictor of Falls in Older People: A 1-Year Prospective Cohort Study,” *PLoS One*, vol. 11, no. 7, p. e0158623, Jul. 2016, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0158623.
- [115] M. Nazarahari and H. Rouhani, “Semi-Automatic Sensor-to-Body Calibration of Inertial Sensors on Lower Limb Using Gait Recording,” *IEEE Sens J*, vol. 19, no. 24, pp. 12465–12474, Dec. 2019, doi: 10.1109/JSEN.2019.2939981.

- [116] S. Yang, A. Laudanski, and Q. Li, “Inertial sensors in estimating walking speed and inclination: An evaluation of sensor error models,” *Med Biol Eng Comput*, vol. 50, no. 4, pp. 383–393, Apr. 2012, doi: 10.1007/S11517-012-0887-7/FIGURES/5.
- [117] M. Bertoli *et al.*, “Estimation of spatio-temporal parameters of gait from magneto-inertial measurement units: Multicenter validation among Parkinson, mildly cognitively impaired and healthy older adults,” *Biomed Eng Online*, vol. 17, no. 1, pp. 1–14, May 2018, doi: 10.1186/S12938-018-0488-2/TABLES/7.
- [118] A. Cereatti, Della Croce Ugo, and M. Sabatini Angelo, “Three-Dimensional Human Kinematic Estimation Using Magneto-Inertial Measurement Units,” *Handbook of Human Motion*, pp. 1–24, 2020, doi: 10.1007/978-3-319-30808-1\_162-1.
- [119] H. H. Manap, N. Md Tahir, and A. I. M. Yassin, “Statistical analysis of Parkinson disease gait classification using artificial neural network,” *IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology, ISSPIT 2011*, pp. 060–065, 2011, doi: 10.1109/ISSPIT.2011.6151536.
- [120] M. Dubey, A. K. Wadhwani, and S. Wadhwani, “Gait Based Vertical Ground Reaction Force Analysis for Parkinson’s Disease Diagnosis Using Self Organizing Map,” *International journal of Advanced Biological and Biomedical Research*, vol. 1, no. 6, pp. 624–636, 2013, Accessed: Jul. 22, 2024. [Online]. Available: <http://www.ijabbr.com>
- [121] B. Bilney, M. Morris, and K. Webster, “Concurrent related validity of the GAITRite® walkway system for quantification of the spatial and temporal parameters of gait,” *Gait Posture*, vol. 17, no. 1, pp. 68–74, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0966-6362(02)00053-X.
- [122] F. Wang, E. Stone, M. Skubic, J. M. Keller, C. Abbott, and M. Rantz, “Toward a passive low-cost in-home gait assessment system for older adults,” *IEEE J Biomed Health Inform*, vol. 17, no. 2, pp. 346–355, 2013, doi: 10.1109/JBHI.2012.2233745.
- [123] F. Wang, E. Stone, W. Dai, M. Skubic, and J. Keller, “Gait analysis and validation using voxel data,” *Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Engineering the Future of Biomedicine, EMBC 2009*, pp. 6127–6130, 2009, doi: 10.1109/IEMBS.2009.5334706.
- [124] R. J. Weiss *et al.*, “Gait pattern in rheumatoid arthritis,” *Gait Posture*, vol. 28, no. 2, pp. 229–234, Aug. 2008, doi: 10.1016/J.GAITPOST.2007.12.001.

- [125] C. Ricciardi *et al.*, “Using gait analysis’ parameters to classify Parkinsonism: A data mining approach,” *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 180, p. 105033, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.CMPB.2019.105033.
- [126] S. L. Colyer, M. Evans, D. P. Cosker, and A. I. T. Salo, “A Review of the Evolution of Vision-Based Motion Analysis and the Integration of Advanced Computer Vision Methods Towards Developing a Markerless System,” *Sports Med Open*, vol. 4, no. 1, pp. 1–15, Dec. 2018, doi: 10.1186/S40798-018-0139-Y/FIGURES/4.
