



**Università degli Studi di Siena
Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea Magistrale
in Scienze delle Professioni Sanitarie della Riabilitazione**

**“ LA SOMMINISTRAZIONE DI IMMUNOGLOBULINE NELLA
SINDROME POST-POLIO: UNO STUDIO RANDOMIZZATO
CONTROLLATO”**

**Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised
controlled trial**

Relatore

Prof. Alessandro Rossi

Tesi di Laurea di:

Lino Fia

Anno Accademico 2008/2009

INDICE	pag. 1
1 INTRODUZIONE	
1.1 Motivo della scelta	pag. 2
1.2 Obiettivi della tesi	pag. 3
1.3 Ipotesi di lavoro	pag. 4
2 PRESUPPOSTI TEORICI	
2.1 Agenti etiologici,mezzi di trasmissione	pag. 6
2.2 Vaccinazione antipolio	pag. 6
2.3 Epidemiologia	pag. 7
2.4 Etiopatogenesi della PPS	pag. 8
2.5 Diagnosi	pag. 10
2.6 Management dei pazienti con PPS	pag. 12
2.7 Valutazione della malattia e delle complicanze	pag. 12
2.8 Il movimento	pag. 13
2.9 Le complicanze respiratorie e la disfagia	pag. 14
2.10 Le ortesi	pag. 16
2.11 Il dolore	pag. 16
2.12 Aspetti psicologici	pag. 17
3 MATERIALI E METODI	
3.1 Protocollo dello studio	pag. 18
3.2 Disegno dello studio	pag. 19
3.3 Criteri di inclusione ed esclusione	pag. 19
3.4 Trattamento dei soggetti	pag. 20
3.5 Randomizzazione	pag. 21
3.6 Variabili di risposta principali	pag. 21
3.7 Dimensione campionaria e potenza dello studio	pag. 22
3.8 Valutazione dell'efficacia	pag. 22
3.9 Tempi dello studio	pag. 23
4 ANALISI DEI DATI E RISULTATI	
4.1 Questionario	pag. 23
4.2 Somministrazione di immunoglobuline	pag. 27
5 DISCUSSIONE	pag. 30
6 CONCLUSIONI	pag. 31
7 BIBLIOGRAFIA	pag. 32

INTRODUZIONE

1.1 MOTIVO DELLA SCELTA

L'idea di questo lavoro di tesi nasce dall'impegno quotidiano nell'equipe riabilitativa presso il Centro per la cura delle patologie degli esiti tardivi della polio e del secondo motoneurone dell'Ospedale Specializzato Ortopedico-Riabilitativo di Malcesine. La Divisione di Rieducazione è nata negli anni 50 in risposta ai casi di poliomielite acuta presenti sul territorio, con l'introduzione negli anni '50 e '60 dei vaccini non esistevano fortunatamente più nuovi casi di poliomielite e quindi si assisteva ad una contrazione del numero dei ricoverati, vengono mantenuti attualmente dei letti dedicati a persone con esiti tardivi di poliomielite in numero di 30-40, assistendoli non solo dal punto di vista chirurgico ma anche ortesico e riabilitativo con prestazioni anche di tipo ambulatoriale.

Abbiamo iniziato ad interessarci di quella che viene chiamata Sindrome post-polio nei primi anni '90. Nel '95 venne organizzato un Convegno dal titolo "Opportunità e prospettive per i disabili motori" in cui ci fu un primo approccio all'argomento.

E' stato prodotto inoltre un questionario a cui hanno risposto 630 persone colpite da poliomielite che comprendeva domande relative alla fase acuta della malattia, a quella del recupero e della stabilizzazione, alle condizioni attuali e anche domande concernenti la famiglia ed è stato formulato un protocollo che consisteva in una accurata anamnesi, in un esame muscolare, in molti casi una valutazione elettromiografica. In un alto numero di casi è stato eseguito un test isocinetico per valutare la forza muscolare con registrazioni eseguite a distanza di tempo.

Questa esperienza portò nell'ottobre 1999 all'organizzazione del Convegno "La sindrome post-polio: approccio clinico all'invecchiamento dell'unità motoria" a cui parteciparono come relatori lo stesso Dalakas, Cashaman, Mizumoto, De Grandis e numerosi Neurologi italiani.

Nel 2002 ricevemmo la visita del Dr. Lauro Halstead -Direttore del Programma post-polio del National Rehabilitation Hospital Americano questo ci aiutò molto nell'acquisizione di nuove conoscenze sulla malattia e sulle ricerche condotte all'estero specie in America.

Nel 2006 è stato organizzato un Convegno su "Sindrome Post-polio : epidemiologia, clinica, diagnostica e prospettive terapeutiche" in collaborazione con la Clinica

Neurologica dell'Università di Verona che ha avuto anche un incarico dalla Regione Veneto per una ricerca sulla "Sindrome post- poliomielitica" che viene condotta in collaborazione con il nostro Centro. Lo studio è catalogato con numero di protocollo: IGMA1 - Codice EudraCT: 2007-003559-35.

Gli obiettivi concreti che si propone la ricerca guidata dalla Dr.ssa Laura Bertolasi riguardano la comprensione delle ipotesi etiopatogenetiche ed un possibile un trattamento farmacologico che affronti il fattore etiologico. Lo studio si propone quindi di verificare l'efficacia del trattamento con immunoglobuline nei pazienti affetti da PPS.

1.2 OBIETTIVI DELLA TESI

L'approfondimento di questo tema, si colloca all'interno dell'Area disciplinare di Neurologia e Neurofisiologia Clinica del docente Prof. Alessandro Rossi e si avvale anche di competenze che riguardano le Scienze Statistiche, la Metodologia della Ricerca, la Patologia Generale ,la Microbiologia, la Farmacologia e può fornire strumenti di conoscenza e di intervento innovativi.

Il primo obiettivo del lavoro è di tipo didattico volto ad acquisire personalmente e fornire agli studenti tirocinanti di Fisioterapia, che frequentano il nostro reparto ,un panorama sui recenti studi e sui meccanismi eziopatogenetici riguardanti la Sindrome Post-Polio e più in generale le malattie del secondo motoneurone.

Il secondo obiettivo, quindi, è quello di seguire un lavoro di ricerca sul campo avendo a disposizione strumenti interpretativi per uno studio clinico randomizzato in un contesto specifico di somministrazione di immunoglobuline che si propone di valutare:

- a) Esito primario: miglioramento della qualità di vita
- b) Esito secondario: aumento della forza muscolare, riduzione della fatica e del dolore, miglioramento funzionalità motoria .

Come terzo obiettivo la tesi si pone il problema di come l'analisi dettagliata delle condizioni dei pazienti ed il confronto tra esperienze internazionali si possa tradurre nella elaborazione di linee guida condivise. Come primo impegno nel prossimo periodo è in preparazione un Convegno internazionale sul tema " Aspettative farmacologiche ed esigenze riabilitative nella PPS " ed è allo studio la definizione di uno standard di prodotto clinico per i pazienti affetti da esiti tardivi della poliomielite in un ottica di miglioramento continuo della qualità.

1.3 IPOTESI DI LAVORO

Questo studio si propone di esaminare l'efficacia delle immunoglobuline in pazienti affetti da sindrome post-polio. Essa colpisce i soggetti sopravvissuti alla Poliomielite paralitica e si manifesta di solito a distanza di diversi anni dalla fase acuta della malattia [1] solitamente 25-30 anni dopo l'infezione acuta; l'intervallo di tempo può comunque essere variabile, da 8 a 71 anni (Trojan 2005) [2].

La sindrome post-polio (PPS) consiste nella nuova insorgenza di alcuni sintomi come: perdita di forza, atrofia muscolare, stanchezza generalizzata, dolore articolare e muscolare, intolleranza al freddo. Molti pazienti lamentano una riduzione dell'autonomia nella normale attività quotidiana, nella motilità, nella funzionalità degli arti superiori e un peggioramento della performance respiratoria e della deglutizione del paziente incidendo sulla sua qualità di vita.

I criteri diagnostici raccomandati risalgono a Halstead (1991) [3] e sono stati successivamente riconfermati nel 2006 dall'EFNS (European Federation of Neurological Societies):

1. Anamnesi di precedente episodio di paralisi poliomielitica
2. Parziale o completo recupero neurologico e funzionale dopo l'episodio acuto
3. Periodo di almeno 15 anni di stabilità neurologica e funzionale
4. Comparsa graduale o repentina di nuovi sintomi: debolezza muscolare in muscoli precedente o non precedentemente colpiti, stanchezza generalizzata, nuova atrofia muscolare, dolori muscolari e/o articolari, perdita funzionale, intolleranza al freddo.
5. Esclusione di altre cause (neurologica- internistica –ortopedica) potenzialmente responsabili dei sintomi al punto 4.

La nuova debolezza è dunque il maggior sintomo della sindrome post-polio: senza una chiara anamnesi in questo senso la diagnosi non può essere posta.

Lo stesso Halstead suggeriva alcune considerazioni: che la nuova debolezza avesse un quadro progressivo per almeno 12 mesi e che la conferma della diagnosi andasse fatta dopo una nuova rivalutazione e osservazione del decorso clinico per almeno 3 –6 mesi dalla diagnosi originale.

La natura di questa condizione è ancora controversa: una ipotesi attribuisce i sintomi ad un processo degenerativo (Wiechers e Hubbel 1981, 1988; Trojan 2005; Jubelt 2000), associato all'età ed all'utilizzo [4].

Il coinvolgimento del poliovirus nella patogenesi della sindrome post-poliomielitica è stato peraltro già chiamato in causa da autori francesi e americani anche se le parti del genoma trovate erano state ritenute come una parte non infettante del virus.

Il riscontro di frammenti del genoma virale in 6 liquor su 9 testati che è stato sequenziato, paragonato al genoma del virus selvaggio ,testato in vitro con farmaci antivirali nel Laboratorio del Prof. Antonio Toniolo a Varese depongono a favore di questa ipotesi [5]. Interessanti prospettive riguardano il riscontro nel liquor di una proteina presente nelle malattie infiammatorie del midollo spinale, la 14-3-3 fatta dal dott. Monaco a Verona, questa proteina risulta presente anche in Polio asintomatici ma nettamente aumentata in quelli inquadrati come affetti da Sindrome Post-polio. Secondo uno studio del dott. Nobili Orazio e un gruppo di altri ricercatori milanesi, nelle Guillain- Barrè, che è la malattia infiammatoria dove c'è scarsa perdita assonale, troviamo un pattern liquorale di queste proteine proprio molto simile a quello che troviamo nelle post-polio [6].

