

## Riabilitazione nella Malattia di Huntington: razionale e prospettive.

C Rossi, G Gambaccini, MP Virgili, MR Maluccio, C Frittelli, R Galli

Area Clinico-Assistenziale Degenza Medica, UOC Neurofisiopatologia, Ospedale “F.Lotti”, Pontedera, ASL 5, Pisa

La malattia di Huntington (MH) è una malattia genetica rara neurodegenerativa trasmessa attraverso una modalità autosomica dominante; è causata da un'espansione di un tratto del DNA nel gene *HTT* che produce una proteina anomala (chiamata *huntingtina*). In Italia si stimano circa 7000 pazienti affetti e 30-40000 individui a rischio di ammalarsi. Non sono disponibili studi epidemiologici relativi alla Regione Toscana. Gli unici dati derivano pertanto dal Registro delle Malattie Rare (tabella 1).

Azienda	UO	N° Casi
AOU FIRENZE-CAREGGI	NEUROLOGIA 1	86
AOU SIENA	NEUROLOGIA E MM. NEUROMETABOLICHE	30
AOU SIENA	GENETICA MEDICA	25
ASL 11 OSPEDALE EMPOLI	NEUROLOGIA	20
AOU PISA	NEUROLOGIA- NEUROFISIOPATOLOGIA	18
ASL 8 AREZZO	NEUROLOGIA- NEUROFISIOPATOLOGIA	16
AOU FIRENZE- CAREGGI	NEUROLOGIA 2	13
ASL 12 VIAREGGIO	NEUROLOGIA	4
ASL 9 GROSSETO	NEUROLOGIA	3
AZIENDA SANITARIA FIRENZE	NEUROLOGIA	3
AUSL 5 PISA OSPEDALE PONTERA	NEUROFISIOPATOLOGIA	2
AUSL 3 OSPEDALE PISTOIA	NEUROLOGIA	2
AUSL 4 OSPEDALE LUCCA	NEUROLOGIA	1

Tabella 1

Da un punto di vista clinico si caratterizza per la coesistenza di sintomi motori, sia ipercinetici (movimenti involontari di tipo coreico, distonico o ballico) che di tipo rigido-acinetico (specie nelle forme giovanili o negli stadi più avanzati), da sintomi cognitivi (che spesso precedono la diagnosi di malattia) e da sintomi comportamentali e psichiatrici (depressione e maggior rischio di suicidio)<sup>1</sup>. La comparsa di sintomi motori altera l'esecuzione delle attività di vita quotidiana determinando disturbi della deambulazione e dell'equilibrio che possono contribuire ad un maggior rischio di caduta ed istituzionalizzazione. I deficit motori di tipo acinetico sono i maggiori determinanti di tale problematica e sono legati ad un'alterazione a carico dei circuiti striatali,

cerebellari e frontali. In particolare nei pazienti con MH sono presenti sintomi quali oscillazioni pluridirezionali, ridotta prontezza dei riflessi posturali, bradicinesia con un'andatura condotta a piccoli passi, a base allargata (fino ad una franca atassia) e ad un incrementato tempo di recupero. Tali sintomi rappresentano un indice di basso *outcome*. La terapia è infatti troppo spesso incentrata sulla riduzione dei movimenti involontari e sul trattamento dei sintomi comportamentali attraverso l'utilizzo di molecole come la tetrabenazina o gli antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina) che possono determinare un ulteriore peggioramento proprio dei disturbi della deambulazione, dell'equilibrio e della bradicinesia sottoponendo il paziente ad un maggior rischio di caduta. In considerazione della carenza di strumenti farmacologici per questo tipo di disturbi, vari Autori propongono un affiancamento di strategie non farmacologiche (riabilitazione, terapia occupazionale, logopedia).

