




FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

PERIODICO DI DIVULGAZIONE SCIENTIFICA A DIFFUSIONE GRATUITA

NOVEMBRE 2017 • N. 2



Dolore cronico e neuropatico



FB FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

FOCUS ON BRAIN • Novembre 2017 • N. 2

DIRETTORE RESPONSABILE

Valeria Ipavec

COMITATO SCIENTIFICO

FARMACOLOGIA

Giovanni Biggio

Professore emerito di Neuropsicofarmacologia,
Università degli studi di Cagliari

Roberto Ciccocioppo

Professore ordinario di Farmacologia, Università degli studi di Camerino

GERIATRIA

Mario Barbagallo

Direttore Scuola di Specializzazione in Geriatria,
Università degli studi di Palermo

Angelo Bianchetti

Direttore Dipartimento Medicina e Riabilitazione,
Istituto Clinico S. Anna di Brescia

NEUROLOGIA

Alessandro Padovani

Direttore Cattedra di Neurologia, Università degli Studi di Brescia

Ubaldo Bonuccelli

Direttore UOC Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa

PSICHIATRIA

Andrea Fagiolini

Direttore Dipartimento Salute Mentale, Università degli studi di Siena

Giuseppe Maina

Direttore SCU Psichiatria, AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano,
Università degli Studi di Torino

Umberto Albert

SCDU Psichiatria, AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano,
Università degli Studi di Torino



**FB
HEALTH**
the CNS company

EDITORE, DIREZIONE, REDAZIONE, MARKETING

FB HEALTH S.p.A.

Via Piceno Aprutina, 47 - 63100 Ascoli Piceno (AP)

Tel. +39 0736 980619 - Fax +39 0736 389864

www.fb-health.com - fb-health@fb-health.com

REGISTRAZIONE

Tribunale di Ascoli Piceno, n. 104/17 del 4/02/2017

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Eleanna Lattanzi

STAMPA

Fast Edit S.r.l.

Via Gramsci, 13 - 63075 Acquaviva Picena (AP)

IMMAGINI

Fotolia: i diritti di riproduzione delle immagini sono stati assolti in via preventiva. In caso di illustrazioni i cui autori non siano reperibili, l'Editore onorerà l'impegno a posteriori.

Editoriale

Loredana Cordova

Direttore Marketing FB Health

Cari lettori,

la rivista FOCUS ON BRAIN è alla sua 2^a uscita, dopo il grande successo del numero dedicato al “Declino Cognitivo”.

FOCUS ON BRAIN si propone come periodico di aggiornamento scientifico e pertanto sono trattati e debitamente commentati i più recenti contenuti, dalla ricerca clinica e farmacologica all’Evidence Based Medicine diagnostica e terapeutica, grazie al prezioso contributo dei maggiori Opinion Leader Italiani in ambito Neurologico, Geriatrico, Psichiatrico e farmacologico.

In questo numero l’attenzione dei nostri autori è rivolta al “Dolore cronico e neuropatico” e si avvale ulteriormente del contributo clinico-scientifico di altri specialisti di settore.

FOCUS ON BRAIN è divisa in sezioni:

NARRATIVE REVIEW: prende in esame la fisiopatologia del dolore neuropatico, cronico e le patologie in comorbidità come ansia, sonno, depressione, il dolore nel paziente con patologie neurologiche es. Parkinson o Sclerosi Multipla ed infine l’approccio terapeutico sia nutraceutico che farmacologico.

ARTICOLI INTEGRALI: riassunto e commento di pubblicazioni selezionate.

ASSISTENZA AL PAZIENTE: con aspetti legislativi sulla Legge 38/2010.

SCIENZE INTEGRATE: relativa a contenuti multidisciplinari su altri tipi di dolore.

Quello del dolore è un problema che, secondo i dati Eurisko, riguarda 29 milioni di italiani, colpiti a vario titolo da quella che è una vera e propria “epidemia silenziosa”, che si tratti di dolore acuto o cronico,



Dolore cronico e neuropatico

dolore neuropatico, oncologico o post-operatorio, mal di schiena, emicrania, fibromialgia, dolore psicosomatico ed altro ancora.

L'Italia dal 2010 ha una delle leggi più avanzate a livello mondiale in materia: la Legge 38/2010 secondo la quale: "Non provare dolore fisico" è un diritto di ogni cittadino italiano. Cancellare le sofferenze dei cittadini italiani è dovere delle istituzioni centrali e regionali, che non sempre rispettano il mandato legislativo. Pertanto, numerose campagne di sensibilizzazione promosse dalla FOFI Federazione Ordini Farmacisti Italiani e dall'Associazione Hope (Hold On Pain End) si sono proposte di dare voce a chi soffre di qualsiasi forma di dolore, ai loro caregiver e per restituire loro la miglior qualità di vita possibile.

Il DOLORE è sintomo di malattia, tutti prima o poi lo provano ma è difficile darne una definizione precisa. Come afferma l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è "dolore ciò che ciascuno di noi dice di essere dolore".

Il dolore è sintomo o spia di patologia: il corpo segnala al cervello il rischio di perdita dell'integrità psicofisica in modo che si possano mettere in atto comportamenti adeguati per ripristinarla.

In particolare, il dolore cronico altera le capacità fisiche, emozionali e lavorative e se in passato il dolore si definiva cronico quando durava più di sei mesi, oggi il limite temporale è stato superato.

Si definisce "Cronico" il Dolore che si protrae oltre i tempi fisiologici di guarigione, è insistente, compromette la vita sociale e la personalità del paziente, è associato a disturbi del sonno, depressione, affaticamento e talvolta anche a ridotte capacità intellettive.

Con l'auspicio che FOCUS ON BRAIN, con il contenuto qualificato e multidisciplinare dei nostri Opinion Leader, possa essere strumento di studio, approfondimento scientifico e professionale diamo il nostro arrivederci al prossimo numero dedicato al Disturbo Depressivo. ●

SOMMARIO

1 EDITORIALE

NARRATIVE REVIEW

- 4 La fisiopatologia del dolore neuropatico
- 6 Depressione e sintomi dolorosi
- 9 Sonno e Dolore
- 12 Dolore e qualità della vita nel paziente anziano
- 15 Il rapporto tra dolore neuropatico e dipendenza da sostanze di abuso: il Giano bifronte
- 18 Il dolore nella persona con demenza
- 21 Il dolore nella Malattia di Parkinson
- 24 Dolore neuropatico centrale nel paziente con sclerosi multipla
- 27 Il dolore miopatico e la fibromialgia: aspetti diagnostico-differenziali
- 30 Il dolore nel paziente in riabilitazione
- 33 Trattamento farmacologico del dolore neuropatico, linee guida
- 36 La farmacologia del dolore neuropatico

ARTICOLI INTEGRALI

- 42 Gasparotti R, Padua L, Briani C, Lauria G. New technologies for the assessment of neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2017 Apr;13(4):203-216
- 43 Un approccio nutraceutico al trattamento del dolore cronico
- 45 Effetti della somministrazione di un'associazione fissa di PEA ed estratti vegetali sulla neuropatia diabetica periferica in pazienti affetti da diabete di tipo II
- 46 Mark B. Abelson et al. Neuropathic Pain: The Artifice of Dry Eye. *Review of Ophthalmology* 5 January 2016.

ASSISTENZA AL PAZIENTE

- 47 Il dolore in neurologia: aspetti clinici e valutativi
- 57 Legge 38/2010 e sue applicazioni. Organizzazione dei centri di terapia del dolore
- 59 Prescrivibilità della cannabis

SCIENZE INTEGRATE

- 61 Innervazione corneale e dolore oculare
- 63 Sindrome della bocca urente

La fisiopatologia del dolore neuropatico

Stefano Tamburin

Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e del Movimento, Università degli Studi di Verona

■ Il dolore neuropatico (DN) affligge il 6-8% della popolazione generale ed ha un elevato impatto su qualità della vita, sonno e umore ed un pesante impatto in termini di disabilità (Magrinelli F et al., Pract Neurol 2013). Sebbene presenti una prevalenza sovrapponibile a quella di patologie molto comuni come diabete mellito ed asma bronchiale, il DN rappresenta ancora una condizione difficile da diagnosticare e trattare, sia per il medico di medicina generale, che per lo specialista in neurologia o terapia del dolore.

Il DN è definito come *dolore che insorge quale diretta conseguenza di una lesione o malattia che coinvolge il sistema somatosensitivo* (Finnerup NB et al., Pain 2016), permettendone una netta distinzione rispetto al dolore nocicettivo, che è causato da uno stimolo lesivo o potenzialmente tale a livello di un tessuto od organo, in presenza di un normale funzionamento del sistema somatosensitivo. La sede della lesione o malattia permette inoltre di classificare il DN in periferico o centrale.

Sulla base delle evidenze dai modelli animali e delle condizioni cliniche di DN, i meccanismi fisiopatologici del DN sono tradizionalmente classificati in periferici e centrali (*vedi Tabella*).

Le alterazioni a carico del nervo periferico coinvolgono le fibre nocicettive amieliniche C e le fibre mieliniche di piccolo calibro A δ , ma alcuni studi suggeriscono anche il coinvolgimento di fibre mieliniche di grosso calibro A β , che non veicolano l'informazione nocicettiva. Le fibre nervose periferiche presentano alterazioni dei canali del Na⁺ voltaggio-dipendenti e dei canali del K⁺ ed un'anomala espressione di recettori della famiglia dei transient receptor potential. Alterazioni analoghe sono state documentate nei gangli delle radici dorsali, ove si trovano i corpi cellulari dei neuroni sensitivi di primo ordine, che

danno origine alle fibre nervose periferiche (Magrinelli F et al., Pract Neurol 2013). L'insieme di queste alterazioni porta ad una ipereccitabilità del nervo periferico e del ganglio delle radici dorsali, che può essere responsabile sia del dolore spontaneo, che di quello evocato con le manovre di Tinel o di stiramento radicolare (Lasegue e Wassermann).

Numerosi modelli animali hanno documentato anomalie nei neuroni nocicettivi di secondo ordine, che si trovano a livello delle corna dorsali. Tali alterazioni includono modifiche a livello dei canali Ca⁺⁺ e dei neurotrasmettitori e neuromodulatori che spostano l'equilibrio a favore di quelli eccitatori rispetto a quelli inibitori e risultano in un insieme di fenomeni che caratterizzano la cosiddetta sensibilizzazione spinale (Magrinelli F et al., Pract Neurol 2013). Cambiamenti dei campi recettivi di tipo neuroplastico possono essere responsabili di fenomeni come l'espansione extra-territoriale del dolore e dei sintomi sensitivi nei pazienti con sindrome del tunnel carpale (Zanette G et al., Pain 2010).

In modelli animali, è stata documentata una riduzione dell'efficacia dei sistemi inibitori discendenti di controllo del dolore di tipo oppioidergico, serotoninergico e noradrenergico, che si trovano a livello del tronco encefalico (Magrinelli F et al., Pract Neurol 2013).

I farmaci disponibili per la terapia del dolore neuropatico mirano a correggere le alterazioni sopra elencate, che avvengono prevalentemente a livello neuronale. Ad esempio, alcuni farmaci antiepilettici (fenitoina, carbamazepina) possono ridurre l'ipereccitabilità del nervo periferico mediante il blocco dei canali del Na⁺ voltaggio-dipendenti, i farmaci attivi sulla subunità $\alpha_2\delta$ dei canali del Ca⁺⁺ (gabapentin, pregabalina) possono agire sulla sensibilizzazione spinale, gli oppioidi e gli antide-

TABELLA

Principali meccanismi fisiopatologici del dolore neuropatico e loro sede anatomica

| | Sede anatomica | Meccanismo fisiopatologico |
|----------------------------|------------------------------------|---|
| Sistema nervoso periferico | Nervo periferico | <ul style="list-style-type: none"> ● Rilascio di modulatori del dolore (bradichinina, prostaglandine, citochine, istamina, ATP, ioni K⁺) ● Incremento dei recettori TRP sulle fibre nocicettive ● Alterazioni a carico dei canali Na⁺ voltaggio-dipendenti e dei canali K⁺ |
| | Gangli delle radici dorsali | <ul style="list-style-type: none"> ● Alterazioni a carico dei canali Na⁺ voltaggio-dipendenti ● Infiltrazione da parte di macrofagi attivati ● Incremento della sintesi di citochine pro-infiammatorie |
| Sistema nervoso centrale | Midollo spinale | <ul style="list-style-type: none"> ● Riorganizzazione funzionale (neuroplasticità) dei neuroni nocicettivi delle corna dorsali ● Incremento del rilascio di glutamato e sostanza P ● Alterazioni a carico dei canali Na⁺ e Ca⁺⁺ voltaggio-dipendenti ● Riduzione degli interneuroni GABA-ergici ● Incremento del rilascio di aminoacidi eccitatori che attivano i recettori NMDA e metabotropi glutamatergici ● Attivazione della microglia |
| | Tronco encefalico | <ul style="list-style-type: none"> ● Riduzione dell'efficacia dei sistemi inibitori discendenti di controllo del dolore di tipo oppioide, serotonergico e noradrenergico |
| | Encefalo | <ul style="list-style-type: none"> ● Riorganizzazione funzionale (neuroplasticità) dei neuroni nocicettivi del talamo e delle corteccie somatosensitive |

Legenda: ATP = adenosina-5'-trifosfato. TRP = transient receptor potential. GABA = acido γ -aminobutirrico. NMDA = N-metil-D-aspartato

pressivi inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina possono potenziare i sistemi inibitori discendenti di controllo del dolore ed i triciclici possono agire attraverso più meccanismi. Le meta-analisi e le linee guida documentano che tali farmaci sono efficaci nel ridurre il DN, sebbene in un numero limitato di pazienti (Magrinelli F et al., Pract Neurol 2013; Finnerup NB et al., Lancet Neurol 2015) e con un profilo di effetti collaterali spesso sfavorevole.

Le ragioni alla base della limitata efficacia degli attuali farmaci per il dolore neuropatico sono molteplici. La prima e probabilmente più importante ragione è che molte delle evidenze a favore dei meccanismi sopra descritti derivano da modelli animali di DN, ove l'outcome principale solitamente è rappresentato dalla riduzione del dolore evocato da stimolo meccanico o termico, fenomeno molto diverso dal dolore spontaneo lamentato in ambito clinico (Colloca L et al., Nat Rev Dis Primers 2017). La seconda ragione è che il trattamento del DN dovrebbe avere

come obiettivo la riduzione degli effetti negativi del dolore stesso su tono dell'umore, sonno e qualità della vita, aspetti difficilmente esplorabili nei modelli animali. La terza ragione è che i modelli attuali non permettono di comprendere i complessi meccanismi che hanno luogo in pazienti con DN in svariate aree cerebrali, che possono coinvolgere anche regioni corticali non esplorabili nell'animale (Tamburin S et al., Front Psychol 2014), e solo minimamente indagati nell'uomo (Magrinelli F et al., Pract Neurol 2013). Infine, dati recenti suggeriscono che nella patogenesi del DN siano coinvolti fenomeni immuno-infiammatori e che l'interazione tra il sistema immunitario e le vie nocicettive a livello periferico (gangli delle radici dorsali), spinale (microglia) possano contribuire a fenomeni di ipereccitabilità del nervo periferico e di sensibilizzazione spinale (vedi Tabella) (Tamburin S Pain Med 2014). Argomenti per futuri studi saranno il ruolo della genetica e dell'epigenetica nel modulare la risposta ed il profilo di effetti collaterali agli attuali farmaci per il DN. ●

Depressione e sintomi dolorosi

Umberto Albert¹, Alessandro Cuomo², Giuseppe Maina¹, Andrea Fagiolini²

1. Dipartimento di Neuroscienze Rita Levi Montalcini, Università di Torino e A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano, Torino, Italia

2. Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università degli Studi di Siena, Siena, Italia

■ La relazione tra depressione (variamente intesa come sindrome clinicamente rilevante - Disturbo Depressivo Maggiore o come reazione psicologica) e sintomi dolorosi è complessa, ampiamente studiata in letteratura, e verosimilmente riconosce una causalità bidirezionale che prevede modelli esplicativi tra loro diversi. La presenza di sintomi dolorosi in pazienti con depressione e di depressione in soggetti con dolore cronico di varia natura è sicuramente superiore rispetto a quanto atteso. Uno dei modelli esplicativi maggiormente indagati finora, soprattutto in ambito psicologico-clinico, è stato quello della depressione come reazione psicologica conseguente alla cronicità della condizione dolorosa (in tal caso esordisce la condizione dolorosa in assenza di sintomi depressivi, la cronicità della condizione dolorosa comporterebbe lo sviluppo temporalmente successivo di una condizione depressiva derivante dalle limitazioni funzionali correlate alla sintomatologia dolorosa); minore attenzione ha ricevuto invece lo studio e il rilievo di sintomi dolorosi all'interno di una condizione depressiva. In tal caso si può ipotizzare che la sintomatologia dolorosa rappresenti una delle componenti/dimensioni psicopatologiche della condizione clinica depressiva, per cui l'esordio dei sintomi affettivi propriamente detti e dolorosi è coincidente, oppure che la condizione clinica depressiva (che temporalmente esordisce prima dei sintomi dolorosi) possa variamente condizionare la trasmissione nocicettiva alterando la soglia di percezione del dolore o determinando un fenomeno infiammatorio cronico che comporta l'esordio (quindi successivo a quello della condizione depressiva) dei sintomi dolorosi (Rijavec & Grubic, *Psychiatry Danubina* 2012; Goesling et al., *Curr Psychiatry Rep* 2013; Jaracz et al., *CNS Drugs* 2016). Alcuni studi longitudinali hanno in-

fatti dimostrato che la presenza di depressione predice lo sviluppo successivo di sintomi dolorosi, a supporto del modello causale o quantomeno con-causale (Leino & Magni, *Pain* 1993; Pinheiro et al., *Arthritis Care Res* 2015). Altrettanto vero è che la presenza di dolore cronico rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di depressione maggiore, il che sottolinea l'importanza di un adeguato screening sia della depressione che del dolore cronico ai fini preventivi (Kroenke et al., *J Pain* 2011).