Vi sono tuttavia delle osservazioni a favore della presenza di un processo infiammatorio nel SNC, come il riscontro di un'aumentata espressione di mRNA di citochine proinfiammatorie nel liquor (Gonzales 2002 e 2004); la presenza di infiltrati linfocitari perivascolari e parenchimali nel midollo spinale (Miller 1995; Dalakas 1991) e la presenza di segni di infiammazione nei muscoli affetti (Dalakas 1991 e 1988) [7].

Sulla base dell'ipotesi infiammatoria si basa il razionale del trattamento con le immunoglobuline.

La tesi esamina analizza brevemente la letteratura sul tema della poliomielite da un punto di vista epidemiologico, etiologico , del management clinico ed i risultati conseguiti mediante campagne di vaccinazioni di massa nel mondo con l'obiettivo di eradicare definitivamente la malattia. Viene poi considerata la letteratura riguardante il tema della somministrazione di immunoglobuline analizzando le pubblicazioni internazionali già esistenti sui risultati conseguiti dai ricercatori che partecipano allo studio multicentrico. Un capitolo Vengono quindi analizzati alcuni lavori di ricerca compiuti in Italia sul tema esaminando sinteticamente le modalità delle ricerche e i risultati emersi.

In conclusione vengono proposte alcune riflessioni sulle possibilità di utilizzo delle IG nella PPS.

2 PRESUPPOSTI TEORICI

2.1 Agenti eziologici-patogenesi-modalità di trasmissione

La Poliomielite è una malattia causata dal Poliovirus, un virus a RNA appartenente al genere degli Enterovirus della famiglia dei Picornavirus, di cui ne esistono tre sierotipi (1,2,3). Questo virus penetra per via orale e si moltiplica nelle stazioni linfatiche, raggiunge poi gli organi bersaglio tramite via ematica e linfatica. La malattia è provocata dalla invasione dei motoneuroni delle corna anteriori motoneuroni del midollo spinale con esito talvolta in una paralisi di tipo flaccido. Le manifestazioni sono differenti e nel 95% l'infezione è inapparente o subclinica. La poliomielite spinale colpisce prevalentemente i muscoli delle gambe e delle braccia, ma esiste anche una forma più grave ad alta mortalità, che è quella bulbare, in cui il virus localizzandosi a livello dei nuclei dei nervi cranici determina una compromissione dei muscoli deputati alla respirazione, alla deglutizione e alla fonazione. Il polio virus può causare anche una forma di encefalite acuta. Il contagio del virus della Poliomielite avviene per via oro-fecale, ingerendo acqua o cibi contaminati oppure tramite la saliva e le goccioline emesse con i colpi di tosse e gli starnuti di soggetti ammalati o portatori sani.

2.2 Vaccinazione antipoliomielitica

L'uomo rappresenta l'unico serbatoio naturale della Poliomielite e il virus può colpire soggetti di tutte le età prediligendo però principalmente i bambini al di sotto dei tre anni. Proprio per questo motivo la vaccinazione si effettua prima dei tre anni e il Calendario Italiano delle Vaccinazioni prevede delle somministrazioni di IPV al III, IV, XII mese e al III anno di vita.

Esistono due diversi tipi di vaccino:

l'IPV di Jonas Salk che è un vaccino con virus inattivato, trivalente, somministrato per via intramuscolare nel 1956 in USA ridusse del 90% l'incidenza della malattia, e dal 1958 al 1964 fu introdotto su base volontaria in Italia, tali vaccini inattivati non influiscono però significativamente sulla diffusione dei polio virus selvaggi.

l'OPV di Albert Sabin, che è un vaccino con virus "vivo attenuato" trivalente, somministrato per os ed usato per eradicare il virus da un territorio; utilizzato in Italia dal 1964 risultò meno costoso, di più facile somministrazione. Esso causa una infezione attenuata dell'orofaringe e dell'endotelio intestinale stimola la produzione di IGA

secretorie locali in aggiunta a produzione di anticorpi sierologici [8].

La vaccinazione, specie quella effettuata con OPV, ha un importante ruolo nel determinare

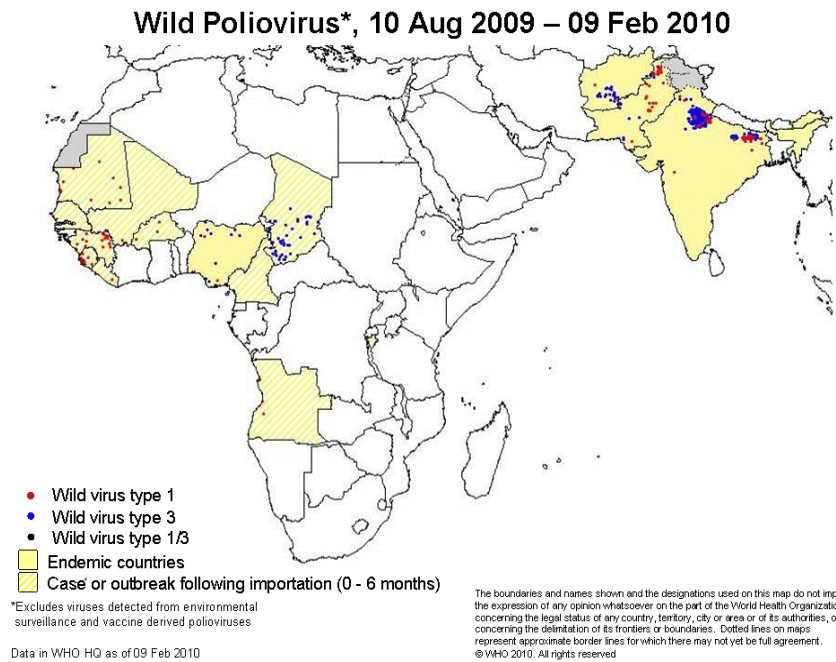
la persistenza degli anticorpi neutralizzanti prolungata e nel favorire un certo grado di immunità di barriera o di “gregge” in grado di ostacolare la circolazione di virus selvaggi eliminando la catena dei portatori sani e di rendere possibile in prospettiva una loro completa eradicazione [9]. Da qualche anno in molti paesi europei inclusa l'Italia è stato reintrodotta il vaccino Salk inattivato, che non può dare polio da vaccino.

2.3 Epidemiologia

L'OMS stima che nel mondo ci siano 20 milioni di casi di esiti di poliomielite, in America la cifra è compresa tra 1 e 2 milioni ,nell'Unione Europea sono 750.000 ed in Italia si stimano circa 70.000 casi. Una risoluzione OMS del 1988 ha incluso nel suo "Expanded Program on Immunization" (EPI) l'obiettivo dell'eradicazione della poliomielite nel mondo. All'iniziativa internazionale patrocinata da OMS, Rotary International, Fondazione Gates,Centri statunitensi per la prevenzione e il controllo delle malattie e UNICEF, cui anche l'Italia aderisce, poggia su tre requisiti fondamentali:

1. l'aumento dei livelli di immunizzazione preventiva tramite vaccinazione;
2. il miglioramento della sorveglianza dei casi di PFA;
3. la sorveglianza dei poliovirus selvaggi nell'ambiente.

La situazione aggiornata al 10 febbraio 2010 indica che nel 2009, sono stati notificati 1.247 nuovi casi nei paesi endemici (India , Nigeria , Pakistan , Afghanistan) e 349 casi in paesi non-endemici per un totale di 1596. Questi ultimi casi sono i più difficili da prevenire a causa di complessi fattori tra cui l'isolamento geografico, l'esaurimento dei volontari, la difficoltà di diffondere il vaccino, i conflitti armati e le barriere culturali [10].



2.4 Etiopatogenesi della PPS

La Poliomielite paralitica è considerata principalmente una malattia dell'unità motoria (ovvero dell'unità composta dal motoneurone e dalle fibre muscolari da esso innervate). Durante l'attacco acuto della Poliomielite, la morte dei motoneuroni determina una denervazione delle fibre muscolari con conseguente debolezza muscolare. Il recupero della forza muscolare in pazienti che sopravvivono alla fase di attacco acuto della patologia è possibile grazie allo sprouting ed all'ipertrofia delle fibre nervose dagli assoni motori rimanenti.

Lo sprouting assonico determina una nuova innervazione delle fibre nervose localmente denervate ripristinando così nuovamente una contrazione muscolare efficace. Le unità motorie risultanti da questo fenomeno di re-innervazione possono essere fino ad otto volte più grandi di quelle normali. Il risultato della reinnervazione collaterale di fibre vicine "orfane" consiste in un maggior numero di fibre innervate da quell'assone con un maggior raggruppamento delle fibre che dipendono da quell'unità motoria. Quest'ultima sarà maggiore non in termini di diametro ed area ma nel numero di fibre innervate in quella determinata area del muscolo, la capacità di compenso è limitata e dipende dal numero dei motoneuroni che sopravvivono.

Le unità motorie residue devono svolgere un lavoro protratto nel tempo e con sovraccarichi meccanici. Le fibre risultano quindi più compattate all'interno dell'unità motoria con un possibile effetto di distorsione delle fibre durante la contrazione. Tale fenomeno può impedire il regolare scambio energetico e può favorire l'insorgenza dei crampi. Dopo i 60 anni ci sono modifiche sostanziali del muscolo con minor forza da parte del soggetto che ha un corrispettivo istopatologico nella riduzione delle fibre di tipo rapido, nel paziente con polio il processo di malattia ed il processo di fisiologico invecchiamento verosimilmente si sovrappongono [11].

La Sindrome Post-Polio (PPS) è una patologia in cui si osserva una combinazione variabile di vecchi segni derivanti dalla Poliomielite acuta e nuovi e progressivi segni di indebolimento muscolare in soggetti sopravvissuti alla Poliomielite paralitica. Insorge di solito dopo almeno 15 anni dall'esordio della sintomatologia acuta. L'eziologia della PPS non è ancora del tutto chiara; l'ipotesi proposta da Wiechers ed Hubbell, attribuisce la Sindrome Post-Polio ad una vasta degenerazione distale delle unità motorie[12].

Per sopperire alle funzioni dei motoneuroni distrutti dall'attività virale, i motoneuroni restanti devono innervare una quantità di fibre muscolari maggiore alla norma. Lo stress metabolico che deriva da questo squilibrio non può essere sostenuto a lungo e così i terminali assonici possono andare incontro a degenerazione con conseguente denervazione delle fibre muscolari. Alcune di queste fibre possono essere nuovamente innervate da assoni vicini, causando un continuo "processo di rimodellamento", mentre altre fibre perdono definitivamente la loro innervazione, con un continuo aumento dell'affaticabilità del soggetto. La progressiva denervazione è considerata la causa principale dell'incremento della debolezza muscolare associata all'infezione poliomielitica.

