

## **INDICE**

Introduzione	2
1. LA SCLEROSI MULTIPLA	
1.1 Definizione e forme	3
1.2 Epidemiologia	4
1.3 Fisiopatologia	6
1.4 Sintomatologia	7
1.5 Fattori di rischio ed eziopatogenesi	7
1.6 Diagnosi	9
2. LA TERAPIA FARMACOLOGICA	
2.1 Trattamenti approvati	10
2.2 Terapie sintomatiche	14
2.3 Terapie in sperimentazione	16
3. IL DOLORE NEUROPATICO	
3.1 Definizione e caratteristiche	18
3.2 Valutazione del dolore	21
3.3 Dolore Neuropatico	22
3.4 Valutazione	24
3.5 Terapia	25
Conclusione	28
Bibliografia	29

## **Introduzione**

Il dolore è un sintomo caratterizzante la patologia della Sclerosi Multipla (presente in più dell'80% dei pazienti), che si somma ai disturbi visivi, disturbi di sensibilità, fatica e altra sintomatologia, creando un disagio nella vita quotidiana nel paziente.

Il seguente lavoro è incentrato sulla valutazione del dolore nel paziente con Sclerosi Multipla e sulla ricerca di una possibile proposta terapeutica capace di agire sul sintomo suddetto, al fine di migliorare la qualità di vita della persona.

La tesi è articolata su tre capitoli: nel primo capitolo viene fornita un'introduzione della patologia nelle sue forme, di come agisce nella sua demielinizzazione del Sistema Nervoso, i suoi fattori di rischio, la sintomatologia e di come viene diagnosticata tramite varie analisi strumentali e biologiche. Nel secondo capitolo ci si occupa del ruolo fondamentale della terapia che viene usata per il controllo della Sclerosi Multipla, della terapia sintomatica, quindi, per il controllo dei vari sintomi che comporta la malattia, e vi si parla anche di alcune terapie ancora in sperimentazione. Nel terzo capitolo vi si parla del dolore vero e proprio che causa la Sclerosi Multipla, cioè il dolore neuropatico. Viene spiegata la definizione e le caratteristiche del dolore, e di come vi è stata creata la legge n.38 nel 2010 che tutela il paziente a non soffrire di questo male; viene spiegato anche come viene valutato il dolore tramite delle scale apposite e metodi per riuscire a quantificarlo e localizzarlo meglio possibile. Alla fine, si menziona al meglio la definizione del dolore neuropatico, la sua valutazione e di come migliorare questo sintomo, cioè le terapie in atto poste ai pazienti con Sclerosi Multipla che soffrono di dolore neuropatico.

Dall'analisi dei dati raccolti possiamo dedurre che, anche se ancora non vi è una cura per la Sclerosi Multipla, possiamo trattare i sintomi, tra cui il dolore, tramite varie terapie, fisioterapie ed altro, per evitare che il paziente si trovi in uno stato di disagio, che va ad influire nella sua qualità di vita.

## Capitolo primo

### LA SCLEROSI MULTIPLA

#### 1.1 Definizione e forme

La Sclerosi Multipla (SM), nota come sclerosi a placche, è una malattia infiammatoria neurodegenerativa a eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune che colpisce prevalentemente i giovani adulti e comporta una graduale demielinizzazione del Sistema Nervoso Centrale<sup>1</sup>. Alla base della demielinizzazione vi è un processo infiammatorio che determina un selettivo deterioramento della guaina mielinica che ricopre le fibre nervose del SNC e degli oligodendrociti che la generano. Poiché la funzione fondamentale della guaina mielinica è quella di garantire la propagazione del potenziale d'azione sia nei neuroni sensitivi che nei motoneuroni, la sua distruzione determina una riduzione o una perdita della capacità delle fibre nervose di condurre adeguatamente l'impulso. Quando gli assoni dei neuroni del Sistema Nervoso Centrale perdono la mielina, si creano delle lesioni, o placche di demielinizzazione, che tendono ad assumere caratteristiche simili a cicatrici, da cui deriva il termine "sclerosi". In questa patologia le lesioni, non soltanto emergono in tempi differenti, ma sono disseminate in diverse aree dell'encefalo e del midollo spinale. A causa di questa distribuzione multifocale delle lesioni, la sclerosi a placche viene anche detta "multipla". Tale processo di demielinizzazione ha come chiara conseguenza l'alterazione della percezione sensitiva e della coordinazione motoria<sup>2</sup>.

Esistono quattro tipi di Sclerosi Multipla, che si differenziano dalla comparsa, dalla sintomatologia e dal loro peggioramento:

- **Sindrome clinicamente isolata (CIS)**, caratterizzata dalla comparsa di un episodio neurologico (segno o sintomo), che dura almeno 24 ore e che sia dovuto a un processo demielinizzante del sistema nervoso centrale. Le persone con una CIS non svilupperanno necessariamente la SM. Tale rischio, infatti, dipende da più fattori come dal tipo di CIS, tra cui la

presenza di lesioni cerebrali alla Risonanza Magnetica.

- Sclerosi Multipla recidivante-remittente (SM-RR), la forma più comune, circa l'85% delle persone diagnosticate ha inizialmente questa forma, caratterizzata da episodi acuti di malattia ('poussè' o 'ricadute') alternati a periodi di completo o parziale benessere ('remissioni'). La forma RR può essere anche distinta in attiva (presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o non attiva, così come con peggioramento (incremento confermato della disabilità per un periodo di tempo determinato dopo una ricaduta) o senza peggioramento.
- Sclerosi Multipla secondariamente progressiva (SM-SP), è l'evoluzione della forma recidivante-remittente, molte delle persone inizialmente diagnosticate con la forma RR potranno passare ad una forma secondariamente progressiva, caratterizzata da una disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo. La forma SP può essere anche distinta in attiva o non attiva, così come progressiva o non progressiva.
- Sclerosi Multipla primariamente progressiva (SM-PP), caratterizzata da un peggioramento delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi, in assenza di vere e proprie ricadute o remissioni. Anche queste forme possono essere distinte in forme attive o non attive, così come progressiva o non progressiva. Circa il 15% delle persone con sclerosi multipla ha una forma primariamente progressiva.

## 1.2 Epidemiologia

La più vasta indagine epidemiologica globale sulla Sclerosi Multipla è stata inizialmente condotta nel 2008 dalla Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) in collaborazione con la World Health Organization (WHO). Successivamente, in occasione del congresso ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) tenutosi a Copenaghen (2-5 ottobre 2013), la MSIF ha pubblicato l'*Atlas of MS 2013*, la seconda edizione dell'Atlante mondiale della Sclerosi Multipla che rappresenta un aggiornamento rispetto alla versione del 2008<sup>3</sup>. La nuova indagine ha coinvolto 104 Paesi su 193 includendo, dunque, circa il 79% della popolazione mondiale. Dalla ricerca emerge che l'età di esordio della sclerosi multipla è compresa tra i 20 e i 40 anni (età media 30). Questo rende la patologia la prima causa di disabilità di origine non traumatica del giovane adulto. La diagnosi può avvenire nel 5% dei casi al disotto dei 18 anni, in qual caso si parla di SM pediatrica. Più rari sono i casi in cui

l'esordio riguarda individui di età superiore ai 40 anni.

