Il Dolore Neuropatico nella pratica clinica

V. Menardo

UOS ALGOLOGIA E CURE PALLIATIVE

SC ANESTESIOLOGIA RIANIMAZIONE ALGOLOGIA

Dipartimento Emergenza e Accettazione

AZIENDA OSPEDALIERA S.CROCE E CARLE CUNEO

Definizione di dolore

Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata ad un danno reale o potenziale ai tessuti o descritta in termini di tale danno

Definizione IASP

Dolore acuto: definizione

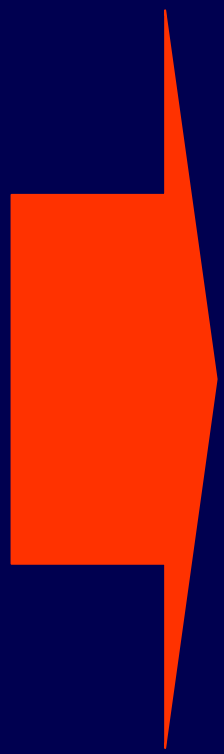
- Prodotto da lesioni ai tessuti del corpo da attivazione di trasduttori nocicettivi nella sede del danno. Dura un periodo relativamente breve, scompare con la risoluzione della malattia di base.
- Es. Dolore post operatorio, trauma, parto.

Dolore cronico: definizione

- Generato da una causa organica ma automantenentesi dopo la guarigione, dolore di lunga durata, con bassa correlazione con la patologia di base che non spiega né la presenza né l'intensità del dolore.
- Fattori ambientali e affettivi possono interagire col danno tessutale contribuendo alla continuazione del comportamento associato al dolore.
- Es. Nevralgia post-erpetica, sindrome post-laminectomia,

Importanza del problema

Dolore sintomo



Dolore malattia

Dolore acuto

Risposta neurofisiologica alla lesione

- Risposte riflesse segmentarie
- Risposte riflesse soprasegmentarie (tono simpatico)
- Risposta endocrina, catabolica e anabolica
- Risposta metabolica: carboidrati, proteine, lipidi.
- Acqua ed elettroliti: ritenzione di H_2O e Na, rid. K.
- Respirazione: iperventilazione
- Risposte diencefalica e corticale: ansia, paura, aumento tono simpatico.

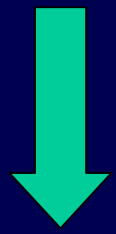
Dolore acuto

sequele cliniche del danno tessutale

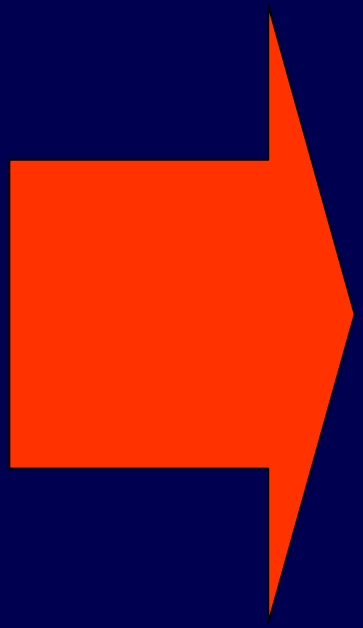
- *Vasocostrizione cutanea splancnica*
- *Aumento gittata e frequenza cardiaca*
- *Aumento pressione arteriosa e lavoro miocardica*
- *Aumento metabolismo e consumo di O2*
- *Diminuzione del tono gastroenterico fino all'ileo*
- *Diminuzione del tono del tratto genitourinario e ritenzione*
- *Spasmo muscolare*
- *Riduzione della ventilazione, atelectasia, polmonite*
- *Incremento dell'aggregazione piastrinica*
- *Trombosi venosa*
- *Immunodepressione*
- *Insonnia, ansia, depressione, immobilizzazione.*

Dolore cronico

Nocicettivo,
Neuropatico,
Misto



Afferenza
nocicettiva
cronica



- Riduzione performance fisica e intellettiva
- disturbi del sonno
- difficoltà di concentrazione
- riduzione dell'appetito
- riduzione della libido
- somatizzazione
- ansia
- depressione
- rabbia
- astenia

Differenze tra dolore acuto e cronico

	ACUTO	CRONICO
Durata	Ore-giorni	Mesi-anni
Patologia	Presente	Non sempre chiara
Prognosi	Prevedibile	Imprevedibile
Cond. Nervosa	Rapida	Lenta
Coinv. SNA	Presente	Assente
Danno Biologico	Elevato	Basso assente
Effetto sociale	Minimo	Grave
Trattamento	Farmaci	Multimodale

Possibili meccanismi del dolore cronico

Sistema nervoso periferico

- Sensebilizzazione neuroni periferici
- Attivazione di nocicettori silenti
- Sprouting collaterali
- Incremento attività degli assoni danneggiati
- Invasione del DRG da fibre simpatiche

Sistema nervoso centrale

- Ipereccitabilità dei neuroni centrali
- Riorganizzazione di connessioni sinaptiche spinali o centrali
- Disinibizione: rimozione dell'inibizione discendente

Dolore nocicettivo

- In condizioni normali il dolore è un'esperienza fisiologica elicitata dall'attivazione di un'unità sensitiva nocicettiva(meccanica, termica o chimica) in grado di trasmettere impulsi afferenti a livello di coscienza. Un dolore di questo tipo viene definito nocicettivo e viene solitamente trattato con Fans, oppiacei, anestetici locali.
- In passato definito DOLORE FISIOLOGICO

Dolore neuropatico

Contrariamente al precedente, il dolore neuropatico origina da una lesione primitiva ovvero da disfunzione del sistema nervoso periferico o centrale che produce una risposta aberrante del sistema somatosensoriale

Non risponde a farmaci come i FANS

In passato definito DOLORE PATOLOGICO

Dolore misto

- Presenza delle due componenti del dolore neuropatico e nocicettivo.
- Esempi: Sindrome post-laminectomia, Sindrome di Pancoast, componenti neuropatiche funzionali nel dolore acuto.

