

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	PDTAU26_0003		
	PDTA PDTA MALATTIA DI CHARCOT-MARIE- TOOTH (CMT) E NEUROPATIA TOMACULARE	Rev. 0	Data 16/04/2021	Pag 1 di 10

MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT) E NEUROPATIA TOMACULARE

Codice esenzione malattia rara RFG060

Definizione

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è la più frequente patologia neuromuscolare ereditaria (prevalenza circa 1: 2500; in Liguria sono attesi circa 650 soggetti affetti).

A fronte di una marcata eterogeneità genetica, la CMT si caratterizza per un quadro clinico relativamente omogeneo che comprende un deficit motorio distale associato ad ipotrofia muscolare, perlopiù simmetrica, generalmente accompagnata da riduzione o assenza dei riflessi osteo-tendinei, ipoestesia distale e tipicamente da alterazioni scheletriche (comunemente piede cavo e dita a martello, più raramente scoliosi).

I primi segni clinici compaiono in età infantile-giovanile, sebbene negli ultimi anni siano state descritte diverse forme ad esordio in età adulta.

La trasmissione è autosomica dominante nella maggior parte dei casi e, meno frequentemente, X-linked e

autosomica recessiva. È possibile anche l'evenienza di mutazioni di nuova insorgenza (mutazioni de novo).

La classificazione è basata su criteri elettrofisiologici, neuropatologici e genetici.

La Malattia di Charcot-Marie-Tooth è solitamente suddivisa in due forme principali: la forma demielinizzante, CMT1, caratterizzata da riduzione delle velocità di conduzione nervose e alterazioni della mielina alla biopsia del nervo; la forma assonale, CMT2, con velocità di conduzione nervose conservate o solo lievemente ridotte e degenerazione assonale cronica alla biopsia del nervo.

Sono possibili anche forme intermedie tra CMT1 e CMT2, tra le quali la più frequente è la CMTX, forma a trasmissione X-linked dominante; forme di CMT demielinizzanti autosomiche recessive (CMT4), in genere ad esordio precoce e decorso più grave; forme motorie pure (indicate come neuro(no)patie ereditarie distali motorie, distal Hereditary Motor Neuropathy - dHMN); più rare forme complicate con paraparesi spastica (Hereditary Motor and Sensory Neuropathy tipo V - HMSN V) o atrofia ottica (HMSN VI).

Vi sono anche delle forme a presentazione tipicamente infantile o congenita quali la ipomielinizzazione congenita (CHN) e la sindrome di Déjèrine-Sottas (DSS): si tratta di neuropatie ad esordio precoce che possono presentarsi come "floppy infant", con ritardo motorio ad evoluzione in genere più

grave rispetto alle forme consuete di CMT, fino alla compromissione della muscolatura respiratoria e

bulbare.

La forma in assoluto più frequente è la CMT1A, dovuta alla duplicazione del locus 17p11.2 dove si trova il gene della PMP22. La trisomia per questo gene è ritenuta la causa genetica della CMT1A che rappresenta circa il 50% dei casi affetti da CMT.

L'HNPP o Neuropatia Tomaculare è una neuropatia focale ricorrente a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da episodi ricorrenti e transitori di mononeuropatia o plessopatia non dolorosa, conseguenti compressioni o traumi, spesso di lieve entità, o senza causa apparente. In

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

alcuni pazienti il quadro si presenta come una polineuropatia lentamente ingravescente con segni prevalenti di sofferenza mielinica (Mancardi et al., 1995).

La causa genetica è la delezione del gene codificante la PMP22 o più raramente alcune mutazioni puntiformi nello stesso gene; la prevalenza genetica è di circa 16:100.000, ma non tutti i pazienti portatori della delezione presentano un quadro clinico manifesto. L'esame elettrofisiologico dimostra principalmente rallentamenti focali della conduzione ai comuni siti di intrappolamento dei nervi, anche nel contesto di una polineuropatia diffusa. La biopsia del nervo dimostra ispessimenti focali della mielina (tomacula).