Un'altra teoria sulla genesi della Sindrome Post-Polio, che però non è ancora confortata da dati certi, si basa sull'ipotesi che il virus si possa in qualche modo riattivare a distanza di tempo determinando così un progressivo esaurimento dei motoneuroni [13].

2.5 Diagnosi

La valutazione di un paziente con una Sindrome Post-Polio inizia con un accurata anamnesi riguardante la storia clinica e l'attuale stato di salute del paziente. Quando la Poliomielite è in fase acuta il virus è in grado di determinare un importante

movimento anticorpale, ma in passato (fino agli anni '50) questo non poteva essere evidenziato con la sierologia e la diagnosi di Poliomielite era essenzialmente clinica. Per le infezioni acute da enterovirus, la tecnica diagnostica più rapida è rappresentata dall'isolamento virale da tampone faringeo, feci o tampone rettale, liquidi corporei e, talvolta, dai tessuti. La viremia non è più presente al momento della comparsa della sintomatologia, se non nei bambini. Nei casi in cui si verifica un interessamento del SNC da parte di Enterovirus, le colture del liquor ottenute durante le fasi acute della malattia sono positive nel 10-85% dei casi ma questo non è valido per il Poliovirus, il cui isolamento dal liquor è eccezionale. In caso di infezione da Poliovirus la risposta anticorpale precoce è costituita da immunoglobuline specifiche di classe IgM, le quali scompaiono dopo 6-12 settimane per essere sostituite da anticorpi specifici IgG; quest'ultime sono responsabili della memoria immunitaria del soggetto e lo proteggono dalle reinfezioni (questo è il principio su cui si basa la vaccinazione antipolio che permette di ottenere una immunità IgG mediata senza che il soggetto abbia sviluppato la malattia).

Per poter parlare di Sindrome Post-Polio è dunque indispensabile un'anamnesi positiva di pregressa poliomielite paralitica con evidenze sierologiche e cliniche, dimostranti la perdita di motoneuroni con segni di debolezza residua, atrofia dei muscoli all'esame neurologico e segni di denervazione all'elettromiografia (EMG).

I reliquati clinici dell'attacco acuto del Poliovirus sono soprattutto rappresentati dall'atrofia muscolare, dalla paralisi flaccida con riduzione o abolizione dei riflessi osteo-tendinei e dalle deformità osteo-articolari. Queste ultime possono essere la conseguenza di posizioni obbligate mantenute per lungo tempo o dello squilibrio tra muscoli colpiti e muscoli risparmiati dalla lesione; dapprima correggibili, queste deformità diventano man mano fisse per il sovrapporsi di retrazioni mio- e capsulo-ligamentose. Possono sussistere anche dei disturbi dell'accrescimento osseo, che si manifestano con diminuito tenore calcico, ipoplasia ed accorciamento dei segmenti ossei interessati dalla lesione. Questi disturbi sono da imputare al mancato uso dei segmenti paralitici, ai deficit di vascolarizzazione e al fatto che le ossa sono colpite proprio durante la loro fase di accrescimento. Tali disturbi sono più gravi ed evidenti quando il fatto acuto paralizzante si è verificato precocemente. Tra le deformità di più frequente riscontro si osservano il piede equino-varo-supinato-addotto, dovuto alla paralisi dei muscoli peronieri e alla prevalenza del tricipite surale, del tibiale anteriore e del tibiale posteriore e il piede talo calcaneare, dovuto a paralisi del tricipite surale e prevalenza dei muscoli dorsi-flessori.

Talvolta il paziente non può effettuare alcun movimento volontario al piede per il sussistere di una paralisi di tutti i muscoli attivatori a tale livello. Nei soggetti in cui invece si instaura una prevalenza dei muscoli flessori ed una insufficienza del quadricipite possiamo osservare il ginocchio flesso oppure iperesteso. Spesso per insufficienza dei muscoli glutei e degli adduttori e prevalenza del tensore della fascia lata, del sartorio e del retto anteriore, l'anca può essere flessa, abducta ed extrarotata. All'arto superiore invece si riscontra sovente l'impossibilità per il paziente di effettuare l'abduzione del braccio per paralisi del deltoide. Sono inoltre molto frequenti le scoliosi con angolo di compensazione molto ridotto dovute all'interessamento dei muscoli paravertebrali [14]

Alla Poliomielite paralitica acuta fa seguito un periodo di recupero funzionale totale o parziale, e successivamente una fase di stabilità delle funzioni neurologiche. Dopo questo periodo di stabilità si osservano a distanza di diversi anni nuova affaticabilità muscolare e astenia che si possono instaurare gradualmente o rapidamente. Questo declino delle funzioni è progressivo ed irreversibile accompagnandosi spesso all'atrofia muscolare ed al dolore muscolare e articolare [15].

Si può riscontrare anche, ma con minore frequenza una riduzione della performance respiratoria, deficit della deglutizione, intolleranza al freddo e disturbi del sonno. Durante l'anamnesi bisogna, dunque, sempre evidenziare quali sono i gruppi muscolari interessati dalla Poliomielite in fase acuta, poiché anche se questi ora appaiono indenni potrebbero essere nuovamente coinvolti. È importante sapere che gli stessi sintomi possono essere presenti anche in caso di neuropatia da intrappolamento, sclerosi multipla, miastenia grave, miopatie, tumori spinali, sclerosi laterale amiotrofica ed atrofia muscolare dell'adulto.

Per parlare di PPS è necessario infatti escludere con certezza la presenza di problemi di altra natura (neurologica, ortopedica, etc.) che possono causare sintomi affini [16].

Infine in questi pazienti possiamo osservare anche disturbi trofici muscolari, problemi circolatori e disturbi cutanei come atrofia, iperidrosi e acrocianosi che si aggiungono a questa complessa e vasta presentazione clinica.

2.6 Management dei pazienti con PPS

La complessità della patologia fa sì che risulti necessario un approccio multidisciplinare che non può prescindere dalla figura del Neurologo, del Fisiatra, del Fisioterapista, del Tecnico Ortopedico e, a seconda poi dei sintomi, dell'Internista, dell'Ortopedico e del

Logopedista. La riabilitazione è stata oggetto di numerosi lavori che propongono linee guida generali e protocolli di rieducazione specifici adattati alla patologia .

La rieducazione e la ortesizzazione sono incluse in un progetto terapeutico che viene svolto da varie figure professionali in èquipe.

Il punto centrale è il problema del trattamento di pazienti che hanno contratto la PAA da molti anni e si trovano in una fase di stabilizzazione che dura da parecchi decenni o che sfocia in una fase dove compaiono ulteriori difficoltà legate all'invecchiamento o alla PPS.

Il trattamento deve essere personalizzato e di volta in volta deve essere adeguato alle condizioni cliniche del paziente.

2.7 Valutazione della malattia e delle complicanze

La prescrizione della rieducazione richiede un bilancio preciso della malattia e delle sue complicanze per adattare il programma al singolo paziente.

La riduzione delle prestazioni motorie interessa sia i muscoli colpiti dalla malattia che quelli apparentemente indenni.

La conseguenza più comune è la degenerazione artrosica delle articolazioni ,le deformazioni del rachide quali la scoliosi , i disturbi respiratori con diminuzione della Capacità Vitale e Insufficienza Respiratoria di tipo Restrittivo.

Si notano frequentemente patologie della spalla (sublussazioni della testa omerale,patologie della cuffia, conflitto scapolo-omerale,tendiniti), il recurvato del ginocchio, l'equinismo e talismo della caviglia, la griffe delle dita.

Le fratture degli arti sono più frequenti a livello degli arti più colpiti.

È frequente una sintomatologia dolorosa (sovrapposizione tra polio e spondiloartrosi) ad origine articolare o muscolare: rachialgie, algie radicolari (sciatalgie, cervicobrachialgie, ernie dorsali), sindromi canalicolari (compressione del mediano o del n. ulnare in pazienti che usano le grucce canadesi o le carrozzine), il dolore può essere anche di origine fibromialgica o di tipo centrale.

La riduzione delle prestazioni motorie si manifesta nelle attività della vita quotidiana e in particolare durante il cammino, nel salire e scendere le scale, nel vestirsi, lavarsi e c'è inoltre un aumento delle cadute.

Più rara la presenza di disfonia e disfagia per interessamento del IX E X nervo cranico, tipiche della forma bulbare della polio, più rara in Italia.

Il bilancio preciso della malattia e delle complicanze permette di adattare il programma al singolo paziente .

In questi anni abbiamo cercato di incrementare i trattamenti individuali, personalizzati compatibilmente alle risorse organizzative disponibili.

2.8 Il movimento

È consigliabile non fare eseguire una attività troppo intensa e considerare il dolore, che appare durante l'esercizio fisico, come un campanello di allarme che indica di non continuare. Il paziente dovrebbe dunque interrompere l'attività prima che insorga il dolore, riducendo l'intensità dello sforzo. La presa di coscienza del proprio limite fisico e la conoscenza delle tecniche di gestione della stanchezza da parte del paziente sono il punto di partenza per poter ideare un programma individuale di esercizi fisici. Quando si inizia un programma di esercizi muscolari il paziente deve essere guidato nell'apprendimento del controllo degli esercizi così da essere effettuati in modo corretto per non determinare effetti dannosi.

Importante è il trattamento della debolezza muscolare che si avvale una cauta ginnastica atta a tonificare i muscoli [17].

Il rinforzo analitico dei muscoli paralizzati è alla base del trattamento riabilitativo e se eseguito in modo appropriato sembra in grado di apportare beneficio reale su forza, resistenza e affaticabilità. Si deve ricercare un compromesso per migliorare la prestazione senza arrivare al sovraffaticamento muscolare.

L'efficacia dell'esercizio deve essere rivalutata regolarmente e si deve porre attenzione alla comparsa di crampi muscolari e di dolore .

I gruppi muscolari che traggono maggior beneficio da queste tecniche sono il quadricipite, i glutei e il tricipite surale.

Nella situazione di perdita di UM e di unità residue che svolgono un lavoro protratto nel tempo con sovraccarico meccanico , come nella Polio, è controindicato l'uso dell'elettrostimolazione a scopo di rinforzo tranne in casi di immobilizzazione prolungata in seguito ad interventi chirurgici.

Per ottenere riallenamento allo sforzo il lavoro deve essere aerobico, adattato alla frequenza cardiaca (< 70% della frequenza massima per età), non deve produrre affaticabilità e dispnea.

Utile anche la pratica costante di una attività fisica gradita per mantenere i benefici nel tempo. Un rinforzo appropriato sembra in grado di migliorare la forza, la resistenza e ridurre l'affaticabilità. Qualche evidenza supporta il ruolo della educazione, del cambiamento degli stili di vita e dell'esercizio terapeutico mirato nella gestione del dolore [18].

