Terapia Manipolativa Osteopatica e Sclerosi Multipla: uno studio proof-of-concept

Christian Cordano, MD, PhD; Annalisa Armezzani, DO (Italy); Jacopo Veroni, DO (Italy); Matteo Pardini, MD, PhD; Davide Sassos, MD; Maria Teresa Infante, MD; Andrea Tacchino, PhD; Caterina Lapucci, MD; Maria Cellerino, MD; Valentina Calabrò, MD; Luigi Ciullo, DO (Italy); Bardia Nourbakhsh, MD, MAS

Dal Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, e Salute Materna e Infantile dell'Università di Genova, Italia (Drr. Cordano, Pardini, Sassos, Infante, Lapucci, Cellerino, e Calabro); dal Dipartimento di Neurologia della University of California, San Francisco (Dr Cordano); dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla di Genova, Italia (Dr Tacchino); dall'Istituto Europeo per la Medicina Osteopatica di Genova, Italia (sigg. Armezzani, Veroni, e Ciullo); e dal Dipartimento di Neurologia della Johns Hopkins University School of Medicine di Baltimore, Maryland (Dr Nourbakhsh).

Finanziamenti: nessuno dichiarato.

Sostegno: nessuno dichiarato.

Indirizzare la corrispondenza a Christian Cordano, MD, PhD, University of California, San Francisco Department of Neurology, 675 Nelson Rising Ln, San Francisco, CA 94143-0003.

Email: cordanochristian@ gmail.com

Presentato 6 giugno, 2017; revisione definitive ricevuta il 10 novembre, 2017; accettato il 27 novembre, 2017.

Contesto: la letteratura è carente di ricerche sull'effetto della terapia manipolativa osteopatica (OMTh, terapia manipolativa somministrata da osteopati formati all'estero) sui sintomi cronici della sclerosi multipla (SM).

Obiettivo: valutare l'effetto dell'OMTh sui sintomi cronici della SM.

Metodi: nel presente studio sono stati reclutati pazienti valutati presso la Clinica Neurologica dell'Università di Genova, Italia. I partecipanti hanno ricevuto 5 lezioni di informazioni sulla salute della durata di quaranta minuti (gruppo di controllo) o 5 sessioni di OMTh (gruppo OMTh). Tutti i partecipanti hanno compilato un questionario per la valutazione del loro livello di disabilità clinica, *fatigue*, depressione, ansia e qualità della vita prima della prima sessione, 1 settimana dopo l'ultima sessione e 6 mesi dopo l'ultima sessione. Per valutare rispettivamente la disabilità clinica, la fatigue, la depressione, l'ansia e la qualità della vita sono stati utilizzati l'*Extended Disability Status Scale*, modificato dalla *Fatigue Impact Scale*, il *Beck Depression Inventory-II*, il *Beck Anxiety Inventory* e il *12-item Short Form Health Survey*.

Risultati: ventidue partecipanti sono stati inclusi nello studio (10 nel gruppo di controllo e 12 nel gruppo OMTh). Nel gruppo OMTh, sono stati riscontrati miglioramenti statisticamente significativi nella *fatigue* e nella depressione una settimana dopo l'ultima sessione (P=.002 e P<.001, rispettivamente). Inoltre, nel gruppo OMTh 1 settimana dopo la sessione finale è stato riscontrato un aumento della qualità della vita (P=.36).

Conclusione: i risultati dimostrano che sarebbe opportuno prendere in considerazione l'OMTh per il trattamento dei pazienti affetti dai sintomi cronici della SM.

J Am Osteopath Assoc. 2018;118(8):531-536 doi:10.7556/jaoa.2018.121

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale che spesso porta inesorabilmente alla disabilità neurologica. Le attuali opzioni di trattamento per i pazienti con SM si focalizzano sulla componente infiammatoria della malattia e non riescono a prevenire la neurodegenerazione, che è alla base del progressivo peggioramento dei sintomi.[1] Pertanto, in pazienti con SM il trattamento sintomatico svolge un ruolo importante nell'alleviare i sintomi cronici come debolezza, atassia, deficit cognitivi, depressione, *fatigue* e dolore, tuttavia i metodi attualmente disponibili si rivelano spesso inefficaci.[2] Sono necessari approcci alla gestione della SM che possano ridurre l'effetto di questi sintomi sulla qualità della vita dei pazienti.