Secondo l'Atlas of MS 2013, la stima delle persone affette da Sclerosi Multipla in tutto il mondo si aggira intorno ai 2,3 milioni, di cui 600.000 solo in Europa. Come evidenziato dall'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM), i soggetti affetti da SM in Italia sono circa 68.000<sup>4</sup>, con un'incidenza maggiore nella regione Sardegna. La distribuzione della patologia nella popolazione rende l'Italia un "Paese ad alto rischio". Dall'indagine epidemiologica condotta da MSIF emerge che la prevalenza mediana globale stimata è pari a 33 casi ogni 100.000 abitanti. Tuttavia, i dati riguardanti la prevalenza nel globo non sono uniformi e variano considerevolmente sulla base dei Paesi considerati. Nello specifico, nonostante la Sclerosi Multipla sia presente in ogni Regione del mondo, la distribuzione della patologia subisce l'effetto del gradiente di latitudine: salvo alcune eccezioni, aumenta con l'aumentare della distanza dall'equatore ed in particolar modo nelle aree a clima temperato. Infatti, le regioni con la più alta prevalenza risultano essere il Nord America e l'Europa Settentrionale, mentre quelle a più bassa prevalenza sono l'Africa Sub-Sahariana e l'Asia Orientale. Numerose evidenze sostengono l'ipotesi che l'elevata prevalenza della Sclerosi Multipla in queste aree geografiche sia strettamente correlata alla scarsa intensità del sole. Poiché i raggi solari, in particolare i raggi UVB, sono i principali responsabili della produzione di vitamina D nell'organismo, la scarsa esposizione solare dei Paesi ad alto rischio spiegherebbe una delle caratteristiche che contraddistingue i soggetti affetti da Sclerosi Multipla rispetto alla popolazione sana: la carenza di vitamina D<sub>5</sub>. Gli studi sulla migrazione dimostrano, tuttavia, che l'effetto del gradiente di latitudine sulla probabilità di sviluppare la patologia varia sulla base del luogo in cui queste persone vivono all'inizio della loro vita. Di fatto, la migrazione da regioni ad alto rischio verso quelle a basso rischio durante l'infanzia è associata a una minore probabilità di sviluppare la sclerosi multipla e viceversa<sup>6</sup>. Infine, l'alta latitudine, secondo alcuni studi, è significativamente correlata anche a una precoce diagnosi di sclerosi multipla.

Dai dati Atlas emerge che la Sclerosi Multipla non è equamente distribuita nei due sessi: le donne sono, infatti, doppiamente suscettibili allo sviluppo della patologia rispetto agli uomini. Al contrario delle donne, l'esordio per gli uomini è più tardivo, ma il quadro si manifesta con una maggior probabilità di progressione della patologia<sup>4</sup>. I motivi che stanno alla base di tale dimorfismo sessuale sono ancora ignoti; tuttavia, è probabile che

tale differenza sia dovuta a un'interazione tra fattori genetici e ambientali. Le recenti ricerche si stanno focalizzando sul ruolo che ricoprono gli ormoni sessuali, e in particolar modo estrogeni e testosterone, nella suscettibilità allo sviluppo della patologia. In uno studio condotto nel 2018, hanno individuato differenze tra uomini e donne nei livelli della molecola IL-33, prodotta dai mastociti e implicata nel blocco di alcuni processi autoimmunitari che sono alla base della Sclerosi Multipla. Secondo la ricerca, queste differenze nella produzione della molecola sono legate a una differente produzione di testosterone. Nello specifico, le osservazioni sembrano suggerire che il testosterone abbia un ruolo protettivo rispetto allo sviluppo della patologia. Questo spiega innanzitutto perché le donne, con livelli di testosterone circa sette/otto volte inferiori rispetto agli uomini, attivino una risposta autoimmune più precocemente rispetto agli uomini. Di contro, gli uomini manifestano la patologia solo tardivamente poiché il processo di invecchiamento è associato a una parallela riduzione dei livelli di testosterone<sup>7</sup>.

### **1.3 Fisiopatologia**

Il sistema immunitario è costituito da vari tipi di cellule (linfociti, macrofagi e altre cellule) che circolano nel sangue, assicurando una continua perlustrazione per individuare agenti esterni potenzialmente pericolosi (come virus e batteri). Tali cellule possono attaccare direttamente i microrganismi pericolosi oppure possono liberare anticorpi e altre sostanze chimiche in grado di distruggerli.

Il sistema nervoso centrale, inoltre, è protetto dalla barriera ematoencefalica, che separa il tessuto nervoso dalla circolazione sanguigna, garantendo un'ulteriore difesa.

La sclerosi multipla è caratterizzata da una reazione anomala nella quale alcune cellule del sistema immunitario aderiscono alle pareti dei vasi sanguigni, attraversano la barriera ematoencefalica e migrano all'interno nel sistema nervoso centrale, scatenando il processo infiammatorio che porta al danno o lesione della mielina.

La presenza di bande oligoclonali nel fluido cerebrospinale (uno dei criteri utilizzati per effettuare la diagnosi di sclerosi multipla), testimonia una reazione immunitaria nel sistema nervoso centrale.

Con la riduzione dell'infiammazione, il danno alla mielina tende a ripararsi spontaneamente, anche se in modo imperfetto, e spesso limitatamente alle fasi iniziali

della malattia. In questo caso anche i sintomi possono regredire fino a scomparire. Se la lesione arriva alle fibre nervose invece, il deterioramento non è recuperabile. Le placche possono quindi evolvere da una fase infiammatoria iniziale a una fase cronica, in cui assumono caratteristiche simili a cicatrici (dette sclerosi). Le cause di questa alterazione nel funzionamento del sistema immunitario sono molte e sono argomento di innumerevoli ricerche<sup>2</sup>.

#### **1.4 Sintomatologia**

La sclerosi multipla può presentarsi in vari modi, con sintomi iniziali che variano da persona a persona in base alla sede dell'infiammazione e alla sua entità.

Alcuni sintomi iniziali, più frequenti, sono:

- Disturbi Visivi: possono includere calo della vista in un occhio solo, con sdoppiamento della vista, e movimenti non controllabili dell'occhio. Spesso questi disturbi sono accompagnati da dolore all'occhio;
- Disturbi delle Sensibilità: sensazione di intorpidimento, formicolii, perdita di sensibilità al tatto, difficoltà a percepire il caldo e il freddo. Questi disturbi possono essere presenti nelle braccia, gambe, tronco o anche al volto;
- Fatica: mancanza di energia fisica e mentale, diversa dalla stanchezza perché si presenta anche in assenza di sforzi o attività fisica e non migliora con il riposo;
- Debolezza: diminuzione della forza muscolare.
- Sintomi meno comuni sono: cefalea, disfagia e disturbi della respirazione<sup>9</sup>.

Questi sintomi della sclerosi multipla possono manifestarsi singolarmente oppure insieme. Anche l'intensità e la durata possono essere molto diversi. Alcuni sintomi sono comuni ad altre malattie o condizioni, per questo può accadere che il percorso per arrivare alla conferma della diagnosi sia, a volte, lungo e complesso<sup>2</sup>.

#### **1.5 Fattori di rischio ed eziopatogenesi**

È stato accertato che un'influenza negativa dell'ambiente, favorisca l'insorgere della sclerosi multipla. Il rischio ambientale è la probabilità che un certo fenomeno naturale

produca un certo numero di malattie e perdite in termini di vite umane. Per ciò che concerne la sclerosi multipla sono diversi i fattori ambientali finora considerati dagli studiosi:

- Carenza di vitamina D
- Obesità
- Fumo di sigaretta
- Clima freddo
- Scarsa esposizione solare

Studiare gli effetti dell'ambiente sugli individui non è mai semplice. Su un ampio numero di persone andrebbe verificato che un determinato fenomeno si associ ad una più alta frequenza della malattia ed eventualmente tale fenomeno andrebbe rimosso per confermare che anche la sua assenza comporti un abbassamento della frequenza o la scomparsa della malattia.

Anche i fattori infettivi sono indicati tra i possibili rischi di insorgenza della sclerosi multipla. Sono diversi i virus e le infezioni oggetto di studio da parte dei ricercatori che cercano di trovare una relazione fra infezioni batteriche o virali e la sclerosi multipla. A motivare tali ricerche è l'ipotesi che un'infezione potrebbe attivare le risposte immunitarie sbagliate, quelle che attaccano la guaina mielinica provocando danni al sistema nervoso centrale. Finora nessuno dei virus considerati può essere definito una causa primaria, questi virus presi singolarmente non coincidono granché sull'aumento della frequenza della malattia, ma sembra che in combinazione con una certa predisposizione genetica possano incidere più significamente.