Varie condizioni somatiche dolorose cosiddette funzionali (senza cioè rilievo di specifiche patologie organiche cui attribuire la comparsa della sintomatologia dolorosa) sono state studiate: tra esse la fibromialgia, la sindrome del colon irritabile, la cefalea muscolo-tensiva. Più di recente l'attenzione è stata rivolta alla presenza di sintomi somatici dolorosi non altrimenti spiegati all'interno di una condizione depressiva.

DEPRESSIONE E SINTOMI SOMATICI DOLOROSI NON ALTRIMENTI SPIEGATI (*Unexplained Painful Physical Symptoms - UPPS*).

L'associazione tra depressione e disturbi somatici dolorosi non è fenomeno raro, anche se riceve poca attenzione da parte dei clinici. I tassi di prevalenza di sintomi dolorosi in popolazioni cliniche di soggetti con condizioni depressive variano enormemente (15-100%) in relazione al *setting* di indagine (pazienti afferenti alla medicina di base, pazienti psichiatrici ambulatoriali o ricoverati), alla gravità della condizione clinica e alla variabilità degli strumenti impiegati per la rilevazione e la diagnosi della condizione depressiva e della sintomatologia dolorosa (Bair et al., *Arch Intern Med* 2003).

Studi condotti su ampie casistiche di popolazione rilevano una prevalenza di UPPS del 50% tra i soggetti con depressione maggiore in Europa (doppia rispetto a quanto rilevato in soggetti senza depressione maggiore) (Demyttenere et al., J Affect Disord 2006), del 59,1% in uno studio multicentrico condotto in Spagna su pazienti con depressione maggiore e distimia (Aguera-Ortiz et al., J Affect Disord 2011), e del 77% tra pazienti dello studio Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) negli Stati Uniti (Husain et al., J Psychosom Res 2007). Il fenomeno appare quindi rilevante clinicamente, al punto che vari autori considerano la sintomatologia dolorosa (non compresa tra i criteri diagnostici per il DDM) come una delle componenti essenziali della depressione.

Una serie di caratteristiche socio-demografiche e cliniche sono risultate associate con una maggior prevalenza di sintomi dolorosi in soggetti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM): il sesso femminile, un basso livello scolastico, la condizione di disoccupazione, l'età avanzata (Jaracz et al., CNS Drugs 2016). Tra le caratteristiche cliniche, risultano associate alla presenza di sintomi dolorosi la maggiore gravità dei sintomi depressivi in generale, la presenza di altri sintomi specifici quali le alterazioni dell'appetito e del peso, la fatica fisica e la perdita di energia, i sintomi cognitivi quali difficoltà di concentrazione e l'indecisione (Ohayon & Schatzberg, Arch Gen Psychiatry 2003), la presenza di sintomi ansiosi correlati (Leuchter et al., Psychol Med 2010), il numero di condizioni mediche generali in comorbidità, un maggior BMI, e la gravità dei sintomi somatici riferibili a condizioni mediche generali concomitanti (Jaracz et al., CNS Drugs 2016).

Per quanto concerne la localizzazione del dolore, in genere è varia e molteplice; in media, pazienti con depressione maggiore e sintomi dolorosi riferiscono dolore in 3,7 localizzazioni diverse (Aguera-Ortiz et al., J Affect Disord 2011).

Il decorso dei sintomi dolorosi segue nella maggior parte dei casi il decorso della sintomatologia core depressiva; tuttavia la maggior parte degli studi al riguardo indica che la risposta in termini di riduzione del dolore (spesso misurata con scale analogiche di valutazione soggettiva del dolore) è inferiore come *effect size* ri-

spetto alla risposta dei sintomi *core* della depressione (Demyttenere et al., J Affect Disord 2010). Inoltre una proporzione stimabile intorno al 30% dei pazienti presenta sintomatologia dolorosa come sintomo residuo dopo la remissione della sintomatologia affettiva, in misura tale da interferire in qualche modo con il funzionamento del paziente; tale sintomatologia residua, come per il resto ogni sintomo affettivo residuo, può costituire un fattore di rischio per le ricadute/ricorrenze affettive (Demyttenere et al., J Affect Disord 2010).

La presenza di sintomi somatici dolorosi in una condizione clinica depressiva comporta una serie di complicanze; innanzitutto occorre rilevare che i sintomi dolorosi possono mascherare una condizione depressiva, in modo tale da rendere meno probabile la ricerca di aiuto da parte del paziente (se si tengono presenti inoltre le condizioni socio-demografiche e cliniche precedentemente segnalate associate alla maggior prevalenza di sintomi dolorosi risulterà quindi chiaro che tali pazienti difficilmente si recheranno presso un servizio di psichiatria e tenderanno a rivolgersi prevalentemente al medico di medicina generale). Se arrivano all'attenzione del medico di medicina generale, inoltre, è più probabile che l'attenzione clinica venga focalizzata sulla ricerca di cause organiche piuttosto che sul riconoscimento e la corretta diagnosi di una condizione depressiva clinicamente rilevante (Demyttenere et al., J Affect Disord 2006; Jaracz et al., CNS Drugs 2016). Si stima che circa il 50% delle condizioni depressive non vengono correttamente diagnosticate da parte del MMG (Mitchell et al., Lancet 2009), e i sintomi dolorosi sono tra quelli che più frequentemente conducono ad una misdiagnosi. Il MMG deve ricordare che fino al 69% dei pazienti affetti da condizione depressiva che si rivolgono in un setting di *primary care* riferisce esclusivamente sintomi somatici (Simon et al. N Engl J Med 1999).

I pazienti con DDM e sintomi dolorosi presentano tassi di risposta e remissione inferiori rispetto a coloro che non riferiscono sintomi dolorosi, e questo indipendentemente dalla remissione dei sintomi dolorosi stessi; i tempi necessari per il raggiungimento della remissione, inoltre, sono più dilatati (Fishbain et al., Pain Med 2014; Fuller-Thomson et al., Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2014; Jaracz et al., CNS Drugs 2016). Questo dato

è consistente in letteratura ed è verosimile quindi che gli strumenti farmacologici a nostra disposizione non siano sufficientemente incisivi in questo sottotipo di depressione. La persistenza, inoltre, dei sintomi dolorosi dopo remissione della sintomatologia affettiva, come precedentemente ricordato, è fenomeno frequente e spesso associata a ricadute/ricorrenze affettive (Gerrits et al., *BMC Psychiatry* 2014); occorre quindi trattare con decisione ed incisività tutto lo spettro della sintomatologia presente e riferita dal paziente.

Un aspetto clinicamente rilevante è costituito dal riscontro di tassi di ideazione suicidaria e tentativi di suicidio maggiori in pazienti con DDM e concomitante sintomatologia dolorosa non altrimenti spiegata; sia studi epidemiologici condotti nella popolazione generale che studi clinici hanno confermato l'associazione tra la presenza di sintomatologia dolorosa non attribuibile a condizioni mediche specifiche e ideazione/comportamenti suicidari (Ilgen et al., *Gen Hosp Psychiatry* 2008; Braden et al., *J Pain* 2008). Quando inoltre la sintomatologia dolorosa accompagna una condizione clinica depressiva, i tassi di suicidio risultano superiori rispetto a quelli riscontrati nel DDM senza sintomi dolorosi (Bahk et al., *Psychiatry Res* 2011). Ne risulta l'indicazione clinica di indagare la presenza di sintomi dolorosi in pazienti che accedono ai servizi psichiatrici e presentano una condizione depressiva; tra gli altri predittori di comportamenti suicidari, quindi, la ricerca di sintomi dolorosi concomitanti può contribuire a prevenire tali comportamenti suicidari.

Infine, molti studi di economia sanitaria hanno rilevato come enorme sia l'impatto della copresenza di sintomi dolorosi e DDM, in termini di utilizzo di risorse sanitarie, costi associati all'assistenza di tali pazienti, e giorni lavorativi persi (assenteismo) o giorni lavorativi con funzionamento compromesso (fenomeno del cosiddetto *presenteeism*); si stima che i costi dell'assistenza di tali pazienti siano in media 2,33 volte superiori rispetto a quelli dei pazienti depressi senza sintomatologia dolorosa concomitante (Gameroff & Olfson, *J Clin Psychiatry* 2006; Greenberg et al., *J Clin Psychiatry* 2003).

Da un punto di vista patofisiologico, le evidenze di letteratura sono contrastanti ed è verosimile che molteplici fattori concorrano nel determinare l'associazione

frequente tra UPPS e depressione. Gli studi sperimentali di induzione del dolore con stimoli prevalentemente esterocezionali dimostrano addirittura una aumentata soglia di percezione del dolore in soggetti depressi rispetto ai controlli sani; è verosimile che invece la sensibilità enterocezionale sia alterata nella depressione, a seguito di una diminuita trasmissione serotonergica e noradrenergica a livello delle vie discendenti di controllo (inibitorio) delle sinapsi che controllano la trasmissione del dolore cronico e/o di origine viscerale (a livello del grigio periacquoduttale) e/o per una anormale attivazione delle citochine proinfiammatorie e della sostanza P (Goesling et al., *Curr Psychiatry Rep* 2013; Jaracz et al., *CNS Drugs* 2016; Thompson et al., *J Pain* 2016; Benatti et al., *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016). Più di recente è stato indagato il ruolo del sistema degli endocannabinoidi nel determinare l'associazione tra dolore cronico e DDM (Fitzgibbon et al., *Int J Neuropsychopharmacol* 2016). Possono inoltre contribuire fenomeni di attenzione selettiva rivolta a stimoli enterocezionali, determinata da caratteristiche proprie di alcuni soggetti (predisposti quindi a sviluppare tale sintomatologia quando depressi), quali aumentata *anxiety sensitivity* e/o predisposizione alla Alessitimia e/o con distorsioni cognitive che portano alla catastrofizzazione. L'interazione tra fattori biologici e fattori psicologici nel determinare l'origine dei sintomi dolorosi in soggetti con MDD giustifica l'approccio integrato di terapia farmacologica e terapia psicologica di comune impiego per il trattamento di tali pazienti.

In conclusione, la depressione con sintomi dolorosi non altrimenti spiegati rappresenta una condizione clinica di frequente riscontro soprattutto nel *setting* della medicina generale. L'eterogeneità delle condizioni depressive, tra cui rientra quindi la depressione con dolore, deve essere tenuta a mente onde permettere ai clinici di riconoscere tale condizione in presenza di dolore cronico e poter attivare al meglio gli interventi di trattamento farmacologico e psicoterapeutico più appropriati. Ulteriori ricerche devono essere condotte per evidenziare con maggiore chiarezza i meccanismi patogenetici specifici di tale sottotipo di depressione, e identificare quali interventi specifici integrati possano determinare la risoluzione di questa invalidante condizione clinica. ●

Sonno e Dolore

Pierluigi Innocenti

Presidente ASSIREM, Associazione Scientifica Italiana per la Ricerca e l'Educazione nella Medicina del Sonno

■ Trascorriamo un terzo della nostra vita dormendo ma, nonostante le numerose ricerche degli ultimi decenni non abbiamo una risposta esaustiva del perché dormiamo. Da sempre oggetto di grande interesse da parte di filosofi, scrittori, religiosi, pittori, psicologi, scienziati, il sonno è stato diversamente interpretato e non sempre con connotazioni positive. Esiodo, filosofo del VII secolo a.C. definiva il sonno fratello della morte, Edison, l'inventore della lampadina, lo considerava un momento di vita perso, per i più ha rappresentato solo un momento necessario al recupero delle forze fisiche.

Il sonno è comunque un elemento fondamentale per la salute e la qualità della vita. Una notte insonne ha come conseguenze il giorno seguente faticabilità, sonnolenza, deficit di concentrazione e di memoria, irritabilità, ridotta performance a scuola e sul lavoro. Una insonnia cronica ha importanti ripercussioni sulla salute, infatti favorisce lo sviluppo delle malattie metaboliche (diabete ed obesità), delle patologie cardiocircolatorie quali insufficienza cardiaca, aritmie, infarto, ictus, ipertensione, delle patologie psichiatriche come ansia e depressione, peggiora il decorso delle malattie neurodegenerative quali la demenza, aumenta l'infiammazione cronica, riduce l'aspettativa di vita.

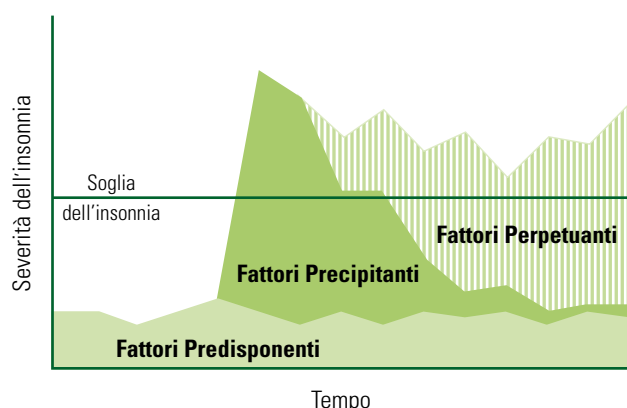
Gli studi scientifici degli ultimi decenni, possibili solo dopo che lo psichiatra tedesco Hans Berger ha effettuato la prima registrazione elettroencefalografica nel 1929, hanno permesso di stabilire che dormire non è una condizione passiva e stabile, ma si caratterizza per l'alternarsi ciclica di fasi Non-REM, prevalenti nella prima fase della notte, e fasi REM, acronimo di Rapid Eye Movement (Eugene Aserinsky and Nathaniel Kleitman, Science, 1953). Nella fase Non-Rem, a sua volta suddivisa in tre stadi (1, 2 e 3) a seconda della profondità del sonno, prevale

all'EEG una attività di onde lente sincrone, mentre nella fase REM il tracciato è desincronizzato, come in condizione di veglia, il metabolismo cerebrale è aumentato, a significare la presenza di una intensa attività cerebrale. Un ciclo completo Non REM-REM dura circa 90 minuti e durante la notte i cicli si ripetono circa 4-5 volte.

Nel sonno avvengono numerosi processi che sono essenziali per un normale funzionamento sia fisico che mentale. Innanzi tutto la selezione ed il consolidamento della memoria (Vorster, A.P., Born, J., Neurosci. Bio-behav. Rev. 2014): durante il sonno profondo vengono rielaborate le informazioni immagazzinate nella memoria a breve termine dell'ippocampo, selezionate quelle più importanti che vengono trasferite nella memoria a lungo termine della neocorteccia. Questo processo si associa ad una riduzione delle sinapsi cerebrali (downloading sinaptico), condizione indispensabile per l'acquisizione di nuove informazioni il giorno seguente (Tononi, G., Cirelli, C., Sleep Med. Rev. 2006). Inoltre il cervello viene ripulito dalle scorie tossiche accumulate di giorno attraverso un allargamento degli spazi gliolinfatici (Maiken Nedergaard, Science 2013): non dormire a sufficienza aumenta l'accumulo di queste sostanze, tra cui la β -amiloide che favorisce lo sviluppo di patologie neurodegenerative quali l'Alzheimer.

Anche la rigenerazione dei tessuti danneggiati è molto più efficace e rapida durante il sonno e le ferite chirurgiche tendono a guarire prima. Numerose sono le variazioni del sistema endocrino, in particolare nel sonno vengono secreti ormoni indispensabili per lo sviluppo psicofisico, quali l'ormone della crescita (GH), viene secreta la leptina che regola il nostro senso di sazietà: non dormire favorisce anche l'obesità (Eve Van Cauter, Eur J Endocrinol 2008).

FATTORI CHE CONTRIBUISCONO ALL'INSONNIA NEL TEMPO



| Fattori Predisponenti | Fattori Precipitanti | Fattori Perpetuanti |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● età ● genere ● familiarità ● caratteristiche individuali ● altro | <ul style="list-style-type: none"> ● stress ● lutti ● preoccupazioni ● farmaci ● condizioni mediche | <ul style="list-style-type: none"> ● comportamenti ● scarsa igiene del sonno ● credenze disfunzionali |

Modello delle 3P dell'insonnia cronica (vedi testo)

Quando il sonno è insufficiente per qualità o quantità ed è percepito come non ristoratore, si parla di insonnia. Diverse sono le condizioni che possono causare una riduzione qualitativa o quantitativa del nostro sonno, tra queste il dolore è una delle più frequenti. Fino alla seconda edizione della classificazione internazionale dei disturbi del sonno (*ICSD II, 2005*), quando il dolore era la principale causa dell'insonnia, quest'ultima veniva considerata secondaria al dolore. Con l'*ICSD III* non si parla più di insonnia secondaria perché si è riconosciuto che l'insonnia, indipendentemente da possibili cause che l'hanno determinata, sviluppa poi un andamento indipendente e può persistere anche quando la causa scatenante si è risolta. Si parla quindi di condizioni di comorbidità ed è noto che molto spesso non solo una patologia può essere causa di insonnia, ma l'insonnia stessa funge poi da fattore aggravante della condizione

che l'ha determinata. Questo è particolarmente vero nel rapporto tra sonno e dolore, due delle condizioni più frequenti nella popolazione generale. Si stima che nei paesi Europei 1/5 della popolazione soffra di dolore cronico (Ohayon MM, *J Psychiatr Res* 2005), mentre l'insonnia cronica si riscontra in circa il 10-15% della popolazione (National Institutes of Health. *Sleep*. 2005).

