

# Cefalea e Sclerosi Multipla

Bonaventura Ardito

Direttore UO di Neurologia e Responsabile Centro Malattie Demielinizzanti dell'Ospedale della Murgia "F. Perinei" di Altamura, Bari

Il dolore definito come una "spiacevole esperienza sensitiva associata ad un concomitante o potenziale danno tissutale o descritta in ragione di questo danno" è spesso un problema prioritario nella SM (Sclerosi Multipla).

La frequenza della comparsa di dolore nella SM varia dal 30 al 50% e non è correlata al livello di disabilità, è più comune nei pazienti più avanti negli anni, con esordio di malattia più tardivo o con la forma progressiva.

La durata del dolore può essere transitoria quando è associato ad una ricaduta della malattia (p.e. una neurite ottica), con tendenza, però, a divenire persistente in relazione alla progressione della malattia; cronica quando è presente da più di un mese in maniera continuativa.

Le sindromi dolorose, classificabili secondo un criterio fisiopatologico, possono essere generalmente distinte in:

- sindromi da dolore nocicettivo
- sindromi da dolore neuropatico
- sindromi da dolore psicogeno

Il dolore nocicettivo (somatico o viscerale) deriva dalla attivazione dei nocicettori presenti a livello delle ossa, dei muscoli o di qualsiasi parte del corpo; la caratteristica del dolore nocicettivo è di essere descritto come acuto, pulsante, assillante e penoso.

Il dolore neuropatico è caratterizzato da una ipereccitabilità in aree danneggiate del sistema nervoso, sia a livello centrale che periferico, è descritto come un dolore intenso e di lunga durata, in grado di condizionare seriamente la qualità della vita o la capacità lavorativa del soggetto; non può essere catalogato in base ad una singola entità o diagnosi ma rappresenta una varietà di sindromi ed un gruppo eterogeneo di quadri etiologicamente differenti che condividono però determinati sintomi e segni.

Il dolore psicogeno è definibile invece come la presenza di una reazione inappropriatamente esagerata a fronte della presenza di uno stimolo doloroso.

Nella SM i meccanismi più probabilmente implicati sono quelli dovuti alla modificazione dei canali ionici in conseguenza dei fenomeni di demielinizzazione e della distribuzione delle lesioni stesse lungo le vie sensitive; è

possibile che anche lesioni localizzate nel sistema nervoso periferico, come per esempio una placca localizzata nella zona pontina di ingresso radicolare del V paio, possa essere causa di dolori con le caratteristiche di una nevralgia trigeminale.

La coesistenza di problematiche cognitive e di disturbi dell'umore sono da considerarsi come fattori amplificanti la percezione del dolore.

La cefalea è un tipo di dolore molto frequente nei pazienti con SM, ma il suo riconoscimento, è spesso sottostimato e soprattutto è quasi sempre escluso dagli studi epidemiologici nella SM.

Riprendendo vari studi sulla incidenza del dolore, alcuni anche datati, nel corso della valutazione di un paziente con SM emergono dati di un certo interesse:

1. Il 43% di 1672 pazienti intervistati lamenta dolore al momento della valutazione, escludendo però cefalea, neurite ottica, dolore somatico e dolore alla schiena (*Solaro, Colombo 2004*)
2. Il 45% dei pazienti ricoverati per problematiche cliniche acute lamenta dolore ad esclusione della cefalea (*Stenager 1991*)
3. Il 54% dei pazienti ricoverati per un ciclo di riabilitazione, lamenta dolore sempre ad esclusione della cefalea (*Wade 2004*)
4. Il 51% di 643 pazienti valutati con sondaggio postale, lamenta un dolore di tipo neuropatico e il 46% cefalea nel mese precedente; nel 32% entrambi i sintomi erano presenti (*Moisset 2013*)

Le sindromi dolorose più frequentemente lamentate sono:

- La nevralgia trigeminale, sindrome di Lhermitte (dolore centrale intermittente di tipo neuropatico).
- Le disestesie dolorose delle estremità (dolore centrale continuo neuropatico).
- Gli spasmi tonici dolorosi (dolore muscolo-scheletrico).
- Altre sindromi dolorose (dolore misto, cefalea).

La Sclerosi Multipla, secondo vari autori, può esordire con vari tipi di cefalea:

- Emicrania oftalmoplegica (*Galer 1990*)

- Eemicrania complicata (Evans 2001)
- SUNCT (Bogorad 2010)
- Cluster Tic (Gonzales 2012)
- Eemicrania senza aura (Fragoso 2010)

La sclerosi multipla e l'emicrania sono caratterizzate da elementi comuni significativi come la prevalenza nel sesso femminile, l'esordio in età giovanile, la preponderanza nella razza caucasica rispetto alle popolazioni africane o asiatiche; altre possibili correlazioni sono rappresentate dalla sede delle aree demielinizzanti nel sistema nervoso centrale e la demielinizzazione corticale responsabile della *spreading depression*.