- [127] N. Kour, Sunanda, and S. Arora, “Computer-vision based diagnosis of Parkinson’s disease via gait: A survey,” *IEEE Access*, vol. 7, pp. 156620–156645, 2019, doi: 10.1109/ACCESS.2019.2949744.
- [128] R. A. Clark, B. F. Mentiplay, E. Hough, and Y. H. Pua, “Three-dimensional cameras and skeleton pose tracking for physical function assessment: A review of uses, validity, current developments and Kinect alternatives,” *Gait Posture*, vol. 68, pp. 193–200, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.GAITPOST.2018.11.029.
- [129] C. Wang, S. Chen, Y. Yang, F. Hu, F. Liu, and J. Wu, “Literature review on wireless sensing-Wi-Fi signal-based recognition of human activities,” *Tsinghua Sci Technol*, vol. 23, no. 2, pp. 203–222, Apr. 2018, doi: 10.26599/TST.2018.9010080.
- [130] B. Takač, A. Català, D. Rodríguez Martín, N. van der Aa, W. Chen, and M. Rauterberg, “Position and orientation tracking in a ubiquitous monitoring system for Parkinson disease patients with freezing of gait symptom.,” *JMIR Mhealth Uhealth*, vol. 1, no. 2, p. e14, Jul. 2013, doi: 10.2196/mhealth.2539.
- [131] A. Zhao *et al.*, “Multimodal Gait Recognition for Neurodegenerative Diseases,” *IEEE Trans Cybern*, Sep. 2021, doi: 10.1109/TCYB.2021.3056104.
- [132] V. Cimolin and M. Galli, “Summary measures for clinical gait analysis: A literature review,” *Gait Posture*, vol. 39, no. 4, pp. 1005–1010, Apr. 2014, doi: 10.1016/J.GAITPOST.2014.02.001.
- [133] A. M. De Cock *et al.*, “Comprehensive quantitative spatiotemporal gait analysis identifies gait characteristics for early dementia subtyping in community dwelling older adults,” *Front Neurol*, vol. 10, no. APR, 2019, doi: 10.3389/FNEUR.2019.00313.
- [134] G. Allali *et al.*, “Falls, Cognitive Impairment, and Gait Performance: Results From the GOOD Initiative,” *J Am Med Dir Assoc*, vol. 18, no. 4, pp. 335–340, Apr. 2017, doi: 10.1016/J.JAMDA.2016.10.008.

- [135] R. Rucco *et al.*, “Spatio-temporal and kinematic gait analysis in patients with Frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease through 3D motion capture,” *Gait Posture*, vol. 52, pp. 312–317, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.GAITPOST.2016.12.021.
- [136] L. Romeo, R. Marani, A. Petitti, A. Milella, T. D’Orazio, and G. Cicirelli, “Image-Based Mobility Assessment in Elderly People from Low-Cost Systems of Cameras: A Skeletal Dataset for Experimental Evaluations,” *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, vol. 12338 LNCS, pp. 125–130, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-61746-2\_10/FIGURES/2.
- [137] J. Latorre, C. Colomer, M. Alcañiz, and R. Llorens, “Gait analysis with the Kinect v2: Normative study with healthy individuals and comprehensive study of its sensitivity, validity, and reliability in individuals with stroke,” *J Neuroeng Rehabil*, vol. 16, no. 1, Jul. 2019, doi: 10.1186/S12984-019-0568-Y.
- [138] M. Higuma, N. Sanjo, H. Mitoma, M. Yoneyama, and T. Yokota, “Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer’s disease: A relationship between attention and gait cycle,” *J Alzheimers Dis Rep*, vol. 1, no. 1, pp. 1–8, 2017, doi: 10.3233/ADR-170001.
- [139] D. Xue *et al.*, “Vision-Based Gait Analysis for Senior Care,” Dec. 2018, Accessed: Jul. 23, 2024. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/1812.00169v1>
- [140] A. Fatayer, W. Gao, and Y. Fu, “sEMG-Based Gesture Recognition Using Deep Learning From Noisy Labels,” *IEEE J Biomed Health Inform*, vol. 26, no. 9, pp. 4462–4473, Sep. 2022, doi: 10.1109/JBHI.2022.3179630.