La terapia manipolativa osteopatica (OMTh; terapia manipolativa somministrata da osteopati formati all'estero) è un metodo sicuro e non invasivo che non ricorre alla somministrazione di farmaci e si avvale di un approccio manuale per diagnosticare e gestire le disfunzioni somatiche, con un dimostrato potenziale effetto di immunomodulazione.[3] In questo studio di verifica concettuale *proof-of-concept*, abbiamo valutato l'effetto dell'OMTh su *fatigue*, depressione, ansia e qualità della vita in pazienti con SM.

Metodi

Questa analisi retrospettiva ha incluso pazienti valutati presso la Clinica Neurologica dell'Università di Genova, Italia, dall'agosto 2013 fino al periodo di conduzione dello studio. Lo studio è stato effettuato in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e tutti i partecipanti hanno firmato il consenso informato in forma scritta. I pazienti eleggibili per l'inclusione nello studio, di età compresa tra 20 e 55 anni, soddisfacevano i criteri diagnostici modificati di McDonald per la SM,[4] avevano un punteggio tra 0 e 6 nell'*Extended Disability Status Score* (EDSS),[5] non avevano segnalato ricorrenze nelle 4 settimane precedenti, e avevano sottoscritto il consenso informato. Era inoltre richiesto che i pazienti avessero un punteggio del *Symbol Digit Modality Test* (SDMT)[6] punteggio più elevato del quinto percentile del punteggio SDMT in base alle norme di riferimento italiane (cioè > 37,9). I seguenti criteri di esclusione impedivano la partecipazione allo studio: diagnosi precedentemente segnalata o registrata di patologie potenzialmente letali o gravemente invalidanti diverse dalla SM, uso di farmaci psicotropi per gestire disturbi psichiatrici, variazione della terapia farmacologica per la SM negli ultimi 3 mesi, altri disturbi del sistema nervoso centrale e gravidanza.

I partecipanti si sono auto-selezionati nel gruppo di controllo o nel gruppo OMTh. Ogni partecipante, oltre a proseguire le terapie convenzionali, ha ricevuto 5 sessioni di quaranta minuti, una volta alla settimana, durante il periodo di studio che si è protratto per 1 mese. I partecipanti del gruppo di controllo hanno partecipato a lezioni di educazione sanitaria per la SM. Queste sessioni, condotte da tirocinanti in neurologia, comprendevano presentazioni in Microsoft PowerPoint sull'epidemiologia, i sintomi, la diagnosi, il trattamento e la riabilitazione per pazienti affetti da SM. I partecipanti al gruppo OMTh sono stati sottoposti ad un esame strutturale osteopatico (OSE) ad ogni sessione, per individuare e diagnosticare la presenza di disfunzioni somatiche, e hanno ricevuto l'OMTh sulla base dei reperti emersi durante l'OSE in ciascuna sessione. Gli operatori (A.A. o J.V.) effettuavano l'OSE a partire dal cranio del partecipante, proseguendo nel rachide e nel bacino, valutando gli arti superiori e inferiori e terminando con la gabbia toracica e gli organi viscerali. Durante l'OSE, l'operatore applicava solo tecniche passive, che non richiedevano la collaborazione attiva del soggetto. Le tecniche di terapia manipolativa osteopatica eseguite durante le sessioni comprendevano il rilasciamento miofasciale, il bilanciamento della tensione legamentosa, il bilanciamento della tensione membranosa e le tecniche craniosacrali.

I neurologi (C.C. e M.P.) eseguivano la valutazione neurologica e la valutazione dell'EDSS prima della prima sessione, 1 settimana dopo l'ultima sessione e 6 mesi dopo l'ultima sessione. La scala EDSS va da 0 a 10, con incrementi di 0,5 unità che rappresentano crescenti livelli di disabilità. Nelle occasioni sopra menzionate, i partecipanti compilavano inoltre un questionario per valutare *fatigue*, depressione, ansia e qualità della vita. La *fatigue* è stata misurata con un modulo modificato del *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS),[9] che fornisce un punteggio compreso tra 0 e 84. Quanto più elevato è il punteggio, tanto più grave è la *fatigue*.[12] La depressione è stata misurata utilizzando il *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II),[8] che fornisce un punteggio compreso tra 0 e 54. I punteggi da 0 a 6 indicano assenza di depressione; da 7 a 17, lieve depressione; da 18 a 24, depressione moderata; e oltre 24, grave depressione.[11] L'ansia è stata misurata utilizzando il *Beck Anxiety Inventory* (BAI).[10] Il BAI fornisce un punteggio compreso tra 0 e 63, in cui i valori da 0 a 9 indicano assenza di ansia; da 10 a 18, ansia da lieve a moderata; da 19 a 29, ansia da moderata a grave; e da 30 a 63, grave ansia.[13] La qualità della vita è stata misurata con il *12-item Short Form Health Survey* (SF-12), un'alternativa più breve dell'SF-36 (1 delle 10 singole scale della *Multiple Sclerosis Quality of Life Survey*).[7] L'SF-12 consente il calcolo dei punteggi separati per l'aspetto fisico e mentale. Punteggi più elevati indicano una migliore qualità della vita. I ricercatori che hanno somministrato i questionari (M.P., D.S., M.T.I., A.T., C.L., M.C., V.C.) erano in cieco rispetto al gruppo cui erano stati assegnati i partecipanti.