Dolore Neuropatico periferico
Neuropatie algogene: eziologia

- Tossico metaboliche (diabete, post-chemioterapia)
- Post-traumatiche (Traumi, chirurgia, CRPSI, CRPSII).
- Da compressione: Tunnel carpale, meralgia parestesica.
- Autoimmuni (Vasculitiche, demielinizzanti, paraneopl.)
- Infettive : Virali (Herpes Zoster, HIV).
- Ereditarie. Amiloidosi

Dolore neuropatico centrale

- Lesioni del midollo spinale (traumatiche, ischemiche, degenerative)
- Lesioni a livello encefalico (dolore centrale post-ischemico)

Valutazione clinica

- Anamnesi
- Esame obiettivo generale
- Esame neurologico
- Indagini Strumentali

Valutazione clinica

Problematiche	Quesiti
Insorgenza	Temporale, come
Distribuzione	Plesso, radicol, troncul.
Profilo temporale	Evoluzione
Caratteristiche	Meccanismi sottesi
Severità	Intensità
Sofferenza/disagio	Alterazioni QV
Fattori psicologici	Ansia, depressione
Fattori aggr. allevianti	Peggiora, Migliora
Attività funzionali	Lavoro, tempo libero ect

Valutazione: segni clinici

Positivi:

- allodinia meccanica
- allodinia termica
- sommazione
- post-sensazione
- iperalgesia
- iperpatia
- parestesie
- disestesie
- fascicolazioni
- vasocostrizione

Negativi:

- paresi
- paralisi
- ipoestesia
- ipoalgesia
- vasodilatazione
- anidrosi
- def.piloerezione

Valutazione clinica: test algologici

- Scala Analogica Visiva
- Questionario di McGill
- Breve Questionario sul Dolore
- Scala del Dolore Neuropatico

Scala di Galer del dolore neuropatico

ITEMS
0-10 per:

- Intensità
- Tagliente
- Urente
- Sordo
- Freddo
- Sensibile
- Pruriginoso
- Sgradevole
- Profondo
- Superficiale

Valutazione clinica: test farmacologici

- Endovenosi: Lidocaina.ketamina, oppioidi
- Blocchi simpatici : stellato, lombare, spinali endovenosi (SIP, SMP)
- Blocchi spinali: Anestetici locali, oppiacei intratecali.
- Verso placebo

Ricerca di uniformità nella terminologia e trattamento

- I sintomi vanno definiti chiaramente ed in modo univoco
- I segni del dolore neuropatico vanno identificati con precisione durante l'esame obiettivo
- Il trattamento va impostato sulla base dei meccanismi patogenetici sottostanti

Trattamento multimodale

- Terapia farmacologica
- Terapie fisiche
- Terapie psicologiche
- Neuromodulazione spinale
- Neurolesione

- Integrazione delle precedenti
- Proporzionalità del trattamento

Terapia farmacologica usuale del dolore neuropatico

- Antidepressivi triciclici
- Antiepilettici
- Antiaritmici
- Blocchi nervosi somatici e del simpatico
- Pomate con capsaicina

Terapia usuale del dolore neuropatico

Neuropatia diabetica	Lavori di riferimento
Gabapentin	Backonja, 1998
Amitriptilina	Watson, 1982; Max, 1987
Carbamazepina	Rull, 1969
Mexiletina	Dejgard, 1988; Oskarsson, 1997
Desipramina	Sindrup 1990; Kishore-Kumar 1990; Max 1991

Nevralgia posterpetica	
Gabapentin	Rowbotham, 1998
Amitriptilina	Watson, 1982; Max, 1988; Watson, 1992
Mexiletina	MacFarlane, 1997
Capsaicina	Watson, 1988; Bernstein, 1989; Rains, 1995
Oppioidi PO ad alte dosi (morfina, ossicodone, metadone)	Rowbotham, 1991; Pappagallo, 1994; Watson, 1995

Terapia usuale del dolore neuropatico

Nevralgia trigeminale	**Lavori di riferimento**
Carbamazepina	Blom, 1962; Bonduelle, 1963; Spillane, 1964; Burke, 1965; Campbell, 1966; Rockliff, 1966; Killian, 1968; Nicol, 1969
Gabapentin	Sist, 1997; Valzania, 1998
Dintoina	Bergouignan, 1942; Swerdlow, 1980
Lamotrigina	Zakrzewska, 1997
Dolore da arto fantasma	
β-bloccanti	Iacono, 1987
Antidepressivi triciclici	Baron, 1998
Calcitonina	Jaeger, 1992
Ketamina	Nikolajsen, 1996
Antiepilettici	Iacono, 1987

Terapia usuale del dolore neuropatico

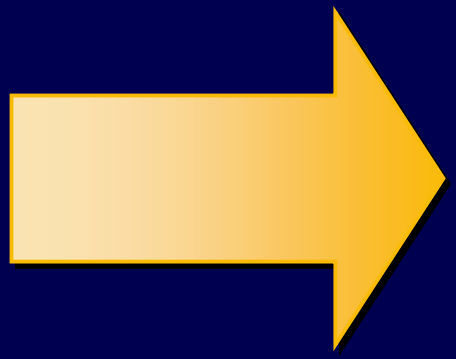
Sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS) Tipo II	**Lavori di riferimento**
Blocco dei gangli simpatici	MacFarlane, 1997
Fentolamina EV	Raja, 1991

Dolore neuropatico oncologico	
Gabapentin	Caraceni, 1999
Oppioidi (EV ed intratecali)	Hogan, 1991; Cherny, 1994
Amitriptilina	Eija, 1996
Antiepilettici	Kloke, 1991

La sfida

Modificare l'approccio terapeutico

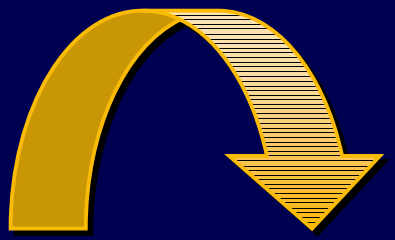
Guidato dalla Sindrome Clinica



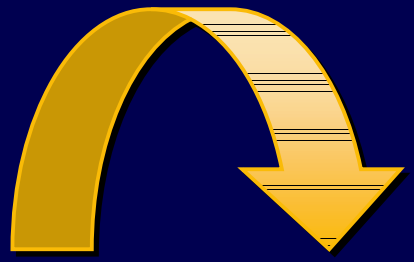
Basato sui sintomi

Strategia di impostazione della terapia antalgica nel dolore neuropatico

Meccanismi patogenetici



Segni e Sintomi



Terapia del dolore

Perché modificare l'approccio di terapia antalgica?