In presenza di edemi agli arti si ottiene una riduzione della circonferenza mediante tecniche di linfodrenaggio manuale

Le retrazioni muscolo-tendinee che aggravano una funzione sono trattate con stretching e posture in allungamento soprattutto per i muscoli della catena cinetica posteriore.

Non si riducono deformazioni articolari stabilizzate con il rischio di squilibrare un intero arto, alcuni compensi sono funzionalmente utili come il piede equino, il recurvato del ginocchio, l'estensione dell'anca.

Si utilizzano tecniche decontratturanti e rilassanti in caso di contratture muscolari.

Può essere utile l'allungamento del retto femorale che comporta una retrazione in flessione dell'anca in paziente costretto in carrozzina e dei muscoli ischiocrurali che determinano retrazione in flessione del ginocchio.

La terapia per mezzo dell'acqua.

Gli esercizi in acqua offrono l'opportunità di effettuare movimenti in un mezzo che fornisce una spinta di galleggiamento al corpo e consente di realizzare dei movimenti con impegno ridotto che anche segmenti gravemente ipostenici possono essere mossi ed esercitati. Anche il peso che grava sulle articolazioni è ridotto e permette un lavoro in scarico riducendo le sollecitazioni meccaniche. Si sfrutta un effetto analgesico e decontratturante con temperature comprese fra 30-35 C° in quanto sono presenti spesso disturbi vasomotori e ipersensibilità al freddo.

Inoltre la ginnastica in acqua ha un effetto psicologico positivo, anche una piccola entità di movimento aiuta a mantenere una memoria motoria.

2.9 Complicanze respiratorie e disfagia

L'interessamento dei muscoli respiratori è la causa principale dei problemi respiratori in pazienti con PPS. Il deficit dei muscoli inspiratori ed espiratori determina diminuzione dei volumi respiratori e difficoltà a drenare le secrezioni bronchiali.

Vi sono però altre cause che possono interferire con la dinamica respiratoria come l'ipoventilazione centrale dovuta a localizzazione del virus a livello bulbare oppure la concomitante presenza di alterazioni della gabbia toracica quali la scoliosi oppure patologie polmonari o cardiache. Le deformazioni del rachide e le scoliosi sono frequenti e possono aggravarsi secondariamente.

È consigliabile fare effettuare annualmente a questi pazienti sia la vaccinazione anti-pneumococcica che quella antinfluenzale. Nei casi in cui è presente una compromissione dei muscoli respiratori si possono utilizzare dei presidi non invasivi che migliorando la performance respiratoria durante il sonno, riducono l'affaticamento. Nei soggetti che presentino una ventilazione inefficace risulta utile l'ausilio della NIMV ovvero della ventilazione meccanica non invasiva, limitando invece la somministrazione di ossigeno ai casi con vera ipossiemia. Diversi studi hanno messo in evidenza come l'utilizzo della NIMV notturna determini un aumento della sopravvivenza e soprattutto un miglioramento della qualità di vita nei pazienti con PPS. In presenza di secrezioni bronchiali dense si rende necessario l'utilizzo di farmaci mucolitici che determinandone una fluidificazione permettono una più facile espettorazione con colpi di tosse o con le manovre di drenaggio posturale. Il paziente libera così le vie aeree e ha la sensazione di "respirare meglio".

Una tecnica che può essere insegnata ai soggetti che dipendono dal ventilatore è la respirazione glossofaringea o "frog breathing", un metodo che utilizza la lingua ed i muscoli faringei per spingere dei boli d'aria all'interno dei polmoni: questa tecnica può assicurare una buona ventilazione per brevi periodi anche senza l'ausilio del ventilatore [19]. La Rieducazione respiratoria si avvale inoltre di esercizi di coordinazione toraco-diaframmatica con stimolo alla espirazione completa, tecniche di rilassamento dei muscoli accessori inspiratori, la mobilizzazione passiva della cassa toracica per evitare l'irrigidimento.

La debolezza dei muscoli esofagei, faringei e laringei è la causa di disfagia nei pazienti con PPS. Il trattamento include un cambiamento delle abitudini alimentari con una restrizione della dieta a sostanze più facilmente deglutibili quali liquidi e semiliquidi. È necessario che il paziente impari ad alternare le fasi di deglutizione con quelle

respiratorie in modo da evitare che il bolo possa passare nelle vie aeree. Il paziente non dovrebbe mangiare quando si sente molto stanco, a tale scopo è preferibile non fargli consumare dei pasti abbondanti nelle ore serali.

2.10 Le ortesi nei postumi di PAA

Ai pazienti poliomielitici vengono applicate diversi tipi di ortesi per restituire un grado di autonomia più efficiente possibile.

Per le atrofie muscolari agli arti inferiori si utilizzano le classiche ortesi dalla radice della coscia fino a sotto il calcagno con appoggio ischiatico, arresto al ginocchio con rialzi per compensare gli accorciamenti dell'arto e snodo libero della scarpa incorporata nell'ortesi, Sono state sperimentate anche ginocchiere articolate con possibile flessione del ginocchio nella fase di swing . In questi ultimi anni ottengono alti gradi di soddisfazione da parte dei pazienti nuove ed uso sempre più frequente ginocchiere costruite con aste in fibra di carbonio che consente un risparmio del peso fino al 50% rispetto ad una equivalente ortesi in acciaio [20].

Per le scoliosi si possono utilizzare nei casi più gravi busti o corsetti. L'utilizzo di bastoni canadesi è utile per migliorare la stabilità della deambulazione del soggetto nei casi più gravi vengono proposte carrozzine che nei deficit muscolari più gravi possono essere a ruote grandi anteriori o elettriche [21]. Diversi accorgimenti possono essere messi in atto per il trattamento della fatica con lo scopo di risparmiare le energie del paziente. A tal proposito si propongono delle variazioni dello stile di vita pianificando le attività giornaliere, privilegiando un lavoro più sedentario, programmando un riposo durante la giornata, migliorando la qualità del sonno. A tale scopo si possono usare tecniche di rilassamento, farmaci quali l'Amitriptilina e l'L-triptofano, [22].

2.11 Il dolore

Il dolore è presente nella sintomatologia che definisce la PPS e può essere dovuto a diverse cause quali alterazioni delle superfici articolari, dei tessuti molli e del tessuto muscolare. Queste alterazioni si possono riscontrare isolatamente oppure variamente combinate tra loro. La prevalenza del dolore in pazienti con pregressa poliomielite è del 75%. Inoltre i pazienti presentano una aumentata sensibilità agli stimoli nocicettivi.

Il dolore muscolare di tipo mio fasciale può essere evocato in vari gruppi muscolari mediante palpazione dei punti trigger. Il dolore muscolare modifica l'attività dei sistemi spinali di inibizione implicati nel controllo della postura e del movimento inibisce selettivamente le componenti corticali post-centrali a media latenza, alterando il senso di posizione e cinestesia e verosimilmente i processi di apprendimento o riapprendimento motorio.

Il dolore articolare è evidente alla mobilizzazione attiva o passiva di molte articolazioni [23], questo tipo di dolore è dovuto ad artrite degenerativa provocata dall'età e dal prolungato carico asimmetrico sulle articolazioni per la paresi asimmetrica dei muscoli colpiti. Spesso sono presenti compressioni nervose per esempio a livello dei nervi che costituiscono il plesso brachiale o a livello del tunnel carpale; il trattamento del dolore sarà diverso in base alla sua origine. Nel caso di compressione nervosa a livello del tunnel carpale è opportuno l'utilizzo di tutori che mantenendo la mano in una posizione neutra evitano la continua sollecitazione del nervo mediano. Spesso risulta utile l'iniezione di steroidi, mentre per i casi più resistenti si ricorre alla decompressione chirurgica del nervo.

Una delle cause più comuni di dolore nei pazienti con PPS è l'iperuso dei muscoli. La localizzazione di questo tipo di dolore dipende dai gruppi muscolari utilizzati prevalentemente: se il paziente è in grado di camminare autonomamente il dolore sarà localizzato agli arti inferiori ed a livello lombare, mentre se si muove con la carrozzina o con le stampelle, il dolore sarà localizzato soprattutto agli arti superiori. Spesso il dolore muscolare della PPS si manifesta in tarda giornata, oppure sottoforma di crampo muscolare durante l'esercizio fisico [24].

Il trattamento in tutti i casi include un cambiamento dello stile di vita con una riduzione dell'attività giornaliera, il riposo, lo stretching (quando possibile) e l'utilizzo di mezzi fisici, farmaci analgesici e più raramente di infiltrazioni di corticosteroidi. Nei casi più gravi può essere preso in considerazione il ricorso alla chirurgia per il controllo del dolore [25].

2.12 Aspetti psicologici

In fine è molto importante porre l'attenzione anche sulla sfera psicologica di un paziente con PPS. Spesso infatti la stanchezza presente può non avere necessariamente una origine muscolare, ma essere il sintomo di una latente depressione. Le conseguenze psicologiche e sociali possono essere gravi. L'approccio multidisciplinare deve quindi comprendere anche una valutazione psicologica del paziente [26].

Nel vissuto personale si rinnova il trauma originario dell'attacco patogeno, si verificano reazioni di lutto e depressive determinate dalla paura di dover dipendere dell'aiuto degli altri e di perdere ogni autonomia. In questo quadro possono riproporsi il complesso di inferiorità, atteggiamenti di ritirata nell'invalidismo (assunzione del ruolo di persona malata), comportamenti regressivi nei rapporti familiari e soprattutto una percezione di ansia e di insicurezza. Ne segue l'importanza che vengano poste al paziente informazioni corrette sulla diagnosi, che vengano definiti ed attuati interventi terapeutici e riabilitativi, e messe in opera azioni di sostegno psicologico e di assicurazione sul decorso della sindrome.

3 MATERIALI E METODI

3.1 Protocollo dello studio

Il farmaco consiste in IG vena, immunoglobulina umana per uso endovenoso.

Le immunoglobuline sono un farmaco largamente utilizzato e trova indicazione in varie patologie, sia come terapia sostitutiva nelle sindromi di immunodeficienza primaria o secondaria e nel trapianto di midollo osseo allogenico, sia come terapia immunomodulante in: porpora trombotica trombocitopenica, sindrome di Guillanè Barrè, neuropatia motoria multifocale, malattia di Kawasaki, miastenia gravis.

La posologia è variabile secondo l'indicazione: 0,2 – 0,8 g/Kg ogni 2-4 settimane nelle sindromi da immunodeficienza primaria, 0,5 g/Kg/die ogni settimana o al mese nel trapianto di midollo e 0,4 g/Kg/die per 2-5 giorni come terapia immunomodulante.

