

NEUROPATIE DOLOROSE**INTRODUZIONE**

Il dolore neuropatico è la conseguenza di una disfunzione del sistema di percezione del dolore; è patologico e non ha una funzione utile, protettiva, per l'organismo. Il dolore neuropatico non è caratterizzato dal tipo di tessuto leso (nervoso o non nervoso) ma da un processo di amplificazione dei messaggi nocicettivi. Tale processo può avvenire sia nel sistema nervoso periferico che centrale.

E' un sintomo comune nelle neuropatie periferiche lunghezza-dipendenti ed è spesso il sintomo di esordio. Le neuropatie dolorose possono essere definite come un processo patologico che colpisce in modo predominante o esclusivo le fibre mieliniche di piccolo calibro o le fibre amieliniche. Sono ovviamente comprese anche le patologie che colpiscono queste fibre a livello radicolare o gangliare. Nonostante non vi siano esaurienti studi epidemiologici si stima che circa il 2% della popolazione generale ne sia affetta.

I pazienti affetti da dolore neuropatico lamentano dolore sia spontaneo che evocato. Il dolore spontaneo può essere trafittivo, simile ad una scossa elettrica, parossistico, urente, crampiforme. Quello evocato è caratterizzato da allodinia, iperalgesia ed iperpatia. L'allodinia è la risposta dolorosa ad uno stimolo che non è doloroso, l'iperperpatia è una risposta dolorosa esagerata ad uno stimolo che comunque è doloroso. I pazienti con iperpatia hanno una elevata soglia del dolore ma hanno una esagerata risposta dolorosa a stimoli soprasoglia ed una estensione del dolore al di fuori dell'area stimolata.

Eziopatogenesi

A livello cutaneo esistono, tra l'altro, termorecettori non specializzati, che sono sensibili a variazioni termiche sia calde che fredde e terminazioni nervose sensitive specializzate che traducono stimoli dolorosi e che sono quindi detti nocicettori. I nocicettori possono essere sensibili a stimoli termici, meccanici, chimici o essere polimodali. Questi continuano prossimamente come fibre nervose amieliniche (C) o fibre mieliniche di piccolo calibro (A δ) e decorrono prossimamente sino ad incontrare il loro corpo cellulare a livello dei gangli delle radici dorsali. Quindi gli assoni centrali penetrano nelle colonne dorsali del midollo dove terminano preferenzialmente nelle lamine 1, 2 e 5. Dalle colonne dorsali del midollo neuroni secondari attraversano la linea mediana nelle vicinanze dell'ependima e risalgono lungo il fascio spino-talamico sino a raggiungere i neuroni terziari a livello del nucleo VPL del talamo. Dal talamo partono fibre che raggiungono la corteccia somatosensitiva primaria e fibre che raggiungono le strutture limbiche.

Meccanismi sia centrali che periferici, o la combinazione di questi, sono stati ipotizzati per spiegare l'origine del dolore neuropatico. Le fibre mieliniche di piccolo calibro e le fibre amieliniche afferenti, quando sono lese, divengono sede di una sensibilità anomala e di un'attività progressiva. In seguito ad un danno neuropatico si verificano, tra l'altro, scariche ectopiche dai neuroni primari afferenti, responsabili della sensibilizzazione periferica. Queste scariche ectopiche sono dovute ad una aumentata espressione dei canali del sodio sugli assoni mielinici danneggiati. Il canale del sodio embrionale di tipo III sarebbe riespresso all'interno dei neuroni sensitivi dopo assotomia nell'animale adulto. Diversi studi hanno dimostrato che le scariche ectopiche dei neuroni sensitivi alterati possono essere ridotte con il blocco dei canali del sodio. Accanto a questi vi è una alterata espressione dei recettori TRP (transient receptor potential) e degli adrenocettori. Studi recenti hanno anche evidenziato il ruolo delle sostanze pro-infiammatorie e delle citokine nella fisiopatologia del dolore neuropatico. In particolare interleukina 1 (IL-1) e TNF α possono scatenare nei neuroni sensitivi delle scariche ectopiche. Il Tumor Necrosis Factor α (TNF α) appare overespresso nei neuroni, nelle cellule gliali e nei macrofagi perineurali. Altri meccanismi neurofisiologici possono aumentare la scarica dei neuroni sensitivi alterati: il contatto

efaptico tra assoni danneggiati provoca delle scariche elettriche tra gli assoni.