Secondo un lavoro di Kister et al., pubblicato su *J Headache Pain* nel 2010, la frequenza relativa dell'emicrania nei pazienti con SM è 3 volte superiore rispetto alla popolazione di controllo (Figura 1), è associata significativamente alla nevralgia del trigemino, alla algia facciale, al segno di Lhermitte, al dolore dell'articolazione temporo-mandibolare e ad una storia pregressa di depressione.

L'emicrania non correla con la disabilità e i pazienti emicranici con sclerosi multipla sperimentano un maggior numero di disfunzioni episodiche neurologiche rispetto ai non emicranici.

L'associazione delle lesioni demielinizzanti della SM con una alterazione della soglia del dolore sono alla base della emicrania; questo pone alcuni interrogativi:

- Il dolore nell'emicrania è legato all'alterazione del sistema trigemino-vascolare da parte di meccanismi corticali e sottocorticali?
- Il sistema trigemino-vascolare può essere attivato da meccanismi infiammatori?

- Il sistema nocicettivo con soglia alterata nella SM può essere più sensibile a stimoli pro-infiammatori?
- La sensitizzazione centrale, ovvero, l'abbassamento della soglia di percezione del dolore può favorire la cronicità del dolore cefalalgico?

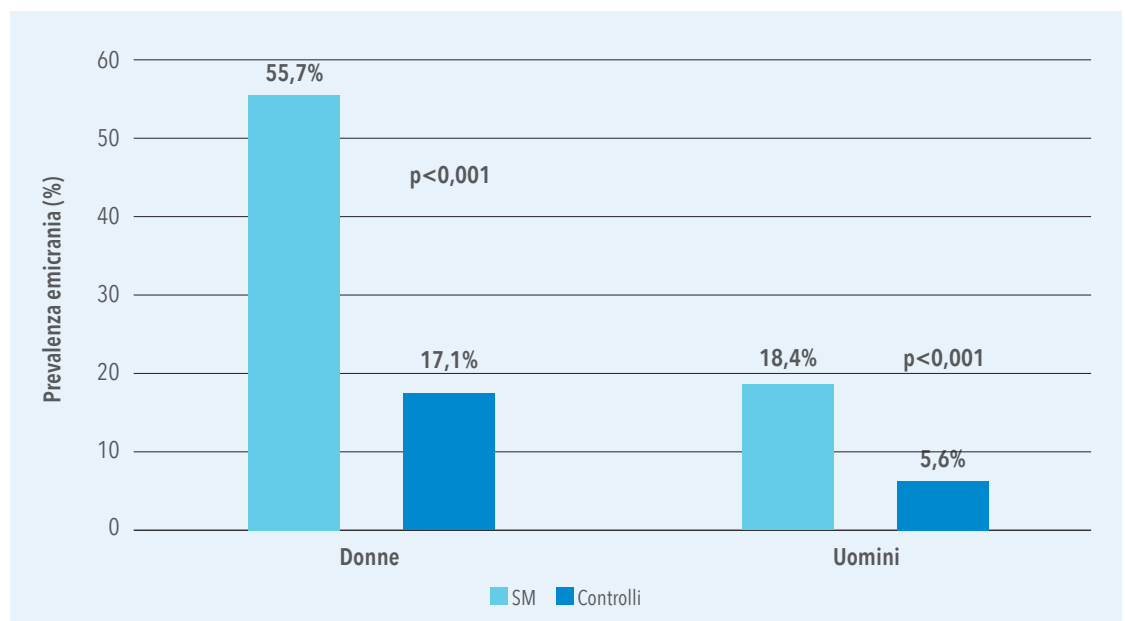
Secondo uno studio di Kister et al. pubblicato su *Multiple Sclerosis* nel 2012, i pazienti emicranici hanno un rischio più alto di sviluppare SM rispetto a quelli non emicranici (rischio relativo di 1,39 volte maggiore e assoluto 0,47%, che è lo 0,15% più alto dei pazienti non emicranici in un *follow-up* di 15 anni).

- La cefalea nella SM può avere una causa anatomica centrale?
- Esiste una correlazione tra la sede delle lesioni demielinizzanti e la presenza di emicrania?
- L'emicrania può essere un sintomo della SM?

L'emicrania con aura è in grado di aumentare la permeabilità di barriera, permettendo l'esposizione della mielina alle cellule T, è in grado di alterare il profilo delle citochinine, rendendo il Sistema Nervoso Centrale più suscettibile a reazioni autoimmuni; i pazienti affetti da SM con lesioni localizzate a livello della sostanza grigia periacqueduttale presentano una incidenza della emicrania quattro volte maggiore rispetto ai pazienti senza lesioni in quella sede.

Un altro aspetto da considerare è la relazione fra la presenza di aree di alterato segnale della sostanza bianca nei pazienti emicranici e l'eventuale maggiore incidenza di sviluppare una SM.

Le aree di alterato segnale sono focali, iperintense in T2 e flair, assenti in T1, possono essere puntiformi o confluenti, senza effetto massa; le sedi cerebrali più comunemente interessate sono le stesse della sclerosi multipla.