Per immunoglobuline umane a somministrazione endovenosa s'intende un plasmaderivato, preparato a partire da pool di plasma, proveniente da non meno di 1000

donatori. Il numero elevato di donatori di origine fornisce al prodotto un'ampia varietà idiotipica, che garantisce un'elevata copertura anticorpale al ricevente.

Le IVIG sono isolate utilizzando il processo di frazionamento di Cohn-Oncley, che garantisce al prodotto finale una elevata sicurezza dal punto di vista infettivologico.

Le preparazioni di IVIG attualmente in commercio contengono molecole immunoglobuliniche strutturalmente e funzionalmente intatte e aventi normale emivita e proporzione di sottoclassi. Le controindicazioni consistono in: ipersensibilità ad uno qualsiasi dei componenti; intolleranza alle immunoglobuline omologhe, specialmente nei casi molto rari di deficienza IgA quando il paziente abbia anticorpi anti-IgA.

I possibili rischi derivanti da questa terapia sono: febbre, mal di testa, arrossamento cutaneo, nausea; nei casi più gravi dispnea e shock; ipotensione arteriosa, tromboembolismo, insufficienza renale, meningite asettica (complicanza rara, i sintomi compaiono da 6 a 48 ore dopo l'infusione), anafilassi in riceventi con deficit di IgA.

Non ci sono controindicazioni ad alcun tipo di medicazione o altri trattamenti durante la terapia con immunoglobuline

3.2 Disegno dello studio: Studio clinico randomizzato, in doppio cieco in cui vengono confrontati trattamento e placebo.

I pazienti vengono reclutati presso l'Ospedale di Malcesine tra coloro che hanno partecipato alla compilazione del questionario.

3.3 Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione: pazienti con storia di poliomielite acuta e diagnosi di sindrome post-polio secondo i criteri di Halstead (Orthopedics 1991; 14: 1209-1217) e successivamente riconfermati nel 2006 dall'EFNS (European Federation of Neurological Societies).

Lo studio neurofisiologico confermerà inoltre la progressiva infezione poliomielitica: lesione del secondo motoneurone, sensibilità conservata, caratteristiche compatibili all'elettromiografia (PUM di ampiezza aumentata).

Si richiederà il consenso informato.

Criteri di esclusione: allo scopo di evitare fattori confondenti e potenziali rischi derivanti dalla terapia sono stati esclusi dallo studio i pazienti con: BMI > 30; diabete mellito;

malattie cardiache di grado moderato o severo; insufficienza renale; ipertensione elevata o non controllata adeguatamente dalla terapia farmacologica; episodi tromboembolici in anamnesi; terapia con warfarin; precedente trattamento con immunoglobuline ev; deficit di IgA; altre malattie autoimmuni; età superiore a 70 anni.

Si escluderanno altre possibili cause dei sintomi lamentati dal paziente e, anche per tale motivazione, tutti i soggetti inclusi nel protocollo saranno sottoposti a studio neurofisiologico prima di ricevere il trattamento.

3.4 Trattamento dei soggetti

a) Immunoglobuline e.v., nella dose di 0,4 g/kg/die per 5 giorni o Placebo (fisiologica), nella dose corrispondente, per 5 giorni.

b) Non ci sono controindicazioni ad alcun tipo di medicazione o trattamento.

c) Monitoraggio diretto del paziente da parte di un medico o terapeuta o infermiere che collaborano allo studio.

d) Durata prevista di partecipazione del soggetto: sei mesi circa per ciascun paziente.

e) Norme per l'interruzione: ciascun paziente può decidere di interrompere il trattamento e/o lo studio quando decidesse.

I STADIO: Presentazione del progetto al paziente, con spiegazione approfondita dello studio, dei tempi, dei metodi utilizzati e consegna del consenso informato.

II STADIO: Ricovero ospedaliero presso l'Ospedale di Malcesine.

Valutazione clinica del paziente mediante alcune scale:

- qualità della vita mediante questionario SF-36 (36 item Short-Form).

- forza muscolare mediante Scala MRC e dinamometro dinamico

- fatica mediante Scala FSS (Fatigue Severity Scale)

- dolore mediante Scala VAS (Visual Analogue Scale) e 101-PNR (101- Point Numerical Rating)

- funzionalità muscolare mediante Test del cammino in 6 minuti (6 MWT)

Valutazione neurofisiologica mediante:

- Elettroencefalografia ai quattro arti

- Elettromiografia in tre distretti muscolari, di cui uno ritenuto stabile nel tempo, uno sano (non precedentemente colpito da poliomielite) e uno peggiorato (secondo i criteri diagnostici: nuova debolezza muscolare dopo un periodo di stabilità clinica di almeno 15 anni)

- PEM (Potenziali evocati motori) ai quattro arti
- PESS (Potenziali evocati somato-sensoriali) ai quattro arti

Valutazione ematochima: emocromo con formula, dosaggio immunoglobuline (fra cui IgA), funzionalità epatica e renale, sierologia per virus epatite e HIV.

III STADIO: Le immunoglobuline devono essere infuse per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,46 – 0,92 ml/kg/h (10-20 gocce al minuto) per 20-30 minuti; se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 1,85 ml/kg/h (40 gtt/minuto) per il resto dell'infusione. Prima della somministrazione il prodotto dev'essere scaldato a temperatura ambiente o corporea. Il dosaggio che intendiamo utilizzare è di 0,4 g/kg/die per 5 giorni al fine di ottenere un effetto immunomodulante.

Il trattamento dunque durerà 5 giorni in totale.

La sperimentazione viene condotta in ottemperanza al protocollo e alle disposizioni normative applicabili. La popolazione oggetto di studio riguarda pazienti affetti da sindrome post-polio diagnosticata secondo i criteri di Halstead sopra citati (Orthopedics 1991; 14: 1209-1217).

IV STADIO: Rivalutazione clinica mediante le scale sopradette e rivalutazione neurofisiologica (come sopra riportato), dopo due e quattro mesi dal trattamento farmacologico.

3.5 Randomizzazione

La randomizzazione dei soggetti ai due bracci (trattamento e placebo), a blocchi di 4, viene effettuata utilizzando il software statistico Stata 9.2 (<http://www.stata.com>).

Lo studio viene effettuato in doppio cieco.

3.6 Variabili di risposta principali:

Gli obiettivi che ci proponiamo sono di verificare la possibile efficacia delle immunoglobuline nei nostri pazienti affetti da diagnosi di sindrome post-polio.

a) Esito primario: miglioramento nel Punteggio della Componente Fisica dell'SF36 (Questionario 36 item Short-Form sulla qualità della vita) nei soggetti trattati con immunoglobuline rispetto ai trattati con placebo.

b) Esiti secondari: aumento nella forza muscolare (Scala MRC, dinamometro), riduzione della fatica (Fatigue Severity Scale) e del dolore (Visual Analogue Scale e 101- Point

Numerical Rating), miglioramento della funzionalità motoria (test del cammino in 6 minuti/ 6 MWT) dei soggetti trattati rispetto ai trattati con placebo.

3.7 Dimensione campionaria e potenza dello studio

Supponendo di voler determinare un miglioramento di almeno 4 punti nel Punteggio della Componente Fisica dell'SF36, con un errore alfa di 0,05 ed una potenza dell'80% e una correlazione tra due misurazioni sullo stesso soggetto di 0,9, rapporto di randomizzazione 1:1, la numerosità richiesta è di 21 soggetti per braccio, che sarà portata a 24 per tener conto di eventuali drop out.

3.8. Valutazione dell'efficacia

L'efficacia del trattamento verrà stabilita valutando la differenza negli esiti tra i pazienti trattati con immunoglobuline e quelli trattati con placebo.

Di ciascun paziente verranno valutati i seguenti parametri:

- qualità della vita mediante questionario SF-36 (36 item Short-Form).
- forza muscolare mediante Scala MRC e dinamometro dinamico
- fatica mediante la scala FSS (Fatigue Severity Scale)
- dolore mediante Scala VAS (Visual Analogue Scale) e 101-PNR (101- Point Numerical Rating)
- funzionalità muscolare mediante Test del cammino in 6 minuti (6 MWT)

A ciascun paziente verrà inoltre eseguito un esame neurofisiologico completo:

- Elettroencefalografia ai quattro arti
- Elettromiografia in tre distretti muscolari, di cui uno ritenuto stabile nel tempo, uno sano (non precedentemente colpito da poliomielite) e uno peggiorato (secondo i criteri diagnostici: nuova debolezza muscolare dopo un periodo di stabilità clinica di almeno 15 anni)
- PEM (Potenziali evocati motori) ai quattro arti
- PESS (Potenziali evocati somato-sensoriali) ai quattro arti

3.9 Tempi dello studio: data di inizio studio: 13marzo 2008 alla fine dello studio è prevista l'elaborazione dei dati che è tutt'ora in corso.

Durata prevista di partecipazione del soggetto: sei mesi circa per ciascun paziente.

4 ANALISI DEI DATI E RISULTATI

4.1 Questionario

Il questionario prevede domande di informazione generale, concernenti la malattia in esame, su altre malattie e sulla storia familiare. Al questionario hanno risposto 632 pazienti, ricoverati in vari periodi presso l'Ospedale di Malcesine: il 41% sono maschi, il 59% femmine. Un'età minima di 35 anni, il massimo di 88 anni per cui abbiamo una media di soggetti che hanno partecipato di 58 anni. La maggior parte proveniente dal Nord Italia.

L'età di esordio: la minima è stata a pochi mesi di vita, una massima a 23 anni. Quindi, una media di infezione acuta all'incirca di due anni. Se si prendono in considerazione gli anni in cui abbiamo avuto il maggior numero di soggetti che ha contratto infezione da polio virus, notiamo che circa 153 sono i soggetti, hanno contratto l'infezione acuta tra il 1951 e il 1955; più di 120 pazienti tra il 1956 e il 1960, e poi un altro importante gruppo – più di 100 pazienti – tra il 1946 e il 1950.

Relativamente agli arti che sono stati colpiti, all'esordio: il 30% dei pazienti è stato colpito agli arti inferiori. Il 30% ha avuto il coinvolgimento degli arti inferiori, durante l'infezione acuta. Un 19,8 ha avuto colpito solamente un arto inferiore e precisamente quello di destra; più o meno un 17% solo l'arto inferiore di sinistra; un 15% tutti e quattro gli arti.

E poi abbiamo delle altre percentuali minori, con le altre varie combinazioni. Il 78,4%, quindi 497 pazienti su 632, ha avuto il coinvolgimento del rachide all'esordio, e un 50,9% scoliosi.