Infine, la predisposizione genetica, ha un ruolo d'influenza sull'insorgere della malattia; la relazione "sclerosi multipla – genetica" è stata recentemente dimostrata dagli studi scientifici. Le più recenti ricerche nel campo della genetica hanno identificato poco più di 200 varianti genetiche che suggerirebbero circa il 20% di ereditarietà del rischio attribuibile a varianti genetiche comuni. Ancora una volta non si può parlare in termini assoluti, ma è stato possibile osservare come un determinato "carico genetico", in combinazione con diversi fattori ambientali, possa effettivamente aumentare il rischio di sclerosi multipla<sup>8</sup>.



## 1.6 Diagnosi

Ad oggi non è disponibile un singolo esame o test in grado di accertare la malattia in modo definitivo e inequivocabile: sulla base di una serie di criteri da soddisfare vengono utilizzate diverse strategie per arrivare a una diagnosi di sclerosi multipla ed escludere altre possibili cause e sintomi.

La diagnosi viene formulata dal medico sulla base di tre elementi:

- I sintomi riferiti dal paziente, tra i più comuni debolezza, disturbi sensibilità, disturbi visivi, dolore.
- L'esame neurologico, dove una volta redatta la storia clinica del paziente, lo specialista effettuerà una visita generale e, a seconda del caso, un esame obiettivo neurologico allo scopo di valutare alcune risposte fisiologiche. Può ad esempio scegliere di indagare l'andatura e la postura, le funzioni nervose superiori e l'efficienza dei nervi cranici. Può inoltre prendere in esame il tono, il trofismo e la forza muscolare, la rapidità dei riflessi, la sensibilità e la coordinazione motoria.
- Analisi strumentali, come la Risonanza Magnetica (RM), è un esame radiologico indolore e non invasivo, permette di valutare a distanza di alcuni mesi, con più immagini, la comparsa di danni o lesioni della guaina mielinica a livello del cervello e del midollo spinale.
- Analisi biologiche (sangue e liquido cerebrospinale) tra cui possiamo valutare:
  - Esami del sangue, che possono aiutare ad escludere altre patologie che presentano una sintomatologia simile a quella della sclerosi multipla, come alcuni processi infiammatori, infezioni o squilibri chimici.
  - Liquido cerebrospinale, che consiste nel prelievo e nell'analisi di un piccolo quantitativo di questo liquido, prelevabile tramite puntura lombare (o rachicentesi). L'obiettivo è la ricerca di bande oligoclonali, particolari anticorpi prodotti dall'organismo in risposta a una reazione immunitaria a carico del sistema nervoso centrale<sup>10</sup>.

## Capitolo secondo

### LA TERAPIA FARMACOLOGICA

Purtroppo, ad oggi, non esistono farmaci in grado di curare la sclerosi multipla, ma sono disponibili farmaci che possono rallentare o modificare il decorso e la progressione della malattia.

Alcuni di questi farmaci sono espressamente indicati per il trattamento di questa patologia e altri utilizzati come farmaci off-label, cioè, vengono impiegati nella pratica clinica, per il trattamento di patologie e disturbi non previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto<sup>11</sup>.

#### 2.1 Trattamenti approvati

Sono diversi i farmaci che modificano la malattia attualmente approvati per il trattamento della sclerosi multipla, brevemente sono:

- *Interferoni*, farmaci di prima linea nell'ambito della terapia della sclerosi multipla; fra quelli utilizzati troviamo:
  - Interferone beta-1A (Avonex, Rebif), indicato per pazienti con diagnosi di sclerosi multipla recidivante; questo farmaco rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive. È indicato anche in pazienti con un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio in fase attiva. Somministrato una volta a settimana, per via intramuscolo; effetti collaterali vi possono essere sindrome simil-influenzale e reazioni sito iniezione.
  - Interferone beta-1B (Betaferon, Extavia), indicato per persone che abbiano manifestato un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio abbastanza grave, persone con sclerosi multipla recidivante-remittente caratterizzata da due o più recidive nell'arco degli ultimi due anni, e in persone con sclerosi multipla secondaria progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive. Somministrato a giorni alterni, per via sottocutanea.
  - Peginterferone beta-1A (Plegridy), essendo una forma modificata di interferone a lunga durata d'azione, è indicata per il trattamento di persone con diagnosi di

sclerosi multipla recidivante remittente.

Somministrato una volta ogni 14 giorni, per via sottocutanea o intramuscolo.

Il meccanismo d'azione con cui gli interferoni esercitano la loro azione in presenza di sclerosi multipla non è ancora del tutto chiarito, tuttavia, queste molecole hanno dimostrato di possedere proprietà immunomodulanti e capacità di mediare l'up-regolazione delle citochine antinfiammatorie e la down-regolazione delle citochine pro-infiammatorie.

- *Glatiramer* (Capoxone, Copemyl), altro farmaco di prima linea che può essere utilizzato nel trattamento della sclerosi multipla. Anche in questo caso, l'esatto meccanismo d'azione non è noto, ma si ipotizza anche qui un meccanismo di immunomodulazione. È indicato per il trattamento di forme recidivanti di sclerosi multipla, ma attenzione non è indicato per pazienti affetti da SM progressiva prima o secondaria.

Somministrata tutti i giorni o tre volte alla settimana, per via sottocutanea; effetti collaterali comuni sono reazioni sul sito di iniezione, cefalea e malessere generale.

- *Dimetilfumarato* (Tecfidera), farmaco di prima linea indicato nel trattamento di pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente; il meccanismo d'azione col quale il principio attivo agisce non è ben compreso, ma si ritiene possa esservi il coinvolgimento di un'attivazione di meccanismi antiossidanti.

Somministrato tutti i giorni, due volte al giorno, per via orale; effetti collaterali comuni possono essere rossore, vampate di calore e disturbi gastrointestinali (come diarrea, nausea e dolore addominali superiori). L'incidenza di questi eventi può essere elevata nel primo mese di trattamento, per poi diminuire gradualmente. Il dimetilfumarato può ridurre il numero di globuli bianchi nel sangue, e ci possono essere alterazioni delle analisi di laboratorio relative alla funzionalità renale ed epatica in soggetti trattati; vi possono essere anche effetti collaterali gravi, come la leucoencefalopatia multifocale progressiva.

- *Fingolimod* (Gylenia), *Siponimod* (Mayzent) e *Ozanimod* (Zeposia): il fingolimod e l'ozanimod sono principi attivi usati in caso di sclerosi multipla recidivante remittente, mentre il siponimod è indicato nel trattamento della

sclerosi multipla secondaria progressiva.

Questi principi attivi agiscono inibendo la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi e determinandone una redistribuzione, che comporta la riduzione dell'infiltrazione dei linfociti a livello del sistema nervoso centrale dove provocherebbero il danno.

Tutti e tre vengono assunti tutti i giorni, una volta al giorno, per via orale; effetti collaterali comuni sono cefalea, diminuzione frequenza cardiaca, maggior rischio di infezione delle vie urinarie e vie respiratorie, aumento pressione arteriosa e ipotensione ortostatica, dolore schiena e diarrea.

- *Cladribina* (Mavenclad), è un principio attivo usato in pazienti con sclerosi multipla recidivante ad elevata attività. Il meccanismo d'azione non è ancora chiaro, ma si ritiene possa avere a che fare con una deplezione selettiva dei linfociti T e dei linfociti B. Somministrata in base ad uno schema preparato dal medico, per via orale; effetti collaterali comuni sono linfopenia (diminuzione dei linfociti) e infezioni da virus herpes zoster, eruzioni cutanee, perdita di capelli e riduzione della conta di neutrofili.
- *Mitoxantrone* (Novantrone), indicato nel trattamento di pazienti ambulatoriali non ancora costretti sulla sedia a rotelle con sclerosi multipla cronica secondaria, con o senza attacchi intermittenti, che sono in una fase attiva della malattia. Non è ancora del tutto chiarito il meccanismo d'azione con il quale il mitoxantrone è capace di esercitare la sua azione nei confronti della sclerosi multipla, ma si pensa possa essere riconducibile al suo effetto immunosoppressore non selettivo. Viene somministrato 12mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea ogni tre mesi, per via endovenosa; il farmaco è generalmente ben tollerato alle dosi indicate, ma comunque gli effetti collaterali comuni sono: nausea, vomito, cefalea, alopecia, disordini mestruali, infezioni delle vie urinarie, mucositi, diarrea e leucopenia.
- *Anticorpi Monoclonali*, sono particolari tipi di anticorpi, prodotti con tecniche di DNA ricombinante a partire da un unico tipo di cellula immunitaria. Gli anticorpi monoclonali sono molto sfruttati in ambito clinico, sia per scopi diagnostici che per scopi terapeutici.