Tra le condizioni dolorose croniche che più spesso si associano ad un disturbo del sonno abbiamo le patologie reumatiche (osteoartrite, artrite reumatoide, fibromialgia, low back pain), patologie neurologiche (dolore neuropatico, sclerosi multipla, cefalea), dolori viscerali (ulcera duodenale, sindrome del colon irritabile), dolore oncologico, dismenorrea. Anche un dolore acuto può essere causa di insonnia, ma generalmente è di tipo transitorio e si risolve trattando il dolore. Al contrario, nel dolore cronico il disturbo del sonno tende a persistere ed a sviluppare un andamento indipendente.

Secondo il modello delle 3P di Spielman (*vedi figura*) (Spielman A. J. et al., *Psychiatr. Clin. North Am.*, 1987b), l'insonnia riconosce tre fattori che possono determinare la sua comparsa e la sua persistenza nel tempo. Esistono fattori Predisponenti, quali età, genere, familiarità, caratteristiche individuali, che ne favoriscono l'insorgenza; fattori Precipitanti, come stress, lutti, preoccupazioni, malattie che causano il manifestarsi dell'insonnia; fattori Perpetuanti, come comportamenti e credenze disfunzionali, che ne determinano la cronicizzazione.

Il dolore può rappresentare non solo il fattore scatenante dell'insonnia, ma anche il fattore perpetuante che contribuisce in modo significativo al persistere del disturbo. Le interferenze che il dolore ha sul sonno sono molteplici e ne modifica in modo significativo molti parametri (Mease P. *J Rheumatol Suppl* 2005). Si può avere una riduzione quantitativa, con difficoltà ad addormentarsi (aumento di latenza), così come una difficoltà a mantenere il sonno con aumento dei risvegli infrasonno e quindi una ridotta efficienza del sonno. Una riduzione del sonno profondo (stadio3 N-REM) e della fase REM, un aumento dei microrisvegli (arousals) e del CAP rate (Rizzi M. et al, *J Rheumatol*, 2004), sono tutti indici di un peggioramento qualitativo del sonno. A sua volta l'insonnia esercita un effetto negativo sul dolore, infatti è dimostrato che ne aumenta la percezione, ne ridu-



ce la tolleranza, favorisce la sensibilizzazione centrale e riduce gli effetti della modulazione discendente, ne peggiora il vissuto (Menefee L. et al., Clin J Pain, 2000, Affleck G. et al., Pain 1996).

Appare chiaro che tra sonno e dolore vi sia un rapporto bidirezionale che condiziona sia la gravità che l'evoluzione a distanza di entrambe le condizioni. È quindi sempre necessario nei casi di comorbidità effettuare un trattamento specifico sia del dolore che dell'insonnia.

Per l'insonnia diverse sono le possibilità terapeutiche, sia esse educazionali, farmacologiche, psicoterapiche. Innanzitutto vanno messe in atto quelle regole che aiutano un buon sonno e che sono indicate generalmente come igiene del sonno. Non raramente si hanno comportamenti e stili di vita che interferiscono con il sonno e che sono alla base della cronicizzazione dell'insonnia.

È quindi necessario educare i pazienti a riconoscere l'importanza del sonno e a rispettarne le regole.

Numerose sono anche le terapie farmacologiche (prodotti che favoriscono il rilassamento, melatonina, benzodiazepine, antidepressivi, neurolettici di nuova generazione, ecc.) che vanno attentamente valutate sul singolo paziente in base al tipo di insonnia (iniziale, centrale o terminale), alla sua gravità, all'utilizzo di altre sostanze, alla presenza di comorbidità. Nel caso di comorbidità tra sonno e dolore possono essere indicate quelle sostanze che possono agire favorevolmente su entrambe le condizioni (es.: antiepilettici e antidepressivi).

La terapia farmacologica va comunque personalizzata perché ciò che chiamiamo genericamente insonnia si manifesta con diversi quadri clinici e la risposta al trattamento può variare da paziente a paziente.

Anche la psicoterapia cognitivo comportamentale si è dimostrata efficace sia sul breve che sul lungo periodo ed ha il vantaggio di non presentare effetti collaterali (Irwin M. et al., Health Psychol., 2006, Riemann D. et al., Sleep Med. Rev., 2009). Nella pratica clinica non è ancora molto utilizzata perché necessita di maggior impegno, si debbono effettuare più sedute per diversi mesi e non sono ancora molti i terapeuti che si occupano di questo tipo di trattamento. ●



Assirem. No Profit.
Associazione Scientifica Italiana
per la Ricerca e l'Educazione
nella Medicina del Sonno.

Dolore e qualità della vita nel paziente anziano

Alberto Sardella, Giovanna Di Bella, Laura Vernuccio, Piero Schirò, Ligia Juliana Dominguez, Mario Barbagallo

U.O.C. di Geriatria e Lungodegenza, Dipartimento delle Patologie Emergenti e della Continuità Assistenziale, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo

INTRODUZIONE: LA VALUTAZIONE DEL DOLORE

Il dolore è comunemente descritto come *sensazione spiacevole* ed *esperienza emotiva* in relazione ad un danno tessutale presente o potenziale, o comunque ad un evento descritto come tale (Merskey H et al., IASP Press 1994). È altresì una condizione clinica assai eterogenea e multidimensionale che rappresenta il risultato di una complessa integrazione di processi sensoriali, cognitivi, emozionali ed affettivi. Una valutazione quanto più oggettiva possibile del dolore percepito da un paziente rappresenta un obiettivo cruciale soprattutto per la scelta del migliore approccio terapeutico da adottare. Esistono, a tal proposito, diverse scale standardizzate di misurazione del dolore suddivise in *scale multidimensionali* e *scale unidimensionali*. Le scale multidimensionali risultano essere più complete e sensibili nel valutare le diverse componenti (cognitive, emotive, comportamentali) associate al dolore. Tra le più diffuse nella pratica clinica il “Mc. Gill Pain Questionary” ed il “Wisconsin-Madison Brief Pain Inventory”. Le scale unidimensionali, invece, misurano la sola intensità del dolore e risultano uno strumento di facile somministrazione soprattutto perché è lo stesso paziente ad attribuire un grado al dolore percepito. Tra le più comuni la Scala Visiva Analogica (VAS) che quantifica ciò che si percepisce come dolore oppure come sollievo; la Scala Verbale (VRS) in cui la scelta viene orientata dalla presenza di aggettivi che quantificano progressivamente il dolore; la Scala Numerica (NRS) nella quale il dolore viene misurato in scala da 0 a 10.

EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO FUNZIONALE

L'incidenza e la prevalenza del dolore aumentano con l'avanzare dell'età. Tra i pazienti over 65 il dolore è un sintomo molto comune che può colpire sino al 50% della popolazione residente a domicilio (*vedi Tabella*). Rispetto alla popolazione adulta più giovane, i soggetti anziani presentano con maggiore frequenza dolori cronici che coinvolgono gli apparati muscoloscheletrico, cardiovascolare e respiratorio; il dolore osteoarticolare in particolare, può essere presente in oltre il 25% dei soggetti ultrasessantacinquenni. Il dolore cronico è una condizione altamente invalidante associandosi, infatti, ad una progressiva riduzione dell'autonomia del paziente anziano e conseguentemente ad un peggioramento della sua qualità di vita: influenza profondamente la capacità di svolgere le attività quotidiane e influisce negativamente sulla sfera emozionale, specie negli anziani affetti da polipatologie. Principalmente invalidate risultano le funzioni motorie, *conditio sine qua non* di una autonoma gestione della vita quotidiana. La presenza di dolore può infatti determinare difficoltà nell'equilibrio e nella deambulazione analogamente a difficoltà nella prensione e nell'utilizzo di oggetti (Kaye AD et al., Psychology & Neuroscience 2014). A risultare particolarmente vulnerabile, di conseguenza, sarà il compendio di attività quotidiane denominate basilari (Basic Activities of Daily Living - BADL) che coinvolgono il vestirsi, il mangiare, l'utilizzare i servizi igienici, il provvedere alla cura personale. Tali attività tenderanno ad essere progressivamente svolte con l'ausilio del *caregiver* rendendo il paziente anziano sempre meno autonomo. In

TABELLA

Frequenza e rilevanza sociale delle varie forme di dolore nell'anziano (da Tarantino et al, 2012)

| | Frequenza | Peso per il paziente | Peso per il medico | Peso per la società |
|--------------------|-----------|----------------------|--------------------|---------------------|
| Dolore diffuso | 30-50% | Molto alto | Molto alto | Molto alto |
| Muscoloscheletrico | > 50% | Alto | Alto | Molto alto |
| Dolore neoplastico | < 10% | Molto alto | Molto alto | Molto alto |
| Dolore ischemico | < 10% | Molto alto | Molto alto | Molto alto |
| Dolore neurologico | < 10% | Molto alto | Molto alto | Alto |
| Cefalee | < 10% | Alto | Alto | Moderato |
| Dolore acuto | < 10% | Alto | Moderato | Basso |

un'ottica olistica, la persistenza di dolore avrà delle conseguenze negative anche nella quotidiana autosufficienza nel far fronte ad attività più complesse (Instrumental Activities of Daily Living - IADL) quali la preparazione dei pasti ed il governo della casa. È controverso se nel paziente anziano vi sia una sostanziale modifica della soglia del dolore rispetto al giovane-adulto. L'invecchiamento di per sé non sembra alterare il sistema complesso coinvolto nella trasmissione e nell'elaborazione del dolore acuto rilevabile clinicamente. In mancanza di dati sperimentali che correlino il dolore atipico con quello superficiale indotto sperimentalmente, è del tutto giustificato considerare la presentazione dolorosa atipica come manifestazione di malattia acuta. Le sensazioni nocicettive acute provenienti da strutture profonde possono essere ridotte, ma aumenta la frequenza del dolore cronico proveniente dalle stesse strutture (e.g. infarto silente vs angina da sforzo). Alcuni AA suggeriscono che l'anziano possa essere meno tollerante al dolore acuto severo (McCleane, 2008). Tali differenze età-dipendenti nella percezione del dolore, alla luce delle evidenze in letteratura, non sembrerebbero espressione di un danno recettoriale (come accade nella presbiacusia) ma sarebbero conseguenza di un processo più complesso che coinvolge le vie nervose di trasmissione, le valutazioni e rappresentazioni cognitive, lo stato sociale e la storia stessa del paziente.

LA GESTIONE DEL DOLORE NEL PAZIENTE ANZIANO

In una prospettiva geriatrica finalizzata a garantire non semplicemente la sopravvivenza bensì a mantenere anche un soddisfacente grado di autonomia e qualità del-

la vita, pertanto, la valutazione e la gestione del dolore appaiono sempre più una priorità assistenziale. È utile ricordare che il persistere di una sintomatologia dolorosa tardivamente trattata o non trattata del tutto si associa spesso all'insorgenza o all'esacerbazione di molteplici disturbi tra i quali insonnia, ansia, irritabilità, depressione, malnutrizione, che a loro volta determinano un aumento esponenziale dei costi assistenziali (Bruckenthal P, Clinics in Geriatric Medicine 2008). Tuttavia, nonostante il severo impatto sulla qualità della vita, il dolore nel paziente anziano è ancora una delle condizioni spesso sottovalutate o poco riferite dagli stessi pazienti (Kaye AD et al., The Ochsner Journal 2010). Purtroppo l'anziano in prima persona talvolta tende a concepire il suo dolore come parte del naturale processo di invecchiamento. Tale errata concezione fa sì che il clinico spesso debba avvalersi della collaborazione dei *caregivers* (Ferrel BA, J Am Geriatr Soc. 1991) al fine di raccogliere una anamnesi quanto più accurata e veritiera possibile circa l'origine, la localizzazione, l'intensità e la durata del dolore percepito. A tal proposito, da parte del clinico, è utile esplorare anche la natura delle relazioni familiari e la qualità del setting nel quale il paziente anziano vive quotidianamente. In un ambiente protettivo, attento ai bisogni e fondato su una alta qualità di relazioni affettive, infatti, l'anziano tenderà più facilmente a comunicare e condividere il suo dolore senza doversi misurare con sensi di colpa o addirittura di vergogna nei confronti dei familiari. Di contro, in ambienti ostili o disinteressati il rischio sarà quello di alimentare sentimenti di abbandono e frustrazione, con effetti negativi anche sulla eventuale compliance alla terapia.



INTERVENTI TERAPEUTICI: APPROCCIO MULTIDIMENSIONALE

Analogamente a quanto raccomandato in sede di anamnesi e valutazione, è necessario che anche la scelta degli interventi terapeutici sul dolore sia quanto più multidimensionale possibile, allo scopo di ricercare quel benessere bio-psico-sociale sul quale l'Organizzazione Mondiale della Sanità fonda la propria definizione di salute. Nella terapia del dolore dell'anziano l'intensità del dolore, piuttosto che la sequenzialità dei gradini, dovrebbe essere il punto di riferimento per la scelta del trattamento antidolorifico più appropriato. Il paracetamolo è tuttora considerato l'analgésico di scelta iniziale per tollerabilità e maneggevolezza negli anziani con dolore non neoplastico. È in generale utile raccomandare l'utilizzo di terapie combinate integrando differenti classi di analgesici piuttosto che l'impiego di un singolo farmaco a dosi elevate (Abdulla A et al., *Age and Ageing* 2013). È spesso altrettanto raccomandabile associare la terapia farmacologica a percorsi psicoterapici di tipo cognitivo-comportamentale, finalizzati al miglioramento del tono dell'umore e alla riduzione della frustrazione provata dal paziente, con conseguenze positive anche sulla riduzione delle dosi dei farmaci utilizzati (Ecclestone et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2009). Nella gestione del dolore neurologico e muscolo-scheletrico è altrettanto utile, inoltre, la contemporanea scelta di un approccio fisioterapico, con lo scopo di migliorare eventuali abilità motorie compromesse o deficitarie, attraverso programmi di idroterapia o esercizi di rinforzo muscolo-scheletrico. Una buo-

na riuscita di tali interventi migliorerà la motivazione del paziente, con effetti benefici soprattutto in termini di qualità della vita ed autonomia funzionale. Infine, considerata l'importanza cruciale delle relazioni affettive nell'ottica del benessere del paziente, sono spesso proposti ai familiari ed ai *caregiver* corsi di formazione per la gestione del dolore geriatrico che includono nozioni teoriche ed esercitazioni pratiche (Cavaliere TA, *J Am Osteopath Assoc* 2007). Iniziative utili per rafforzare il rapporto di fiducia e condivisione tra il paziente anziano e chi si prende cura dei suoi bisogni.

CONSIDERAZIONI FINALI: DOLORE E FRAGILITÀ

Un discorso a parte, trattato in altro articolo della stessa rivista, merita il dolore nel paziente con demenza e l'influenza del deficit cognitivo sulla percezione del dolore nell'anziano. Non vi è ragione di ritenere che gli anziani affetti da decadimento cognitivo siano meno a rischio di provare sensazioni dolorose; probabilmente sono solo nell'impossibilità di elaborare adeguatamente lo stimolo a livello cognitivo, oltre che di comunicarlo. I pazienti con demenza perdono progressivamente la capacità di comunicare: il minor numero di resoconti rifletterebbero quindi l'incapacità di comunicare l'esperienza dolorosa e non una diminuita percezione del dolore. Il deficit mnemonico inoltre ostacola la valutazione dell'esperienza dolorosa: il paziente con demenza può scordare l'esperienza dolorosa vissuta, anche se è avvenuta poche ore prima. Infine un commento non meno importante in geriatria lo merita il dolore nel paziente fragile. Il dolore infatti rende il paziente anziano ancora più fragile. Si può creare pertanto un circolo vizioso, in cui il paziente anziano tende pertanto a rispondere meno alla terapia, ad essere meno compliant alla stessa, ad avere maggiori effetti collaterali, ad accentuare il suo dolore e la sua condizione di fragilità, con gravi ripercussioni sulla sua vita sociale e sulla qualità di vita. La multifattorialità del dolore geriatrico, così come è stata descritta in precedenza, bene si integra con la natura multidimensionale della fragilità. La sfida di ogni clinico è pertanto quella di riuscire a fornire un supporto al dolore che sia quanto più eterogeneo possibile, cercando di far fronte ai molteplici bisogni del proprio paziente, attraverso l'impiego di interventi finalizzati prima di tutto al miglioramento della qualità della sua vita. ●

Il rapporto tra dolore neuropatico e dipendenza da sostanze di abuso: il Giano bifronte

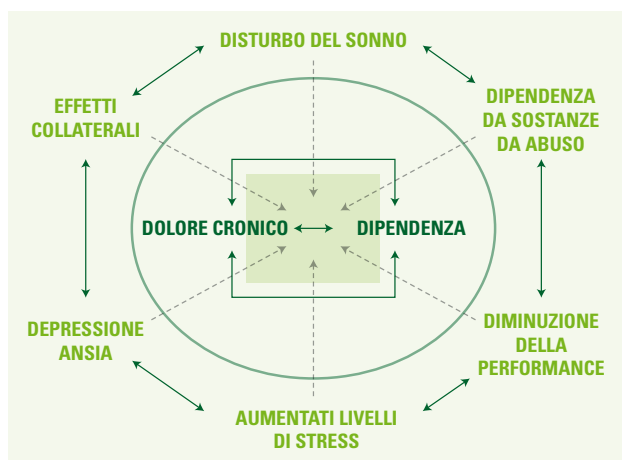
Anna Maria Borruto^{1,2}, Lorenzo Somaini³

1. Scuola del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università di Camerino, Camerino, Italia | 2. Centro di Ricerca in Neuroscienze Integrate delle Dipendenze, Università di Camerino, Camerino, Italia | 3. Servizio Dipendenze (Ser.D.), Azienda Sanitaria Locale, Biella, Italia.