Criteri di ingresso

Criteri clinici, strumentali o laboratoristici necessari per applicare le procedure diagnostiche terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica clinica sono le condizioni in cui applicare il codice di esenzione R99

Popolazione a cui rivolgersi

- 1) Familiarità per patologie del SNP
- 2) In assenza di familiarità
 - a. pazienti con sintomi o segni suggestivi di polineuropatia cronica, ad evoluzione lenta e distribuzione simmetrica distale, preferibilmente con malformazioni osteotendinee (piede cavo con dita a martello)
 - b. Mononeuropatia preferibilmente con dato anamnestico di compressione di un segmento corporeo ed evidenza neurofisiologica di danno demielinizzante, soprattutto ai siti di intrappolamento dei nervi
 - c. Pazienti con sintomi o segni suggestivi di polineuropatia sensitiva ad evoluzione cronica, lentamente evolutiva, eventualmente con atassia, preferibilmente con malformazioni osteotendinee (piede cavo con dita a martello)

Criteri diagnostici

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

ELEMENTI CLINICI

- Segni clinici di polineuropatia motoria o sensitivo-motoria a prevalente espressione distale (ipotrofia e/o ipostenia distale degli arti inferiori, con o senza alterazioni sensitive e dei riflessi osteotendinei)
- Presenza di deformazione scheletrica del piede bilaterale (cavismo plantare, dita a martello, piede equino-varo, scogliosi)
- Familiarità positiva con trasmissione AD, X-linked o AR; consanguineità dei genitori. La presenza di familiarità evidente per CMT, anche se non certificata, è sufficiente ad avviare le indagini per verificare la presenza di CMT nel soggetto in esame (vedi sopra).
- Forme complicate: la presenza di iperreflessia franca o spasticità (HMSN V) e di atrofia ottica (HMSN VI, sindrome di Rosenberg-Chutorian) non escludono la diagnosi di CMT. L'esordio agli arti superiori non esclude la diagnosi di CMT (CMT2D e dHMNV sono caratterizzate da prevalente compromissione agli arti superiori).

- Forme ad esordio pediatrico: presenza di ipotonia congenita (floppy infant); ritardo motorio; piede piatto o cavo, associati o meno ad ipotrofia e/o ipostenia distale degli arti.
- Neuropatia tomaculare: uno o più episodi acuti di mononeuropatia focale o plessopatia brachiale non dolorosa o polineuropatia di lieve entità lentamente ingravescente in cui siano state escluse le principali forme acquisite e con segni di sofferenza mielinica allo studio neurofisiologico.

ELEMENTI NEUROFISIOLOGICI

Raccomandazioni per l'esecuzione dell'esame elettrofisiologico per la diagnosi di CMT e HNPP. L'esame non deve essere limitato ai soli arti inferiori perché la classificazione della CMT è basata sui valori di VCM (velocità di conduzione motoria) degli arti superiori. Dovrebbero essere esplorati almeno due (preferibilmente quattro) nervi motori degli arti superiori ed inferiori, determinando latenza distale, VCM, ampiezza del potenziale di sommazione motorio (CMAP). L'esame dovrebbe esplorare almeno due nervi sensitivi degli arti superiori ed inferiori, determinando la velocità di conduzione sensitiva (VCS) e l'ampiezza del potenziale d'azione sensitivo (SAP). L'eventuale esame EMG ad ago può fornire indicazioni utili. Nel caso di sospetta HNPP l'esame deve includere gli studi di conduzione in almeno tre dei comuni siti di intrappolamento (nervo ulnare al gomito, nervo mediano controlaterale al polso, nervo peroneale al capitulo fibulare).

-CMT (DSS, CHN): quadro elettrofisiologico di neuropatia demielinizzante o assonale sensitivo-motoria, o assonale motoria, relativamente simmetrica, a prevalente espressione distale. Nel caso della CMT1A è fortemente indicativo il riscontro di un rallentamento omogeneo delle velocità di conduzione motoria agli arti superiori con valori intorno ai 20 m/s. La presenza invece di blocchi di conduzione al di fuori dei siti di entrapment dei nervi può mettere in dubbio la diagnosi e far considerare una diagnosi differenziale con forme di neuropatia infiammatoria.