Il ruolo dell'esercizio fisico nel soggetto sano e patologico è stato abbondantemente studiato. In particolare è stata dimostrata un'azione neurotrofica determinata da una più efficiente produzione energetica mitocondriale, da un rilascio di molecole anti-ossidanti, da una riduzione dei meccanismi di infiammazione e da un miglioramento dell'angiogenesi e della sinaptogenesi<sup>2</sup>. Tali meccanismi risultano alterati proprio in corso di malattia neurodegenerativa. Pertanto un costante esercizio fisico può determinare un ritardo nella comparsa di disturbi motori (nella fase presintomatica e precoce), un mantenimento delle funzioni residue (nella fase intermedia) e limitare l'impatto delle complicanze (nella fase avanzata). In ambito di alcune malattie neurodegenerative, come la Malattia di Parkinson, sono ormai numerose le evidenze scientifiche che dimostrano un contenimento del danno primario ed una prevenzione/riduzione di danni secondari alla ridotta mobilità dovute ad una riabilitazione anche in fase precoce. Le recenti Linee Guida per la Diagnosi e Terapia della Malattia di Parkinson, redatte dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Lega Italiana Malattia di Parkinson, sottolineano una raccomandazione di buona pratica clinica per l'esercizio fisico ed una raccomandazione di grado B per determinate strategie riabilitative come l'utilizzo del *treadmill* o di riabilitazione integrata con stimoli sensoriali (*cues* visivi, uditivi o tattili)<sup>3</sup>. Studi sul modello animale di Malattia di Parkinson hanno inoltre dimostrato che un costante esercizio fisico determina il rilascio di fattori neurotrofici (BDNF, GDNF, IGF1, FGF2) con un conseguente potenziale effetto "*neuro protettivo*"<sup>2</sup>.

Pur non essendo sostenuta dallo stesso numero di trial clinici, anche nella MH possiamo riconoscere l'importanza della riabilitazione sia per la riacquisizione degli automatismi persi che per il mantenimento delle funzioni residue. Un corretto trattamento riabilitativo deve tuttavia riconoscere l'eterogeneità clinica della malattia sia tra i diversi pazienti che nella evoluzione clinica del singolo caso. Le richieste funzionali di un paziente in fase iniziale saranno soprattutto legate ad

un'azione preventiva e di mantenimento mentre nella fase intermedia acquisirà un ruolo importante anche un'azione compensatoria attraverso modifiche ambientali domestiche ed ausili per la deambulazione. La fase più avanzata sarà infine caratterizzata da esercizi motori per il controllo del tronco, per mantenere il range di movimento, da esercizi respiratori e da sistemi per sedersi mantenendo la postura e massimizzando il comfort. Un recente Gruppo di Lavoro sulla Fisioterapia nei pazienti con MH ha proposto una suddivisione basata sul tipo di trattamento in categorie di approcci utili nell'affrontare l'eterogeneità dei deficit (Tabella 2)<sup>4</sup>. In particolare per ogni categoria sono individuati i segni e i sintomi (con problemi principali e potenziali), l'obiettivo generale da raggiungere e le eventuali opzioni di trattamento (*es treadmill, cyclette, training su equilibrio/stabilità, esercizi basati su video-game, yoga, pilates, tai chi, appropriato posizionamento, protezione da traumi, medicazioni...*). In uno studio basato su un'intervista telefonica a riabilitatori con esperienza di pazienti con MH, Busse e coll concludono che al momento attuale c'è uno scarso ricorso allo strumento riabilitativo specie nelle fasi iniziali e che la gestione delle cadute e della progressiva difficoltà nella mobilitazione rappresenta l'obiettivo principale nel corso della MH<sup>5</sup>. Il disturbo dell'equilibrio è infatti il più importante fattore per l'istituzionalizzazione dei pazienti<sup>6</sup>.