Per il trattamento della sclerosi multipla sono disponibili:

-il Natalizumab (Tysabri), indicato nel trattamento della sclerosi multipla

recidivante remittente. Esso agisce bloccando la fuoriuscita dei linfociti T e B dai vasi sanguigni, impedendone l'ingresso nel tessuto nervoso. Somministrato 300mg ogni quattro settimane per via endovenosa; effetti collaterali comuni possono essere reazioni allergiche al momento dell'infusione, maggior rischio di infezioni delle vie urinarie e delle vie aeree, possibili alterazioni di alcuni parametri ematochimici, cefalea, stanchezza, dolori articolari, vomito e orticaria.

-l'Alemtuzumab (Lemtrada), indicato anch'esso nel trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente. Si ritiene che espleti la sua azione mediante la deplezione dei linfociti T e B circolanti che sono ritenute responsabili del processo infiammatorio che tipicamente si verifica nella sclerosi multipla.

Somministrato in due cicli di trattamento, dove il ciclo iniziale prevede 12mg/giorno (dose totale 60 mg) per cinque giorni consecutivi, mentre il secondo ciclo, somministrato a distanza di dodici mesi dal primo, prevede 12 mg/giorno (dose totale 36 mg) per 3 giorni consecutivi.

Effetti collaterali comuni possono essere reazioni da infusione che si possono verificare al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione e che comprendono per esempio cefalea, eruzione cutanea, febbre, sensazione di malessere ect.

-l'Ocrelizumab (Ocrevus), indicato nel trattamento della sclerosi multipla primariamente progressiva e della sclerosi multipla recidivante. Agisce implicando un'immunomodulazione effettuata attraverso la riduzione del numero e della funzionalità di alcune tipologie di cellule B.

Nella somministrazione la dose iniziale è di 600mg, somministrata in due diverse infusioni endovenose a distanza di due settimane. Effetti collaterali sono reazioni all'infusione di grado lieve-moderato, vampate, eritema, infezione vie aeree superiori di grado lieve-moderato, rush, cefalea, solore orofaringeo, edema faringeo o laringeo, nausea e tachicardia.

Abbiamo anche i farmaci off-label, farmaci approvati per determinate indicazioni terapeutiche che, tuttavia, nella pratica clinica possono essere utilizzati anche per il trattamento di malattie o condizioni non presenti fra le indicazioni autorizzate.

Più precisamente, i farmaci off-label usati nel trattamento della sclerosi multipla sono:

- L'azatioprina, principio attivo immunosoppressore;
- La ciclofosfamide, un principio attivo che esercita un'azione citostatica;
- Il metotrexato, un agente antimetabolita dotato di azione immunomodulante e antinfiammatoria;
- Il rituximab, un anticorpo monoclonale che espleta la sua azione andando ad agire su alcune tipologie di linfociti B, provocando la lisi, cioè la demolizione e dissoluzione della cellula<sup>12</sup>.

## 2.2 Terapie sintomatiche

Le terapie sintomatiche sono terapie farmacologiche attualmente a disposizione per poter affrontare i sintomi più comuni della sclerosi multipla ed arrivare ad una loro buona gestione, e citandone alcuni in base ai sintomi più comuni abbiamo:

- Disturbi dell'umore:
  - Alprazolam, Diazepam e Lorazepam, derivati benzodiazepinico, impiegati nel trattamento dell'ansia, tensione, insonnia e attacchi di panico.
- Fatica:
  - Amantadina farmaco antivirale in grado di inibire le prime fasi della replicazione dei virus, efficace nel trattamento del morbo di parkinson, impiegata nel trattamento della fatica da sclerosi multipla;
  - Modafinil e Fampridina impiegati nel trattamento della narcolessia, cioè malattia caratterizzata da eccessiva sonnolenza durante il giorno e una tendenza ad addormentarsi.
- Dolore neuropatico, disturbi delle sensibilità:
  - Lamotrigina e Topiramato, appartenenti agli anticonvulsivanti, utilizzati per il trattamento dell'epilessia, disturbi bipolari e dell'emicrania, nella sclerosi multipla si utilizza per la gestione delle disestesie e dei disturbi parossistici, e nel tremore posturale;
  - Gabapentin farmaco antiepilettico, impiegato nel trattamento di alcune forme di epilessia e dolore neuropatico periferico;
  - Amitriptilina, un' antidepressivo triciclico, impiegato nel trattamento della depressione maggiore, reattiva, neurotica, di origine organica, nella fase

depressiva delle psicosi maniaco-depressiva, delle schizofrenie, ansia, emicrania e insonnia.

- Disfunzione erettile:
  - Sildenafil, Vardenafil e Tadalafil, sono inibitori della fosfodiesterasi di tipo cinque, specifica per il cGMP (guanosin monofosfato ciclico), senza stimolazione fisica del pene pero non funzionerà nel causare un erezione;
  - Alprostadil è un vasodilatatore che causa l'espansione dei vasi sanguigni, aumentando così il flusso sanguigno al pene.
- Disturbi urinari:
  - Ossibutinina un anticolinergico e antimuscarinico, usato per la vescica iperattiva, in cui i muscoli si contraggono in modo incontrollabile e causano frequenza urinaria, urgenza e incontinenza;
  - Tossina botulinica una neurotossina che blocca temporaneamente i collegamenti tra nervi e muscoli, con conseguente rilassamento a breve termine del muscolo mirato.
- Disturbi intestinali, stipsi:
  - Bisacodil, appartiene alla categoria dei lassativi stimolanti, impiegato per il trattamento di breve durata della stitichezza occasionale; i lassativi di questo tipo stimolano i movimenti intestinali aumentando le contrazioni muscolari nella parete intestinale che spinge così le feci;
  - Glicerina/Glicerolo, appartiene alla categoria dei lassativi iperosmotici, che svolgono la loro azione attirando l'acqua nell'intestino e questa acqua ci aiuta ad ammorbidire le feci e promuove l'azione intestinale;
  - Lattulosio, zucchero indigeribile di origine sintetica, impiegato per risolvere problemi di stitichezza, trova inoltre applicazione nel trattamento dell'encefalopatia epatica.
- Disturbi parossistici:
  - Clonazepam, Gabapentin e Carbamazepina, farmaci antiepilettici, impiegati nel trattamento di alcune forme di epilessia e dolore neuropatico periferico;
  - Lamotrigina appartiene agli anticonvulsivanti, utilizzati per il trattamento dell'epilessia e disturbi bipolari, nella sclerosi multipla trova utilizzo per la gestione delle distesie e dei disturbi parossistici.

- Spasticità:
  - Delta-9-Tetraidrocannabinolo (THC) e Cannabidiolo (CBD), trattamento a base di cannabinoidi utilizzato per la spasticità nella sclerosi multipla, nei casi non rispondenti da altri trattamenti.
  - Baclofene, miorilassante agisce sul sistema nervoso centrale per alleviare gli spasmi, i crampi e la tenuta dei muscoli causati dalla spasticità nella sclerosi multipla. Inoltre, migliora il movimento muscolare e allevia il dolore dalla spasticità;
  - Tizanidina, un miorilassante che agisce sul sistema nervoso centrale;
  - Eperisone Cloridrato, miorilassante.
- Tremore posturale:
  - Gabapentin, farmaco antiepilettico, impiegato nel trattamento di alcune forme di epilessia e dolore neuropatico periferico;
  - Primidone, antiepilettico impiegato nel trattamento del grande male, epilessia psicomotoria, come epilessia del lobo temporale, epilessie idiopatiche, crisi focali, viene impiegato nella sclerosi multipla per il trattamento del tremore<sup>13</sup>.