■ IL DOLORE CRONICO

Il dolore neuropatico (DNP) è per definizione un dolore cronico causato da una lesione primaria o da una disfunzione del sistema nervoso somatosensoriale, associato a fenomeni maladattativi di plasticità neuronale (Treede RD et al. *Neurology*, 2008). Esso causa sofferenza (es. allodinia, iperalgesia) e disabilità in un numero elevato di pazienti, con un rilevante impatto sociale ed economico e con un notevole effetto negativo sulla qualità della vita del paziente. Oltre al deterioramento della funzionalità fisica, circa il 30% dei pazienti affetti da DNP riporta disturbi della sfera emotiva, come ansia e depressione, e deficit delle funzioni cognitive. I meccanismi fisiopatologici che sottendono al DNP sono molteplici, variabili a seconda dei casi, non sempre correlabili al solo evento lesionale iniziale e pertanto difficilmente identificabili. Nella trasmissione ed elaborazione del complesso messaggio nocicettivo sono coinvolte numerose aree cerebrali le cui interconnessioni non sono sempre immediatamente identificabili. Negli ultimi anni, grazie soprattutto a studi di immagine cerebrale, è stato possibile delineare i principali network responsabili della mediazione delle informazioni dolorose. Tale sistema è stato denominato "pain matrix" ed include: la corteccia cerebrale primaria e secondaria, la corteccia insulare (IC), la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia prefrontale (PFC) ed il talamo. Anche altre regioni cerebrali come l'amigdala, l'ippocampo, i gangli della base ed il cervelletto par-

tecipano all'elaborazione del messaggio doloroso. Queste zone sembrano avere un ruolo importante nella percezione emotiva del dolore (paura e ansia) ed, insieme alle aree corticali, modulano la componente cognitiva legata all'esperienza dolorosa (memoria e anticipazione). A differenza del dolore acuto, per il quale gli strumenti farmacologici oggi disponibili garantiscono un'efficace risoluzione, il dolore cronico, definito come un dolore che perdura per oltre tre mesi, non è ancora trattato in maniera soddisfacente. Uno degli approcci farmacologici utilizzati nel trattamento di questo tipo di dolore consiste nella politerapia dove un analgesico oppioide viene di norma associato a FANS, farmaci antiepilettici, antidepressivi, benzodiazepine. In questo breve articolo sono analizzate le più recenti evidenze sperimentali che supportano il legame tra la presenza di DNP e patologie psichiatriche, fra cui la dipendenza da sostanze di abuso. Infatti, quando il dolore cronico e la dipendenza da sostanze, si presentano contemporaneamente, l'uno rinforza i sintomi dell'altro (*vedi Figura*) influenzandone reciprocamente l'andamento e la gravità nel tempo. Come nel dolore cronico, anche nella dipendenza da sostanze da abuso si riscontrano diversi sintomi quali: disturbi del sonno, disturbi del tono dell'umore quali ansia e/o depressione, difficoltà nella gestione delle attività di vita quotidiane con conseguente incremento dei livelli di stress. Di seguito sarà, inoltre, analizzato il legame tra DNP, l'uso eccessivo o non appropriato di analgesici oppioidi e lo sviluppo di dipendenza da sostanze di abuso.



IL DOLORE CRONICO ED I PROCESSI NEUROADATTATIVI

Il sistema mesocorticolimbico gioca un ruolo importante nella regolazione degli aspetti affettivi e cognitivi del dolore. Vi sono, infatti, importanti e recenti evidenze che supportano l'idea secondo la quale il dolore cronico indurrebbe significativi cambiamenti in tale circuito che influenzerebbero negativamente il sistema della gratificazione ed il comportamento motivato contribuendo in questo modo ad aumentare la vulnerabilità all'abuso di sostanze, in particolare agli oppioidi ed alcol (Taylor AMW. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2017). Gli agonisti oppioidi, fra cui la morfina, rappresentano gli analgesici più efficaci per il trattamento del dolore severo, tuttavia è noto come tali farmaci possano essere causa di sviluppo di episodi di abuso e di dipendenza patologica. Questi fenomeni, uniti all'induzione di tolleranza all'effetto antidolorifico ed all'insorgere di iperalgesia associata a trattamento cronico, ne complicano l'uso in maniera significativa. Recenti studi di neuroimaging evidenziano cambiamenti in regioni cerebrali coinvolte nella regolazione dei comportamenti emozionali e motivati (il circuito mesocorticolimbico) che sarebbero correlati alla transizione da dolore acuto a quello cronico. Le alterazioni funzionali di tale circuito influenzano il dolore cronico in due diversi modi. Esse, possono da un lato contribuire ad esacerbare la percezione del dolore, attraverso l'amplificazione delle emozioni ad esso associate (per es. la sofferenza emotiva), e dall'altro possono amplificare la percezione interocettiva

del dolore stesso. In particolare, studi di fMRI (risonanza magnetica funzionale) nell'uomo ed in esperimenti condotti su modelli animali di dolore neuropatico, hanno evidenziato cambiamenti nella connettività funzionale tra nucleus accumbens (NAc), striato dorsale e corteccia mediale ed orbito-prefrontale. Questi dati non solo dimostrano che le condizioni di dolore cronico possono favorire cambiamenti nell'attività neurale del circuito mesocorticolimbico, ma riconducono la percezione del dolore al circuito tra l'area tegmentale ventrale (VTA)/substantia nigra al NAc. Questo circuito è noto per modulare vari input limbici e corticali che sono implicati nel controllo della gratificazione, della motivazione e delle aspettative e la salienza (Baliki and Apkarian AV. *Neuron*, 2015).

DOLORE CRONICO: EFFETTO PROTETTIVO O PREDISPONENTE ALLA DIPENDENZA DA SOSTANZE DA ABUSO?

I cambiamenti nel circuito corticomesolimbico da un lato potrebbero influenzare l'azione analgesica dei farmaci e dall'altro aumentare la propensione allo sviluppo della dipendenza: una situazione che può presentarsi con l'utilizzo degli oppioidi. Nonostante vi sia la percezione che il dolore cronico e la dipendenza da sostanze da abuso siano fenomeni molto diversi, è chiaro che essi condividono molteplici meccanismi neurali la cui comprensione potrebbe essere di aiuto al clinico, per la definizione della strategia farmacologica più corretta. Nei pazienti con dolore cronico, trattati con alte dosi di oppiacei, si verifica spesso un'iperalgia indotta dall'utilizzo di questi farmaci. Non è chiaro se questo fenomeno possa essere una azione intrinseca legata alla proprietà degli oppioidi oppure possa dipendere dalla tolleranza che i pazienti sviluppano nei confronti dell'azione analgesica di tali molecole. Indipendentemente dalla ragione, l'aumento del dolore porta il paziente a consumare sempre maggiori quantità di farmaco oppioide. Inoltre, gli stati affettivi negativi che spesso si accompagnano al dolore cronico possono essi stessi aumentare lo stato di sofferenza del paziente, il quale potrebbe cercare sollievo nel consumo di sostanze di abuso (ad es. alcol, oppioidi etc). In tale contesto di aumentata vulnerabilità, qualunque sostanza in grado di dare sollievo fisico e psichico, seppure temporaneo, al malato, diventa

per lui estremamente desiderabile ed il rischio di sviluppare una dipendenza patologica o di peggiorarne una già preesistente viene ad incrementarsi. Sulla base di queste evidenze è possibile supporre che il dolore cronico possa rappresentare un ulteriore fattore di vulnerabilità per lo sviluppo di una dipendenza da sostanze. D'altro canto, vi sono dati su eventi molecolari e cellulari evocati dal dolore cronico, come quello neuropatico, che predirebbero una diminuzione della propensione all'abuso di sostanze. In altre parole, la presenza del dolore sarebbe capace di interferire con il manifestarsi degli effetti gratificanti degli oppioidi; pertanto la necessità di provare sollievo dal dolore e di raggiungere una adeguata analgesia rappresenterebbero alcuni dei fattori di rinforzo che porterebbero all'assunzione di questi farmaci nel dolore cronico. In definitiva, seppure alcune evidenze sperimentali suggeriscono che in presenza di dolore si verifichi una riduzione degli effetti gratificanti e di rinforzo agli oppioidi tale da diminuire il rischio di abuso associato al loro uso, la riduzione delle funzioni cognitive/decisionali e lo stato affettivo negativo (per es. depressione ed ansia) che spesso si accompagna al dolore cronico, potrebbero di fatto determinare una maggiore vulnerabilità allo sviluppo di dipendenza da sostanze.

UTILIZZO DEGLI OPIOIDI PER IL DOLORE CRONICO IN SOGGETTI CON UNA STORIA PREGRESSA DI DIPENDENZA

Pazienti che soffrono di dolore cronico con una storia pregressa di dipendenza da sostanze, durante un trattamento farmacologico con oppiacei, presentano maggiori probabilità di sviluppare nuovamente una dipendenza. Inoltre, è importante sottolineare, che una storia familiare e/o personale di dipendenza non solo da oppioidi ma anche da alcol o da altre sostanze da abuso, è uno dei maggiori fattori predittivi per lo sviluppo di dipendenza da oppioidi durante la terapia del dolore. Altri fattori predittivi in tal senso includono la giovane età e la presenza di patologie psichiatriche (quali ad esempio i disturbi del tono dell'umore). Il paziente affetto da dolore cronico e con una storia pregressa di dipendenza da sostanze presenta in genere un elevato grado di difficoltà nella corretta gestione della terapia farmacologica. Infatti nonostante possa credere che l'uso di farmaci oppioidi sia semplicemente di utilità nel gestire il dolore

cronico, egli tenderà ad utilizzarli in maniera incontrollata, alternando a periodi di uso compulsivo ed intossicazione periodi di astinenza con il conseguente peggioramento del dolore stesso. L'alternanza di tali fasi provocheranno una forte perturbazione dei meccanismi di regolazione cerebrale sottesi alla dipendenza e della risposta allo stress con un peggioramento sia della sintomatologia dolorosa che una esacerbazione della dipendenza. Il dolore cronico e la dipendenza da alcol condividono diversi meccanismi neurali; per cui è possibile che stati di dolore cronico possano alterare in modo significativo il consumo di alcol favorendo lo sviluppo di una dipendenza per tale sostanza. D'altro canto, l'uso prolungato ed elevato di alcol potrebbe esacerbare il dolore preesistente attraverso un meccanismo neuronale. Inoltre, l'illusione che l'alcol possa mitigare i sintomi affettivi (depressione/ansia) collegati al dolore cronico costituisce per il malato uno stimolo incentivante al consumo della sostanza esponendolo quindi al rischio di sviluppo di dipendenza (Apkarian AV et al. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2013). Nella gestione clinica della terapia antalgica con oppioidi è necessario fare una attenta valutazione caso per caso dei rischi e benefici specie in pazienti con una storia pregressa di dipendenza da sostanze dove il trattamento farmacologico dovrebbe quindi essere personalizzato e mirato alla corretta gestione del dolore e contemporaneamente alla minimizzazione del rischio di sviluppo di dipendenza da sostanze (Manubay JM et al. *Adv in Pain Manage*, 2008). Il trattamento efficace del dolore in pazienti affetti da dipendenza da sostanze o che abbiano avuto una storia pregressa di dipendenza richiede la profonda comprensione degli aspetti neurobiologici, farmacologici, psichiatrici e sociali. In tali pazienti, potrebbe essere di utilità cercare la collaborazione di specialisti nella medicina delle dipendenze per utilizzare in piena sicurezza gli strumenti più appropriati per il trattamento del dolore e contemporaneamente per ridurre il rischio di esacerbazione e/o di induzione di nuovi stati di dipendenza da sostanze. In definitiva, il trattamento adeguato del dolore cronico va affrontato non solo per limitare la sofferenza ai pazienti derivante dal dolore stesso, ma anche per evitare che lo stato doloroso conduca all'insorgenza od alla progressione di dipendenze patologiche che a loro volta contribuirebbero a complicare ancor più la gestione del dolore complicando il quadro clinico globale. ●

Il dolore nella persona con demenza

Angelo Bianchetti^{1,2}, Ermellina Zanetti²

1. Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Istituto Clinico S. Anna, Brescia | 2. Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia

■ Il dolore è una condizione comune fra le persone anziane, molte infatti sono le condizioni associate a dolore persistente che aumentano con l'età. Dal 25 al 50% degli anziani cognitivamente integri che vivono a casa lamenta dolore; tra coloro che sono ricoverati in casa di riposo la prevalenza di dolore è documentata nel 40-80% dei soggetti (Rottemberg Y et al, J Am Med Dir Assoc 2015). Tra questi soggetti una percentuale rilevante, compresa tra il 50 e il 60%, è affetta da decadimento cognitivo, condizione in cui è documentato un maggior rischio di sottotrattamento per il sintomo dolore, principalmente per la difficoltà di valutarne la presenza (Corbett A et al., Br Med Bull. 2014). I soggetti con deficit cognitivo hanno infatti più probabilità di non ricevere un trattamento rispetto a coloro che sono cognitivamente integri (Cravello L et al, L'Arco di Giano 2015). I soggetti con demenza che soffrono di patologia acuta ricevono un trattamento antidolorifico con minore frequenza rispetto a coloro che non hanno deficit cognitivo (Bianchetti A et al, Psicogeriatrica 2015). Un aspetto non completamente chiarito riguarda le modificazioni nella percezione del dolore nei soggetti con decadimento cognitivo. Nella demenza di Alzheimer le aree somatico sensitive corticali sono preservate e questo indica la sostanziale integrità della capacità di percepire gli stimoli acuti dolorosi. In questa forma di demenza è stata osservata una compromissione dell'amigdala, dei nuclei intralaminari dell'ippocampo e delle regioni setto-ippocampali e questo potrebbe essere il meccanismo che sta alla base dell'incapacità di integrare il dolore nell'esperienza soggettiva, rendendo meno percepibile lo stimolo doloroso cronico, che è la forma di dolore più ricca di componenti emotive (Rozzini R et al., Medicina della fragilità 2015). Nella demenza vascolare è stato osservato un aumento

della soglia dolorosa; anche nella demenza frontotemporale si è evidenziata una netta riduzione della capacità di percezione del dolore (Scherder E et al., BMJ 2005).

DOLORE E DEMENZA

Nelle persone con demenza è maggiore il rischio di insufficiente ed inadeguato trattamento del dolore per scarsa rilevazione dello stesso. Il decadimento cognitivo rende la persona incapace di riconoscere il dolore, di ricordarlo, di quantificarlo, di comunicarne spontaneamente la presenza, che spesso viene invece denunciata da altri segnali come cambiamenti del comportamento, alterazioni neurovegetative, disturbi del sonno e dell'appetito, disturbi motori, vocalizzazioni (Van Dale-Kok AH et al., BMC Geriatr 2015). Sebbene non sia definitivamente chiarito se nelle persone con demenza vi sia una alterazione della percezione del dolore, è evidente che risulta compromesso il processo di elaborazione del dolore, con un coinvolgimento affettivo-emotivo diverso e una limitata capacità di mettere in relazione le sensazioni dolorose con le esperienze passate. Qualunque condizione provoca dolore in un soggetto cognitivamente integro determina dolore allo stesso modo in una persona con demenza moderata-severa, che tuttavia può non essere in grado di esprimerlo in modo compiuto (Frisoni GB et al., Behav Med 1999). È necessario quindi ricercare in modo attento il dolore anche nei soggetti con decadimento cognitivo, soprattutto quando affetti da patologie normalmente causa di dolore; chiunque si prende cura di questi pazienti, caregiver, medici, infermieri, operatori, ha il compito di identificare la presenza di dolore (Zanetti E, Psicogeriatrica 2013). I comuni metodi di rilevazione, basati su quanto riferito dalla persona, non possono essere applicati nei soggetti con

demenza; sono quindi stati studiati metodi osservazionali e multidimensionali, che misurano parametri fisiologici e del linguaggio del corpo. La valutazione deve essere ripetuta nel tempo: questo permette di riconoscere cambiamenti che possono essere correlati a presenza di dolore, a verificare il successo o l'inadeguatezza della terapia, a riconoscere altri fattori che possono provocare o aggravare i "segni" del dolore: agitazione, ansia, insonnia, depressione. Devono essere ricercati tutti gli indicatori di comportamento tipici: pianto, lamenti, il contorcersi, massaggiarsi, stringere, corrugare la fronte, fare smorfie. Bisogna tenere conto che il tipo e l'intensità della risposta al dolore nei soggetti con demenza può essere diversa rispetto ai soggetti cognitivamente integri: la stipsi, come semplice ma comune esempio, può causare grave disagio nella persona con demenza, con risposte comportamentali intense. Quello che risulta più importante in assoluto è rilevare il cambiamento nelle normali caratteristiche, abitudini, comportamenti: il dolore può determinare aumento di risposte motorie-verbali (vocalizzazioni, wandering, smorfie, irrequietezza, confusione); un comportamento aggressivo, soprattutto se ad insorgenza rapida e non progressiva, può essere determinato, tra altre cause, da un dolore misconosciuto. Al dolore la persona può rispondere anche con una riduzione dell'attività, isolandosi, stando fermo, in silenzio, contratto, oppositivo. Tuttavia, poiché ognuno di questi cambiamenti può associarsi alla normale evoluzione della malattia o a cause diverse dal dolore, è necessario fare un'attenta valutazione per discriminare la causa (Bianchetti A e Zanetti E, L'Arco di Giano 2016).