**Fig.1** - Prevalenza dell'emicrania in una popolazione di uomini e donne con e senza sclerosi multipla.

Considerando che le alterazioni di segnale alla risonanza magnetica, senza un correlato clinico configurano un quadro di RIS (Sindromi Radiologicamente Isolate), possiamo considerare la cefalea come un sintomo precoce o di esordio di SM?

Secondo un lavoro pubblicato sul *J Neurol* del 2012 di M. Absinta, M. Rocca, B. Colombo et al.

- I pazienti emicranici hanno un minor numero di lesioni della sostanza bianca e non hanno lesioni corticali rispetto ai pazienti con SMRR
- Il volume delle lesioni è minore nei pazienti emicranici rispetto ai pazienti con SMRR
- Il 60% dei pazienti con SMRR presenta lesioni corticali

Una citazione a parte merita, prima delle conclusioni, un lavoro presentato a Dallas nel corso del meeting 2019 dell'*American Committee and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS)*.

In una coorte di pazienti con sclerosi multipla, una storia di emicrania è risultata associata a disabilità più gravi e a una deambulazione significativamente più lenta.

L'emicrania è comune nei pazienti con SM, ma non è noto, se essa abbia un ruolo sul decorso della SM o sulla gravità dei sintomi della SM.

Anne M. Damian e colleghi della Johns Hopkins University hanno condotto uno studio osservazionale per esaminare le associazioni tra storia di emicrania, disabilità e funzione neurologica in pazienti con SM e per valutare se l'emicrania tende a verificarsi con altre condizioni di comorbidità nella SM.

Sono stati analizzati i dati di 289 pazienti con SM, di cui il 79% di sesso femminile, con un'età media di 49,2 anni e che hanno completato il *Multiple Sclerosis Performance Test (MSPT)*, una versione per iPad dell'*MS Functional Composite*.

Le misure di *outcome* della SM includevano la disabilità (valutata con il *Patient Determined Disease Steps*) e gli esiti neurologici oggettivi (come la velocità di deambulazione, la destrezza manuale e la velocità di elaborazione).

I pazienti hanno anche compilato un questionario sulle comorbidità, inclusa la storia di emicrania diagnosticata dal medico, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, malattie

cardiache, apnea del sonno, depressione e ansia.

I ricercatori hanno utilizzato modelli lineari generalizzati adattati per età, sesso, sottotipo di SM, durata di SM, anni di istruzione e indice di massa corporea per valutare l'associazione tra la storia dell'emicrania e gli esiti della SM.

Rispetto ai pazienti con SM senza emicrania, gli emicranici (n = 65) tendevano a essere più giovani (età media 44,3 anni vs 50,4 anni) ed erano più propensi a essere sovrappeso o obesi (73,9% vs 51,6%). Inoltre, i pazienti con SM ed emicrania avevano una maggiore probabilità di avere una storia di depressione (46,2% vs 24,2%), ansia (30,8% vs 18,8%) e disabilità grave piuttosto che lieve (odds ratio 3,08; IC al 95% 9,20-10,4).

Anche l'emicrania era associata a una deambulazione significativamente più lenta (9,08% più lenti, IC al 95% 0,82 -18,77), mentre non era associata alla capacità di elaborazione o alla destrezza manuale.

Se venisse confermata l'associazione tra storia di emicrania e peggiore disabilità della SM, la storia dell'emicrania rappresenterebbe un fattore da tenere presente nella scelta terapeutica per la SM, secondo Damian.

I ricercatori, però, hanno fatto notare che l'emicrania è stata riportata dai pazienti e non rilevata utilizzando un questionario validato, quindi studi futuri dovrebbero indagare se le lesioni della SM alla RM differiscano tra gli emicranici e se l'emicrania possa predire la futura disabilità neurologica in pazienti con SM.

## Conclusioni

- La cefalea in genere, l'emicrania in particolare, può essere considerata come un fattore aggravante la sclerosi multipla, per esempio se si considera l'impatto sulla qualità della vita.
- I pazienti con SM ed emicrania spesso lamentano uno stato ansioso-depressivo per cui è fondamentale un approccio terapeutico bilanciato.
- Incoraggiare il trattamento sintomatico della cefalea e dell'emicrania migliora l'approccio globale al paziente con SM.
- Il trattamento profilattico della cefalea tensiva e dell'emicrania nei pazienti con SM sottoposti alla terapia con immunomodulanti migliora l'aderenza alla terapia.

## Bibliografia

- Absinta M, et al. *Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions.* *J Neurol* 2012;259(12):2695-8.
- Damian A, et al. *A history of migraine headache is associated with worse disability and walking speed in a cohort of patients with MS.* ACTRIMS, 2019. Dallas, Texas. Abstract 78.
- Kister I, et al. *Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course.* *J Headache Pain* 2010;11:417-425.
- Kister I, et al. *Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II.* *Multiple Sclerosis* 2012;18(1):90-7.
- Solaro C, et al. *Pain and multiple sclerosis pathophysiology and treatment.* *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(1):320.
- Tabby D, et al. *Headache in multiple sclerosis features and implications for disease management.* *Int J MS Care* 2013;15(2):73-80.