### 2.3 Terapie in sperimentazione

Diverse terapie per la Sclerosi Multipla sono state approvate negli ultimi vent'anni, ma la ricerca va avanti per sperimentare nuovi approcci alla malattia, per ottenere farmaci più efficaci e con scarsi effetti collaterali, e migliorare la qualità di vita delle persone con sclerosi multipla.

Qui sotto illustro le principali terapie in sperimentazione per la sclerosi multipla:

#### *Sclerosi multipla Recidivante-Remittente*

- Diroximel fumarato, molecola analoga al dimetil fumarato, di cui anche se i meccanismi di azione non è completamente conosciuto, gli studi in laboratorio hanno suggerito che potrebbero agire da una parte riducendo l'infiammazione e dall'altra proteggendo le cellule nervose quando vengono attaccate dai mediatori chimici rilasciati durante l'attacco immunitario.
- Evobrutinib M2951 un inibitore orale, selettivo di BTK che blocca l'attivazione delle cellule B, il rilascio di citochine e ha dimostrato di inibire l'attivazione, la



differenziazione e la polarizzazione di macrofagi M1 proinfiammatori e loro rilascio citochine, riducendo il danno causato alle cellule del sistema nervoso.

- Ublituximab, è un anticorpo monoclonale, che si lega in maniera specifica alla proteina di superficie CD20 presente sui linfociti B, che identificati vengono distrutti.

#### *Sclerosi multipla Secondariamente Progressiva*

- Masitinib, inibitore della tirosin-chinasi che blocca i processi biochimici coinvolti nel processo infiammatorio e le risposte immunitarie.
- Simvastatina, solitamente usate per abbassare il colesterolo nel sangue; in campo della sclerosi multipla vengono sfruttati gli effetti antinfiammatori e neuroprotettivi di questo trattamento.

#### *Sclerosi multipla Primariamente Progressiva*

- Masitinib
- Tolebrutinib, un altro inibitore orale della tirosin chinasi di Bruton (BTK) un enzima presente nei linfociti B e sulla microglia, che rappresentano i principali drivers della sclerosi multipla. È in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e raggiungere il SNC, con una potenziale azione di modulare in loco l'attività delle cellule immunitarie, tra cui macrofagi e microglia<sup>14</sup>.

Vi è anche uno studio condotto dall' IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano che apre la strada allo sviluppo di un'innovativa terapia cellulare per pazienti con forme progressive di sclerosi multipla. I risultati di questo studio son stati pubblicati su Nature Medicine essendo il primo studio clinico al mondo con cellule staminali neurali.

La terapia sperimentale, di cui il nome STEMS, consiste in un'infusione di cellule staminali neurali attraverso una puntura lombare che le immette direttamente nel liquido cerebrospinale, attraverso il quale possono raggiungere il cervello e il midollo spinale che sono le sedi colpite dalla sclerosi multipla.

Le cellule staminali neurali sono cellule progenitrici in grado di specializzarsi in tutti i tipi di cellule nervose. Nei modelli animali è stato dimostrato che queste cellule, una volta trapiantate, sono in grado di raggiungere le lesioni cerebrali e midollari proprio

perché attratte dal danno. Una volta raggiunte tali lesioni, le cellule non si specializzano, ma promuovono meccanismi di neuroprotezione e riparazione rilasciando sostanze immunomodulanti e pro-rigenerative. Nel lavoro pubblicato, oltre a dimostrare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento, descrivono una significativa riduzione della perdita di tessuto cerebrale, valutata tramite un monitoraggio di risonanza magnetica nei 2 anni successivi al trapianto, nei pazienti che hanno ricevuto maggior numero di cellule staminali<sup>15</sup>.

### **Capitolo terzo**

## **IL DOLORE NEUROPATICO**

### **3.1 Definizione e caratteristiche**

L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) definisce il dolore come una sensazione spiacevole e un'esperienza emotiva dotata di un tono affettivo negativo associata a un danno tissutale potenziale o reale e, comunque, descritta in rapporto a tale danno.

Viene considerato come il 5° segno vitale; bisogna registrarlo ogni qualvolta si registrano frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura e frequenza respiratoria.

In passato il dolore era considerato esclusivamente come il risultato di un danno o di una alterazione tissutale che generava l'esperienza dolorosa. Di recente la ricerca ha invece dimostrato che può esserci dolore anche in assenza di danno.

Il dolore è dunque l'effetto cosciente di uno stimolo; in ogni caso, l'esperienza finale è l'integrazione di:

- ciò che sentono e discriminano i nocicettori, di quando inizia e finisce lo stimolo, e la sua intensità;
- affetti ed emozioni;
- reazioni del sistema nervoso e vascolare;
- movimento e reazioni dell'apparato muscolo-scheletrico;
- valutazione e interiorizzazione del dolore (aspetto cognitivo)<sup>16</sup>.

Il dolore può essere Acuto quando finalizzato ad allertare il corpo sulla presenza di stimoli pericolosi o potenzialmente tali, presenti nell'ambiente o nell'organismo stesso, invece, può essere Cronico quando non presenta la sola estensione temporale del dolore acuto ma va considerata una risposta da mal adattamento al dolore. Di solito la condizione patologica che provoca dolore è nota ma non aggredibile, è persistente nel tempo e la sua presenza continua comporta l'instaurarsi di un circolo vizioso di depressione, ansia ed altri stimoli emotivi. Inoltre, il dolore può essere Globale, e rappresenta il dolore cronico presente nelle malattie degenerative, neurologiche, oncologiche specie nelle fasi avanzate di malattia. È la sofferenza personale che trova nella propria etiopatogenesi, oltre che motivazioni fisiche anche motivazioni psicologiche e sociali.

Vi distinguiamo il dolore, anche in tre categorie in base alla etiopatogenesi, sulla base dei diversi meccanismi fisiopatogenetici e relativa tipologia del dolore:

- Dolore Nocicettivo, causato dalla stimolazione diretta dei nocicettori, e può essere: somatico superficiale (cute), o somatico profondo (muscoli, ossa, articolazioni), e viscerale.
- Dolore Neuropatico, generato da una lesione primitiva o da una disfunzione del sistema nervoso.
- Dolore Idiopatico, espresso dal paziente come qualcosa che “brucia” o “punge” come una scossa elettrica. Questo dolore esprime un'alterazione del sistema nervoso di tipo algico lungo le vie di trasmissione; di solito tende a cronicizzare ed è difficile la gestione<sup>17</sup>.

La legge N.38 del 15/03/2010 tutela il diritto a non soffrire di dolore inutile e a ricevere le migliori cure per il dolore. Questa legge interviene proprio per regolamentare e semplificare l'accesso ai medicinali impiegati per il trattamento del dolore e tutti gli aspetti organizzativi, formativi, informativi e progettuali che coinvolgono medici e operatori sanitari; è una vera e propria conquista di civiltà, perché finalmente assicura al malato e alla sua famiglia alcuni principi fondamentali:

- il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona malata;
- un'adeguata risposta al bisogno di salute;

- l'equità nell'accesso all'assistenza;
- la qualità delle cure e la loro appropriatezza alle specifiche esigenze individuali;
- un sostegno adeguato sanitario e socioassistenziale<sup>18</sup>.

Ecco elencati alcuni dei suoi articoli:

### ***Art.1-Finalità***

La presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore.

Le strutture sanitarie che erogano cure palliative e terapia del dolore assicurano un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei principi fondamentali, precedentemente elencati.

### ***Art.2-Definizioni***

Ai fini della presente legge si intende per:

-Cure palliative: l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici;

-Terapia del dolore: l'insieme di interventi diagnostici e terapeutici volti a individuare e applicare alle forme morbose croniche idonee e appropriate terapie farmacologiche, chirurgiche, strumentali, psicologiche e riabilitative, tra loro variamente integrate, allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico-terapeutici per la soppressione e il controllo del dolore.