- [141] C. Hong, S. Park, and K. Kim, “SEMG-Based Gesture Recognition Using Temporal History,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 70, no. 9, pp. 2655–2666, Sep. 2023, doi: 10.1109/TBME.2023.3261336.
- [142] M. Bonanno, A. M. De Nunzio, A. Quartarone, A. Militi, F. Petralito, and R. S. Calabrò, “Gait Analysis in Neurorehabilitation: From Research to Clinical Practice,” *Bioengineering 2023, Vol. 10, Page 785*, vol. 10, no. 7, p. 785, Jun. 2023, doi: 10.3390/BIOENGINEERING10070785.
- [143] M. Pistacchi *et al.*, “Gait analysis and clinical correlations in early Parkinson’s disease,” *Funct Neurol*, vol. 32, no. 1, pp. 28–34, Jan. 2017, doi: 10.11138/FNEUR/2017.32.1.028.
- [144] L. E. Cofré Lizama, F. Khan, P. V. S. Lee, and M. P. Galea, “The use of laboratory gait analysis for understanding gait deterioration in people with

- multiple sclerosis,” *Mult Scler*, vol. 22, no. 14, pp. 1768–1776, Dec. 2016, doi: 10.1177/1352458516658137.
- [145] M. Serrao *et al.*, “Gait pattern in inherited cerebellar ataxias,” *Cerebellum*, vol. 11, no. 1, pp. 194–211, Mar. 2012, doi: 10.1007/S12311-011-0296-8/TABLES/7.
- [146] I. Bozovic *et al.*, “Prospective analysis of gait characteristics in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 80, pp. 6–10, Oct. 2020, doi: 10.1016/J.JOCN.2020.08.009.
- [147] H. B. Menz, M. D. Latt, A. Tiedemann, M. M. S. Kwan, and S. R. Lord, “Reliability of the GAITRite® walkway system for the quantification of temporo-spatial parameters of gait in young and older people,” *Gait Posture*, vol. 20, no. 1, pp. 20–25, Aug. 2004, doi: 10.1016/S0966-6362(03)00068-7.
- [148] “PLUG-IN GAIT REFERENCE GUIDE,” 2016.
- [149] M. O’Brien, “Aids to the examination of the peripheral nervous system: 6th edition,” *Pract Neurol*, vol. 23, no. 3, pp. 263–264, Jun. 2023, doi: 10.1136/PN-2022-003686.
- [150] K. P. Clark, L. J. Ryan, and P. G. Weyand, “A general relationship links gait mechanics and running ground reaction forces,” *Journal of Experimental Biology*, vol. 220, no. 2, pp. 247–258, Jan. 2017, doi: 10.1242/JEB.138057/262285/AM/A-GENERAL-RELATIONSHIP-LINKS-GAIT-MECHANICS-AND.
- [151] N. Lovecchio, M. Zago, and C. Sforza, “Gait analysis in the rehabilitation process,” *Rehabilitation After Limb Salvage Surgery*, pp. 109–118, Apr. 2021, doi: 10.1007/978-3-030-66352-0\_13/FIGURES/3.
- [152] J. Stenum, M. M. Hsu, A. Y. Pantelyat, and R. T. Roemmich, “Clinical gait analysis using video-based pose estimation: Multiple perspectives, clinical populations, and measuring change,” *PLOS Digital Health*, vol. 3, no. 3, p. e0000467, Mar. 2024, doi: 10.1371/JOURNAL.PDIG.0000467.
- [153] C. A. Fukuchi, R. K. Fukuchi, and M. Duarte, “Effects of walking speed on gait biomechanics in healthy participants: A systematic review and meta-analysis,” *Syst Rev*, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, Jun. 2019, doi: 10.1186/S13643-019-1063-Z/FIGURES/6.
- [154] M. L. Vo, R. L. Chin, C. Miranda, and N. Latov, “Changes in spatiotemporal gait parameters following intravenous immunoglobulin treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,” *Muscle Nerve*, vol. 56, no. 4, pp. 732–736, Oct. 2017, doi: 10.1002/mus.25553.