Poi emerge il dato che un 10% dei pazienti sul totale presenta disturbi respiratori. E andando ad analizzare questo gruppo, cioè prendendo solamente la totalità dei soggetti che hanno avuto dei disturbi respiratori, possiamo vedere che il 35% aveva il coinvolgimento di tutti e quattro gli arti; come ad indicare che la gravità dell'infezione comunque corrispondeva anche al coinvolgimento della funzionalità respiratoria.

La fase di recupero, quindi la seconda fase: l'81,3% di tutti i soggetti, ha avuto una deambulazione possibile, quindi ha recuperato la possibilità di deambulare. Il 79,3%, però con l'aiuto di ortesi, quindi ginocchiere e calzature ortopediche e un 38,6% con degli altri ausili, quindi con dei bastoni, con delle stampelle o con la carrozzina che veniva però usata per medi o brevi tratti. Quindi anche questi erano in grado di deambulare, autonomamente.

Il 10,6% quindi nella fase di recupero non aveva recuperato la possibilità di deambulare autonomamente, e poi rimane un 8% di pazienti che non hanno risposto.

La durata media che è risultata, della fase di recupero, è stata di otto anni e mezzo.

La fase di stabilizzazione. In media, nel nostro campione appunto è emersa una durata media di 31 anni. 31, 1 anni, con una deviazione standard che comunque è abbastanza grande, perché sono otto anni. Per quanto riguarda la fase di peggioramento, vediamo che l'età media di insorgenza di nuovi sintomi, quindi di peggioramento, è all'incirca 44 anni. Anche qui la deviazione standard è abbastanza grande, perché ci sono soggetti, appunto, che hanno avuto un'età media di insorgenza verso i quarant'anni, o addirittura verso i trentacinque anni. O anche più tardi, naturalmente.

In media, la fase di peggioramento è iniziata quindi 42 anni dopo l'infezione acuta. L'89% dei pazienti, dice di aver avuto un peggioramento con nuovi sintomi come una diminuzione di forza, la diminuzione della resistenza muscolare, la diminuzione del volume muscolare la stanchezza generalizzata.

Altri sintomi: dolori articolari, intolleranza al freddo, l'aumento di peso, i crampi muscolari; alterazione del ritmo sonno-veglia, modificazione del respiro, la presenza di apnee durante la notte e alterazioni della deglutizione.

Sono tutti in percentuali abbastanza considerevoli.

La fase di peggioramento, ancora: come sono comparsi questi nuovi sintomi. Soprattutto, i pazienti dicono che nel 76% questi sintomi sono sorti lentamente, quindi in mesi o in anni. Un 16% non ha risposto, un 6% ci dice che è insorto rapidamente.

Il decorso sembra essere una diminuzione graduale e progressiva . Un 31% parla di qualcosa di intermittente, invece, con fasi di stabilità seguite poi da delle fasi di miglioramento.

La deambulazione è rimasta ancora autonoma, ma nel 73,7% dei casi è molto più difficoltosa.

l'82% dice di fare molta più fatica a fare le scale. Il 44% dice di fare fatica a vestirsi, di fare più fatica a fare il bagno più del 50%; di avere una maggiore frequenza di cadute nel 62%, con un 43% di fratture che vengono riportate in seguito a caduta. Ha cambiato lavoro un 12% di questi individui, è stato costretto addirittura a cambiare lavoro perché non era più in grado di svolgere il lavoro precedente. Ha dovuto ridurre l'orario di lavoro un gruppo, anche in questo caso, di pazienti, e un 20% addirittura ha dovuto smettere di lavorare.

Ai pazienti è stato chiesto nel questionario, anche quali altre malattie avessero. Abbiamo cercato di vedere quali avevano delle percentuali un po' più sostanziose; malattie gastrointestinali e anche per le patologie vescico-urinaria, in questi casi la prevalenza non ci si discosta molto dalla popolazione generale anche per quanto riguarda le malattie neurologiche come l'ictus e la malattia di Parkinson. Un'altra parte importante, cioè quella dei disturbi emotivi che sono spesso lamentati: la depressione e l'ansia sono i due preponderanti, e vediamo infatti che comunque hanno delle prevalenze che sono anche superiori rispetto a quello che viene citato nella popolazione generale. In conclusione, queste sono le quattro fasi – quindi il decorso della storia naturale – di questi soggetti. Con un'età media di infezione acuta ai due anni, una durata della fase di recupero di otto anni e mezzo; una durata media della fase di stabilizzazione di 31 anni, e poi un inizio di nuovi sintomi all'incirca verso i 44 anni.

Il 30,9% dei pazienti, aveva riportato un coinvolgimento agli arti inferiori. Un 15% aveva il coinvolgimento di tutti gli arti.

Il coinvolgimento dei quattro arti i soggetti che nell'infezione acuta sono stati coinvolti in tutti i quattro arti, dicono di essere peggiorati nel 90,5%. Ma anche un soggetto, comunque che ha avuto un coinvolgimento solo dell'arto superiore di destra, l'88,8% di questo gruppo di pazienti ha avuto un peggioramento.

Dalla distribuzione dei sessi risulta che il 91,9% di soggetti di sesso femminile, che sono andati incontro a peggioramento rispetto agli uomini, in cui l'85% è andato incontro a peggioramento. Sebbene l'89% dei pazienti con esiti tardivi di polio lamentasse nuovi sintomi, solo per 161 soggetti (41,2%) fu possibile fare diagnosi di sindrome post-polio secondo i criteri di Halstead. Questo gruppo consiste in 102 donne (46,6% del totale delle donne) e 59 maschi (34,3% dei maschi). E' stata trovata una correlazione tra la

presenza di disturbi respiratori nella fase acuta della malattia e nella comparsa di PPS (P 0,028) dopo anni di stabilità. C'è correlazione inoltre tra uso di ortesi (P 0,063) e ausili (P 0,004) nella fase di recupero e di stabilizzazione (P 0,002) e sviluppo di PPS. Il genere femminile sembra essere più predisposto del genere maschile (P 0,019). Non si è evidenziata correlazione tra attività lavorativa nella fase di stabilizzazione, età al momento dell'esordio della malattia e comparsa di nuovi sintomi.

I dati sono stati raccolti ed analizzati utilizzando il statistico programma PSS, calcolando le frequenze assolute e relative e le misure di tendenza centrale e di dispersione. I probabili fattori di rischio per Sindrome Post-polio sono stati testati con l'analisi del chi quadro.

		Affetti	Non affetti	P
Sesso	F	102	117	0,019
	M	59	113	
Disturbi respiratori	Si	23	17	0,028
	No	120	196	
Uso di ortesi nella fase di recupero	Si	139	184	0,063
	No	14	36	
Uso di ausili nella fase di recupero	Si	71	70	0,004
	No	58	114	
Uso di ausili nella fase di stabilizzazione	Si	62	60	0,002
	No	59	123	
Attività lavorativa nella fase di stabilizzazione	Si	130	195	0,315
	No	23	24	

4.2 Somministrazione di immunoglobuline

Si effettua un'analisi 'intention to treat'.

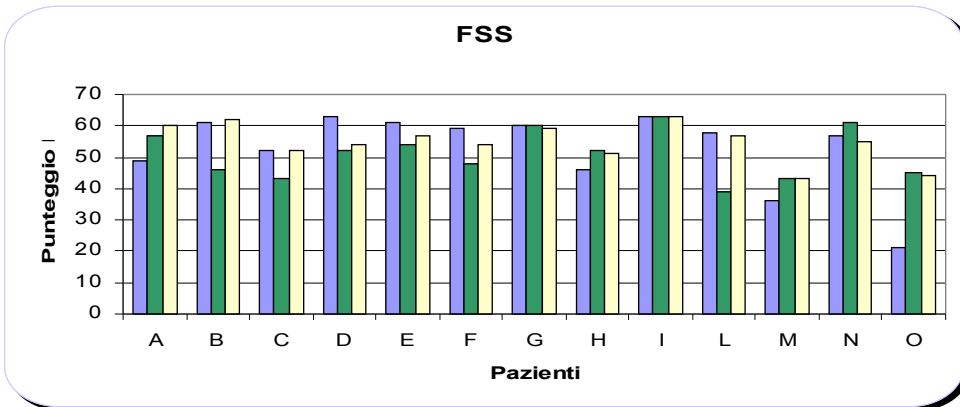
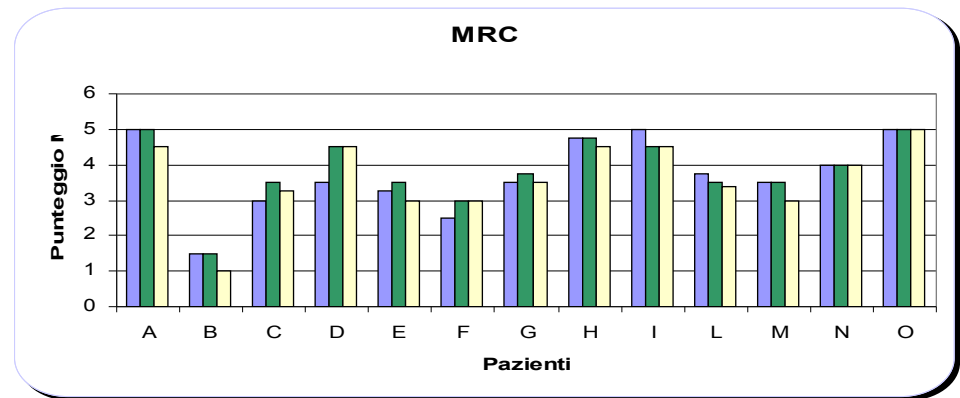
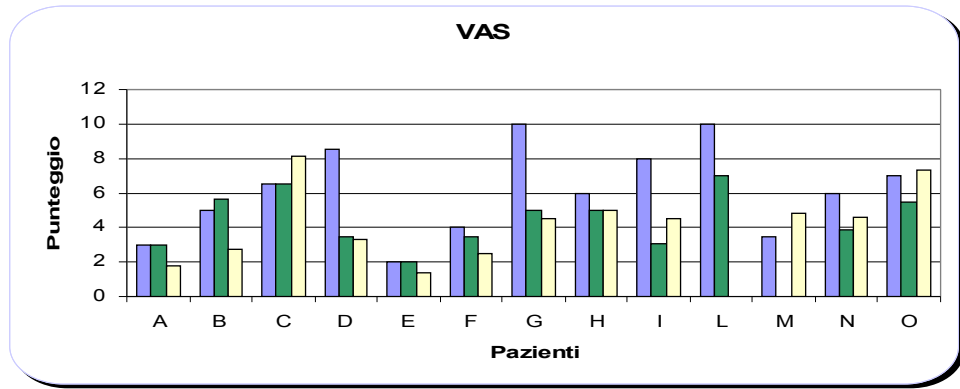
In riferimento all'esito primario di ottenimento di un punteggio migliore nella Componente Fisica dell'SF36, si confrontano le differenze dei punteggi tra prima e dopo il trattamento nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli tramite t-test, nel caso i dati presentassero una distribuzione gaussiana, oppure test di Mann-Whitney, se distribuiti diversamente.