### ***Art.3-Competenze del Ministero della salute e della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome***

Le cure palliative e la terapia del dolore costituiscono obiettivi prioritari del Piano sanitario nazionale.

### ***Art.7 – Obbligo di riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica***

All'interno della cartella clinica, nelle sezioni medica ed infermieristica, in uso presso tutte le strutture sanitarie, devono essere riportati:

-le caratteristiche del dolore rilevato e della sua evoluzione nel corso del ricovero,

nonché la tecnica antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi dosaggi e il risultato antalgico conseguito.

### ***Art.8-Formazione e aggiornamento***

Il personale medico e sanitario, deve essere sempre in costante formazione e aggiornamento in materia di cure palliative e di terapia del dolore<sup>19</sup>.

## **3.2 Valutazione del dolore**

Nella cartella clinica vi si tiene un diario del dolore, dove si richiede l'utilizzo quotidiano di scale unidimensionali validate del dolore.

Le più utilizzate sono:

- Scala Analogica visiva (VAS): risponde alle esigenze di rapidità, semplicità e riproducibilità necessarie per uno strumento da utilizzare quotidianamente e per questo si è imposta nell'utilizzo su larga scala rispetto ad altri metodi disponibili. Si tratta di una linea orizzontale o verticale, solitamente lunga 10 cm, ancorata alle estremità da due descrittori verbali, chiamati "nessun dolore" e "massimo dolore". Ai pazienti si chiede di valutare e selezionare un punto dell'intensità del dolore allo stato attuale o l'intensità del dolore provato nelle ultime 24 ore.
- Scala Numerica (NRS): strumento di valutazione molto diffuso per la sua semplicità di somministrazione; consiste in una scala numerica da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore massimo), e il paziente indicherà un numero in base all'intensità.
- Scala Verbale (VRS): strumento dove il livello di intensità del dolore si valuta con degli aggettivi, che sono disposti per gradi:
  - 1-Nessun dolore
  - 2-Lieve
  - 3-Moderato
  - 4-Severo
  - 5-Molto severo
  - 6-Peggior dolore

La distanza tra un grado e l'altro non sempre è uguale, però comunque uno dei vantaggi è che dà spazio alla descrizione qualitativa del paziente.

- Scala delle espressioni facciali: strumento grafico che rappresenta sei diverse espressioni del viso ipoteticamente connesse alla assenza o presenza di dolore di intensità crescente. Si tratta di uno strumento che privilegia il codice non verbale, quindi utile per i bambini piccoli, per i pazienti con funzione cognitiva compromessa o con barriere linguistiche<sup>20</sup>.

C'è anche un metodo specifico di valutazione del dolore, che suggerisce come il processo di valutazione debba includere l'ubicazione, la descrizione, l'intensità, la durata, la presenza di fattori aggravanti o di sollievo in modo tale da non considerare il dolore un elemento estraneo ed indipendente dalla vita del paziente. Tali elementi suggeriscono approcci basati su un acronimo PQRST già largamente utilizzato in ambito internazionale:

**Provocazione:** dobbiamo scoprire da cosa è provocato il dolore; quindi, chiedere al paziente “Che cosa peggiora il dolore? Che trattamento ha provato per alleviare il dolore? È stato efficace?”;

**Qualità:** “Che parole userebbe per descrivere il dolore? Che tipo di dolore è? A cosa assomiglia?”;

**iRradiazione:** “Il dolore è in un punto preciso o si irradia in altre parti del corpo?”

**Severità:** (uso appropriato di una scala d'intensità) “Su una scala da 0 a 10, quanto ha dolore?”;

**Tempo:** “Da quanto ha dolore? Quanto spesso si manifesta?”<sup>21</sup>.

### **3.3 Dolore Neuropatico**

Tra i sintomi molto comuni, il dolore è presente in oltre il 50% delle persone con sclerosi multipla, ed ha un notevole impatto sulla qualità di vita.

Si potranno presentare varie sindromi dolorose con caratteristiche diverse da persona a persona; può essere diretto dalla sclerosi multipla, quindi causati da danni ai nervi del sistema nervoso centrale, oppure può essere un dolore secondario ad altre problematiche dovute alla sclerosi multipla, come ad esempio se una persona ha un deficit motorio ad

un arto inferiore, cammina male, questo può portare dolore alla schiena e all'anca.

Il dolore potrà anche manifestarsi in modo improvviso e sparire in poco tempo (dolore parossistico), ma la maggior parte delle persone con sclerosi multipla soffre di dolori cronici<sup>22</sup>.

Alcuni potrebbero avvertire il dolore come una sensazione di oppressione, compressione, freddo, caldo, dolore puntorio o dolore a "coltellata" o bruciore, mentre altri descrivono una sensazione di costrizione al torace, talvolta definita "l'abbraccio della sclerosi multipla". Altre sensazioni possono essere una sensibilità amplificata nella zona interessata, provare dolore anche in seguito ad uno stimolo non doloroso, aumentata sensibilità al dolore.

Come abbiamo già visto, il dolore si suddivide in dolore neuropatico e dolore nocicettivo (dolore muscoloscheletrico). Il dolore neuropatico è un dolore associato ad una lesione/disfunzione del sistema nervoso centrale o periferico, che può causare sofferenza nel compiere azioni normalmente non dolorose.

Le caratteristiche sono:

- bruciore;
- disestesie, detta anche allucinazione tattile, una sorta di sensibilità amplificata nella zona;
- parossismi spontanei, cioè non innescati da azioni particolari;
- iperalgisia, cioè aumentata sensibilità al dolore;
- allodinia, sensazione dolorosa avvertita anche per stimoli non dolorosi.

Circa l'80% dei casi di dolore legato alla sclerosi multipla è rappresentato da nevralgia del trigemino, cioè rapida insorgenza ed è di breve durata (dolore acuto), e dolore disestesico cronico, sono dolori tipo quelli acuti, ma si manifestano quotidianamente o quasi, e avvolte i dolori acuti possono trasformarsi in dolori cronici.

E' importante ricordarsi che alcuni fattori come stress, affaticamento, altre malattie e aumento della temperatura esterna ed interna (febbre), possono aumentare le probabilità che si scatenino questi episodi dolorosi.

La sclerosi multipla va a creare vari dolori anche a livello fisico, quindi dolore muscoloscheletrico:

### ***Dolori a mani e piedi***

Crampi alle mani, dolori al tallone e bruciore ai piedi: questi sintomi così particolari possono essere descritti in molti modi da chi li prova, con le difficoltà che ne derivano per riuscire a farsi comprendere dai medici.

### ***Dolori a schiena, spalle e anche***

Il dolore muscoloscheletrico può interessare varie articolazioni, tra cui la schiena o le anche. La spasticità tipica della sclerosi multipla è in grado di alterare la capacità di camminare normalmente e può provocare dolore generalmente alle caviglie, alle ginocchia, ai fianchi e alla schiena. È quindi comune provare dolore all'anca, dolore alla spalla o mal di schiena per chi soffre di sclerosi multipla.

### ***Dolori alle gambe***

Le gambe sono spesso interessate da sensazione di intorpidimento e rigidità muscolare. Spesso i malati di sclerosi multipla avvertono anche bruciore alla pelle, pizzicore lancinante, un senso di freddezza dell'arto, che può essere definito "freddo come il ghiaccio". In alcuni casi possono verificarsi forme più gravi, che si manifestano come spasmi dolorosi e impossibili da controllare<sup>23</sup>.

Avvertire dolore può essere un'esperienza estenuante a livello fisico, ma soprattutto a livello emotivo e psicologico, che può causare enorme sofferenza e paura, diciamo più un dolore psicologico.

Diversi studi hanno esplorato la correlazione tra depressione e sclerosi multipla; è emerso che la presenza di questa patologia accresce la probabilità di sviluppare una depressione: rispetto alla popolazione generale il tasso aumenta fino a toccare punte del 50% (una persona su due) e inoltre risulta che le persone con sclerosi multipla sono più a rischio di depressione rispetto alle persone con altre malattie croniche<sup>24</sup>.