Il processo di sensibilizzazione centrale inizia precocemente. Un'eccitazione prolungata attiva una cascata di eventi all'origine di un aumento della trasmissione sinaptica e della depolarizzazione persistente delle cellule postsinaptiche. Dopo un danno neuropatico le fibre afferenti primarie rilasciano neurotrasmettitori eccitatori, particolarmente glutammato ed aspartato. Questi neurotrasmettitori attivano recettori AMPA e NMDA che determinano aumento del flusso di calcio all'interno dei neuroni midollari tramite l'attivazione di canali del calcio voltaggio-dipendenti. L'aumento del calcio attiva ossido nitrico (NO), determina l'espressione di geni precoci (c-jun e c-fos) e la fosforilazione di numerosi recettori inclusi i recettori NMDA, determinando una diminuita soglia di scarica dei neuroni delle corna posteriori del midollo ed il verificarsi di scariche ectopiche. Un altro meccanismo centrale è rappresentato dalla proliferazione (sprouting) delle terminazioni dei meccanorecettori nella zona superficiale del corno posteriore. Questa proliferazione potrebbe essere il punto di partenza di nuovi contatti sinaptici con neuroni centrali, e potrebbe spiegare i dolori da sfioramento cutaneo (1).

Quadri clinici:

Il dolore neuropatico è un aspetto cardinale di molte neuropatie, sia acquisite che ereditarie. Il dolore ha caratteristiche particolari, appare urente, trafittivo, che stira, spesso associato a brevi, improvvise sensazioni di aghi infissi nella cute o dolori lancinanti muscolari. Il dolore neuropatico caratteristicamente aumenta durante i periodi di riposo e può essere estremamente fastidioso di notte. Molti pazienti riferiscono di dovere dormire a piedi scoperti per evitare le disestesie da contatto con le lenzuola.

Dalla sintomatologia lamentata dai pazienti si può già cercare di comprendere il tipo di fibre coinvolte. In patologie in cui sono colpite soltanto o principalmente le fibre di piccolo calibro vi è una enorme sproporzione tra sintomi soggettivi e quadro oggettivo. Vi può essere una riduzione della sensibilità dolorifica puntoria ma il dolore può mascherarla. I riflessi osteotendinei sono normali come la sensibilità propriocettiva e pallestesica. L'ipostenia muscolare è assente e comunque è raramente un sintomo iniziale, e può essere assente o minima anche dopo anni dall'esordio dei sintomi sensitivi.

Nei casi di neuropatie dolorose dove sono coinvolte le fibre mieliniche sia di piccolo che di grande calibro, vi è anche un deficit della sensibilità propriocettiva, di quella pallestesica, vi è assenza dei riflessi osteo-tendinei e variabile ipostenia muscolare (2-3).

Le piccole fibre nervose svolgono quindi alcune funzioni primarie: come afferenze conducono la sensibilità dolorosa, quella termica ed altre sensazioni viscerali; come efferenze conducono segnali autonomici sia simpatici che parasimpatici.

Tra le iperalgesie termiche, la eritromelalgia, talora segno rivelatore di alcune neuropatie, è definita come la comparsa di accessi di bruciore atroce, esacerbati dal calore, con una durata che può variare da qualche minuto fino ad alcune ore. La coesistenza di un rossore non è costante e può contribuire ad errori diagnostici. L'irrequietezza degli arti inferiori è frequente in alcune circostanze, in particolare nei diabetici. Essa

rappresenta la sintomatologia essenziale della sindrome delle gambe senza riposo. Un'altra varietà di sintomi non ha un significato sensitivo puro. Si tratta dei crampi secondari ad un'eccessiva attività elettrica, che presuppongono una componente motoria.