-HNPP: presenza di alterazioni della conduzione ad almeno due siti di entrapment in nervi diversi con o senza evidenza di neuropatia demielinizzante diffusa

ELEMENTI GENETICI: test molecolari per CMT e HNPP

In presenza di diagnosi clinica ed elettrofisiologica di CMT e neuropatie correlate il paziente deve avere la possibilità di accedere al test genetico più appropriato. Il raggiungimento della diagnosi genetica (e talvolta anche la sua esclusione) è di fondamentale importanza per poter fornire un'adeguata consulenza genetica e un esatto rischio di ricorrenza al paziente e alla sua famiglia. Inoltre, la diagnosi genetica può garantire l'accesso a test genetici prenatali e preconcezionali (diagnosi pre-impianto) e, sempre più spesso, è indispensabile per poter accedere ai nuovi e futuri trial terapeutici (terapia genica, RNA interference, ASO). I progressi tecnologici degli ultimi anni nel campo della genetica molecolare hanno permesso di ampliare notevolmente lo spettro dei geni associati alla malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT), confermandone così la notevole eterogeneità genetica.

In particolare, è stato grazie all'avvento delle tecnologie di Next Generation Sequencing (NGS) che ad oggi si è arrivati ad identificare quasi 100 geni associati alla CMT. Difetti in alcuni di questi geni sono relativamente frequenti e più del 60% dei casi geneticamente confermati sono associati a mutazioni nei geni PMP22 (duplicazione/delezione 17p11.2), GJB1, MFN2 e MPZ.

In particolare:

-La ricerca della duplicazione PMP22 deve essere offerta/disponibile a tutti i soggetti con CMT1

-La ricerca della duplicazione PMP22 è inappropriata per le CMT2

-La ricerca della delezione PMP22 deve essere offerta/disponibile a tutti i soggetti con HNPP. In caso di assenza di delezione, se i criteri clinici ed elettrofisiologici sono suggestivi di HNPP, l'analisi molecolare deve includere la ricerca di mutazioni puntiformi del gene PMP22.

Il test genetico per la ricerca della duplicazione/delezione 17p11.2 o per la ricerca di altre Copy Number Variation (CNV) associate a CMT è eseguito attraverso Realtime quantitative PCR (qPCR) in associazione a Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA).

I geni GJB1, PMP22 e MPZ, in considerazione dell'elevata frequenza di mutazione e delle limitate dimensioni, possono essere analizzati tramite sequenziamento di Sanger.

I pazienti rimasti orfani di diagnosi genetica e i pazienti con diagnosi clinica e strumentale di CMT2 devono essere sottoposti ad analisi NGS mediante l'utilizzo di pannelli di geni CMT-correlati (Targeted multi-gene panel). Questa tecnica permette di analizzare simultaneamente più geni per più pazienti, permettendo un minor dispendio di tempo e di costi rispetto all'analisi "gene by gene" del sequenziamento Sanger.

I pannelli di geni CMT-correlati possono essere molteplici in relazione ai diversi laboratori diagnostici e alla flowchart diagnostica utilizzata.

Nel caso in cui le caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e familiari di un paziente siano suggestive di mutazioni in geni di recente identificazione e/o non inclusi nei pannelli l'indagine molecolare deve proseguire con l'analisi di questi geni.

L'analisi mediante sequenziamento diretto è sempre indispensabile per confermare la presenza di una variante identificata mediante NGS e in caso di mutazione familiare nota.

ELEMENTI NEURORADIOLOGICI

L'ecografia di nervo e la RM di nervo o di plesso non sono indispensabili per la diagnosi di CMT o di HNPP. Tuttavia, vi sono crescenti evidenze scientifiche che dimostrano come nelle neuropatie ereditarie soprattutto demielinizzanti vi sia un aumento della "cross-sectional area" del nervo. Tale dato può essere di supporto per la diagnosi.

ELEMENTI NEUROPATHOLOGICI

L'esecuzione della biopsia del nervo surale non è essenziale per la diagnosi di CMT o HNPP e può risultare utile solo in casi selezionati quando l'insieme del quadro clinico, elettrofisiologico e genetico non sia dirimente. In particolare, può essere effettuata se le prime indagini genetiche hanno escluso le forme più frequenti di CMT e la delezione HNPP (ed eventualmente le mutazioni di PMP22) o se vi sono forti sospetti di una sovrapposizione di una forma infiammatoria.