## **3.4 Valutazione**

Nel dolore neuropatico, vi abbiamo vari metodi per la valutazione del dolore, soprattutto se parliamo di dolore cronico, molto comune nella sclerosi multipla.

In questo caso, vi usiamo solitamente il questionario DN4, la sua valutazione può fare ricorso a strumenti aspecifici. Sono stati elaborati due questionari specifici che hanno



obbiettivi diversi: il DN4 (dolore neuropatico in quattro domande), strumento di aiuto alla diagnosi attendibile di dolore neuropatico, utilizzabile dal medico se il punteggio totale ottenuto è superiore o uguale a 4, e il NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory), la cui applicabilità alla scelta terapeutica richiede l'esecuzione di studi controllati per la rilevazione dei diversi sintomi<sup>29</sup>.

Vi è anche il BPI (Brief Pain Inventory), che ci permette di valutare la gravità del dolore, la localizzazione del dolore su una mappa corporea, le caratteristiche del dolore e di valutare il sollievo ottenuto dal trattamento del dolore<sup>30</sup>.

### **3.5 Terapia**

A seconda del dolore che il paziente prova o di quello che potrebbe preferire, il medico consiglierà antidolorifici da banco o con obbligo di prescrizione, esercizio fisico, massoterapia, terapia cognitivo-comportamentale o tecniche di rilassamento.

#### ***Farmaci trattamento dolore***

Nel caso del dolore neuropatico e della nevralgia del trigemino, due complicazioni frequenti della sclerosi multipla, viene usato come terapia degli antiepilettici, che anche in assenza di crisi epilettiche, la loro prescrizione è autorizzata per il trattamento del dolore neuropatico.

La carbamazepina (generico o Tegretol) è il farmaco antiepilettico più utilizzato per il dolore acuto facciale causato dalla nevralgia del trigemino.

La fenitoina (Dintoina), il gabapentin (Neurontin) e il pregabalin (Lyrica) sono prescritti per alleviare il dolore neuropatico cronico. Questi farmaci devono essere somministrati sotto stretto controllo medico; gli effetti collaterali possono includere senso di capogiro, perdita di equilibrio, nausea, diarrea, sonnolenza, ansia, crescita eccessiva delle gengive e anomalie nel sangue<sup>25</sup>.

Oltre a questi farmaci per calmare i dolori, si andranno a somministrare farmaci sintomatici sopra indicati (pag.12), per controllare i sintomi dolorosi causati dalla sclerosi multipla.

In alcuni casi può essere di aiuto la fisioterapia volta a migliorare la postura, i farmaci antiinfiammatori non steroidei e la stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) ;

oppure alcune tecniche riabilitative, come terapia fisica o manuale, ozonoterapia, agopuntura, terapia infiltrativa, aiutano a intervenire sulle eventuali cause che determinano il dolore<sup>26</sup>.

### ***Attività fisica***

L'esercizio fisico è importante per tutti, aiuta a mantenersi in forma, migliora la funzionalità cardiovascolari, la forza fisica, permette un controllo del peso corporeo e migliora l'umore aiutando a gestire lo stress.

Per le persone con sclerosi multipla l'attività fisica aiuta a prevenire disturbi posturali con il rafforzamento di muscoli e ossa e l'aumento di elasticità, oltre a ridurre il senso di fatica. Se effettuata con costanza e in contesti di attività sociali è di supporto anche per affrontare momenti di sconforto e depressione.

Esistono svariati tipi di esercizi ed attività fisiche che si possono seguire, in base allo stile di vita, ai gusti personali oltre che allo stato fisico e di salute.

L'attività fisica in acqua come l'acqua gym risulta molto utile grazie alla diminuzione di gravità i movimenti risultano più agevoli e lo sforzo fisico più sostenibile, inoltre l'acqua aiuta a controllare la temperatura corporea evitando il caldo spesso negativo per le persone con sclerosi multipla.

E' comunque importante scegliere e pianificare l'attività fisica insieme ad un fisioterapista o ad un professionista sanitario che può individuare un programma adatto e compatibile con la situazione fisica e generale<sup>27</sup>.

### ***Gruppi di sostegno***

Questi gruppi, chiamati anche gruppi di auto-aiuto, sono rappresentati da gruppi di persone che condividono una certa condizione, come in questo caso della sclerosi multipla, e si incontrano per scambiarsi esperienze e informazioni. Questa è una metodica molto utilizzata, soprattutto all'estero, nell'ambito delle malattie croniche; non si tratta tanto di una terapia, quanto di una forma di supporto sociali, che può essere definita come l'insieme dei rapporti e delle interazioni con i familiari, gli amici, i pari e gli operatori professionali, attraverso cui l'individuo può ottenere informazioni, stima e sostegno emozionale. Le interazioni sociali, quando sono percepite come fonte di supporto, possono migliorare il modo di affrontare la propria malattia, moderare l'impatto dei fattori stressanti e migliorare la sensazione di benessere.

Un gruppo di sostegno rappresenta un processo di supporto reciproco che permette ai

partecipanti di condividere le proprie esperienze e scambiarsi informazioni. I membri che hanno vissuto esperienze analoghe, condividendole, si identificano l'uno nell'altro e si alleano tra loro. Questa alleanza li aiuta a rendersi conto del fatto che non sono soli nell'affrontare la loro malattia cronica. Confrontare le proprie esperienze dà inoltre ai partecipanti l'opportunità di imparare con gli altri e dagli altri, oltre che a insegnare agli altri, nuovi modi di adattarsi alla malattia<sup>28</sup>.

## Conclusione

L'obbiettivo di questa tesi è di trovare un trattamento farmacologico e no, per il trattamento del dolore della Sclerosi Multipla. Purtroppo, ad oggi non esistono terapie definitive che eliminino completamente la patologia, pero vi abbiamo disponibili numerosi trattamenti, che nella maggior parte dei casi, riducono l'incidenza e la severità degli attacchi della sclerosi multipla; oltre a questo son stati certificati trattamenti per la cura dei sintomi che può produrre la sclerosi multipla, tra cui il dolore che è il sintomo più comune che reca disagio nella vita di tutti i giorni.

I trattamenti variano dal tipo di dolore, e soprattutto vi abbiamo vari tipi, che vanno dalla terapia farmacologica, per poi invece proseguire con magari attività fisica e riabilitazione, che aiutano molto nel controllo del dolore tramite un equipe specializzata. E' vero non possiamo curare del tutto questa patologia, ma possiamo aiutare il paziente ad essere più autonomo possibile tramite degli ausili, aiutarlo con la gestione dei sintomi, ma soprattutto del dolore, e far sì che così abbia comunque una vita migliore, senza disagi, non solo fisicamente, ma anche psicologicamente.

La Sclerosi Multipla è una compagnia di vita che nessuno vede, ma il paziente sa che c'è, e noi abbiamo la responsabilità di stare accanto a loro e aiutarli nel miglior modo possibile.