- Esigenza di alleviare le sofferenze inutili
- Risposta incostante ed insoddisfacente alle terapie attualmente utilizzate
- Aumentata conoscenza sui meccanismi di patogenesi dei sintomi dolorosi

Sintomi del dolore neuropatico

Dolore spontaneo, indipendente da stimoli
(Sintomi descritti dal paziente)

- Dolore bruciante continuo
- Dololore intermittente lancinante, a fitta
- Dolore a scossa elettrica
- Alcune parestesie

Segni del dolore neuropatico

Dolore provocato da stimoli
(Prodotto dal medico all'esame obiettivo)

- Iperalgesia
- Allodinia

Terapia dei segni provocati da stimoli

- Iperalgesia statica meccanica e termica
- “Segno” di neuroma
- Iperalgesia puntoria
- Allodinia

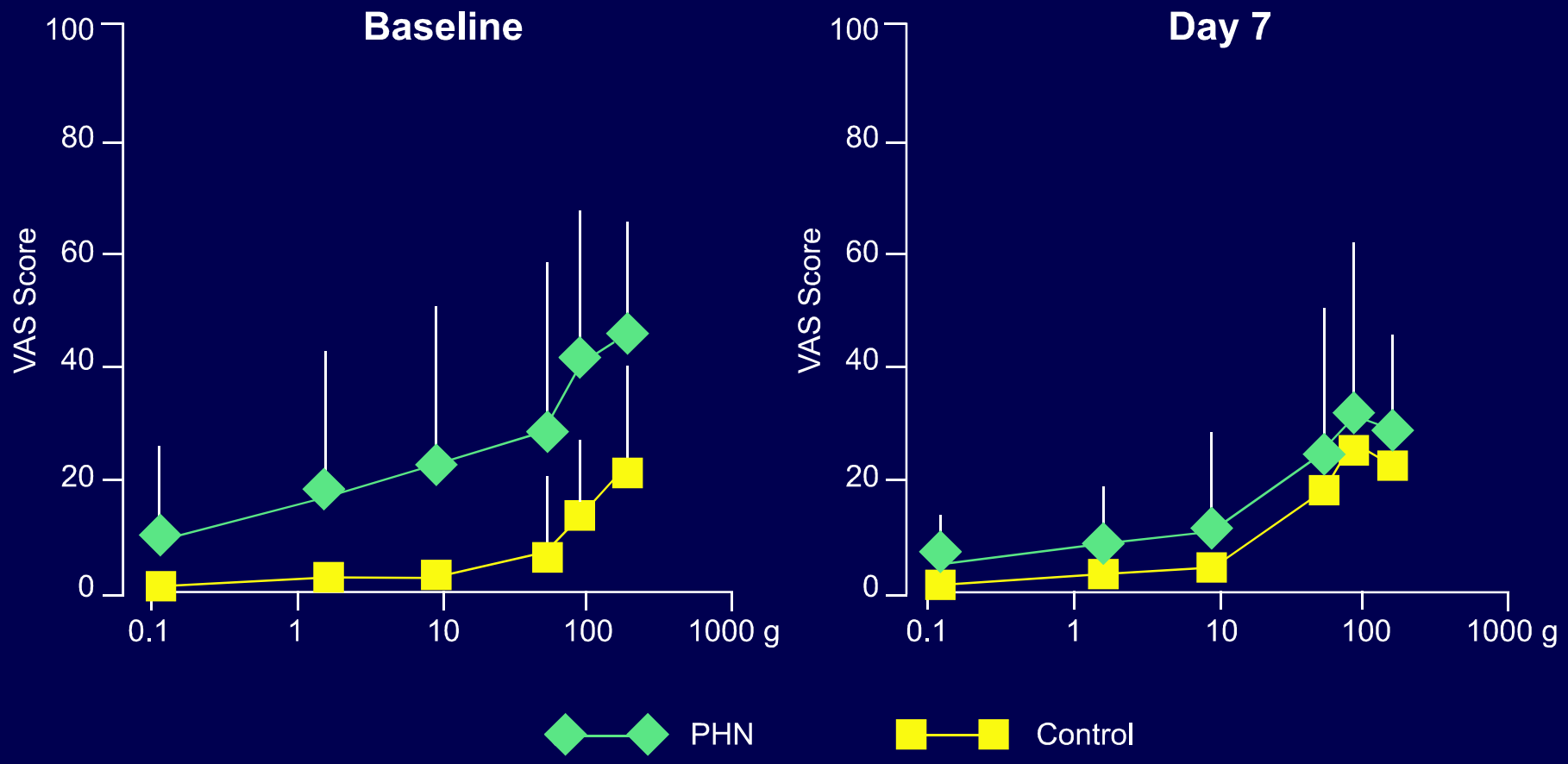
Iperalgesia meccanica statica e termica

Terapia: bloccare i generatori periferici

- Anestetici locali e topici
  - pomate anestetiche
  - blocco nervoso od infusione locale di lidocaina
- Capsaicina