L'esecuzione della biopsia può aiutare nella:

- a) diagnosi differenziale con neuropatie acquisite (principalmente disimmuni) e altre neuropatie genetiche;
- b) ricerca di alterazioni che potrebbero orientare la ricerca genetica verso forme specifiche di CMT (onion bulbs di lamina basale, myelin outfolding, tomacula, scompattamento della mielina, assoni giganti);
- c) confermare la diagnosi di HNPP se la genetica è negativa.

NOTA

La diagnosi clinica ed elettrofisiologica di CMT/HNPP è sufficiente ai fini della certificazione per il riconoscimento dell'esenzione (codice RFG060).

Per i minori, ai fini della certificazione per il riconoscimento dell'esenzione (codice RFG060), è sufficiente la sola diagnosi clinica per i casi con familiarità positiva accertata.

Criteri terapeutici

Il trattamento della Malattia di Charcot-Marie-Tooth e della Neuropatia Tomaculare è al momento limitato alla terapia medica sintomatica nei casi di dolore neuropatico o articolare ed alla terapia riabilitativa per preservare il più possibile la forza ed il trofismo muscolari, evitando che il disequilibrio tra muscoli più colpiti ed altri meno coinvolti, accentui il deficit motorio.

La terapia chirurgica può inoltre aiutare a correggere alcune deformità articolari, migliorando sia la funzione che l'estetica.

TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Farmaci per dolore Osteo-muscolare - Analgesici/FANS	Secondo la necessità	Dolore intenso attribuibile alle deformità articolari e al sovraccarico articolare	Controllo del dolore
Farmaci per dolore neuropatico -- Antidepressivi triciclici Carbamazepina – Gabapentin/Pregabalin Duloxetina	Amitriptilina 10-25mg/die Gabapentin: 900-1.200mg/die Pregabalin: 300-600mg/die Duloxetina: 30-60mg/die	Dolore neuropatico	Controllo del dolore

TERAPIE RIABILITATIVE

Il paziente con CMT è un paziente complesso. Per questo motivo la presa in carico del paziente è fondamentale e deve essere precoce al fine di individuare sin dalle prime fasi eventuali adattamenti patologici che alterano o potrebbero alterare la qualità di vita (QoL), globale per considerare l'interazione tra menomazioni, limitazioni di attività e di partecipazione, fattori personali e contestuali che condizionano lo stato di salute (ICF) e, infine, continuativa per essere un punto di riferimento dei pazienti e cogliere ogni variazione del quadro clinico funzionale.

Gli obiettivi del trattamento riabilitativo sono:

- Prevenzione e trattamento delle deformità articolari.
- Recupero delle normoestensibilità muscolare.
- Cauto rinforzo muscolare globale per i muscoli ipotrofici ed ipostenici.
- Riduzione del dolore
- Riorganizzazione posturale globale.
- Miglioramento dell'equilibrio e prevenzione cadute.
- Evitare prolungate immobilità secondarie a malattie concomitanti, traumi o interventi chirurgici.
- Tranquillizzare il soggetto ed educarlo alla prevenzione dei fattori di rischio ed alle patologie dannose per il nervo (obesità, alcool, diabete, farmaci e droghe, fumo).
- Favorire una costante attività motoria.
- Monitorare nel tempo l'evoluzione della malattia.

Gli interventi riabilitativi, quindi, si sviluppano in diversi ambiti e devono essere selezionati in base alla sintomatologia del paziente, che è estremamente variabile.

Esercizi di allungamento muscolare sono proposti per il recupero di iniziali deformità articolari, per il rilassamento dei muscoli forti che prevalgono sui gruppi muscolari indeboliti dalla malattia, diminuire il dolore e recuperare ROM articolari.