Le statistiche descrittive riguardanti le caratteristiche dei partecipanti sono state presentate come percentuali o medie (DS). Sono stati utilizzati modelli di regressione lineare per confrontare il cambiamento dal valore di base di ciascuna variabile, misurata nel gruppo di controllo e nel gruppo OMTh in diversi punti temporali. È stato considerato statisticamente significativo un valore di P≤.05.

Risultati

Su 55 potenziali partecipanti, 22 sono stati inclusi nello studio. Dieci partecipanti appartenevano al gruppo di controllo (di cui 2 con SM recidivante-remittente, 1 con sindrome clinicamente isolata e 1 con SM secondaria progressiva) e 12 erano nel gruppo OMTh (inclusi 9 partecipanti con SM recidivante-remittente, 1 con SM secondaria progressiva e 1 con SM primaria progressiva) (Tabella 1).

I punteggi grezzi per ogni partecipante hanno rivelato in entrambi i gruppi un'ampia variazione dei punteggi alla linea di base su MFIS, BDI-II e BAI (Tabella 2). Una settimana dopo la prima sessione, il gruppo OMTh mostrava un miglioramento statisticamente significativofi nei punteggi MFIS e BDI-II (rispettivamente, P=.002 e P<.001). Inoltre, 1 settimana dopo l'ultima sessione, è stato notato un miglioramento dei punteggi di SF-12 nel gruppo OMTh, tuttavia questa differenza non risultava statisticamente significativa (P=.36) (Tabella 3). Sei mesi dopo l'ultima sessione, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo OMTh e il gruppo di controllo (dati non illustrati).

Discussione

Molti pazienti con SM ricorrono a trattamenti aggiuntivi per integrare il trattamento tradizionale.14 I risultati del presente studio hanno evidenziato che l'OMTh è efficace nel migliorare la fatigue e la depressione dichiarate dai pazienti con SM, con una tendenza al miglioramento della qualità della vita. I nostri risultati confermano quanto osservato da Yates et al,15 che hanno mostrato come il trattamento manipolativo osteopatico associato con attività fisica al massimo sforzo abbia ridotto la fatigue in 7 donne con sclerosi multipla.

Tabella 1.
Effetti dell'OMTh sui sintomi cronici della sclerosi multipla: caratteristiche dei partecipanti

Characteristic	OMTh Group (N=12)	Control Group (N=10)	*P* Value
Female, No. (%)	5 (41.7)	5 (50.0)	.70
Age, y, mean (SD)	42.3 (8.2)	39.4 (7.3)	.39
Disease Duration, y, mean (SD)	10.3 (10.4)	11.5 (6.9)	.75
Baseline Score			
EDSS,[a] median (range)	2.25 (1.0-5.5)	2.75 (1.0-5.5)	.24
MFIS,[b] mean (SD)	24.6 (22.5)	19.3 (15.6)	.54
BDI,[c] mean (SD)	9.0 (6.7)	7.2 (5.9)	.52
BAI,[d] mean (SD)	10.2 (6.7)	11.0 (10.9)	.83

[a] The Extended Disability Status Scale (EDSS) ranges from 0 to 10 in 0.5-unit increments that represent higher levels of disability.
[b] The modified Fatigue Impact Scale (MFIS) measures fatigue, with a score range of 0-84; higher scores indicate more severe fatigue.
[c] The Beck Depression Inventory-II (BDI-II) measures depression, with a score range of 0 to 54: 0-6 indicate no depression; 7-17, mild depression; 18-24, moderate depression; and >24, severe depression.
[d] The Beck Anxiety Inventory (BAI) measures anxiety, with a score range of 0-63: 0-9 indicate no anxiety; 10-18, mild to moderate anxiety; 19-29, moderate to severe anxiety; and 30-63, severe anxiety.