Iperalgesia statica meccanica

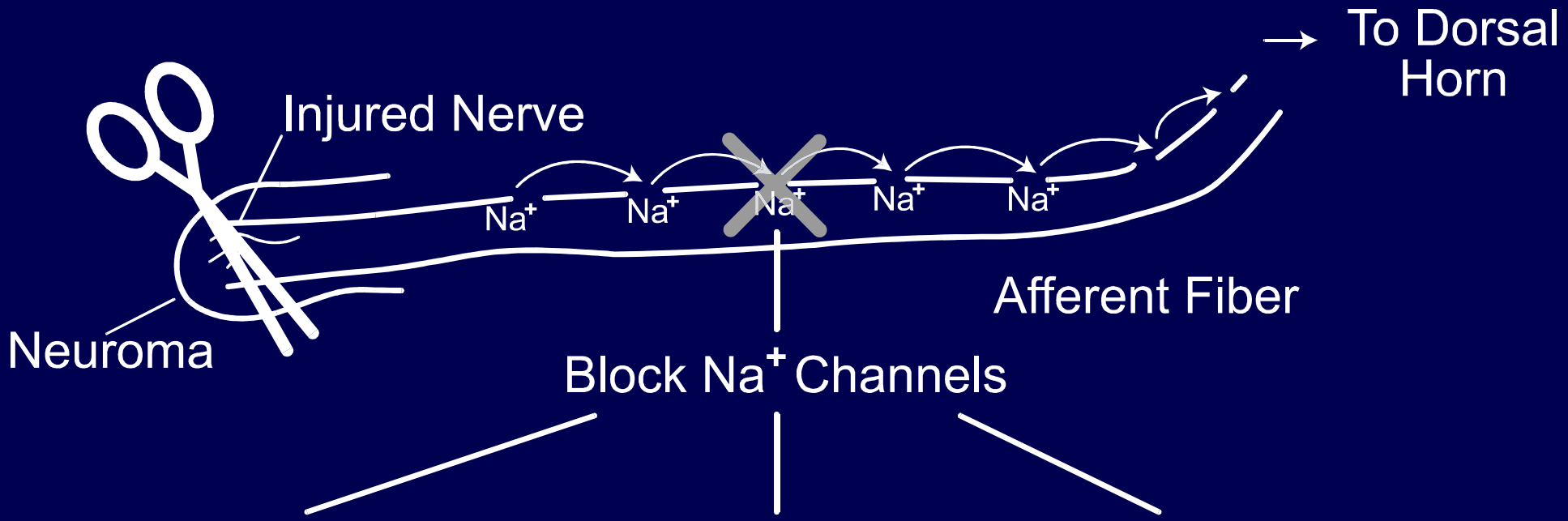
Terapia: Risultati con pomata anestetica (EMLA)



I dati sono espressi come Media ± 1 SD.
PHN = nevralgia posterpetica; VAS = Scala analogo visiva.
Attal N et al. *Pain* 1999;81:203-9.

“Segno” del neuroma

Terapia



- Anticonvulsants
  - Carbamazepine
  - Phenytoin
- Antiarrhythmics/ Anesthetics
  - Mexiletine
  - Lidocaine
- Tricyclic Antidepressants?

Na^+ = ioni di sodio

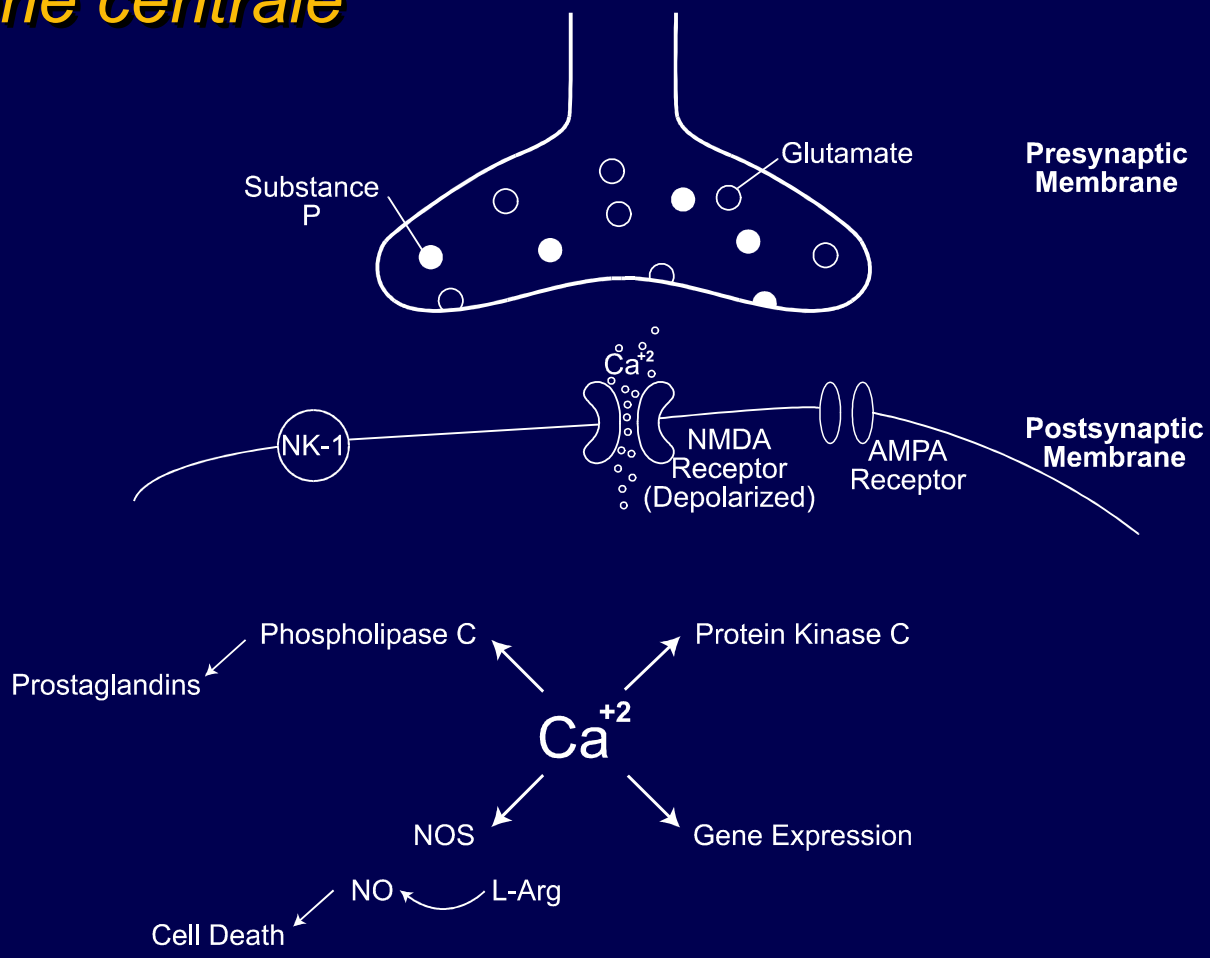
Iperalgesia puntoria

Meccanismo patogenetico

- In modelli sperimentali: “wind up”
- In clinica: “sensitizzazione centrale” delle fibre Aδ

Iperalgesia puntoria

Sensitizzazione centrale



AMPA = acido α-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoazolepropionico; Ca^{+2} = ioni calcio; L-Arg = L-arginina; NK-1 = recettore per la neurochinina-1; NMDA = *N*-metil D-aspartato; NO = nitrossido; NOS = nitrossido sintetasi.