Un gran numero di patologie può portare allo sviluppo di dolore neuropatico. Le anomalie metaboliche costituiscono una delle principali categorie e includono condizioni come la neuropatia diabetica, la neuropatia alcolica, le neuropatie carenziali o nutrizionali, la neuropatia uremica. Le neuropatie dolorose tossiche o iatrogene includono l'avvelenamento da sostanze come l'arsenico ed il tallio, e farmaci come l'isoniazide, la nitrofurantoina, e chemioterapici come la vincristina, il cis-platino, la talidomide ed il bortezomib. Le neuropatie paraneoplastiche possono essere dolorose, specie le neuropatie sensitive paraneoplastiche associate al microcitoma polmonare, al linfoma, ed al mieloma multiplo. La neuropatia sensitiva ereditaria tipo I e la Malattia di Fabry sono spesso dolorose. Le cause infettive di neuropatie dolorose includono la fase acuta dello zoster, la nevralgia post-herpetica, e le neuropatie da HIV. Condizioni come la nevralgia trigeminale, la porfiria, la sindrome di Guillain-Barrè, e la neuropatia sensitivo-motoria criptogenetica sono spesso dolorose (4).

La distribuzione dei sintomi dolorosi può però fornire importanti informazioni sulla eziologia e sul meccanismo patogenetico.

Le mononeuropatie sono definite come coinvolgimento focale del territorio di un singolo nervo ed implicano un processo patologico localizzato. Includono le neuropatie da intrappolamento, quelle traumatiche, ischemiche, iatrogene (chirurgiche), da infiltrazione neoplastica, quelle post-herpetiche e le neuropatie diabetiche isolate. Di queste mononeuropatie fa oggi parte a tutti gli effetti la "burning mouth syndrome" (5).

Le mononevriti multiple indicano malattie simultanee o sequenziali di diversi nervi non contigui (6). Con la progressione della patologia possono coinvolgere numerosi nervi assumendo un pattern analogo alle polineuropatie. Le cause principali sono l'ischemia secondaria a vasculiti sistemiche o non sistemiche (del SNP) o la microangiopatia tipica del diabete mellito. Altre eziologie meno comuni includono patologie che colpiscono strutture interstiziali del nervo di tipo infettivo (lebbra), granulomatoso (sarcoidosi), o infiltrazioni dirette di tipo leucemico o neoplastico.

Le polineuropatie hanno tipicamente una distribuzione distale e simmetrica a partenza dagli arti inferiori ed un andamento disto-proximale. Le più frequenti sono quelle in corso di diabete mellito, insufficienza renale, connettiviti, vasculiti, infezioni da HIV, paraproteinemie, quelle tossico-carenziali, iatrogene e paraneoplastiche. Anche polineuropatie ereditarie possono essere dolorose: la malattia di Fabry, l'amiloidosi familiare, l'eritromelalgia, la neuropatia sensitiva tipo 1, la Porfiria acuta intermittente.

Il termine neuronopatia sensitiva è usato per descrivere malattie che distruggono il corpo cellulare nel ganglio delle radici dorsali con conseguente degenerazione dell'assone periferico e centrale. Presentano sintomi dolorosi non lunghezza dipendenti e si associano ad atassia sensitiva, ipopallestesia ed ipostatocinestesia.

Diagnosi

L'esame dei pazienti con neuropatie dolorose può essere frustrante per le numerose diagnosi differenziali e per il fatto che in molti casi non si trova una eziologia nonostante una esaustiva valutazione.

Le caratteristiche del dolore devono essere analizzate intervistando il paziente ed eventualmente con l'aiuto di scale di misurazione dei suoi aspetti. I sistemi di misurazione variano dai più semplici unidimensionali come la VAS e la PI-NRS, scale numeriche o verbali relative all'intensità del dolore, all'impedimento funzionale ed alla qualità di vita del paziente (SF-36 QOL), ai più elaborati come il questionario McGill, in cui sono analizzati gli aspetti emozionali, oltre a quelli sensoriali, connessi al dolore.

Alcuni esami ematici devono essere sempre effettuati su pazienti affetti da neuropatie (7).