LA VALUTAZIONE DEL DOLORE NEL SOGGETTO ANZIANO CON DECADIMENTO COGNITIVO

Nella persona che non ha memoria il più soggettivo dei sintomi torna ad essere un segno, inducendo medici, infermieri e operatori ad individuare e cogliere i segni, che rappresentano l'unico elemento di comunicazione del dolore nell'anziano affetto da demenza. Tutti i pazienti affetti da demenza, indipendentemente dalla gravità, ammessi in una divisione ospedaliera per un problema medico acuto o riacutizzato o per un intervento chirurgico d'urgenza o d'elezione dovrebbero essere valutati in relazione alla presenza e all'intensità del dolore.

La valutazione dovrebbe riguardare i seguenti tre ambiti:

- possibili cause di dolore in relazione all'evento acuto e alla situazione attuale
- modalità abituali con le quali il paziente esprime dolore (informazioni ottenibili dai caregiver)
- interventi utilizzati dai caregiver per gestire il dolore.

In letteratura sono state proposte scale di valutazione finalizzate alla valutazione della presenza e intensità del dolore nei soggetti affetti da decadimento cognitivo che dovrebbero essere comprese tra gli strumenti a disposizione per la valutazione dei pazienti (Zanetti E, Psichiatria 2013). La gravità della compromissione cognitiva è determinante per la scelta della strategia e degli strumenti di valutazione. Molti soggetti con decadimento cognitivo lieve-moderato mantengono l'abilità a riferire il dolore ed è quindi corretto dare loro la possibilità di riferirlo attraverso validi e affidabili strumenti di self-report: il gold standard per la valutazione del dolore, in questi soggetti, è "il riferito" del paziente. Gli strumenti di self-report che possono essere utilizzati sono riassunti nella *Tabella*.

Nei pazienti con decadimento cognitivo più grave, per i quali gli strumenti di valutazione di self-report sono scarsamente applicabili, la valutazione della presenza e delle possibili cause di dolore è affidata all'osservazione degli operatori: spesso un'agitazione improvvisa o un comportamento insolito possono rappresentare la modalità con cui il paziente cerca di comunicare la propria sofferenza. Rimane estremamente difficile in questi pazienti misurare l'intensità del dolore. Per questa ragione è indispensabile utilizzare strumenti standardizzati elaborati con l'apposito scopo di fornire una valutazione sistematica, riproducibile e quanto più affidabile del dolore anche nel soggetto con demenza severa. Tra gli strumenti più affidabili la *Doloplus 2* (Lefebvre-Chapiro S, Eur J Pall Care 2001), la *Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD)* (Warden V et al., J Am Med Dir Assoc 2003) e la *Non Communicative Patient's Pain Assessment Instrument (NOPPAIN)* (Snow AL et al., Dement Geriatr Cogn Disord 2004).

La **Dolplus 2** è composta da 10 items suddivisi in 3 domini: 1. reazioni somatiche; 2. reazioni psicomotorie; 3. reazioni psicosociali. È disponibile una versione validata in italiano (Paoletti F et al, L'infermiere 2013).

La **PAINAD** ha trovato un'ampia diffusione ed è disponibile una versione validata in italiano (Costardi D et

TABELLA: Soggetti con decadimento cognitivo lieve/moderato: strumenti di valutazione del dolore

(Bianchetti e Zanetti, 2016)

Scala Verbale da 0-10: "Se zero significa nessun dolore e 10 indica il peggiore dolore possibile, qual è il dolore che prova ora?" (Gracely RH, Dubner R. *Pain*. 1987 May;29(2):175-85).

Visual Analogue Scale (VAS): È generalmente rappresentata con una linea orizzontale o verticale di 10 centimetri con o senza tacche in corrispondenza di ciascun centimetro: un'estremità indica l'assenza di dolore, mentre l'altra rappresenta il peggiore dolore immaginabile. Al soggetto viene chiesto di rappresentare con una linea il dolore provato, tenendo presente che l'estremità sinistra rappresenta l'assenza di dolore e l'estremità destra il massimo dolore provato. (Scott J, Huskisson EC. *Pain*. 1976;2(2):175-184).

Verbal Rating Scale (VRS): Elenco predefinito di termini che descrivono diversi livelli di dolore: nessun dolore, lieve, moderato o grave dolore. Viene richiesto al soggetto di scegliere quale tra i termini proposti (solitamente da 4 a 6) è quello che più si avvicina alla sua esperienza di dolore (Gracely RH, McGrath F, Dubner R. *Pain*. 1978;5(1):5-18).

Scala delle espressioni facciali: Una serie di disegni (solitamente 8) raffiguranti diverse espressioni facciali, che rappresentano le variazioni di gravità del dolore. Viene richiesto al soggetto di scegliere quale tra le espressioni facciali riportate su un unico foglio esprime la sensazione dolorosa provata (LeResche, L. *Journal of Nonverbal Behavior*, 1982;7(1), 46-56).

McGill Pain Questionnaire (Short Form): Viene richiesto al soggetto di indicare dove prova dolore mostrandogli la sagoma disegnata del corpo umano e quindi selezionare, da un elenco, le parole che descrivono il dolore (Melzack R. *Pain*. 1987;30(2):191-7).

al., Arch Gerontol Geriatr 2007), è composta da 5 items: 1. respiro (indipendente dalla vocalizzazione); 2. vocalizzazione; 3. espressione facciale; 4. linguaggio del corpo; 5. consolabilità.

La **NOPPAIN** (Snow AL et al., Dement Geriatr Cogn Disord 2004) è uno strumento che valuta la presenza ed intensità delle manifestazioni comportamentali di dolore nel paziente non comunicante, ed è indicato principalmente per la valutazione iniziale del dolore. È disponibile una versione in italiano (Ferrari R et al., Aging Clin Exp Res 2009). Vengono valutate tre aree comportamentali attraverso apposite schede: 1. Scheda di controllo delle attività (un elenco di 9 attività assistenziali svolte con il paziente); 2. Comportamento (6 comportamenti che esprimono dolore); 3. Intensità del dolore (scala numerica da 0 (dolore assente) a 10 (dolore peggiore possibile). L'applicazione corretta degli strumenti di valutazione osservazionali richiede una formazione specifica, che comprenda anche esercitazioni pratiche. Studi documentano che operatori formati riportano punteggi più alti e vero-

similmente più vicini al livello di dolore sperimentato dai loro pazienti rispetto ad operatori non formati (Bianchetti A e Zanetti E, L'Arco di Giano 2016).

CONCLUSIONI

Il dolore è uno dei problemi più frequenti dell'età avanzata, spesso sottostimato, sottovalutato e scarsamente riferito dall'anziano stesso, in quanto considerato un inevitabile fenomeno, intrinseco all'invecchiamento (Trabucchi M et al., Psicogeriatrics 2012). Al dolore si associano ansia, insonnia, depressione, l'abbandono di attività importanti per il mantenimento delle funzioni cognitive e relazionali, con ritiro sociale e l'instaurarsi di un isolamento materiale e psicologico, la riduzione spesso della stessa autonomia. Il decadimento cognitivo rende più complesso per la persona il riconoscimento del dolore, il suo ricordo, la quantificazione precisa e riproducibile, la comunicazione spontanea e diretta; spesso la presenza di dolore è denunciata da segnali, come cambiamenti del comportamento e dell'espressione facciale, alterazioni neurovegetative, disturbi del sonno e dell'appetito, disturbi motori, vocalizzazioni (Bianchetti A e Trabucchi M, L'Arco di Giano 2015). L'interpretazione del "sintomo-segno" dolore nel soggetto anziano con decadimento cognitivo soffre di incertezze sul piano clinico, terapeutico ed anche di comprensione del significato stesso (quanto soffre davvero il paziente con demenza? quanto è consapevole? la demenza è un fattore protettivo o peggiorativo del dolore?); d'altra parte difficoltà vi sono anche nel comprendere i meccanismi patogenetici alla base delle varie forme di demenza e quindi non disponiamo delle informazioni che sarebbero necessarie per comprendere il rapporto con i meccanismi che inducono dolore (Bianchetti A e Trabucchi M, G Geront 2013). Sebbene nella demenza il destino della persona è il declino progressivo delle prestazioni cognitive, l'esperienza clinica ha dimostrato chiaramente che l'uso appropriato dei farmaci disponibili, la stimolazione cognitiva e funzionale adeguata attraverso interventi formali, la creazione di un ambiente relazionale adeguato alle esigenze della persona, l'attenzione alla problematiche somatiche sono in grado di rallentare l'evoluzione della malattia garantendo in alcuni casi lunghi periodi di apparente stabilità. ●

Il dolore nella Malattia di Parkinson

Michele Tinazzi, Christian Geroin

Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e del Movimento, Università degli Studi di Verona

DEFINIZIONE, PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO DEL DOLORE NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

Il dolore rappresenta un sintomo non motorio presente in circa il 40% dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP) (Ford B et. al., *Mov Disord*, 2010). Esso si manifesta nel paziente in maniera cronica e variabile sia in termini di qualità che di localizzazione corporea (Defazio G et. al., *J Neural Transm*, 2013). Studi epidemiologici stimano che la prevalenza del dolore nel paziente con MP varia dal 27% all'83% dei casi, e tale variazione percentuale corrisponde a differenze metodologiche utilizzate nei diversi studi in termini di popolazione, definizione di dolore, criteri di esclusione e modalità con le quali i dati sono stati raccolti.



Il dolore può essere clinicamente classificato in dolore coinvolgente regioni corporee affette da distonia (dolore distonico) e in dolore coinvolgente regioni corporee non affette da distonia (dolore non distonico). Il dolore non distonico, a sua volta, può essere sotto-classificato in dolore artralgico, neuropatico, centrale o dolore primario, e acatisia. Alcuni studi riportano anche la presenza di un cosiddetto "dolore insolito" che coinvolge regioni corporee come il viso, il capo, la faringe, l'epigastrio, l'addome, la pelvi, il retto e i genitali.

È stato documentato come il dolore possa interessare diverse regioni corporee come per esempio gli arti superiori (in particolar modo le spalle), il collo (Tinazzi M et. al., *J Neurol*, 2012), il tronco e gli arti inferiori. Il dolore rappresenta una delle principali preoccupazioni per il paziente affetto da MP, cagionando conseguentemente una riduzione della qualità di vita (Barone P et. al., *Mov Disord*, 2009). Diversi fattori di rischio sembrano essere implicati nel favorire il manifestarsi di questa sintomatologia come il sesso femminile, la presenza di complicazioni motorie, sindromi depressive e condizioni cliniche mediche concomitanti come il diabete mellito, l'osteoporosi, le malattie reumatiche, le malattie articolari degenerative, l'artrite e infine l'ernia discale (Tinazzi M et. al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006; Defazio G et. al., *Arch Neurol*, 2008; Zambito MS et. al., *J Neurol*, 2011). Recenti evidenze suggeriscono anche il possibile contributo di fattori genetici allo sviluppo del dolore nel paziente affetto da MP.

PATOFISIOLOGIA DEL DOLORE

I meccanismi responsabili dello sviluppo del sintomo dolore nei pazienti affetti da MP non sono del tutto noti, anche se è probabile che gli stessi meccanismi patofisiologici alla base dei sintomi motori siano anche responsabili dell'insorgenza del dolore nella MP. Infatti, poiché i gangli della base sono coinvolti non solo in funzioni motorie ma anche nella elaborazione di stimoli sensitivi (sia nocicettivi che non nocicettivi), è verosimile che il danno nigrostriatale, causando una disfunzione del controllo esercitato dai gangli della base sulle aree cerebrali deputate alla elaborazione di stimoli nocicettivi, possa spiegare almeno in parte il maggior rischio di sviluppare dolore nella MP. Esistono numerose vie parallele che connettono i nuclei della base a strutture cerebrali deputate al riconoscimento degli stimoli sensitivi, come i nuclei intralaminari del talamo, le aree sensitive della corteccia, l'amigdala e la corteccia cingolata anteriore, e che probabilmente contribuiscono alla funzione nocicettiva dei nuclei della base.

In ogni caso, molte osservazioni suggeriscono che il dolore non può essere considerato solo una conseguenza dei disturbi motori. Infatti, pazienti con sintomi parkinsoniani unilaterali possono lamentare il dolore anche o esclusivamente nel lato non affetto; inoltre, non esiste correlazione fra la severità del deficit motorio e la gravità del dolore.

Sebbene i fattori loco-regionali (come gli spasmi muscolari e le posture anomale) possano contribuire all'eterogeneità dei sintomi dolorosi, vi sono delle evidenze secondo cui le sensazioni dolorose nella MP sono correlate ad una anomala elaborazione dello stimolo nocicettivo a livello del Sistema Nervoso Centrale. A tal riguardo è stato riportato che i pazienti affetti da MP, con o senza dolore, sia in fase off o on, presentano una soglia del dolore significativamente più bassa rispetto ai soggetti di controllo (Zambito MS et al., *J Neurol*, 2011). Inoltre, studi PET hanno documentato un'anomala attivazione delle strutture cerebrali che fanno parte della cosiddetta "pain matrix" (come l'insula, la corteccia prefrontale e la corteccia cingolata anteriore) in pazienti parkinsoniani senza dolore.

Studi recenti hanno utilizzato la tecnica di registrazione dei potenziali evocati laser CO₂ per valutare in maniera non invasiva lo stato funzionale di alcune strutture cerebrali coinvolte nell'elaborazione dello stimolo nocicettivo in pazienti affetti da MP (Tinazzi M et al., *Pain*, 2008; Tinazzi M et al., *J Neurol Sci*, 2009; Tinazzi M et al., *Mov Disord*, 2010). Nei soggetti normali, la stimolazione laser sulla mano o su altre parti del corpo, dà origine a un potenziale negativo N2 e ad un potenziale positivo P2 registrabili al vertice. Questi potenziali si evidenziano rispettivamente alla latenza di circa 200 e 300 ms e rappresentano l'arrivo del segnale veicolato delle fibre afferenti A δ a livello della corteccia cingolata anteriore (ACC). Alterazioni delle risposte N2 e P2 associate a iperalgesia sono state documentate sia in pazienti affetti da emiparkinson senza dolore che in pazienti affetti da MP con dolore muscolare e neuropatico centrale. Queste alterazioni delle risposte nocicettive evocate venivano rilevate stimolando diversi distretti corporei (mano, spalla, piede), e non risultavano correlate né al disturbo motorio (essendo presenti anche sul lato clinicamente non affetto) né alla severità dei sintomi motori.

Nell'ambito del dolore associato alla MP, un ultimo aspetto importante da considerare è il ruolo della trasmissione dopaminergica. Per quanto concerne il dolore spontaneo, alcuni studi hanno riportato che modificazioni del trattamento dopaminergico determinavano un miglioramento della sintomatologia dolorosa nei pazienti parkinsoniani, mentre altri studi non hanno evidenziato alcuna correlazione fra sintomi motori, terapia farmacologica dopaminergica e dolore. In alcuni casi, i farmaci dopaminergici potevano addirittura aggravare la sintomatologia dolorosa. Come precedentemente descritto, studi su ampi campioni di pazienti, hanno dimostrato che il dolore è associato alle complicanze motorie della malattia, ma non ai possibili fattori di rischio per tali complicanze cioè la durata di malattia, la durata del trattamento e il dosaggio di L-dopa. A tal riguardo vale la pena ricordare che nella MP la degenerazione non interessa solo il sistema nigrostriatale ma anche diversi sistemi neurali che possono contribuire allo spettro dei sintomi non motori, incluso il dolore.



VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEL DOLORE

È molto importante riconoscere clinicamente la tipologia dei sintomi dolorosi, poiché ciascuna tipologia può richiedere una strategia terapeutica diversa. Con riferimento quindi alle procedure di valutazione clinica, allo stato attuale esiste solo la King's Parkinson's Disease Pain Scale, validata a livello internazionale, che permette di descrivere il dolore nelle sue diverse varietà e peculiarità nel paziente affetto da MP.

Per quanto concerne invece le procedure di trattamento, recentemente è stato proposto un approccio interdisciplinare per la gestione delle sintomatologie dolorose nel paziente con MP. Nello specifico sono state raccomandate principalmente tre strategie terapeutiche quali la terapia farmacologica, chirurgica e quella riabilitativa (Geroïn C et al., *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016; Gandolfi et al., *Int Rev Neurobiol*, 2017).