Mannion RJ, Woolf CJ. *Clin J Pain* 2000 (in press).

Iperalgesia puntoria

Terapia: bloccare i meccanismi di sensitizzazione periferica

- Anestetici locali o topici
- Farmaci bloccanti i canali Na^+

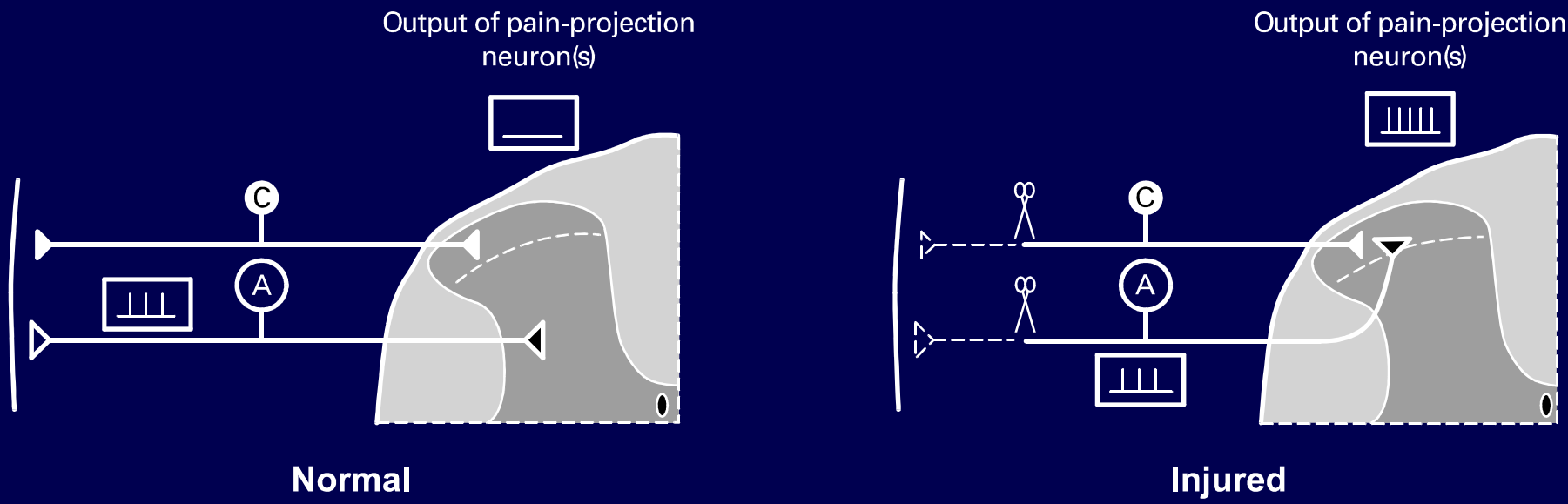
Allodinia

Meccanismi patogenetici

- Sensitizzazione centrale delle fibre Aβ
- Riorganizzazione centrale delle fibre Aβ
- Perdita del controllo inibitorio sul dolore
- Distorsione dei segnali afferenti

Allodinia

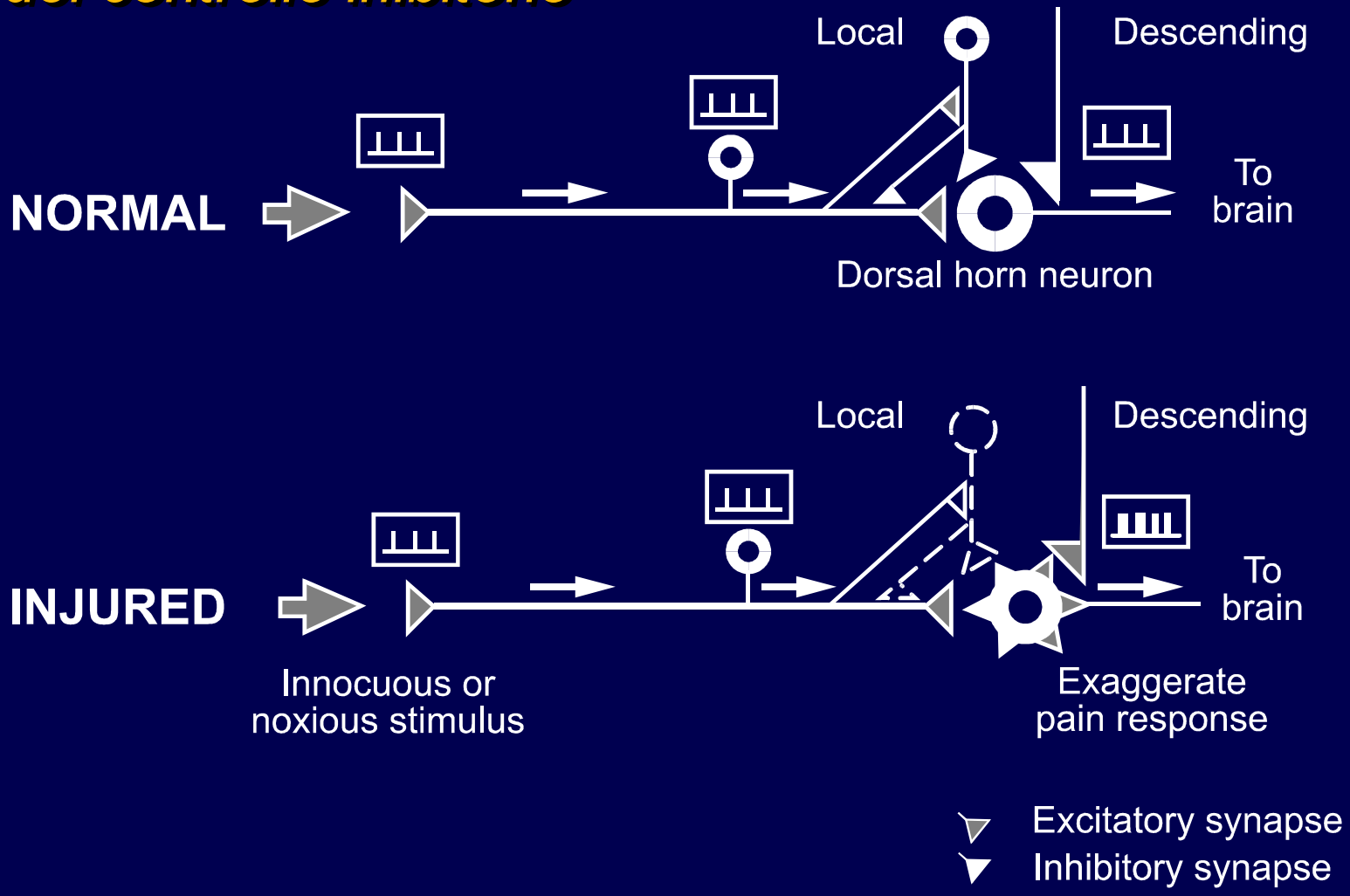
Riorganizzazione centrale delle fibre Aβ