I risultati hanno evidenziato una diminuzione della fatigue in 5 donne su 7 e un significativo aumento dei livelli della forza e della deambulazione.15

La *fatigue* è il sintomo più comune nei pazienti con SM.16 Attualmente non esiste un'opzione di trattamento farmacologico soddisfacente per i pazienti con fatigue correlata alla SM. La dimostrazione dell'efficacia di un intervento per ridurre la fatigue può aiutare i medici a gestire meglio questo sintomo invalidante. Riteniamo che il miglioramento a breve termine dei sintomi, come osservato in questo studio, sia un reperto clinicamente importante. La mancanza di differenze statisticamente significative dopo 6 mesi suggerisce che l'effetto dell'OMTh è temporaneo e che sarebbe opportuno proseguire l'OMTh per stabilizzare il miglioramento della fatigue e della depressione.

Downloaded From: http://jaoa.org/ by a ROI - Registro degli Osteopati d'Italia User on 08/02/2018

Tabella 2.
Effetti dell'OMTh sui sintomi cronici della sclerosi multipla: dati grezzi relativi a *fatigue*, depressione e ansia dei partecipanti

	MFIS[a]			BDI-II[b]			BAI[c]		
Participants	Baseline	1 wk After Final Session	6 mo After Final Session	Baseline	1 wk After Final Session	6 mo After Final Session	Baseline	1 wk After Final Session	6 mo After Final Session
Control Group									
1	19	25	24	3	6	5	6	6	6
2	44	61	59	7	11	8	10	11	10
3	36	35	35	9	13	23	32	44	34
4	0	0	3	0	0	3	4	2	8
5	8	6	6	0	0	2	28	25	26
6	24	40	22	19	23	18	7	7	9
7	5	9	8	14	19	19	0	1	0
8	2	7	12	5	6	6	0	0	0
9	36	44	40	8	12	13	12	8	12
10	19	25	23	7	10	11	11	11	11
OMTh Group									
1	0	0	1	1	0	0	4	3	0
2	31	19	15	12	4	…	12	5	7
3	8	3	15	4	3	4	3	3	3
4	2	2	32	3	0	36	3	1	19
5	48	42	49	20	19	…	10	7	11
6	16	14	12	10	10	5	11	10	6
7	20	18	28	9	4	9	8	4	3
8	66	59	33	9	10	23	23	39	33
9	30	1	14	5	1	2	15	0	5
10	50	49	48	17	16	11	14	14	15
11	0	0	0	0	0	…	1	0	…
12	…	…	50	18	22	26	18	13	25

[a] The modified Fatigue Impact Scale (MFIS) measures fatigue, with a score range of 0 to 84; higher scores indicate more severe fatigue.
[b] The Beck Depression Inventory-II (BDI-II) measures depression, with a score range of 0 to 54: 0-6 indicate no depression; 7-17, mild depression; 18-24, moderate depression; and >24, severe depression.
[c] The Beck Anxiety Inventory (BAI) measures anxiety, with a score range of 0-63: 0-9 indicate no anxiety; 10-18, mild to moderate anxiety; 19-29, moderate to severe anxiety; and 30-63, severe anxiety.

Abbreviation: OMTh, osteopathic manipulative therapy (manipulative care provided by foreign-trained osteopaths).

Tabella 3.
Effetti dell'OMTh sui sintomi cronici della sclerosi multipla: variazioni medie (SD) dei punteggi relativi a *fatigue*, depressione e ansia dalla linea di base fino al follow-up dopo 1 settimana dopo 6 mesi

	1 wk After Final Treatment		6 mo After Final Treatment
Questionnaire	Control Group	OMTh Group	OMTh Group
MFIS[a]	5.9 (6.5)	−5.8 (8.6)[b]	2.9 (15.6)
BDI[c]	2.8 (1.8)	−1.6 (3.1)[d]	0.5 (5.4)
BAI[e]	0.5 (4.4)	−1.9 (7.0)	4.0 (8.6)

[a] The modified Fatigue Impact Scale (MFIS) measures fatigue, with a score range of 0 to 84; higher scores indicate more severe fatigue.
[b] Statistically significant difference from baseline to 1 week follow-up at P=.002
[c] The Beck Depression Inventory-II (BDI-II) measures depression, with a score range of 0 to 54: 0-6 indicate no depression; 7-17, mild depression; 18-24, moderate depression; and >24, severe depression.
[d] Statistically significant difference from baseline to 1 week after the final treatment at P<.001.
[e] The Beck Anxiety Inventory (BAI) measures anxiety, with a score range of 0 to 63: 0-9 indicate no anxiety; 10-18, mild to moderate anxiety; 19-29, moderate to severe anxiety; and 30-63, severe anxiety.