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, recenti studi riportano come gli effetti della terapia dopaminergica nel ridurre il dolore non sono stati completamente chiariti. I risultati dimostrano come non vi è alcuna correlazione tra la dose di Levodopa somministrata al paziente e la riduzione del dolore, anche se gli effetti del farmaco influiscono positivamente nel ridurre le sintomatologie e complicanze motorie (Defazio et al. *J Neural Transm*, 2013). Un recente studio rammenta come le variabili

risposte del dolore alla terapia con Levodopa possono dipendere dallo stato motorio. Infatti, si osserva come la proporzione di pazienti che riportano una riduzione del dolore dopo la somministrazione di Levodopa rispetto al campione arruolato, era intorno al 50% (nei soggetti che rispondono in maniera stabile alla Levodopa), all'89% in quelli che rispondono in maniera fluttuante e il 100% in quelli che presentavano delle discinesie (Lim SY et al. *Mov Disord*, 2011).

Per quanto riguarda l'approccio chirurgico sono state proposte la stimolazione elettrica spinale, la pallidotomia e la stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno o del nucleo subtalamico. Infine, per quanto riguarda invece l'intervento riabilitativo, è stata proposta la fisioterapia in termini di esercizio terapeutico, il massaggio terapeutico, l'agopuntura, la stimolazione magnetica transcranica e l'omeopatia.

In conclusione, il dolore è un sintomo non motorio che causa un'importante disabilità nei pazienti affetti da MP. Allo stato attuale non è disponibile una scala di valutazione clinica validata dalla letteratura scientifica internazionale che permetta di discriminare le diverse varietà e peculiarità di dolore. Le strategie terapeutiche farmacologico/riabilitative oggi disponibili mirano perlopiù a ridurre la sintomatologia senza però una chiara evidenza della loro efficacia e del loro meccanismo d'azione. ●

Dolore neuropatico centrale nel paziente con sclerosi multipla

Diego Centonze

Università Tor Vergata, Roma & IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

DEFINIZIONE, PREVALENZA E CAUSE DEL DOLORE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA

Nei pazienti con sclerosi multipla (SM), la prevalenza del dolore oscilla tra il 30 e l'85%, a seconda della definizione utilizzata per individuare tale sintomo e della specifica modalità della sua rilevazione. Nei pazienti con SM, il dolore interferisce molto significativamente con le comuni attività della vita quotidiana e può essere di diverso tipo: (1) dolore disestesico delle estremità, (2) segno di Lhermitte, (3) dolore associato alla neurite ottica e alla nevralgia trigeminale, (4) dolore associato al trattamento con farmaci immunomodulanti quali l'interferone beta, (5) spasmi tonici dolorosi, (6) mal di schiena, e (7) cefalea (Bagnato F et al., Expert Opin Pharmacother, 2011).

Il dolore disestesico delle estremità, il segno di Lhermitte e la nevralgia trigeminale rientrano nella definizione di dolore neuropatico centrale continuo o intermittente. Gli spasmi tonici dolorosi, il mal di schiena e il dolore associato alla sindrome simil-influenzale indotta dal trattamento con interferone beta sono più correttamente classificati come dolore muscoloscheletrico. La cefalea è classificabile invece come dolore neuropatico misto o non-neuropatico.

La disestesia dolorosa delle estremità è la più frequente condizione dolorosa nei pazienti con SM, verificandosi, almeno una volta nel corso della vita, in circa il 23% dei pazienti. Si presenta come dolore continuo, bilaterale e urente, generalmente esacerbato durante la notte. Nella nostra esperienza, i pazienti con disestesie dolorose degli arti inferiori che si esacerbano con il riposo notturno possono beneficiare dal trattamento con farmaci

dopaminergici, quali quelli comunemente prescritti per il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo (Centonze D et al., osservazione non pubblicata). Tale osservazione solleva il sospetto che esista una possibile sovrapposizione tra la fisiopatologia del dolore disestesico delle estremità e la sindrome delle gambe senza riposo, almeno nei pazienti con SM.

Si stima che la prevalenza della nevralgia trigeminale sia 20 volte superiore nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti con SM, tale tipo di dolore è stato classicamente associato alla presenza di placche di demielinizzazione nel tronco dell'encefalo e può essere in alcuni casi il sintomo di presentazione della malattia. Clinicamente, la nevralgia trigeminale associata alla SM è indistinguibile dalla nevralgia trigeminale idiopatica, anche se è vero che il suo trattamento farmacologico è in genere meno soddisfacente.

Gli spasmi dolorosi tonici rappresentano la terza più frequente forma di dolore associato alla SM. Le lesioni associate agli spasmi dolorosi tonici sono state osservate nei gangli della base, nella capsula interna, nel midollo allungato o nei peduncoli cerebrali. Tuttavia, si ritiene comunemente che gli spasmi tonici dolorosi si verifichino come effetto della diffusione efastica della scarica, in corrispondenza di lesioni che lascino demielinizzati, ma ancora funzionanti, gli assoni.

Al contrario, il dolore associato alla sindrome simil-influenzale indotta dal trattamento con interferone beta si ritiene che origini dalla azione di specifiche citochine infiammatorie mobilizzate dal trattamento immunomodulante, come suggerito da un recente studio italiano che ha evidenziato una correlazione tra i livelli circolanti

di interleuchina 6 (IL-6) e un suo specifico polimorfismo genetico e la severità di tale sindrome (Bertoli D et al., PloS One, 2015). Grazie alla recente introduzione di una ampia gamma di terapie immunomodulanti e immunosoppressive alternative all'interferone, la sua rilevanza clinica è oggi probabilmente meno importante rispetto al recente passato, quando rappresentava la principale causa di non-aderenza alla terapia nei pazienti con SM.

RECENTI ACQUISIZIONI SUL RUOLO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE E DELL'NGF NEL DOLORE IN CORSO DI SCLEROSI MULTIPLA

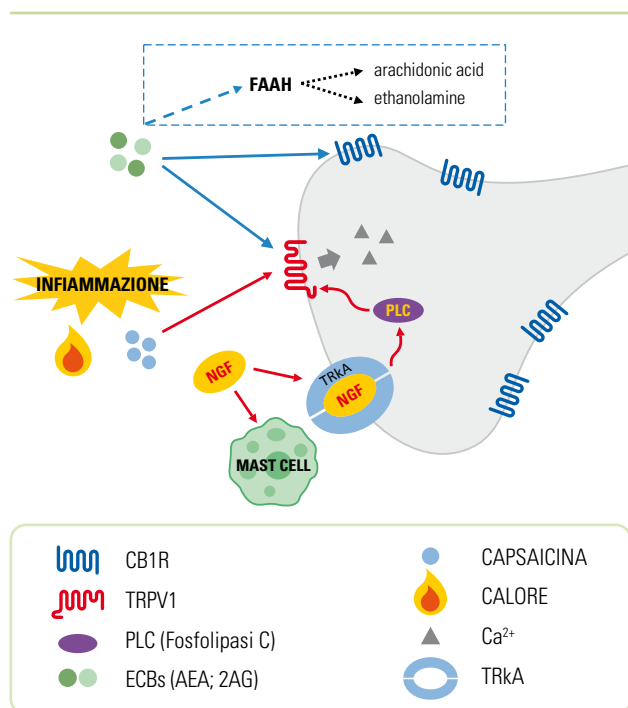
Una complessa interazione tra citochine infiammatorie, sistema endocannabinoide e neurotrofine è considerata alla base dello sviluppo e del mantenimento di molte condizioni dolorose, anche al di fuori della SM. In base a tali premesse, il nostro gruppo di ricerca ha voluto recentemente indagare il possibile ruolo del sistema endocannabinoide nel dolore associato alla sindrome simil-influenzale da interferone. A tale scopo abbiamo studiato la possibile associazione tra la frequenza e la gravità di tale sindrome e alcune varianti genetiche note per modificare l'espressione o la funzione dei recettori CB1 o TRPV1 (entrambi fisiologicamente attivati dagli endocannabinoidi quali l'anandamide) o dell'enzima FAAH (deputato alla degradazione dell'anandamide stessa). I nostri risultati hanno suggerito per la prima volta che il canale TRPV1 esercita un ruolo importante nello sviluppo del dolore associato al trattamento con interferone beta, poiché abbiamo trovato che la variante GG dell'rs222747 del gene che codifica per il canale TRPV1 si associa significativamente al dolore da sindrome simil-influenzale, consistentemente con il dato che tale variante causa un aumento dell'espressione e della funzionalità di tale canale. L'attivazione del recettore TRPV1 favorisce il rilascio di neurotrasmettitori attraverso l'aumento dei livelli intracellulari di calcio e lo stesso meccanismo è alla base dell'aumentata secrezione di citochine pro-infiammatorie in grado di esacerbare il dolore e la risposta infiammatoria. Al contrario, non abbiamo rilevato alcun particolare ruolo del polimorfismo rs324420 dell'enzima FAAH (una comune variante genetica che causa l'inattivazione dell'enzima con con-

seguito aumento dei livelli di anandamide) e del polimorfismo AAT trinucleotide short tandem repeat (AAT)n nel gene che codifica per il recettore CB1 (in cui un numero elevato di triplette causa una ridotta trascrizione e espressione del recettore) e la sintomatologia dolorosa lamentata dai pazienti con SM trattati con interferone beta (Buttari F et al., J Neuroimmunol, 2017).

Anche il fattore di crescita delle cellule nervose (NGF) è implicato nella patogenesi del dolore periferico e dati più recenti suggeriscono un ruolo di tale neurotrofina anche nello sviluppo del dolore neuropatico centrale. L'infusione intratecale di NGF induce infatti reazioni algogene negli animali da esperimento e la somministrazione di anticorpi anti-NGF sopprime tanto il dolore centrale che quello periferico. In base a tali premesse e in considerazione del fatto che l'espressione del recettore per l'NGF è aumentata in corrispondenza delle lesioni di SM, abbiamo recentemente voluto indagare il possibile coinvolgimento di tale neurotrofina nello sviluppo del dolore neuropatico centrale in un gruppo di pazienti con SM. I nostri risultati hanno messo in evidenza che le concentrazioni liquorali di NGF erano significativamente maggiori nei pazienti con SM che presentavano dolore neuropatico centrale, suggerendo che, anche nella SM, l'NGF possa esercitare un ruolo nello sviluppo del dolore (Monteleone F et al., J Neuroimmunol, in corso di stampa) (vedi figura).

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E NON FARMACOLOGICO DEL DOLORE ASSOCIATO ALLA SCLEROSI MULTIPLA

A oggi, il trattamento del dolore in corso di SM resta largamente insoddisfacente e si basa principalmente, almeno nel caso del dolore neuropatico centrale, sull'impiego di agenti antiepilettici o antidepressivi. Sulla base di alcuni dati che mostrano come anche il levetiracetam possa esercitare effetti analgesici nei modelli animali e anche nell'uomo, il nostro gruppo di ricerca ha voluto qualche anno fa studiare gli effetti di tale molecola contro il dolore neuropatico centrale nei pazienti con SM che presentavano intolleranza o insensibilità ai trattamenti più convenzionali (quali ad esempio gabapentin, carbamazepina, pregabalin, amitriptilina, duloxetina, baclofen). Nel nostro studio, il levetiracetam si è dimo-



Modulazione della trasmissione dolorifica: ruolo di NGF, TRPV1 e del sistema endocannabinoide.

L'attivazione del recettore TRPV1 favorisce il rilascio di neurotrasmettitori attraverso l'aumento dei livelli intracellulari di calcio. L'apertura di tali canali è regolata da diversi ligandi ed è regolata da stimoli di natura diversa, meccanici, termici e chimici. Gli endocannabinoidi come l'anandamide (AEA) interagiscono con il recettore TRPV1 a livello dello stesso sito di legame della capsaicina. L'enzima FAAH è coinvolto nella degradazione degli endocannabinoidi. Un aumento dei livelli di NGF, dopo lesioni o durante l'infiammazione, influenza la funzione del recettore TRPV1. Il legame del NGF al suo recettore TrkA sui neuroni nocicettivi attiva la fosfolipasi C che porta alla sensibilizzazione del TRPV1. L'NGF aumenta inoltre l'espressione di TRPV1 e il suo traffico verso la membrana plasmatica. Infine NGF induce il rilascio di altri mediatori del dolore come l'istamina, le prostaglandine e l'NGF stesso dai mastociti, sensibilizzando i neuroni nocicettivi adiacenti.

strato un farmaco ben tollerato e in grado di assicurare una significativa riduzione del punteggio di intensità del dolore rispetto al placebo. Nei pazienti trattati con levetiracetam, abbiamo osservato un miglioramento della qualità di vita, come effetto della riduzione del dolore. Tale effetto era prevalente nei pazienti con più marcata intensità del dolore al momento della loro inclusione nello studio (Rossi S et al., Eur J Neurol, 2009). Al contrario, in una nostra esperienza pubblicata, il Sativex®, preparazione farmaceutica di delta-9-tetraidrocannabinolo e

cannabidiolo approvata in alcuni paesi come agente di seconda linea anche per il trattamento del dolore neuropatico cronico in corso di SM, non assicurò risultati analoghi nei nostri pazienti con SM e dolore (Centonze D et al., Neurol Sci, 2009). Allo stesso modo, un altro nostro recente studio randomizzato, cross-over e controllato da placebo, non ha evidenziato alcun effetto positivo del trattamento con cetirizina (antagonista di seconda generazione dei recettori H1 per l'istamina, in grado di ridurre i livelli ematici di IL-6) nel prevenire o ridurre l'intensità della sindrome simil-influenzale indotta dal trattamento con interferone beta (Landi D et al., PloS One, 2017). In alternativa ai farmaci, alcune metodiche di stimolazione cerebrale non invasiva, quali la stimolazione transcranica a corrente anodica diretta (tDCS) e la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), possono risultare di qualche utilità per il trattamento del dolore nei pazienti con SM. La tDCS anodica, applicata in corrispondenza della corteccia cerebrale sensori-motoria, riduce infatti la sensazione dolorosa e aumenta la soglia dolorosa in soggetti sani e ripetute sessioni di stimolazione può ridurre il dolore di diversa origine. Sulla scorta di queste informazioni, abbiamo condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato da stimolazione placebo per indagare gli effetti della stimolazione tDCS anodica, applicata giornalmente per 5 giorni consecutivi, in un gruppo di pazienti con SM che lamentava dolore neuropatico centrale. I nostri dati hanno messo in evidenza come tale intervento di neuromodulazione centrale possa arrecare un significativo beneficio contro il dolore nei pazienti con SM (Mori F et al., J Pain, 2010), mentre in uno studio analogo mirante a indagare i potenziali effetti analgesici della rTMS non abbiamo osservato alcun beneficio in pazienti con caratteristiche simili (Mori F and Centonze D, osservazione non pubblicata). Ne abbiamo pertanto concluso che gli effetti di neuromodulazione centrale indotti dalla tDCS sono sostanzialmente differenti da quelli indotti dalla rTMS, e che solo i primi possono essere utili per il trattamento del dolore neuropatico centrale in corso di SM. Al contrario, i maggiori effetti clinici prodotti dalla rTMS sulla spasticità (Centonze D et al., Neurology, 2007) potrebbero essere meglio sfruttati per il trattamento degli spasmi dolorosi associati a tale disturbo della motilità. ●

Il dolore miopatico e la fibromialgia: aspetti diagnostico-differenziali

Erika Schirinzi, Costanza Simoncini, Gabriele Siciliano

UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

■ Un sottile acume di discernimento deve animare il Neurologo alla ricerca delle possibili malattie alla base di alcuni sintomi molto generici, quali le algie muscolari o mialgie. Il riscontro di un'entità nosografica che ne spieghi l'origine è spesso complicato dalla compresenza di fattori nella storia clinica del paziente che talora, se non dirimenti, possono addirittura essere confondenti.

I nocicettori muscolari sono terminazioni nervose libere connesse al sistema nervoso centrale attraverso fibre mieliniche di piccolo calibro o amieliniche che comprendono recettori muscolari meccanosensibili ad alta soglia (presumibilmente nocicettivi) e a bassa soglia (presumibilmente non-nocicettivi), stimolati da fattori come l'adenosina trifosfato (ATP) o l'abbassamento del pH. In condizioni patologiche i nocicettori abbassano la loro soglia meccanica rispondendo anche a stimoli deboli come algogeni e, a lungo andare, si innesca un meccanismo di "sensibilizzazione centrale" con aumento dell'eccitabilità dei neuroni del SNC e delle cellule gliali (Graven-Nielsen et al., 2004).

Sebbene molto comune, si stima che l'incidenza nella popolazione generale di dolore muscolare persistente e diffuso sia del 10% (Kissel et al., 2007), raramente la mialgia è espressione di una patologia muscolare. In uno studio del 2007 su 240 pazienti con mialgia isolata, che vennero sottoposti a dosaggio del CPK ematico, esame elettromiografico e biopsia muscolare, solo in 22 venne diagnosticata una miopatia strutturale (Filosto et al., 2007).

In corso di patologie muscolari, i dati di incidenza della mialgia non sono univocamente confermati: se si eccettuano alcune distrofie dei cingoli, la distrofia miotonica di tipo II o la distrofia muscolare di Becker in età giovani-

le, la malattia di McArdle o il deficit di CPT II, la maggior parte delle miopatie comunemente non presenta tale sintomo e comunque, quando presente, esso è in stretta immediata relazione temporale con l'esercizio muscolare e si accompagna ad altri segni o sintomi quali, prima di tutto, l'incremento dei valori di CPK ematico, isolato o in aggiunta a faticabilità, atrofia o ipertrofia muscolare, episodi di mioglobinuria (Kyriakides et al., 2013).