Dal momento che la sudorazione è mediata da fibre simpatiche amieliniche di tipo colinergico e visto il frequente coinvolgimento di queste fibre nelle neuropatie dolorose, la funzione sudomotoria può essere esaminata tramite il "Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART)".

Gli studi della conduzione nervosa (NCS), per quanto indispensabili, hanno in questo caso due principali limitazioni. In primo luogo vi possono essere falsi positivi legati all'età dei pazienti (il 20% degli ultrasessantenni asintomatici presenta assenza dei potenziali sensitivi del nervo surale). In secondo luogo i NCS misurano la conduzione delle fibre mieliniche di grande calibro, ed in caso di danno selettivo delle fibre di piccolo calibro possono risultare del tutto normali.

Assai più sensibili i potenziali laser (8) e la biopsia della cute (9).

La stimolazione termica-dolorosa della cute mediante un laser genera potenziali evocati tardivi, mediati dalle fibre A δ , ed estremamente ritardati, mediati dalle fibre C. In prospettiva si tratta di un buon metodo di valutazione di tali fibre ma è ancora poco diffuso e non del tutto validato.

La biopsia della cute, assai più della biopsia del nervo surale in queste neuropatie, appare un utile strumento per valutare eventuali patologie a carico delle fibre nervose intradermiche. Questa tecnica permette la visualizzazione delle fibre nervose presenti nell'epidermide, nel derma, e delle fibre nervose autonome che circondano le ghiandole sudoripare. Recentemente sono state pubblicate delle linee guida sull'uso di questa biopsia nelle neuropatie periferiche cui rimandiamo per un migliore inquadramento (10).

La biopsia del nervo surale in queste neuropatie va limitata ai casi di sospetta amiloidosi ed a quelli di sospetta origine vasculitica.

Terapia

Quando possibile, ovviamente, il trattamento dovrebbe essere eziologico (steroidi nelle forme infiammatorie, immunosoppressori o immunomodulatori nelle forme autoimmuni, terapia enzimatica sostitutiva laddove è noto il deficit enzimatico). Ove questo non sia possibile una terapia sintomatica deve essere garantita al paziente. E' importante ricordare che la gestione efficace del dolore cronico deve comprendere la gestione dei sintomi associati al dolore, non del solo dolore visto che questi altri sintomi possono essere origine di una disabilità maggiore del dolore stesso. Questi sintomi includono la depressione, l'ansia, perdita di autostima, l'insonnia etc.

Quindi il primo obiettivo deve essere un significativo miglioramento della qualità di vita del paziente.

Ci sono numerosi farmaci utilizzabili nel dolore neuropatico. La selezione del farmaco più appropriato dipende in larga parte dal tipo di dolore e dai desiderati effetti collaterali (es. sedazione in casi di insonnia). Esistono oggi delle linee guida europee che aiutano ad orientarsi in questa non semplice area terapeutica (11).

Ci sono quattro farmaci di prima linea utilizzabili nel dolore neuropatico: duloxetina, oxycodone CR, gabapentin/pregabalin, ed antidepressivi triciclici. Sono considerati di prima linea perchè vi sono almeno due studi controllati in doppio cieco che ne confermano l'efficacia. Duloxetina e Pregabalin sono approvati dall'FDA per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa.

Dopo questi farmaci di prima linea si possono utilizzare altri anticonvulsivanti, altri antidepressivi, agenti per uso topico, oppiacei e supplementi nutrizionali. La tabella 1 riassume i farmaci per i quali è stata descritta una efficacia nel trattamento del dolore neuropatico.

L'utilizzo degli antidepressivi triciclici nella terapia antalgica è, comunque, frequentemente limitato dai rilevanti effetti collaterali di tipo sedativo e da quelli di tipo anticolinergico dose dipendenti.