## BIBLIOGRAFIA

1. I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele (2023, Maggio 30). Sclerosi Multipla, quali sono i sintomi e i trattamenti. [https://www.hsr.it/news/2023/maggio/sclerosi-multipla-sintomi-cure#:~:text=La%20sclerosi%20multipla%20\(SM\)%20%C3%A8,giovanile%20%20ma%20anche%20pi%C3%B9%20avanzata.](https://www.hsr.it/news/2023/maggio/sclerosi-multipla-sintomi-cure#:~:text=La%20sclerosi%20multipla%20(SM)%20%C3%A8,giovanile%20%20ma%20anche%20pi%C3%B9%20avanzata.)
2. Sclerosi Multipla Associazione Italiana (2023, Gennaio 2). Cos'è la sclerosi multipla. [https://www.aism.it/cosa\\_e\\_la\\_sclerosi\\_multipla](https://www.aism.it/cosa_e_la_sclerosi_multipla)
3. MS International Federation (2013, Ottobre 2). Atlas of MS. <https://www.atlasofms.org/map/italy/epidemiology/number-of-people-with-ms>
4. Sclerosi Multipla Associazione Multipla (2013, Dicembre). Smitalia. [https://allegati.aism.it/manager/UploadFile/2/20131205\\_830\\_smita62103.pdf](https://allegati.aism.it/manager/UploadFile/2/20131205_830_smita62103.pdf)
5. Robyn M. Lucas, Scott N Byrne, Giorgio Correale, Susanne Ilschner, Prue H. Hart. “Ultraviolet radiation, Vitamin D and multiple sclerosis” in Pub Med. (2015, Ottobre 5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477548/>
6. Thompson, Baranzini, Geurts, Hemmer, Ciccarelli. “Multiple Sclerosis” in Pub Med. (2018, Marzo 23). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576504/>
7. Russin AE, Ebel ME, Yang Y, Brown MA. “Male-specific IL-33 expression regulates sex-dimorphic EAE susceptibility” in Proceeding of the National Academy of Science. (2018, Febbraio 13). [https://www.aism.it/2018\\_ricerca\\_sclerosi\\_multipla\\_genere](https://www.aism.it/2018_ricerca_sclerosi_multipla_genere)
8. Genitori si può anche con la sclerosi multipla (2020, Novembre 2). Fattori di rischio e predisposizione genetica della sclerosi multipla. <https://www.genitoriconsclerosimultipla.it/fattori-di-rischio-per-la-sclerosi-multipla/>
9. Il dolore e la fatica nella sclerosi multipla (2022). Sono in Movimento il benessere oltre la sclerosi multipla. <https://www.sonoinmovimento.it/sclerosi-multipla/sintomi/Il-dolore-e-la-fatica-nella-sm>
10. Come avviene la diagnosi della sclerosi multipla (2022). Sono in movimento il benessere oltre la sclerosi multipla. <https://www.sonoinmovimento.it/sclerosi-multipla/controlli-e-monitoraggi/come-avviene-la-diagnosi-della-sm>

11. Farmaci per il trattamento della Sclerosi Multipla (2022, Marzo 23). My Personal trainer. <https://www.my-personaltrainer.it/farmaci-malattie/farmaci-sclerosi-multipla.html>
12. Terapie modificanti la sclerosi multipla (2022, Giugno 10). Sclerosi Multipla associazione italiana. [https://www.aism.it/terapie\\_modificanti\\_la\\_sclerosi\\_multipla](https://www.aism.it/terapie_modificanti_la_sclerosi_multipla)
13. Terapie sintomatiche per la sclerosi multipla (2023, Aprile 18). Sclerosi Multipla associazione italiana. [https://www.aism.it/terapie\\_sintomatiche\\_la\\_sclerosi\\_multipla](https://www.aism.it/terapie_sintomatiche_la_sclerosi_multipla)
14. Terapie in sperimentazione per la sclerosi multipla (2022, Novembre 7) Sclerosi Multipla associazione italiana. [https://www.aism.it/sclerosi\\_multipla\\_terapie\\_in\\_sperimentazione](https://www.aism.it/sclerosi_multipla_terapie_in_sperimentazione)
15. Nature medicine: i risultati del primo studio clinico al mondo con cellule staminali neurali (2023, Gennaio 9) I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele <https://www.hsr.it/news/2023/gennaio/sclerosi-multipla-progressiva-studio-cellule-staminali-neurali#:~:text=La%20terapia%20sperimentale%20su%20cui,colpita%20dalla%20sclerosi%20multipla%20e>
16. Classificazione del dolore: definizioni ed eccezioni (2018, Agosto 14). Osteoclinic. <https://www.osteoclinic.it/dolore/classificazione-del-dolore/#:~:text=Simile%20la%20definizione%20per%20OMS,in%20rapporto%20a%20tale%20danno>.
17. Conoscere le neuropatie periferiche-Differenza tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico (2017, Dicembre 9). Neuropathy. <https://www.imalatiinvisibili.it/2017/12/09/conoscere-le-neuropatie-periferiche-differenza-tra-dolore-nocicettivo-e-dolore-neuropatico-2/>
18. Legge 38/2010: oltre dieci anni di cure palliative e terapia del dolore. VIDAS. <https://www.vidas.it/legge-38-2010-cure-palliative-e-terapia-del-dolore/#:~:text=La%20legge%2038%2F2010%20interviene,coinvolgono%20me dici%20e%20operatori%20sanitari>.
19. Legge 15 marzo 2010, n.38 – Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. (2010, Marzo 19) Gazzetta Ufficiale della

Repubblica Italiana.

<https://www.gazzettaufficiale.it/gunewsletter/dettaglio.jsp?service=1&datagu=2010-03->

[19&task=dettaglio&numgu=65&redaz=010G0056&tmstp=1269600292070](https://www.gazzettaufficiale.it/gunewsletter/dettaglio.jsp?service=1&datagu=2010-03-19&task=dettaglio&numgu=65&redaz=010G0056&tmstp=1269600292070)

20. Scala del dolore: quale utilizzare? (2019) FISIO SCIENCE.  
[https://www.fisioscience.it/blog/scala-del-dolore/#:~:text=Sulla%20base%20di%20diversi%20studi,dolore%20severo%E2%80%9D%20\(7\).](https://www.fisioscience.it/blog/scala-del-dolore/#:~:text=Sulla%20base%20di%20diversi%20studi,dolore%20severo%E2%80%9D%20(7).)
21. La valutazione del dolore: un parametro vitale necessario (2012) Pain Nursing Magazine Italiana Online Journal. <https://www.painnursing.it/la-valutazione-del-dolore-un-parametro-vitale-necessario/>
22. Sintomi della sclerosi multipla: dolore. (2022, Febbraio 8) AISM.  
[https://www.aism.it/sintomi\\_della\\_sclerosi\\_multipla\\_dolore](https://www.aism.it/sintomi_della_sclerosi_multipla_dolore)
23. Il dolore e la fatica nella sclerosi multipla. (2022) Sono in Movimento il benessere oltre la sclerosi multipla. <https://www.sonoinmovimento.it/sclerosi-multipla/sintomi/Il-dolore-e-la-fatica-nella-sm#:~:text=Spesso%20i%20malati%20di%20sclerosi,dolorosi%20e%20impossibili%20da%20controllare.>
24. Articolo sugli “Aspetti psicologici e sclerosi multipla”. (2015) AISM.  
[https://allegati.aism.it/manager/UploadFile/2/20151104\\_868\\_ebook.pdf](https://allegati.aism.it/manager/UploadFile/2/20151104_868_ebook.pdf)
25. Antiepilettici. AISM.  
[https://www.aism.it/antiepilettici#:~:text=La%20fenitoina%20\(generico%20o%20Dintoina,somministrati%20sotto%20stretto%20controllo%20medico.](https://www.aism.it/antiepilettici#:~:text=La%20fenitoina%20(generico%20o%20Dintoina,somministrati%20sotto%20stretto%20controllo%20medico.)
26. Antiepilettici. AISM.  
[https://www.aism.it/antiepilettici#:~:text=La%20fenitoina%20\(generico%20o%20Dintoina,somministrati%20sotto%20stretto%20controllo%20medico.](https://www.aism.it/antiepilettici#:~:text=La%20fenitoina%20(generico%20o%20Dintoina,somministrati%20sotto%20stretto%20controllo%20medico.)
27. Attività fisica. AISM.  
[https://www.aism.it/attivit%C3%A0\\_fisica#:~:text=Per%20le%20persone%20con%20SM,momenti%20di%20sconforto%20e%20depressione.](https://www.aism.it/attivit%C3%A0_fisica#:~:text=Per%20le%20persone%20con%20SM,momenti%20di%20sconforto%20e%20depressione.)
28. Gruppi di auto-aiuto. AISM. [https://www.aism.it/gruppi\\_di\\_auto\\_aiuto](https://www.aism.it/gruppi_di_auto_aiuto)
29. Misurare il dolore (2010). Ambulatorio del dolore  
<https://www.ambulatoriodolore.it/misurare-il-dolore/>

30. Valutazione sistematica e caratterizzazione del dolore cronico nei pazienti con sclerosi multipla. (2018). Scienze Neurologiche. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3217-x>