Categorie	Descrizione	Stadi
A. Capacità di Esercizio e Performance	Assenza di disabilità motoria o di specifiche limitazioni nelle attività funzionali; potenziali problemi cognitivi e/o comportamentali	Pre-manifesto/ iniziale
B. Pianificazione e sequenza delle attività (bradicinesia inclusa)	Presenza di aprassia o di compromessa pianificazione motoria; lentezza dei movimenti e/o alterata capacità di generazione di una forza risultante in difficoltà e lentezza nello svolgimento di attività funzionali.	Iniziale-intermedio
C. Mobilità, Equilibrio e Rischio di Cadute	Deambulante nell'ambito di distanze brevi (comunità e/o casa); compromissione dell'equilibrio, forza o affaticamento che comporta una limitazione della mobilità e un aumentato rischio di cadute	Iniziale-intermedio
D. Modificazioni secondarie adattative e decondizionamento	Alterazioni del sistema muscolo-scheletrico e / o respiratorio con conseguente decondizionamento fisico, e conseguente diminuzione della partecipazione in attività della vita quotidiana o in ambienti di lavoro sociale.	Iniziale-intermedio
E. Alterazioni del controllo posturale e dell'allineamento corporeo nella posizione seduta	Allineamento errato a causa di modificazioni adattive, movimenti involontari, debolezza muscolare e incoordinazione con conseguente limitazione nelle attività funzionali da seduta.	Intermedio-avanzato
F. Disfunzione Respiratoria	Compromissione della funzione e della capacità respiratoria; resistenza limitata; ridotto mantenimento della pulizia delle vie aeree che comporta limitazioni nelle attività funzionali e rischio di infezioni.	Intermedio-avanzato
G. Cure nella fase terminale	Limitazioni del grado di movimento attivo e passivo e scarso controllo del movimento attivo con conseguente impossibilità a deambulare; dipendenza nella maggior parte delle ADL; difficoltà a mantenere eretta la posizione seduta	Avanzato

Tabella 2<sup>4</sup>

Purtroppo le evidenze sono attualmente scarse e presentano numerosi limiti metodologici. In particolare gli strumenti utilizzati nella valutazione di efficacia sono diversi tra i singoli trial (*tra i maggiormente utilizzati la scala UHDRS – total motor score, la Berg and Balance Test, il test Up and Go, la Physical Performance test, la Tinetti scale*). Gli studi sono spesso diversi nel disegno metodologico, utilizzano campioni molto limitati di pazienti, mancano spesso di un gruppo di controllo (*case series*) o di una valutazione a lungo termine. È pertanto difficile raggiungere livelli di evidenza come è avvenuto in altri ambiti patologici. Concordano tuttavia nell'indicare un effetto benefico del trattamento fisico in corso di MH.

In uno studio pilota in aperto, Zinzi e coll hanno valutato l'efficacia di un programma riabilitativo basato su esercizi di riabilitazione respiratoria, logopedia, terapia fisica ed occupazionale eseguiti in ambiente ospedaliero (con periodi di tre settimane, 3 volte l'anno per due anni consecutivi) dimostrando un miglioramento significativo delle performance motorie misurate attraverso la *Physical Performance Test*<sup>7</sup>. Recentemente, su un campione di 12 pazienti in fase iniziale/intermedia, è stata dimostrata l'efficacia di un programma di riabilitazione ambulatoriale sia attraverso scale cliniche (*Berg and Balance Test, Up&Go test*) che attraverso strumenti automatizzati (*pedana GAITRite*®)<sup>8</sup>. In uno studio caso-controllo in aperto, oltre a confermare l'efficacia sugli outcome motori (*UHDRS-total motor score*), Thompson e coll hanno anche dimostrato un miglioramento di outcome secondari cognitivi (attraverso una batteria neuropsicologica) e sulla depressione (attraverso la *Beck Depression Inventory 2*)<sup>9</sup>. Nel loro studio il programma riabilitativo consisteva in sedute ambulatoriali di un'ora, una volta a settimana, e da terapia occupazionale e terapia individuale da svolgere a casa. Nonostante l'efficacia motoria dimostrata alla fine del trattamento riabilitativo, il beneficio motorio è spesso solo transitorio<sup>10</sup>. La necessità di cicli di fisioterapia continuativi nel tempo si scontra necessariamente con la sostenibilità economica della fisioterapia ed impone la ricerca di ulteriori strategie terapeutiche. Tuttavia una riabilitazione individuale eseguita dal paziente a domicilio in assenza di un riabilitatore ha dato risultati contrastanti. Strategie basate su video-game (*Wii, Dance Dance Revolution ecc*) sono risultate possibili alternative. In particolare in un recente studio esplorativo controllato, con disegno *cross-over*, è stato ottenuto un miglioramento significativo di scale per equilibrio (*Tinetti scale*) e di parametri oggettivi misurati attraverso la *pedana GAITRite*<sup>11</sup>. Viceversa, l'utilizzo di riabilitazione domiciliare attraverso DVD ha dato scarsi risultati per una bassa aderenza alla terapia da parte del paziente<sup>12</sup>.