Gli antiepilettici che più sono risultati efficaci nel trattamento del dolore neuropatico sono la fenitoina, la carbamazepina, il gabapentin, il pregabalin, il topiramato, la lamotrigina, l'oxcarbazepina. Hanno l'effetto di ridurre l'ipereccitabilità neuronale o riducendo l'ingresso di Na⁺ e Ca⁺⁺, o stimolando l'effetto inibitorio del GABA, o interferendo con l'attività neurotransmissoria eccitatoria del glutammato bloccando i recettori NMDA cui si lega. Recentemente l'oxcarbazepina ha mostrato una rapida insorgenza dell'effetto analgesico in uno studio randomizzato di confronto con il gabapentin.

L'utilità degli oppiacei nel trattamento del dolore neuropatico cronico è tuttora dibattuta. Inoltre vanno tenuti in considerazione gli effetti collaterali a lungo termine: dipendenza, depressione, deficit cognitivi, epilessia, tremore ingravescente (da meperidina) e l'uso potenzialmente pericoloso in pazienti con precedente storia di abuso di alcool e/o droghe. Per queste ragioni non dovrebbero essere utilizzati come farmaci di prima scelta ma limitati ai casi resistenti al trattamento con tutti gli altri farmaci.

Tra i supplementi nutrizionali utilizzati nel controllo del dolore neuropatico si segnalano l'acido α -lipoico (ALA) e la L-Acetyl-Carnitina (LAC). L'ALA è risultato efficace sul sintomo dolore in uno studio controllato in doppio cieco (SYDNEY). La LAC in uno studio controllato in doppio cieco ha mostrato un effetto sul dolore neuropatico significativamente maggiore rispetto al placebo.

In ogni caso, nella migliore delle ipotesi le monoterapie contro il dolore neuropatico possono determinare una riduzione del dolore del 30-50% nel 60-70% circa dei pazienti. Questo risultato impone diverse strategie terapeutiche che comprendono trattamenti con più farmaci attivi a diversi livelli delle vie del dolore (12).

Inoltre l'uso di metodi molecolari come la terapia genica, la terapia con cellule staminali, e l'utilizzo di vettori virali per il rilascio di molecole biologiche antinocicettive, si spera apra nuove prospettive a breve scadenza (13).

Tabella 1

Antidepressivi	Amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina, duloxetina, SSRI
Anticonvulsivanti	Carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentin, pregabalin, lamotrigina, fenitoina, topiramato, levetiracetam.
Antiarritmici	Mexiletina, lidocaina
Formulazioni topiche	Capsaicina, lidocaina, aspirina
Analgesici	FANS, inibitori COX-2, tramadolo, oppiacei (morfina, meperidina, fentanil, ossicodone)
Altri	L-Acetyl-Carnitina, Levodopa, ketamina, destrometorfano.

BIBLIOGRAFIA

- Baron R. (2006) Mechanisms of disease: neuropathic pain, a clinical perspective. *Nature Clinical Practise Neurology* 2:95-106.
- Singleton JR (2005) Evaluation and treatment of painful peripheral polyneuropathy. *Seminars Neurol* 25 (2): 185-195.
- Sommer C (2003) Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 16:623-628.
- Mimenza-Alvarado AJ et al (2004) Painful neuropathies: their pathophysiology and treatment. *Rev Neurol* 39(4): 364-370.
- Lauria G, Majorana A, Borgna M et al (2005) Trigeminal small fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 115:332-337.
- Chad DA, Hedley-Whyte ET (2004) A 49 yo woman with asymmetric painful neuropathy. *N Engl J Med* 350:166-176.
- Jann S, Beretta S, Bramerio M, Defanti CA. Prospective follow-up study of chronic polyneuropathy of undetermined cause. *Muscle Nerve*, 2001, 24 (9), 1197-1201.
- Truini A, Romaniello A, Galeotti F et al (2004) Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients. *Neurosci Lett* 361:25-28.
- Holland NR, Stocks A, Hauer P et al (1997) Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 48: 708-711.
- Lauria G, Cornblath DR, et al (2005) EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 12(10): 747-758.
- Cruccu G, et al (2004) EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 11 :153-162.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D et al (2005) Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 352 : 1324-1334.
- Siniscalco D et al (2005) Neuropathic pain : is the end of suffering starting in the gene therapy ? *Current Drug Targets* 6: 75-80.