Abbreviation: OMTh, osteopathic manipulative therapy (manipulative care provided by foreign-trained osteopaths).

Il nostro studio ha diversi punti di debolezza. I limiti principali sono l'allocazione non randomizzata dei gruppi di studio, le piccole dimensioni del campione dello studio e l'uso di dati auto-riportati tramite questionari, che sono meno affidabili delle misurazioni strumentali del medico. Sono necessari ulteriori studi per valutare con precisione la durata del miglioramento ottenuto con l'OMTh e in che modo possa essere ottimizzato per mantenere i miglioramenti, nonché per riprodurre i risultati su un campione più grande.

Conclusione

L'OMTh come terapia supplementare aggiuntiva può essere uno strumento utile nella gestione dei sintomi della SM cronica, in particolare nei pazienti affetti da fatigue e depressione. Naturalmente, questi risultati dovranno essere confermati con studi randomizzati. In tal caso l'OMTh, in quanto intervento con effetti collaterali minimi, potrebbe essere somministrato come supplemento alla farmacoterapia.

Contributi degli autori

Tutti gli autori hanno fornito un sostanziale contributo per la progettazione e il disegno dello studio, l'acquisizione, l'analisi o l'interpretazione dei dati; tutti gli autori hanno redatto una bozza dell'articolo o effettuato una revisione critica dei contenuti teorici importanti; tutti gli autori hanno fornito l'approvazione definitiva alla versione dell'articolo da pubblicare; e tutti gli autori si dichiarano responsabili per tutti gli aspetti del lavoro e si fanno garanti di aver indagato e risolto adeguatamente tutte le problematiche relative all'accuratezza e integrità del lavoro.

References

1. De Stefano N, Matthews PM, Fu L, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*. 1998;121(pt 8):1469-1477.
2. Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):194-207. doi:10.1016/S1474-4422(14)70231-5
3. Eagan TS, Meltzer KR, Standley PR. Importance of strain direction in regulating human fibroblast proliferation and cytokine secretion: a useful in vitro model for soft tissue injury and manual medicine treatments. *J Manipulative Physiol Ther*. 2007;30(8):584-592.
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366
5. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452.
6. Smith A. *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual*. Rev ed. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1982.
7. Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*. 1999;5(4):251-259.
8. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, et al. Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(2):174-181.
9. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1994;21(1):9-14.

10. Beck AT, Steer RA. *Beck Anxiety Inventory (BAI) Manual*. Oxford, England: Pearson; 1990.

11. Ceccarini M, Manzoni GM, Castelnuovo G. Assessing depression in cardiac patients: what measures should be considered? *Depress Res Treat*. 2014;2014:148256. doi:10.1155/2014/148256

12. Greeke EE, Chua AS, Healy BC, Rintell DJ, Chitnis T, Glanz BI. Depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2017;380:236-241. doi:10.1016/j.jns.2017.07.047

13. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(suppl 11):S467-S472. doi:10.1002/acr.20561

14. Stoll SS, Nieves C, Tabby DS, Schwartzman R. Use of therapies other than disease-modifying agents, including complementary and alternative medicine, by patients with multiple sclerosis: a survey study. *J Am Osteopath Assoc*. 2012;112(1):22-28.

15. Yates HA, Vardy TC, Kuchera ML, Ripley BD, Johnson JC. Effects of osteopathic manipulative treatment and concentric and eccentric maximal-effort exercise on women with multiple sclerosis: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc*. 2002;102(5):267-275.

16. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:207-216. doi:10.1517/14656566.2012.647767

© 2018 American Osteopathic Association

Electronic Table of Contents

More than 135,000 individuals receive electronic tables of contents (eTOCs) for newly posted content to *The Journal of the American Osteopathic Association* website. To sign up for eTOCs and other *JAOA* announcements, visit http://jaoa.org/ss/subscribe.aspx.

Downloaded From: http://jaoa.org/ by a ROI - Registro degli Osteopati d'Italia User on 08/02/2018