Vengono, poi, proposti esercizi di cauto rinforzo muscolare per mantenere il tono e trofismo globalmente, oltre a promuovere il reclutamento muscolare nella ricerca dell'equilibrio e quindi nella prevenzione delle cadute (per questo motivo si punta a un rinforzo della muscolatura distale, maggiormente compromessa dalla malattia, ma anche all'allenamento dei muscoli del 'core', poco interessati dalla malattia, ma fondamentali per lo sviluppo dell'equilibrio).

La riabilitazione delle sensibilità, principalmente della sensibilità propriocettiva, è fondamentale nei pazienti con CMT. Il training consiste nel proporre al paziente esercizi di equilibrio su pedane instabili e percorsi con ostacoli di diversa difficoltà a seconda del livello del paziente.

L'attività aerobica controllata è utilizzata per ridurre il dolore, aumentare la resistenza alla fatica (sintomo comune in questi pazienti) e mantenere il trofismo muscolare.

Talora, in condizioni di estrema debolezza e principio di deformità, possono essere utilizzati tutori, ortesi di caviglia, scarpe con dispositivi anti-equino, plantari. Questi dispositivi permettono di migliorare il controllo posturale, il cammino, l'equilibrio e la dorsi-flessione della caviglia associato a minore dispendio energetico, inciampo e flessione d'anca.

TERAPIE CHIRURGICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare
Interventi sui tessuti molli, osteotomie, artrodesi	Presenza di gravi deformazioni scheletriche del piede o gravi retrazioni tendinee. Correzione delle deformazioni scheletriche non ancora fisse (specie in età pediatrica-adolescenza)

Esistono diversi tipi di intervento per la correzione delle deformazioni scheletriche del piede e dei deficit indotti dalla malattia.

Si suddividono in:

a) interventi sui tessuti molli: fascectomia plantare del piede, tenotomie (specie del tendine di Achille), trasferimenti tendinei (ad esempio peroneo lungo su peroneo breve, tibiale anteriore su cuneiforme laterale, tibiale posteriore al comparto anteriore)

b) interventi sulle ossa: osteotomie calcaneali, metatarsali (specialmente il I metatarso), tarso-metatarsali, tarsali, sulle dita dei piedi.

c) interventi su ossa e articolazioni (artrodesi): duplice e triplice artrodesi del piede (fusione delle articolazioni talocalcaneale, talonavicolare, e calcaneocuboide).

Non esiste tuttavia un consenso su chi siano i pazienti da operare, né su quando operare né sul tipo di intervento da attuare.

Appare pertanto necessaria una attenta valutazione e selezione dei casi da trattare, del timing e del tipo di intervento.

Si raccomanda il follow-up successivo in modo da valutare l'esito operatorio nel breve e lungo termine.

Circa un quarto dei pazienti con CMT ha scoliosi, in alcuni casi di gravità tale da richiedere una correzione chirurgica.

I deficit degli arti superiori possono essere di gravità tale da consigliare interventi di trasposizione tendinea per migliorare/recuperare i movimenti di opposizione e di estensione di dita-polso.

Aspetti Assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

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

Provvedimenti Legge 68/1999 (categorie protette, collocamento mirato): applicabile secondo quadro clinico.

Monitoraggio

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

Esame/Procedura	Frequenza di esecuzione
Visita Neurologica	Secondo la gravità e l'evoluitività del quadro clinico del singolo paziente (indicativamente ogni 12-24 mesi). HNPP: se nuovo episodio acuto
Elettroencefalografia/Elettromiografia	Secondo la gravità e l'evoluitività del quadro clinico del singolo paziente (indicativamente ogni 24 mesi)
Visita Fisiatrica	Secondo la gravità e l'evoluitività del quadro clinico del singolo paziente (indicativamente ogni 12 mesi).
Consulenza Genetica	In particolari situazioni, ad esempio in caso di richiesta del rischio di ricorrenza per familiari e/o di test genetici prenatali e preconcezionali (diagnosi pre-impianto).