Mannion RJ, Woolf CJ. *Clin J Pain* 2000 (in press).

Allodinia

Perdita del controllo inibitorio



Woolf CJ, Mannion RJ. *Lancet* 1999;353:1959-64.

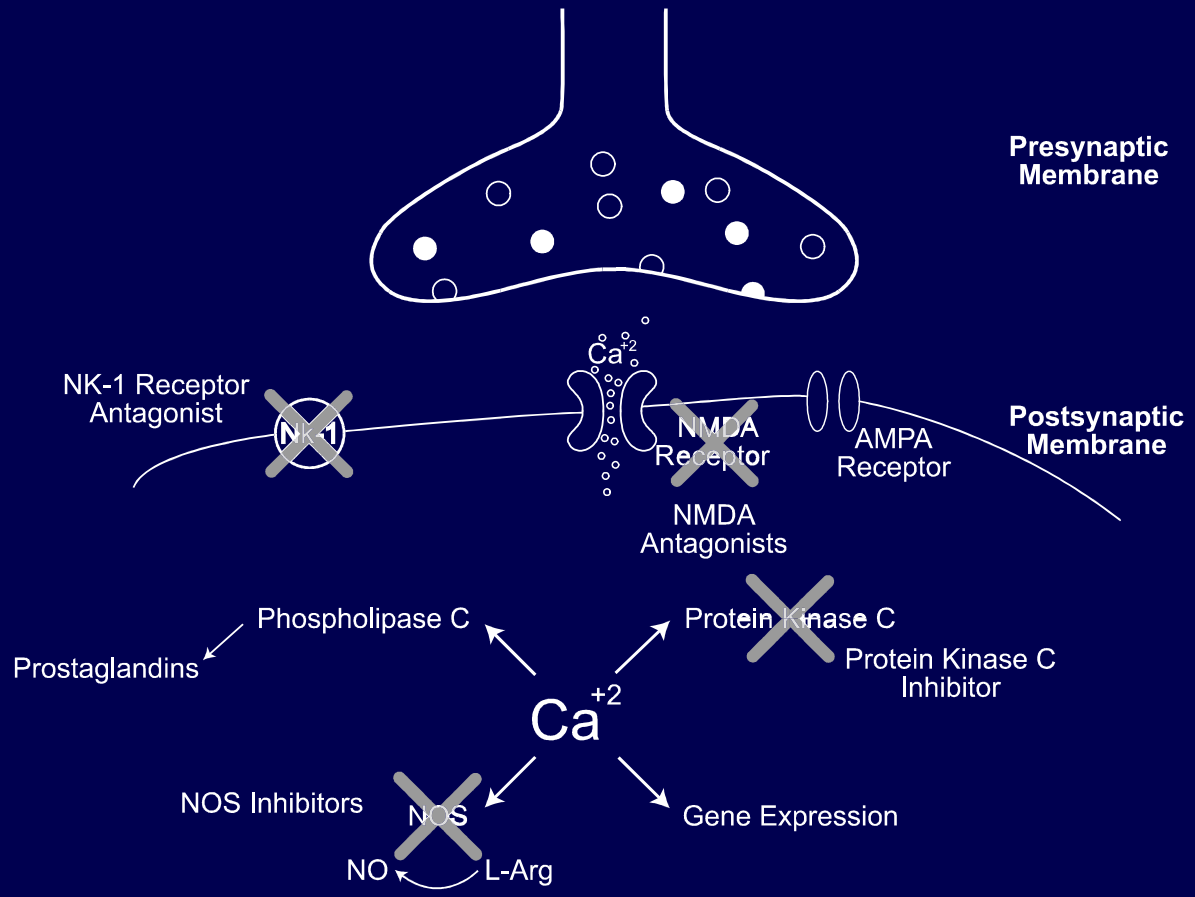
Allodinia

Distorsione dei segnali afferenti

- Provocati da scariche ectopiche delle fibre Aβ
- Possono provocare sensazioni dolorose