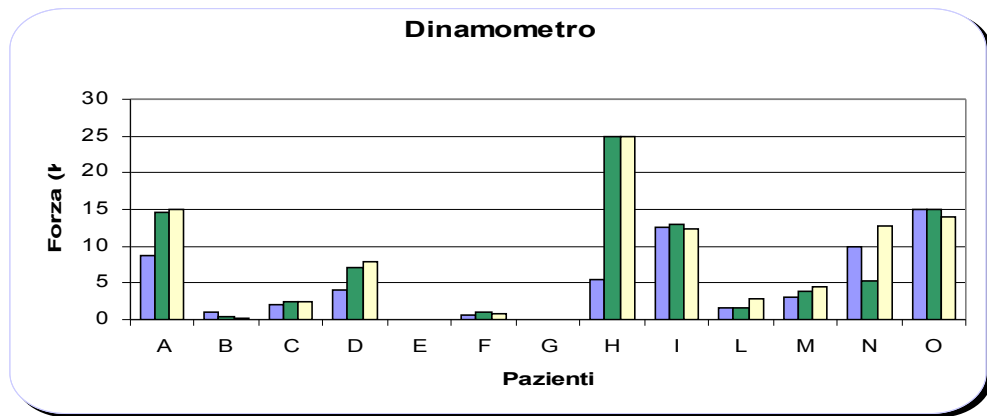
Lo stesso tipo di test vengono utilizzati per l'analisi degli esiti secondari nel confronto tra i due gruppi.

Nel caso si dovesse rendere necessario controllare per possibili fattori di confondimento (es. gravità della patologia, età), si procederà ad effettuare un'analisi della covarianza in cui la differenza nei valori delle variabili tra prima e dopo il trattamento/placebo sarà la variabile dipendente e il gruppo di appartenenza (trattamento/placebo), età, gravità della patologia le variabili indipendenti.

Le analisi vengono effettuate utilizzando il software statistico Stata 9.2 (<http://www.stata.com>).

È in corso lo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, trattamento versus placebo: totale 50 pazienti, 25 trattati con IvIg (0,4 mg/kg/die) e 25 con placebo (fisiologica) per 5 giorni, fino ad ora disponiamo dei risultati di 13 pazienti ma non conosciamo ancora a quale dei 2 gruppi essi appartengano.





VAS: pazienti con importante sintomatologia dolorosa in T0 (D, G, L) mostrano una riduzione del dolore in T1 che si mantiene in T2. Pazienti con scarsa sintomatologia dolorosa in T0 non presentano modificazioni evidenti. Dati confermati con 101-PNR .

Si ipotizza una efficacia duratura delle IvIg sul dolore in questo sottogruppo di pazienti.

FSS: non si evidenziano modificazioni sostanziali nel campione. Osservazione: pazienti che manifestano un miglioramento della fatica in T1 non lo mantengono in T2 .

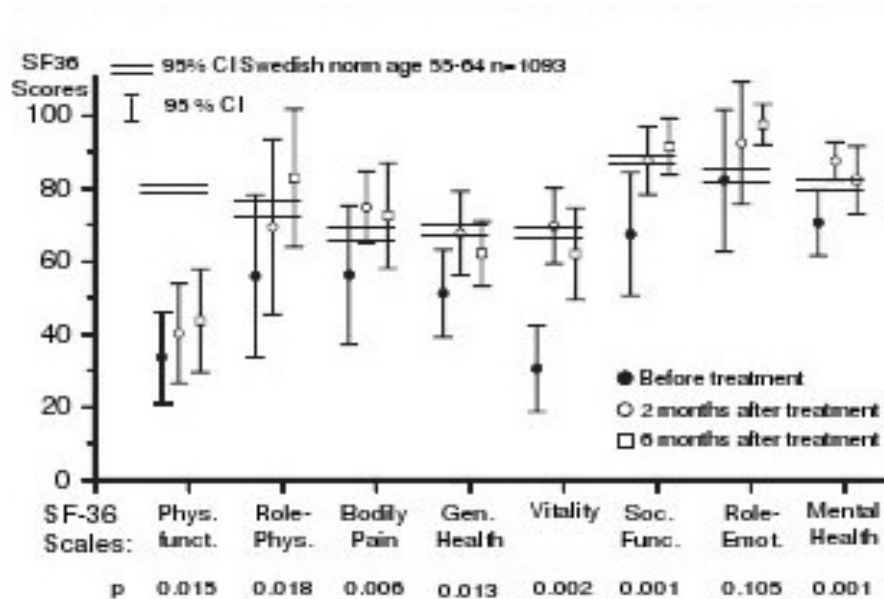
E' ipotizzato un esaurimento dell'efficacia delle IvIg.

MRC: non si evidenziano modificazioni sostanziali. Osservazioni: nei pazienti severamente colpiti dalla poliomielite l'MRC non si modifica .

E' possibile una maggior efficacia delle IvIg nei casi meno gravi.

Il dinamometro: non si rivela uno strumento attendibile e riproducibile per la valutazione della forza muscolare.

Dallo studio di Kaponides e Gonzales del 2006 eseguito in collaborazione con il Karolinska Institute di Stoccolma sono emersi i seguenti risultati relativi al test SF-36 , condotto su 14 pazienti con PPS che indicano un miglioramento statisticamente significativo in tutti gli items tranne quello riguardante lo stato emotivo [27].



5 DISCUSSIONE

Secondo una ricerca effettuata con Pubmed, esistono 5 studi inerenti la somministrazione di immunoglobuline nei soggetti affetti da post-polio: due sono stati pubblicati nel 2004, due nel 2006 ed uno nel 2007. Sono studi norvegesi e svedesi.

Il primo studio, di Gonzales e coll (2004), ha evidenziato una riduzione dei livelli di alcune citochine proinfiammatorie (INF- γ e l'mRNA del TNF- α) nel liquor e nel sangue di 16 pazienti con diagnosi di sindrome post-polio, verificatasi 6-8 settimane dopo terapia con IG vena ad un dosaggio di 30 g/die per tre giorni consecutivi (corrispondente ad una dose totale di 90 g).[28] Dei 16 pazienti appena citati, 14 sono stati inclusi in una pubblicazione successiva (Kaponides 2006), in cui si constatava, a 2 mesi dal trattamento, un miglioramento nella qualità della vita di questi soggetti, senza significativo aumento nella forza muscolare o nella performance fisica.

Il secondo studio del 2004 (Farbu 2004) riporta il caso di una paziente 47enne con post-polio, sottoposta a trattamento con immunoglobuline, 400 mg/kg per 5 giorni consecutivi; al follow-up di 2 e 3 mesi dopo la terapia si registrava un aumento della forza muscolare isocinetica e la paziente riferiva una riduzione della fatica lamentata prima della terapia [29].

Gonzales e collaboratori, in uno studio del 2006, trattano con immunoglobuline 73 pazienti (dose totale di 90 gr di Ig vena suddivise in 3 giorni consecutivi) contro 69 pazienti in placebo, dimostrando un miglioramento a carico della qualità della vita (SF-36 vitality) riscontrando un $p=0.042$, dell'attività fisica (PASE = physical activity scale of the elderly) e del dolore (VAS = Visual Analogue Scale) in pazienti che riportavano dolore all'inizio dello studio hanno ottenuto un miglioramento pari ad un $p=0.037$, la forza muscolare media era aumentata di 8.3% rispetto al placebo con un $p=0.029$ [30].

Farbu e collaboratori pubblicano nel 2007 uno studio randomizzato controllato in doppio cieco trattando 20 pazienti o con 2g/kg suddivisi in 2-4 giorni o con placebo: essi ottengono un miglioramento statisticamente significativo del dolore a 3 mesi, non a carico della fatica e della forza muscolare [31].

6 CONCLUSIONI

Dai risultati preliminari non è possibile distinguere la popolazione di pazienti trattata con immunoglobuline da quella trattata con placebo.

Suggestivo tuttavia è l'andamento di due pazienti (D ed F) che sembrano migliorare in tutti i test somministrati. Anche in questo studio si delinea un possibile effetto benefico delle IG nel ridurre il dolore con una miglior efficacia nei casi meno gravi ed un effetto che si protrae per parecchi mesi e poi tende ad esaurirsi. Una interpretazione di questa ipotesi sulla riduzione del dolore potrebbe essere coerente con il dato che riporta la riduzione delle citochine e del TNF- α che risultano essere dei fattori eccitanti i nocicettori periferici. Al momento l'incremento delle citochine ed il ruolo delle IG non è del tutto chiaro, in esperimenti animali le citochine hanno dimostrato di avere effetti negativi anche sul motoneurone [32], possono alterare inoltre la trasmissione neuromuscolare e la conduzione nervosa. L'incremento dei livelli delle citochine in pazienti con PPS possono avere un ruolo fisiopatologico negli eventi che portano alla denervazione delle unità motorie rimaste e rispetto a questo le Ig possono avere un effetto neuro protettivo nella PPS. Le osservazioni fin qui ottenute nei vari studi corroborano l'ipotesi che la patogenesi o parte di essa nella PPS possa avere un carattere immunologico.

Si delineano quindi risultati positivi soprattutto nei sottogruppi che presentano una componente dolorosa importante ed in soggetti in una fase non avanzata di PPS. È necessario quindi aumentare la numerosità del campione per poter valutare l'efficacia della terapia immunoglobulinica nella Sindrome Post-Polio.

Dal confronto con le altre sperimentazioni analoghe e da uno studio finale di metanalisi si potranno avere delle risposte più esaustive.

La realtà sanitaria necessita sempre più di una razionalizzazione delle risorse.

I sopravvissuti alla poliomielite non sono una priorità strategica, nemmeno per il settore della riabilitazione, sempre più chiamato a farsi carico di persone all'interno di percorsi sanitari correlati ad eventi acuti di recente insorgenza. L'evoluzione tecnologica ed organizzativa può però contribuire a migliorare la diagnosi e la cura dei problemi generati dagli esiti di poliomielite e dalla PPS [33]. Al sistema sanitario viene richiesto dunque di mettere in atto risorse che già in passato hanno partecipato a far crescere la società civile. Si auspica quindi una globalità di approccio e una volontà di farsi carico del paziente in una logica di progetto riabilitativo di lungo periodo che si confronti rigorosamente con i risultati di quanto è razionalmente ed attualmente proponibile.