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Frequenza di esecuzione
Fisiatra	In caso di limitazione funzionale con indicazione alla fisioterapia
Genetista	Per comunicazione della diagnosi genetica e del rischio di trasmissione ai familiari; per eventuale richiesta di test genetici prenatali e preconcezionali (diagnosi pre-impianto).
Ortopedico	Per interventi mirati a risolvere specifiche anomalie osteoscheletriche
Fisioterapista (terapista motorio, respiratorio ed occupazionale, logopedista)	Secondo le esigenze specifiche
Pneumologo	Se deficit respiratorio
Otorinolaringoiatra/Foniatra	In caso di ipoacusia o di coinvolgimento delle corde vocali. In caso di disfagia.
Oculista	In caso di atrofia ottica o cataratta.

Sviluppo di dataset minimo di dati

Dati anamnestici e di base	Dati legati al singolo controllo clinico
Anamnesi Clinica	Raccordo anamnestico
Anamnesi Familiare con ricostruzione dell'albero genealogico	Aggiornamento in caso di nuovi casi o nuove informazioni
Visita Neurologica con le seguenti scale cliniche: <ul style="list-style-type: none"> - MRC sum score - CMTNS - ONLS (Overall Neuropathy Limitation Scale) 	Visita Neurologica con le seguenti scale cliniche: <ul style="list-style-type: none"> - MRC sum score - CMTES o CMTNS - ONLS (Overall Neuropathy Limitation Scale)
<p>ENG-EMG: Dovrebbero essere esplorati almeno due (preferibilmente quattro) nervi motori degli arti superiori ed inferiori, determinando latenza distale, VCM, ampiezza del potenziale di sommazione motorio (CMAP). L'esame dovrebbe esplorare almeno due nervi sensitivi degli arti superiori ed inferiori, determinando la velocità di conduzione sensitiva (VCS) e l'ampiezza del potenziale d'azione sensitivo (SAP).</p> <p>Nel caso di sospetta HNPP l'esame deve includere gli studi di conduzione in almeno tre dei comuni siti di intrappolamento (nervo ulnare al gomito, nervo mediano controlaterale al polso, nervo peroneale al capitello fibulare).</p> <p>L'eventuale esame EMG ad ago può fornire indicazioni utili.</p>	<p>MCV del n. ulnare eVCS del n. radiale (lato non dominante) per il calcolo del CMTNS (almeno ogni 24 mesi)</p> <p>Controlli più estesi secondo la necessità e la comparsa di sintomi che necessitino di approfondimenti neurofisiologici</p>
Ecografia di nervo/RM di nervo per studi clinici	Ecografia di nervo/RM di nervo per studi clinici

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):654-67.

Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jun;17(6):703-10.

Pareyson D, Saveri P, Pisciotta C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol*. 2017 Oct;30(5):471-480.

Barisic N, Claeys KG, Sirotkovi-Skerlev M, Löfgren A, Nelis E, De Jonghe P, Timmerman V. Charcot-Marie-Tooth disease: a clinico-genetic confrontation. *Ann Hum Genet*. 2008 May;72(Pt 3):416-41.

Jani-Acsadi A, Krajewski K, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: diagnosis and management. *Semin Neurol*. 2008 Apr;28(2):185-94.

Reilly MM. Sorting out the inherited neuropathies. *Pract Neurol*. 2007 Apr;7(2):93-105.
Pareyson D. Guidelines for the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. Ad hoc Working Group of the Peripheral Nervous System Study Group, Italian Neurological Society. *Ital J Neurol Sci*. 1999 Aug;20(4):207-16.

Meretoja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meretoja A, Savontaus ML. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord*. 1997 Dec;7(8):529-32.

Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, Scherer SS, Shy ME, Reilly MM, Pareyson D. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011 Sep;16(3):191-8.

Schenone A, Nobbio L, Monti Bragadin M, Ursino G, Grandis M. Inherited Neuropathies. *Curr Treat Options Neurol* 201;13(2): 160-179.

Maggi G, Monti Bragadin M, Padua L, Fiorina E, Bellone E, Grandis M, Reni L, Bennicelli A, Grosso M, Saporiti R, Scorsone D, Zuccarino R, Crimi E, Schenone A. Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011; 90(8): 628-637.

Ramdharry G, Singh D, Gray J, Kozyra D, Skorupinska M, Reilly MM, Laurá M. A prospective study on surgical management of foot deformities in Charcot Marie Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2021 Mar 2.