Allodinia

Terapia: bloccare i meccanismi di sensitizzazione centrale

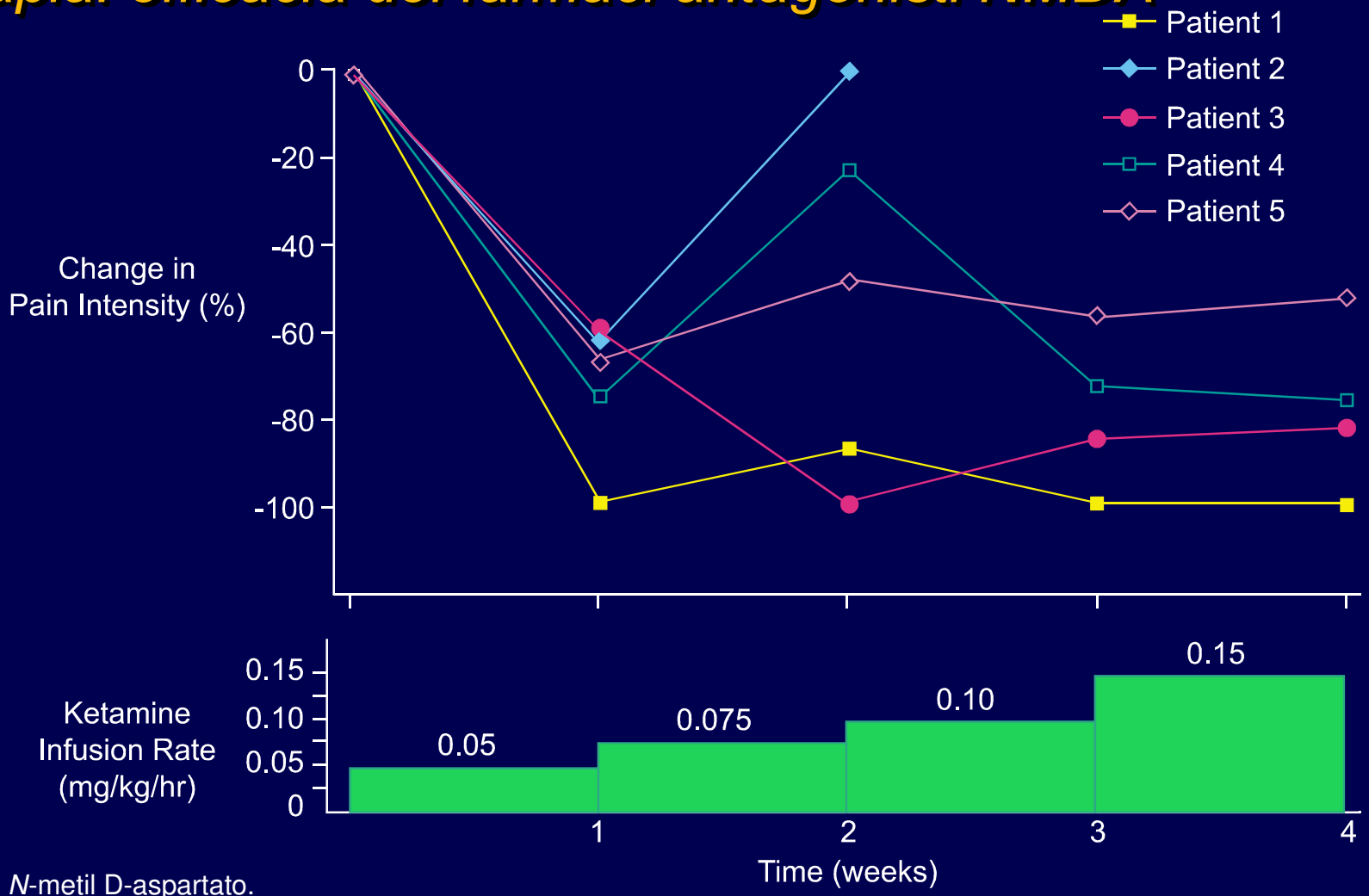


AMPA = acido α-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoazolepropionico; Ca^{+2} = ioni calcio; L-Arg = L-arginina; NK-1 = recettore per la neurochinina-1; NMDA = *N*-metil D-aspartato; NO = nitrossido; NOS = nitrossido sintetasi.

Mannion RJ, Woolf CJ. *Clin J Pain* 2000 (in press).

Allodinia

Terapia: efficacia dei farmaci antagonisti NMDA

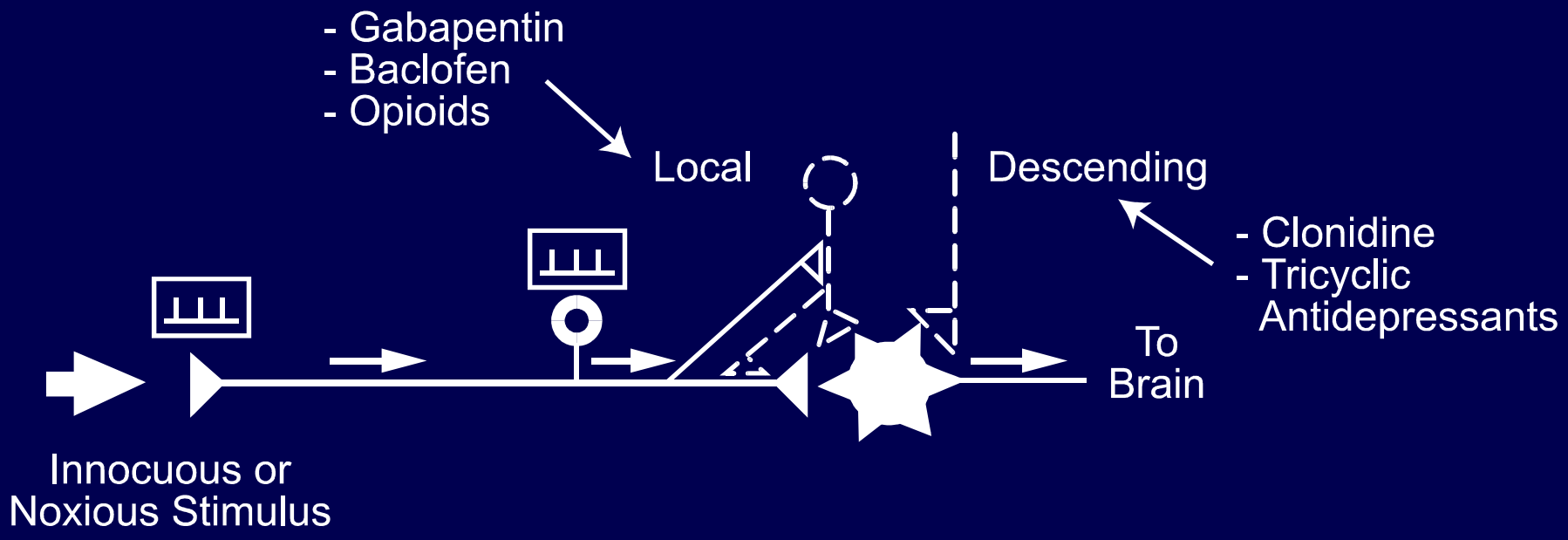


NMDA = *N*-metil D-aspartato.