In tal senso, l'insorgenza di una sintomatologia acuta, quali la mioglobinuria o una insufficienza respiratoria, in un soggetto fino a quel momento in apparente stato di benessere, deve, prima di tutto, porre il dubbio sull'opportunità di un ricorso immediato alle cure sanitarie, al fine di gestire in maniera tempestiva eventuali complicanze della funzione renale o respiratoria (Bucelli et Harms, 2015).

Nella fase post-acuta, importante è la prosecuzione dell'iter diagnostico al fine di delineare una diagnosi precisa. A tal proposito, uno studio elettromiografico, uno studio morfologico del muscolo attraverso indagini di imaging, l'esecuzione di test biochimico-molecolari e genetici su sangue o su biopsia muscolare permettono con buona accuratezza diagnostica ad esempio di differenziare le forme di miopatie metaboliche da quelle infiammatorie.

Acuto o cronico che sia, elemento importante nell'approccio clinico diagnostico del dolore muscolare è la correlazione tra le modalità e la tempistica di insorgenza, in relazione con fattori trigger come le infezioni, l'anestesia generale, il caldo e/o il freddo e, più frequentemente, l'esercizio fisico.

Circa l'esercizio muscolare, una mialgia riferita durante o immediatamente successiva allo sforzo è tipica delle miopatie primitive mentre le algie che compaiono a di-

stanza di 24-48 ore, in associazione di solito a debolezza ed iperCKemia, sono tipiche dei soggetti non allenati, quindi benigne (Geneen et al., 2017). La mialgia a riposo può essere suggestiva di una sofferenza muscolare iatrogena (ad es. statine, alcuni antibiotici o neurolettici) o di un coinvolgimento del muscolo in corso di patologie sistemiche autoimmuni, neoplasie, disordini endocrinologici e del metabolismo, infezioni (tra le più comuni virus influenzali, CMV, EBV) (Atzeni et al., 2011; Benvenega et al., 2001; Attarian et Azulay, 2001).

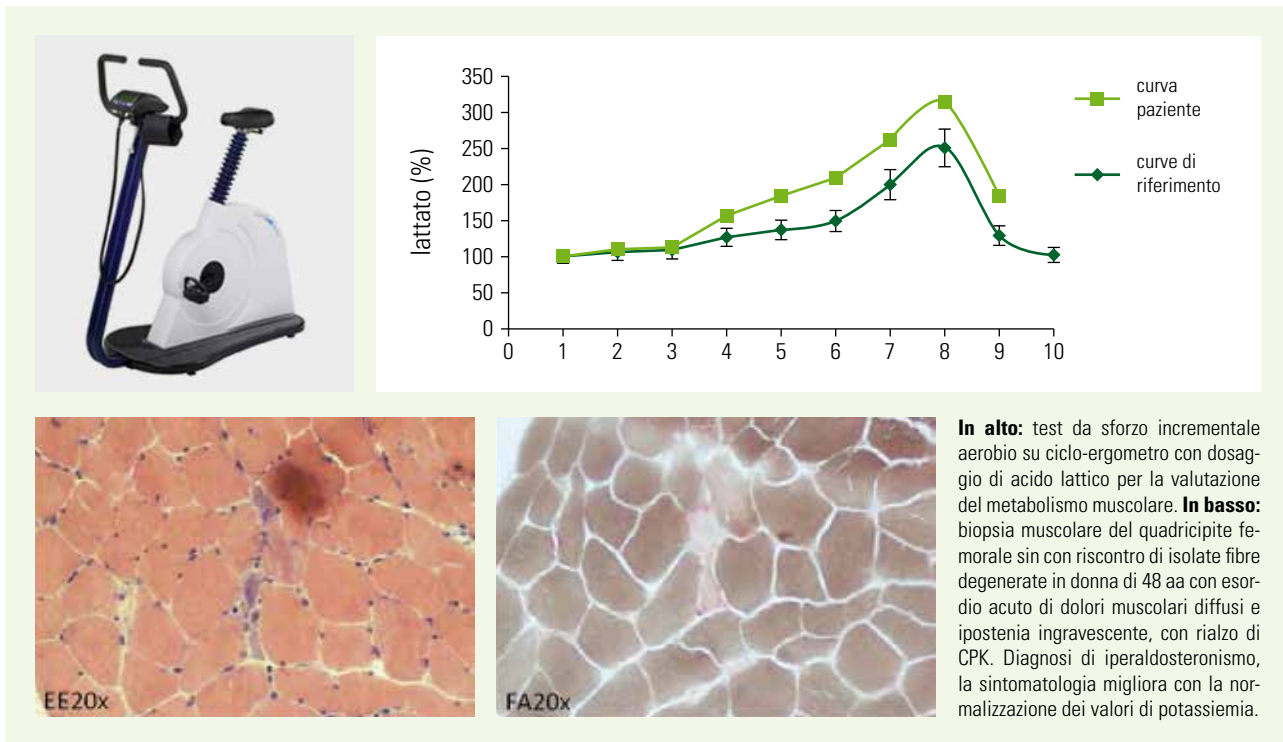
Le miopatie tossiche su base iatrogena sono molto comuni e si presentano più frequentemente con algie e faticabilità muscolare nei distretti prossimali (Valiyl, 2010). Le forme da statine sono sicuramente tra quelle di più frequente riscontro nella pratica clinica comune, con un ampio spettro di variabilità fenotipica che spazia dalle più comuni mialgie "sine-materia", in assenza cioè di un danno oggettivabile con le comuni e semplici metodiche diagnostiche (quali un dosaggio ematico degli enzimi muscolari o il riscontro di segni miogeni all'elettromiografia), a veri e propri processi infiammatori del muscolo che possono strutturarsi in forme necrotizzanti a decorso cronico. La tossicità legata alle statine sembra essere dose-dipendente, aumentato dall'uso concomitante di molti farmaci largamente impiegati (fibrati, macrolidi, ciclosporina, warfarin, corticosteroidi, sostanze da abuso o alcool) e tipicamente si risolvono entro 2-3 mesi dall'interruzione dell'assunzione. Utile e più semplice marcatore di follow-up è il dosaggio della CKemia, sebbene non sia infrequente il riscontro di valori nella norma. Il dosaggio ematico di anticorpi diretti contro la 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A reduttasi è utile nelle miopatie necrotizzanti da statine, la cui conferma diagnostica avviene su biopsia muscolare (Ramachandran, 2017). Non infrequente, inoltre, è l'accesso presso gli ambulatori specialistici neurologici di pazienti che lamentano mialgie e che abbiano ricevuto una diagnosi di fibromialgia. Di solito come diagnosi di esclusione, in assenza di marcatori specifici di malattia, ma presentandosi con un cluster di sintomi tipico, la fibromialgia viene classificata come una sindrome da dolore cronico diffuso complessa. La percezione di spiccate e diffuse algie muscolari e dolorabilità evocabile in corrispondenza di specifici trigger points, sia a riposo che correlata all'esercizio muscolare,

è riconducibile a meccanismi di sensibilizzazione centrale e periferica, accompagnandosi ad un composito corredo sintomatologico quali astenia generalizzata, difficoltà di concentrazione e attenzione, disturbi del sonno riferito spesso non ristoratore. Nonostante la sua esclusione dal novero delle sindromi da dolore neuropatico, la condivisione di numerosi caratteri fenotipici e metabolici, oltre alle recenti evidenze di un coinvolgimento delle piccole fibre assonali (Caro et Winter, 2015), potrebbero collocare la fibromialgia come una sindrome dolorosa al confine tra il dolore muscolare e neuropatico.

Diversamente da quanto accade nelle patologie primitive del muscolo, la fibromialgia si associa ad intolleranza all'esercizio fisico senza riscontro di una oggettiva perdita della forza muscolare e con livelli sierici di CPK nella norma (Kyriakides et al., 2013). In altre condizioni di origine reumatologica il riscontro di mialgia può essere suggestivo ma è raramente isolato e perlopiù associato ad altri elementi clinici, quali l'insorgenza correlata con l'esercizio muscolare o la presenza di una certa rigidità al mattino, come nella polimialgia reumatica o la presenza di pattern anticorpali specifici, come nell'artrite reumatoide. In considerazione quindi della notevole eterogeneità dei processi patologici che possono giustificare la mialgia, l'approccio diagnostico deve procedere per step.

Prima di tutto è necessaria un'accurata anamnesi sulla sede, le caratteristiche del dolore, le modalità di insorgenza, le comorbidità che possano giustificarne la presenza, non trascurando il ruolo che la componente emotiva può avere, a tal punto talora di imbattersi in un vero e proprio disturbo di origine psicogena che richieda specifica valutazione specialistica psichiatrica e psicologica (Lee et al., 2013). Deve seguire un attento esame obiettivo volto ad identificare l'eventuale presenza di segni suggestivi quali deficit di forza segmentaria, spasticità e contratture.

In seconda istanza, indagini di laboratorio, primo fra tutti il dosaggio delle CPK con un valore predittivo positivo dell'86% (Kyriakides et al., 2013), il dosaggio di antigeni virali, VES O PCR e pannelli anticorpali specifici se non dirimenti, possono indirizzare verso una natura infiammatoria nel problema. Altre indagini come il dosaggio dell'acido lattico basale e con test da sforzo muscolare ischemico o aerobico incrementale, dry-spot per il dosaggio della maltasi acida o delle acil-carnitine possono



confermare il sospetto clinico di forme di miopatia metabolica. A questi si possono associare la ricerca di specifiche mutazioni, alcune più comuni, associate a diverse forme cliniche di miopatia genetica.

L'esame elettromiografico rappresenta una irrinunciabile tappa dell'iter diagnostico, permettendo di identificare la presenza di segni di sofferenza muscolare con un valore predittivo positivo superiore all'80% (Kyriakides et al., 2013); a tal proposito, un completamento con uno studio delle velocità di conduzione al fine di poter valutare una possibile sofferenza muscolare di origine neurogenica, tipica dei crampi muscolari.

Il ricorso alla RMN muscolare può essere di notevole utilità nel confermare la natura infiammatoria del problema e la cronicità o meno del processo (identificazione di aree di infiltrato infiammatorio, edema, sostituzione adiposa del tessuto muscolare) (Lovitt et al., 2004).

Il gold standard diagnostico resta comunque la biopsia muscolare. Moderatamente invasiva, in accordo alle linee guida EFNS (Kyriakides et al., 2013) la biopsia muscolare andrebbe considerata se il paziente riferisce crampi muscolari durante l'esercizio fisico con eventuale

affaticabilità, per confermare il sospetto di miopatia infiammatoria, in presenza di atrofia/ipertrofia muscolare, deficit di forza obiettivamente, un tracciato EMG miopatico, quando i livelli di CPK superano 3-5 volte i valori normali. Il work-up diagnostico su biopsia è molto vario, prevedendo indagini istologiche, istochimiche e immuno-istochimiche, dosaggi enzimatici specifici. Di più recente acquisizione, la biopsia di cute può essere utile nella caratterizzazione di una neuropatia delle piccole fibre nei pazienti fibromialgici (Caro et Winter, 2015).

Dal punto di vista terapeutico, laddove non è possibile ottenere il controllo del sintomo attraverso l'eliminazione di una causa, come ad esempio nelle mialgie iatrogeniche, si utilizzano i farmaci, alle dosi comunemente impiegate, per il trattamento del dolore cronico. Talora, nelle forme di miopatia su base metabolica, supplementi di sostanze come la carnitina o il coenzima Q10, migliorando la performance muscolare, possono indurre una regressione della sintomatologia mialgica (Ørngreen et Vissing, 2017). La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che sottendono la genesi del dolore rappresenta il presupposto per lo sviluppo di nuovi trattamenti. ●

Il dolore nel paziente in riabilitazione

Bruno Bernardini

Responsabile UO Neuroriabilitazione, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (Milano)

■ DOLORE ACUTO E CRONICO

Il dolore è "un'esperienza individuale sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno" (IASP, 1994). In fase acuta il dolore è un sintomo che orienta verso l'identificazione della malattia e un indicatore sensibile del processo di guarigione (dolore "nocicettivo" legato ad un trauma, ad una malattia acuta o ad una procedura invasiva). Nella grande maggioranza dei casi il dolore acuto è trattato efficacemente con le attuali terapie.

Quando persistente, il dolore è una vera e propria malattia che necessita di un approccio diagnostico-terapeutico mirato, frequentemente multidisciplinare e specialistico. Il dolore cronico è provocato dal persistere di un danno tissutale (es. nelle malattie degenerative muscoloscheletriche o nei tumori) e/o da fenomeni disfunzionali che riverberano e amplificano la percezione del dolore anche quanto la malattia è ben controllata o addirittura risolta. Alcune sindromi dolorose sono considerate a patogenesi neurogena centrale, al pari delle malattie nervose, anche se non hanno un substrato patologico consistente (*Tabella*).

La cronicizzazione del dolore dipende da processi neuroinfiammatori sia periferici (nervi e gangli) che centrali (midollo spinale e cervello). A livello periferico i mediatori dell'infiammazione (bradichinine, prostaglandine, citochine e altri) causano una sensibilizzazione diretta delle fibre nocicettive tissutali che a sua volta innesca il rilascio di neurotrasmettitori e di molecole pro-infiammatorie da parte della glia delle strutture centrali deputate alla modulazione del dolore. La sensibilizzazione centrale consiste in un vero e proprio rimodellamento funzionale e anche microstrutturale del network del do-

lore, con riduzione della soglia precettiva.

Come altre malattie croniche il dolore è un'esperienza bio-psico-sociale con importanti risvolti emotivi, affettivi, psicologici e cognitivi che possono minacciare l'integrità del paziente limitando le capacità fisiche, di relazione e la qualità di vita. L'insonnia, la fatica, l'ansia e la depressione fanno parte della costellazione dei problemi che spesso accompagnano il dolore cronico.

"SONO PIENO DI DOLORI": EPIDEMIOLOGIA DEL DOLORE CRONICO NON NEOPLASTICO

Il dolore ha un impatto sociale ed economico rilevante, con costi stimati anche superiori a quelli delle malattie cardiache, dei tumori e del diabete.

Le malattie muscoloscheletriche sono la causa più frequente di dolore cronico non oncologico, con una prevalenza complessiva nella popolazione che oscilla dal 15% al 40% e un trend incrementale età associato. I dolori più frequenti sono della colonna lombare (28%), cervicale (15%), delle spalle (25%), delle ginocchia (20%) e dei piedi (15%). Con l'invecchiamento è più probabile non solo soffrire di artrosi polidistrettuale, ma anche essere affetti da più malattie che possono indurre il dolore (es. diabete, obesità, osteoporosi, malattie neurologiche).

In degenza riabilitativa circa il 60% dei pazienti presenta durante il decorso un dolore che necessita di trattamento farmacologico o con procedure invasive (*Figura*). Il dolore è un fattore prognostico negativo indipendente di recupero funzionale nei pazienti con malattie neurologiche ed in quelli riabilitati per frattura di femore. Nei pazienti riabilitati dopo protesi di anca o di ginocchio il dolore presente all'ammissione ha semplice significato sintomatologico e non impedisce un buon recupero funzionale.

TABELLA: CLASSIFICAZIONE CLINICA DEL DOLORE

| | Periferico (Nocicettivo) | Neuropatico (Misto) | Centrale (Non-Nocicettivo) |
|--------------------------------|--|---|--|
| Patogenesi | Danno tissutale somatico o viscerale da causa infiammatoria, meccanica, o metabolica | Danno o disfunzione nervosa periferica da causa traumatica, metabolica e/o infiammatoria | Disfunzione del "processing" centrale del dolore, iperalgesia diffusa |
| Esempi di malattie | Artrosi, Artriti, Dolore oncologico | Nevralgia post-erpetica, Nevralgia Trigemino, Entrapment nervoso, Neuropatia diabetica, Neuropatia indotta da chemioterapia | Fibromialgia, Emicrania, Arto fantasma, Cistite Interstiziale, Complex Regional Pain Syndrome, Sindrome di Ehlers-Danlos, Lombalgia cronica idiopatica |
| Segni Neurologici | Possibili | Probabili, di sofferenza o deficit periferico | No se anamnesi neurologica negativa |
| Fattori Comportamentali | Minori | Minori | Prevalenti |
| Farmaci | Risposta ai FANS ed agli oppioidi | Risposta ai FANS, oppioidi, e ai farmaci centrali (Triciclici, nootropi) | Più efficaci gli antidepressivi e nootropi |
| Procedure antalgiche | Responsivo | Responsivo | In genere non indicate |

Da Phillips K et al, Best Practice & Research Clinical Rheumatology (2011), modificato.

Più del 70% degli ospiti delle residenze per anziani soffrono di dolore. In questa popolazione il dolore è spesso sottostimato, trattato in maniera inadeguata, con rischio elevato di effetti collaterali e complicanze da farmaci.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO: ATTIVITÀ ED ESERCIZIO FISICO

Attività fisica ed esercizio fisico sono alla base sia dei programmi di prevenzione che di quelli riabilitativi. Per attività fisica si intende qualunque movimento del corpo che comporti un dispendio energetico. Camminare, salire le scale, occuparsi del governo della casa, fare giardinaggio, ballare, sono alcuni esempi di attività fisica che richiedono dispendio energetico a livelli anche notevoli. L'esercizio fisico è inteso invece come un programma

strutturato e pianificato di attività fisica mirato alla "fitness" generale (forza muscolare, resistenza, flessibilità). L'esercizio fisico migliora il metabolismo osseo, le prestazioni muscolari, l'equilibrio, il tono dell'umore e la cognitività. Probabilmente ha anche un effetto analgesico intrinseco, facilitando il rilascio di endorfine e riducendo quello dei mediatori pro-infiammatori. Combinato con una dieta controllata ed equilibrata, contribuisce alla riduzione del peso corporeo nelle persone obese o con sindrome metabolica.