7BIBLIOGRAFIA

- (1) Halstead LS, Rossi CD. Post-polio syndrome: clinical experience with 132 consecutive outpatients. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1987; 23: 13 _ 26.
- (2) Trojan DA, Cashman NR (2005). "Post-poliomyelitis syndrome". *Muscle Nerve* 31(1):6–19.
- (3) Halstead LS. Assessment and differential diagnosis for post-polio syndrome. *Orthopedics* 1991; 14: 1209–1217.
- (4) Burk Jubelt, ; James C. Agre, Characteristics and Management of Postpolio Syndrome *JAMA*. 2000;284:412-414.
- (5) Toniolo A. Persisting Noninfectious Fragments of Poliovirus in PPS Patients: Virus Detection and Susceptibility to Antiviral Drugs.
www.post-polio.org/edu/pphnews/pph24-4fa08p1.pdf
- (6) A. Bersano, M. Fiorini,, S. Allaria, , G. Zanusso, E. Fasoli, M. Gelati, Monaco, G. Squintani, S. Monaco, E. Nobile-Orazio. Detection of CSF 14-3-3 protein in Guillain–Barré syndrome. *NEUROLOGY* 2006;67:2211-2216

- (7) Gholam H. Pezeshkpour, Marinos C. Dalakas, .Long-term Changes in the Spinal Cords of Patients With Old Poliomyelitis Signs of Continuous Disease Activity *Arch Neurol.* 1988;45(5):505-508.
- (8) Robin S Howard . Poliomyelitis and the postpolio syndrome. *BMJ* 2005;330:1314-1318
- (9) S.Barbuti,E. Belleli,GM.Fava,G- Giammanco .Igiene e Medicina Preventiva. 1989.Monduzzi Editore
- (10) Webster P. A polio-free world? *Lancet* 2005; 366:359-60
- (11) D. DeGrandis .Fisiologia delle unità motorie in Atti del Convegno "La sindrome post-polio:Approccio clinico all'invecchiamento dell'unità motoria" Malcesine VR , 1999.
- (12)David O. Wiechers, Susan L. Hubbell,(2004)
Late changes in the motor unit after acute poliomyelitis. *Muscle Nerve* 4(6):524-528
- (13) A.M.Patti. La sindrome postpolio. *Scienza e Avvenire Medico.* Mar, 2004.
- (14) G.Monticelli ,L.Bocchi ,G.Letizia ,Q.Mollica,L. Romanini,R.R. Spinelli. *Ortopedia e Traumatologia.*1998. Monduzzi Editore
- (15) K.Stibrandt Sunnerhagen,G.Grimby. Muscular effects in late polio.*Acta Physiol.Scand* 2001,171,335-340
- (16) March of Dimes Birth Defect Foundation (1999).Handbook on the late effects of poliomyelitis for Physician and survivors. Saint Louis,MO: Gazette International Networking Institute.
- (17) Lehmann,Sunnerhagen,Willén.Postural control in persons with late effects of polio. *Acta Neurol. Scand.* 2006:113:55-61
- (18) Laffont I.,Yelnik A., Cantalloube S.,Dizien O. Rieducazione nel trattamento della poliomielite anteriore acuta *Encycl Mèd Chir (Elsevier ,Parigi) Medicina Riabilitativa* 26-450-A-10 .1996
- (19) Bach JR. Management of post-polio respiratoty sequelae. *Annuals of the New York Academy of Science* 1995.
- (20) Martini M . Atti del Convegno "La sindrome post-polio:Approccio clinico all'invecchiamento dell'unità motoria" Malcesine VR ,1999.
- (21) Dean E. Clinical decision making in the management of the late sequelae of poliomyelitis.*Physical Therapy* ,1991.
- (22) Dalakas MC. Why drugs fail in postpolio syndrome. *Neurology* 1999.

- (23) Smith LK. Part one: poliomyelitis and post-polio syndrome. In : Umphred D, editor: Neurological Rehabilitation. 1995., 571-87
- (24) Windar, Ahlstrom. Experiences and consequences of pain in persons with post-polio syndrome. Jour. of Advanced Nursing 1998, 28(3), 606-613.
- (25) Halstead LS (ed.). Managing Post-Polio: A Guide to Living Well with Post-Polio Syndrome. Washington, DC: NHR Press, 1998.
- (26) Trojan DA, Cashman NR. Current trends in postpoliomyelitis syndrome. New York, N.Y.: Milestone Medical Communications, 1996.
- (27) Kaponides G., Gonzalez H., Olsson T., Borg K. Effect of intravenous immunoglobulin in patients with post-polio syndrome: an uncontrolled pilot study. J Rehabil Med 2006; 38: 138-140
- (28) Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, et al. Prior poliomyelitis-IVIg treatment reduces proinflammatory cytokine production. Journal of Neuroimmunology 2004; 150: 139-144.
- (29) Farbu E, Rekan T, Gilhus NE, et al. Intravenous immunoglobulin in postpolio syndrome. Tidsskrift for den Norske Lægeforening 2004; 124: 2357-2358.
- (30) H. Gonzales e coll. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomized control trial. Lancet Neurol, 2006 5 493-500
- (31) E. Farbu. Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: a double-blinded randomized controlled pilot study. European Journal of Neurology 2007, 14: 60-65.
- (32) Campbell IL. Structural and functional impact of the transgenic expression of cytokines in the CNS. Ann NY Acad Sci 1998; 1: 840: 83-96.
- (33) Molteni F.-Ospedale Valduce -Costa Masnaga (Lc) in Halstead L.S. Come gestire la post-polio. Press point. Milano. 2005.

Siti consultati

www.post-polio.org/ipn/aboutlep-it.html

www.elsevier.com

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

www.pedro.org.au

www.rotary.org/foundation/polioplus

[www.aidmonlus.it /ospmalces.html](http://www.aidmonlus.it/ospmalces.html)

www.europeanpolio.eu

www.postpolio.eu

ALLEGATI

QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE SF-36 (V1) STANDARD

QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE SF-36

Data consegna |_|_|_|_|_| N° codice paziente |_|_|_|_|

ISTRUZIONI: Questo questionario intende valutare cosa Lei pensa della Sua salute. Le informazioni raccolte permetteranno di essere sempre aggiornati su come si sente e su come riesce a svolgere le Sue attività consuete.

Risponda a ciascuna domanda del questionario indicando la Sua risposta come mostrato di volta in volta. Se non si sente certo della risposta, effettui la scelta che comunque Le sembra migliore.

1. In generale, direbbe che la Sua salute è:

(Indichi un numero)

Eccellente.....	1
Molto buona.....	2
Buona	3
Passabile	4
Scadente	5

2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora, la Sua salute in generale?

(Indichi un numero)

Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa	1
Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa	2
Più o meno uguale rispetto ad un anno fa	3
Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa	4
Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa	5

3. Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi

giornata. La Sua salute La limita attualmente nello svolgimento di queste attività?

(Indichi per ogni domanda il numero 1, 2, o 3)

SI, mi limita parecchio

SI, mi limita parzialmente

NO, non mi limita per nulla

a. **Attività fisicamente impegnative**, come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi

1 2 3

b. **Attività di moderato impegno fisico**, come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare

a bocce o fare un giro in bicicletta 1 2 3

c. Sollevare o portare le borse della spesa 1 2 3

d. Salire **qualche** piano di scale 1 2 3

e. Salire **un** piano di scale 1 2 3

f. Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi 1 2 3

g. Camminare **per un chilometro** 1 2 3

h. Camminare **per qualche centinaia di metri** 1 2 3

i. Camminare **per circa cento metri** 1 2 3

l. Fare il bagno o vestirsi da soli 1 2 3

4. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa della Sua salute fisica?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

SI NO

a. Ha ridotto **il tempo** dedicato al lavoro o ad altre attività 1 2

b. Ha **reso** meno di quanto avrebbe voluto 1 2

c. Ha dovuto limitare alcuni **tipi** di lavoro o di altre attività 1 2

d. Ha avuto **difficoltà** nell' eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto più fatica) 1 2

5. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività, a causa del Suo stato emotivo (quale il sentirsi depresso o ansioso)?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

SI NO

a. Ha ridotto **il tempo** dedicato al lavoro o ad altre attività 1 2

b. Ha **reso** meno di quanto avrebbe voluto 1 2

c. Ha avuto un calo di **concentrazione** sul lavoro o in altre attività 1 2

6. Nelle ultime 4 settimane, in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte?

(Indichi un numero)

Per nulla 1

Leggermente 2

Un po' 3

Molto 4

Moltissimo 5

7. Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime 4 settimane?

(Indichi un numero)

Nessuno 1

Molto lieve 2

Lieve 3

Moderato 4

Forte 5

Molto forte 6

8. Nelle ultime 4 settimane, in che misura il dolore L'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente (sia in casa sia fuori casa)?

(Indichi un numero)

Per nulla 1

Molto poco 2

Un po' 3

Molto 4

Moltissimo 5

9. Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito nelle ultime 4 settimane. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso. Per quanto tempo nelle ultime 4 settimane si è sentito...

(Indichi un numero per ogni domanda)

Sempre

Quasi sempre

Molto tempo

Una parte del tempo

Quasi mai

Mai

a. vivace brillante? 1 2 3 4 5 6

b. molto agitato? 1 2 3 4 5 6

c. così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarLa su? 1 2 3 4 5 6

d. calmo e sereno? 1 2 3 4 5 6

e. pieno di energia? 1 2 3 4 5 6

f. scoraggiato e triste? 1 2 3 4 5 6

g. sfinito? 1 2 3 4 5 6

h. felice? 1 2 3 4 5 6

i. stanco? 1 2 3 4 5 6

10. Nelle ultime 4 settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno

interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?

(Indichi un numero)

Sempre	1
Quasi sempre	2
Una parte del tempo	3
Quasi mai	4
Mai	5

11. Scelga la risposta che meglio descrive quanto siano **VERE** o **FALSE** le seguenti affermazioni.

(Indichi un numero per ogni affermazione)

Certamente vero

In gran parte vero

Non so

In gran parte falso

Certamente falso

a. Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri

1 2 3 4 5

b. La mia salute è come quella degli altri 1 2 3 4 5

c. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando 1 2 3 4 5

d. Godo di ottima salute 1 2 3 4 5

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il relatore prof. Alessandro Rossi docente di Neurologia e Neurofisiologia Clinica, la dott.ssa Laura Bertolasi neurologa della Clinica Neurologica dell'Università degli Studi di Verona ed il dott. Millo Martini fisiatra dell'Ospedale di Malcesine entrambi referenti del progetto di studio sulla Sindrome Post-Polio della Regione Veneto, l'AIDM Associazione Interregionale Disabili Motori dell'Ospedale di Malcesine con il presidente Roberto Bassi che hanno contribuito concretamente alla realizzazione dello studio.