Eide PK et al. *Pain* 1995;61:221-8.

Allodinia

Terapia: ristabilire il controllo inibitorio sul dolore



Woolf CJ, Mannion RJ. *Lancet* 1999;353:1959-64.

Allodinia

Terapia: blocco dei generatori periferici del dolore

- Anestetici locali e farmaci simpaticolitici
- Pomate con anestetici locali

Trattamento dei sintomi spontanei (non provocati da stimoli)

- Parestesie
- Disestesie
- Dolore continuo bruciante
- Dolore parossistico lancinante o a scossa elettrica

Parestesie

Meccanismo

- Scariche ectopiche nelle fibre nervose Aβ

Terapia

- Farmaci antagonisti dei canali Na^+

Disestesie

Meccanismo

- Scariche ectpiche nelle fibre nervose Aβ

Terapia

- Farmaci antagonisti dei canali Na^+

Dolore bruciante continuo

Meccanismi

- Sensitizzazione dei nocicettori periferici
- Perdita del controllo inibitorio sul dolore
- Scariche ectopiche delle fibre nervose C

Terapia

- Amitriptilina
- Gabapentin
- Altri antiepilettici

Dolore parossistico lancinante od a scossa elettrica

Meccanismo

- Scariche ectopiche nelle fibre nervose C

Terapia

- Antiepilettici
  - Carbamazepina, Dintoina
  - Gabapentin
- Amitriptilina
- Lidocaina

Farmaci usati nel dolore neuropatico

Farmaci	Meccanismi	Esempi	Osservaz.
Oppiacei	Agonisti mu	Morfina	Sedazione stipsi
TCA	Mod.inib. discendente	Nortriptilina	Sedazione Confusione
Antiepilettici trad.	Bloc. Can.Na+ GABA Agonisti	Carbamazepina Valproato	Atassia
Antiepilettici nuova gen	Blocc. Can Ca+ Blocc. Can. Na+	Gabapentin Lamotrigina	Atassia
Alfa adrenergici	Agonisti alfa adr.	Clonidina	Ipotensione ortostatica
Antiiperalgesici NMDA ANT.	Blocco NMDA	Ketamina Destrometorfan.	Sedazione
Anestetici sist.	Blocco can.Na+	Lidocaina	Monitoraggio

Tecniche di neuromodulazione

Stimolazione midollare

- FBSS
- Radicolopatie croniche
- Neuropatie post-traumatiche e chirur.
- Neuropatie tox.met.
- CRPS I, CRPSII
- PVD
- Angina

Infusione spinale farmaci

- Infusione epidurale
- Infusione intratecale

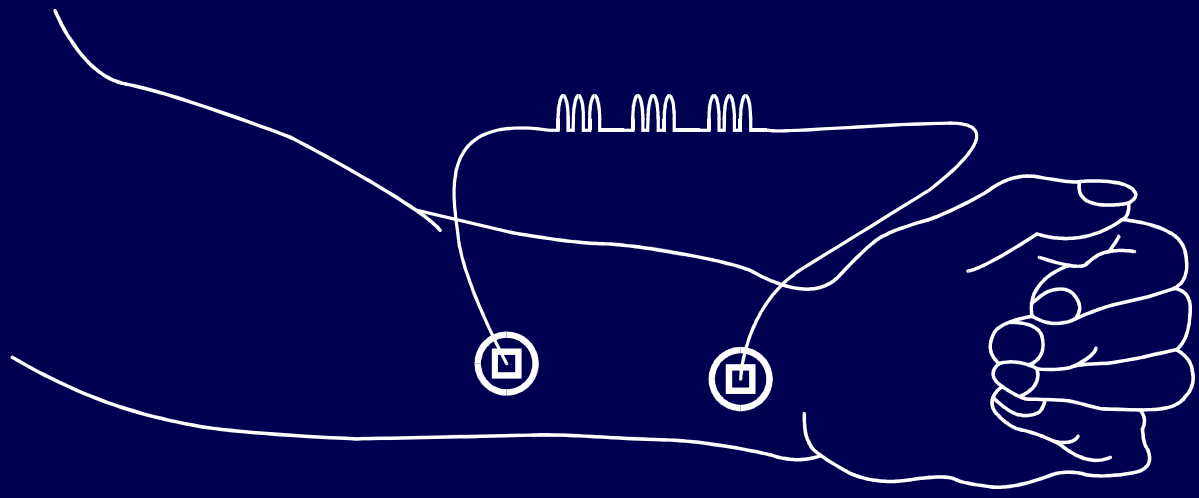
- Steroidi
- An. Locali
- Oppiacei
- Clonidina

Tecniche Neurolesive Percutanee

- Nevralgia Trigeminale : Glicerolizzazione, Microcompressione, Termorizotomia.
- Spinali: Termorizotomie rami somatici e del simpatico, Faccette articolari cerv, dorsali, lombari
- Lesione della DREZ (avulsioni del plesso)
- Cordotomia
- Radiofrequenza pulsata

Dolore profondo muscolare ed ischemico

- TENS con applicazione analoga all'agopuntura
- Agopuntura



Sjölund B, Eriksson M. *Relief of Pain by TENS*. New York: John Wiley & Sons, 1985.

Tecniche psicologiche

- Training autogeno
- Rilassamento muscolare progressivo
- Meditazione
- Self-control relaxetion
- Biofeedback
- Tecniche cognitivo-comportamentali

Conclusioni

"E' forte l'esigenza di cercare terapie più efficaci per il dolore neuropatico, che possono essere trovate solo comprendendo le relazioni esistenti tra i sintomi e la loro eziologia e patogenesi"

C. Woolf, Lancet, 1999

"Nel prossimo futuro, la terapia antalgica sarà indirizzata verso le caratteristiche dei sintomi, piuttosto che verso le patologie dolorose, e le opzioni di trattamento saranno sufficientemente ampie da permettere una cura specifica per ognuno dei diversi sintomi espressi da ogni paziente."

J. Serra, Acta Neurol Scand, 1999