Come precedentemente segnalato, un'attività fisica regolare determina benefici clinici sui sintomi e sulla prognosi di varie patologie neurodegenerative (malattia di Parkinson e Malattia di Alzheimer). Studi sui roditori hanno confermato una neurogenesi indotta dall'esercizio ed un

incremento di fattori di crescita a livello cerebrale con miglioramento del comportamento<sup>13-15</sup>. Harrison e collaboratori<sup>16</sup> hanno dimostrato che la *linea murina HD R6/1*, sottoposta a trattamento fisico, presentava una riduzione della perdita del numero dei neuroni striatali ed una maggior concentrazione dei fattori di crescita neurotrofici rispetto ai controlli. Il dato neuropatologico era confermato anche dai test clinici sulle funzioni cognitive, procedurali e di apprendimento nonché sul comportamento motorio. Pur non disponendo di dati patologici sull'uomo Busse e coll<sup>17</sup> hanno recentemente dimostrato, attraverso uno studio randomizzato di 12 settimane, un miglioramento della scala SF-36 Mental Component Summary (con miglioramento della interazione sociale e della salute mentale) nei pazienti con MH trattati con riabilitazione.

Nonostante i dimostrati benefici della riabilitazione in corso di MH non sono presenti al momento dati relativi alla sicurezza della metodica. In corso di malattia è stata infatti dimostrata una disfunzione mitocondriale e non è possibile con i dati attuali stabilire se ciò possa rappresentare un limite a determinati trattamenti fisici. Infine in corso di malattia è frequente osservare un netto calo ponderale che può limitare un'eccessiva attività fisica, responsabile a sua volta di un'accentuazione di tale disturbo. Il peso corporeo è stato valutato negli studi precedentemente discussi e non è stata osservata una differenza statisticamente significativa né tra i gruppi trattati e quelli non trattati né tra i pazienti trattati, prima e dopo la riabilitazione.

In conclusione emergono quattro punti principali che richiedono uno sviluppo futuro:

1. La riabilitazione come strategia terapeutica è sotto utilizzata, specie nelle fasi iniziali quando potrebbe determinare i miglioramenti più evidenti anche attraverso una modifica di storia naturale di malattie (con eventuale effetto disease modifying)
2. La gestione del disturbo di equilibrio e della deambulazione sono necessari per una corretta prevenzione delle cadute che possono determinare un peggioramento della prognosi ed un maggior rischio di istituzionalizzazione.
3. Devono essere individuate delle scale uniformemente utilizzate per valutare l'outcome del paziente trattato con terapia fisica in modo da poter disegnare trial clinici randomizzati di buon valore scientifico
4. È necessario individualizzare il trattamento riabilitativo sulle problematiche del singolo paziente tenendo conto delle diverse fasi di malattia

Gli studi pubblicati concordano sul fatto che una riabilitazione multidisciplinare prolungata nella fase precoce e intermedia della malattia è possibile, ben tollerata ed associata a beneficio terapeutico. È tuttavia necessario sensibilizzare la costituzione di centri specifici per l'ottimizzazione della gestione nelle diverse fasi di malattie e per l'individuazione di strategie di terapia fisica efficaci e sostenibili.

## Bibliografia

1. *Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA.* Diagnostic Criteria for Huntington's Disease Based on Natural History. **Mov Disord** **2014**; 29(11): 1335-41.
2. *Zigmond JZ, Smeyne RJ.* Exercise: is it neuroprotective and if so, how does it work? **Park Relat Disord** **2014**; 20(S1): S123-S127.
3. Linea Guida "Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson" <http://www.snlg-iss.it>
4. *Quinn L, Busse M.* Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease. **Neurodegen Dis Manage** **2012**; 2 (1): 21-31.
5. *Busse ME, Khalil H, Quinn L, Rosser AE.* Physical therapy intervention for people with Huntington disease. **Phys Ther** **2008**;88(7):820-31.
6. *Whelock VL, Tempkin T, Marder K, et al.* Predictors of nursing home placement in Huntington disease. **Neurology** **2003**; 60(6):998-1001.
7. *Zinzi P, Salmaso D, De Grandis R, et al.* Effects of an intensive rehabilitation programme on patients with Huntington's disease: a pilot study. **Clin Rehabil.** **2007**; 21(7):603-13.
8. *Bohlen S, Ekwall C, Hellström K, et al.* Physical therapy in Huntington's disease – toward objective assessments? **Eur J Neurol** **2013**;20(2):389-93
9. *Thompson JA, Cruickshank TM, Penailillo LE, et al.* The effects of multidisciplinary rehabilitation in patients with early-to-middle-stage Huntington's disease: a pilot study. **Eur J Neurol** **2013**;20(9):1325-9.
10. *Ciancarelli I, Tozzi Ciancarelli MG, Carolei A.* Effectiveness of intensive neurorehabilitation in patients with Huntington's disease. **Eur J Phys Rehabil Med** **2013**;49(2):189-95.
11. *Kloos AD, Fritz NE, Kostyk SK, Young GS, Kegelmeier DA.* Video game play (Dance Dance Revolution) as a potential exercise therapy in Huntington's disease: a controlled clinical trial. **Clin Rehabil** **2013**;27(11):972-82.
12. *Khalil H, Quinn L, van Deursen R, et al.* What effect does a structured home-based exercise programme have on people with Huntington's disease? A randomized, controlled pilot study. **Clin Rehabil** **2013**;27(7):646-58.
13. *Pang TY, Stam NC, Nithianantharajah J, Howard ML, Hannan AJ.* Differential effects of voluntary physical exercise on behavioral and brain-derived neurotrophic factor expression deficits in Huntington's disease transgenic mice. **Neuroscience** **2006**;141(2):569-84
14. *van Dellen A, Cordery PM, Spires TL, Blakemore C, Hannan AJ.* Wheel running from a juvenile age delays onset of specific motor deficits but does not alter protein aggregate density in a mouse model of Huntington's disease. **BMC Neurosci** **2008**;9:34.
15. *Wood NI, Glynn D, Morton AJ.* "Brain training" improves cognitive performance and survival in a transgenic mouse model of Huntington's disease. **Neurobiol Dis** **2011**;42(3):427-37.
16. *Harrison DJ, Busse M, Openshaw R, Rosser AE, Dunnett SB, Brooks SP.* Exercise attenuates neuropathology and has greater benefit on cognitive than motor deficits in the R6/1 Huntington's disease mouse model. **Exp Neurol** **2013**;248:457-69.
17. *Busse MI, Quinn L, Debono K, et al.* A randomized feasibility study of a 12-week community-based exercise program for people with Huntington's disease. **J Neurol Phys Ther** **2013**;37(4):149-58.