Diversi studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico e il ricondizionamento muscolare aerobico sono efficaci nel ridurre l'intensità, la frequenza del dolore e la disabilità nei pazienti con dolore cronico e che questi benefici sono mantenuti nel lungo periodo. In termini generali, non esiste un programma migliore di altri. È invece im-

Figura: PREVALENZA DEL DOLORE IN RIABILITAZIONE POST-ACUTA

IPER-2.0 Indicatori di Processo Esito in Riabilitazione

portante che venga proposta una tipologia di esercizio adattata allo stato di salute del paziente, sicura, motivante e favorente la partecipazione.

Tai Chi e Yoga sono due tipologie di esercizio mediate dalla cultura cinese e indiana, basate sulla consapevolezza corporea e l'interazione corpo-mente. In letteratura vi sono diversi riscontri di una possibile efficacia clinica di programmi basati su queste discipline nel controllo del dolore cronico, con risultati simili a quelli ottenuti con approcci più tipicamente "medici". Le sequenze di base del Tai Chi sono caratterizzate da movimenti lenti, centrati sul controllo del tronco e la respirazione, finalizzati a realizzare transizioni fluide tra "forme posturali", alle quali è attribuito un significato.

DOLORE E RIABILITAZIONE

La riabilitazione non è una disciplina "disease-modifier", non si propone di modificare i parametri di gravità biologica di una malattia, ma di lavorare per accelerare la guarigione, quando possibile, prevenire le complicanze e ridurre l'impatto negativo sulla salute delle persone (benessere, autonomia e qualità di vita). Ha un approccio terapeutico multimodale, farmacologico e non, che si modella al profilo dei bisogni dei pazienti e si integra in progetti di cura personalizzati, con differenti livelli di complessità ed intensità.

In presenza di dolore, come in altre condizioni croniche, le terapie riabilitative sono il cardine del trattamento conservativo. Oltre ai farmaci, le opzioni terapeutiche comprendono la fisioterapia (esercizio terapeutico), la

terapia occupazionale, le terapie fisiche tradizionali, le onde d'urto, le terapie manuali, le procedure di neuro-stimolazione (stimolazione elettrica transcutanea, transcranica), fino alle procedure invasive di competenza medica (infiltrazioni). Anche gli ausili e le ortesi possono contribuire ad alleviare il dolore e la loro prescrizione rientra nell'ambito delle competenze riabilitative. Per ottenere un effetto sinergico, queste metodiche sono spesso utilizzate in combinazione, in relazione allo specifico della malattia da trattare, ai bisogni ed alle aspettative dei pazienti.

Molte di queste tecniche non sono sostenute da evidenti prove di efficacia, ma va sottolineato che la molteplicità dei trattamenti e l'eterogeneità dei pazienti rendono particolarmente difficile il disegno e la conduzione di studi di elevata qualità metodologica.

L'esercizio terapeutico è il trattamento focalizzato sulla disfunzione o il deficit specifico causato da una malattia. Per sviluppare un programma efficace è quindi importante conoscere la malattia nei dettagli anatomici e fisiopatologici, il paziente per la sua capacità di partecipazione e di ri-apprendimento motorio e l'ambiente (di cura e familiare), per le risorse che può mobilitare a supporto e compenso della disabilità, soprattutto se grave.

L'efficacia della riabilitazione dipende inoltre anche dalla forza della relazione terapeutica che si stabilisce col paziente e la famiglia. Educazione e conoscenza sono due elementi-chiave per ottenere la partecipazione del paziente ai programmi e indurre comportamenti attivi, fino al raggiungimento di capacità sufficienti a gestire in autonomia la propria condizione. ●

Trattamento farmacologico del dolore neuropatico, linee guida

Massimiliano Valeriani

UOC di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia | Center for Sensory-Motor Interaction, Aalborg University, Aalborg, Denmark

■ Si definisce come neuropatico un dolore dovuto a una lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale (Treede et al., Neurology 2008). Si tratta di un sintomo non raro, in quanto la sua prevalenza in Europa è stimata intorno al 2-3% della popolazione (Attal, Eur J Neurol 2010). Il trattamento del dolore neuropatico è spesso molto difficile e, quindi, rappresenta una vera sfida per il neurologo e per il terapeuta del dolore. Negli ultimi anni c'è stato il tentativo di sistematizzare la terapia del dolore neuropatico, per cui sono state pubblicate alcune linee guida frutto del consenso di ricercatori di formazione sia neurologica che anestesiologicala. In uno studio sulle linee guida pubblicate negli ultimi 20 anni, Deng e collaboratori (2016) sottolineano come le indicazioni terapeutiche che vengono date sono sostanzialmente in accordo. Nonostante il trattamento del dolore neuropatico sia tuttora fondata sull'uso di farmaci, nuove tecniche di neurostimolazione si sono affacciate all'orizzonte, anche se la loro efficacia è tutta da dimostrare, essendo disponibili solo casistiche estremamente limitate.

LE LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DOLORE NEUROPATICO

Di notevole importanza sono le linee guida del trattamento del dolore neuropatico prodotte da una task force di Neurologi europei nel 2006 e aggiornate nel 2010 (Attal et al., Eur J Neurol 2006, 2010). Sono state proposte delle indicazioni terapeutiche per le principali condizioni caratterizzate da dolore neuropatico, classificate secondo la loro etiologia. Attal e collaboratori (2010) hanno selezionato esclusivamente studi randomizzati e controllati a partire

dal 2005. Per quanto riguarda le polineuropatie dolorose, la maggior parte degli studi riguarda naturalmente la polineuropatia diabetica. I farmaci raccomandati come prima linea sono gli antidepressivi triciclici, gli inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina (SNRI - duloxetina e venlafaxina) e i gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin). Ovviamente la scelta dipende dalla tipologia del paziente, soprattutto in rapporto ai possibili effetti collaterali. Per esempio, gli effetti collaterali degli antidepressivi triciclici, come stipsi o sonnolenza diurna, possono sconsigliarne l'uso nella popolazione anziana. Il tramadolo viene identificato come farmaco di seconda scelta, soprattutto nei casi in cui coesista anche un dolore nocicettivo, su cui tale farmaco risulta particolarmente efficace. Per quanto riguarda gli oppioidi forti, nella versione delle linee guida del 2010 (Attal et al., Eur J Neurol 2010), queste sostanze vengono suggerite solo come terza linea. Nella decisione di trattare un paziente con dolore neuropatico con farmaci oppioidi occorre sempre considerare come, in generale, questo tipo di terapie sono destinate a essere continuate per lunghi periodi di tempo, rendendo così più probabile la comparsa di effetti collaterali spesso difficili da gestire, come la stipsi ostinata e il rallentamento cognitivo. Anche la tolleranza, tipica degli oppioidi, va considerata di fronte a terapie di lunga durata. Anche nella nevralgia post-erpetica, gli antidepressivi triciclici e i gabapentinoidi sono indicati come farmaci di prima linea. Accanto a questi, però, vanno considerati i cerotti di lidocaina, particolarmente utili nei pazienti anziani, in cui l'uso di farmaci somministrati per via sistemica può essere limitato dagli effetti collaterali. Anche in questo caso, gli oppioidi forti vengono suggeriti come seconda linea, insieme all'applicazione topica di

capsaicina in crema. Nonostante non siano ancora disponibili molti dati, gli autori segnalano il patch di capsaicina come potenzialmente utile nella nevralgia post-erpetica. Nella nevralgia del trigemino i dati della letteratura sono molto chiari: la carbamazepina e l'oxcarbazepina rappresentano sicuramente i farmaci di prima scelta, mentre la lamotrigina viene consigliata solo in caso di fallimento della prima linea. Particolarmente difficile è il trattamento del dolore neuropatico centrale, in entrambe le sue più comuni varianti: il dolore post-stroke e il dolore spinale. Attal e collaboratori (2010) indicano l'amitriptilina e i gabapentinoidi come farmaci di prima linea, mentre vengono menzionati i cannabinoidi come trattamento di seconda linea per il dolore neuropatico in pazienti con Sclerosi Multipla, solo in caso di fallimento dei farmaci di prima linea. Gli oppioidi sono considerati come seconda o terza scelta, solo per intervalli di tempo limitato.

Molto simili a quelle della task force europea sono le indicazioni del gruppo di interesse per il dolore neuropatico della International Association for the Study of Pain (IASP) (Dworkin et al., Pain 2007). Anche Dworkin e collaboratori indicano come farmaci di prima linea gli antidepressivi triciclici (nortriptilina e desipramina, perché meglio tollerate di amitriptilina e imipramina), gli SNRI, i gabapentinoidi e la lidocaina topica (per la nevralgia post-erpetica). Invece il tramadolo e gli oppioidi forti vengono suggeriti come seconda scelta. Infine, dovrebbero essere considerate delle sostanze per cui non sono stati ottenuti dati di efficacia sufficienti: altri antiepilettici (carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, valproato), inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), capsaicina topica, mexiletina (un analogo della lidocaina somministrato per via sistemica), antagonisti del recettore NMDA (destrometorfano e memantina).

Sono sicuramente da considerare anche le linee guida per il trattamento del dolore neuropatico pubblicate dalla Canadian Pain Society nel 2007 (Moulin et al., Pain Res Manag 2007) e aggiornate nel 2014 (Moulin et al., Pain Res Manag 2014). Gli autori sottolineano come nella loro revisione hanno considerato tra gli endpoints primari non solo la riduzione del dolore, ma anche il miglioramento complessivo della qualità di vita, comprendendo pertanto anche gli effetti dei farmaci sul tono dell'umore, sull'ansia e sulla qualità del sonno. Come per

i corrispettivi autori europei, anche il gruppo canadese identifica come farmaci di prima linea gli antidepressivi triciclici, gli SNRI, i gabapentinoidi e la carbamazepina/oxcarbazepina. Il tramadolo e gli oppioidi forti vengono indicati come seconda scelta, mentre i cannabinoidi vengono considerati analgesici di terza scelta. Infine, come analgesici di quarta linea Moulin e collaboratori suggeriscono gli SSRI, il metadone, la lidocaina topica, altri antiepilettici, come la lamotrigina e la lacosamide, la crema di capsaicina e la tossina botulinica.

Qualche differenza, rispetto alle precedenti linee-guida, possiamo trovarla in quelle pubblicate da un gruppo di ricercatori del Medio Oriente (Bohlega et al., J Int Med Res 2010). In questo caso viene fatta una distinzione fra dolore neuropatico periferico e centrale. Per il primo vengono suggeriti come farmaci di prima linea i gabapentinoidi, gli antidepressivi triciclici (la nortriptilina e la desipramina vengono preferite all'amitriptilina e all'imipramina per la minore incidenza di effetti collaterali) e la lidocaina topica, limitatamente alla nevralgia post-erpetica. Invece, gli SNRI vengono indicati come farmaci di seconda scelta. Infine, gli oppioidi (sia il tramadolo che l'ossicodone) sono suggeriti come terza linea. Nel caso del dolore neuropatico centrale, Bohlega e collaboratori (2010) indicano solo i gabapentinoidi come farmaci di prima scelta, mentre per le altre sostanze non vi sarebbero elementi sufficienti a validarne l'uso.

Le linee guida britanniche, pubblicate dal National Institute for Care and Health Excellence (NICE) nel 2010 e riviste nel 2013, meritano una particolare menzione in quanto dirette a un setting non specialistico (NICE, 2013). Sostanzialmente i consigli rispecchiano quanto riportato dalle linee guida specialistiche. Infatti, vengono suggeriti come farmaci di prima linea l'amitriptilina, la duloxetina, il gabapentin e il pregabalin, che andrebbero tentati tutti, a turno, in caso di inefficacia di ciascuno di essi. Solo in caso di insuccesso dei farmaci di prima linea si dovrebbe considerare l'uso del tramadolo, degli oppioidi e di altri farmaci, come altri antiepilettici, i cannabinoidi e il patch di capsaicina. Viene stigmatizzato come "comportamento errato" quello di iniziare la terapia analgesica con i farmaci di seconda linea. Ovviamente, il NICE considera a parte la nevralgia trigeminale, per la quale viene suggerito di iniziare il trattamento analgesico con carbamazepina.

PRINCIPALI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO

| | Classe farmacologica | Sostanza |
|---------------------------------------|---------------------------|---|
| Farmaci di prima linea | Antidepressivi triciclici | Amitriptilina, Imipramina, Desipramina, Nortriptilina |
| | SNRI | Duloxetina, Venlafaxina |
| | Gabapentinoidi | Gabapentin, Pregabalin |
| | Cerotto di lidocaina 5% | |
| Farmaci di seconda/terza linea | Oppioidi | Tramadolo, Ossicodone, Morfina |
| | Patch di capsaicina 8% | |
| | Altri antiepilettici | *Carbamazepina/oxcarbazepina, Topiramato, Lamotrigina, Lacosamide |
| | **Cannabis | |

* Prima linea in caso di nevralgia trigeminale classica. ** Nei pazienti con Sclerosi Multipla

LE TECNICHE DI NEUROSTIMOLAZIONE NEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DOLORE NEUROPATICO

Oltre alle linee guida sulla terapia farmacologica (Attal et al., Eur J Neurol 2010), la stessa task force di Neurologi europei ha prodotto delle linee guida sulla neurostimolazione, apparse inizialmente nel 2007 (Cruccu et al., Eur J Neurol 2007) e aggiornate nel 2016 (Cruccu et al., Eur J Neurol 2016). I risultati purtroppo sono alquanto deludenti, visto che le tecniche analizzate raggiungono al massimo una debole evidenza di efficacia. In particolare, per la stimolazione epidurale del midollo spinale viene data una debole raccomandazione in caso di neuropatia diabetica, dolore cronico lombare e degli arti inferiori e complex regional pain syndrome (CRPS). La stimolazione epidurale e la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) della corteccia motoria ottengono solo una debole raccomandazione per il dolore neuropatico. Nel caso delle altre tecniche (rTMS della corteccia prefrontale, stimolazione cerebrale profonda, stimolazione transcranica della corteccia motoria con corrente continua (tDCS)) la letteratura non fornisce dati sufficienti a produrre delle raccomandazioni. Come discusso dagli stessi autori, i principali problemi dei trials sulla neurostimolazione sono rappresentati dal basso numero di pazienti coinvolti e dalla mancanza di un valido confronto con il placebo. Tuttavia, questi risultati, attualmente deludenti, non devono escludere la neurostimolazione dai tratta-

menti disponibili per il dolore neuropatico, ma devono spingere i ricercatori a validarne l'uso mediante trials il cui risultato possa essere considerato conclusivo.

CONCLUSIONI

Questa rapida revisione di alcune delle principali linee guida disponibili per il trattamento del dolore neuropatico mostra come, nonostante gli sforzi della ricerca, i farmaci che attualmente sono a disposizione del neurologo e del terapeuta del dolore non si sono modificati nel corso dell'ultimo decennio. Purtroppo, questo non significa che le armi farmacologiche a nostra disposizione siano sufficienti, anzi, al contrario, il dolore neuropatico continua a rappresentare una sfida che molto spesso non riusciamo a vincere. Come visto sopra, le tecniche di neurostimolazione, pur essendosi dimostrate utili in casi aneddotici, non hanno ancora raggiunto un livello di evidenza di efficacia tale da raccomandarne l'uso su ampie casistiche. Per il futuro è auspicabile che, oltre allo sviluppo di nuove molecole, i ricercatori indirizzino i loro sforzi a un uso dei farmaci disponibili basato su criteri diversi da quelli finora utilizzati. Per esempio, un approccio promettente è quello di classificare i pazienti non sulla base dell'etiologia del dolore neuropatico, ma sul "fenotipo sensitivo" e, quindi, sui meccanismi fisiopatologici del dolore (Baron et al., Pain 2017). Questo potrebbe rendere più precise le indicazioni all'uso dei farmaci, migliorandone l'efficacia. ●

La farmacologia del dolore neuropatico

Maria Cristina Mostallino¹, Giovanni Biggio^{1,2}

1. Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari | 2. Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli studi di Cagliari

■ Il dolore è una risposta fisiologica a uno stimolo nocivo e riveste un ruolo biologico protettivo in quanto rappresenta una corretta risposta di adattamento per evitare un danno tissutale maggiore. Il dolore diventa patologico quando vi è un'alterata risposta di adattamento ad un insulto tissutale. In questo caso il dolore si traduce in una patologia di uno specifico sistema biologico e pertanto richiede una diagnosi e un trattamento farmacologico.

IL DOLORE NEUROPATICO

Il dolore neuropatico è un dolore cronico, definito dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) come "il dolore che si manifesta dopo una lesione o una malattia che colpisce il sistema somatosensoriale" (neuropatia da herpes zoster, la neuropatia diabetica, la nevralgia del trigemino). È un dolore con un impatto estremamente elevato sulla qualità della vita dei pazienti e, in certi casi, è altamente invalidante e coinvolge non solo la percezione e la trasduzione degli stimoli ambientali dolorosi, ma anche l'elaborazione di stimoli cognitivi ed emozionali. A causa dell'alta incidenza, della complessa patogenesi e della mancanza di trattamenti selettivi, il dolore neuropatico è ancora al centro di molte ricerche. Trauma (chirurgia, amputazione), disturbi metabolici (diabete, uremia), infezione (herpes zoster, HIV), intossicazione (chemioterapia), malattia vascolare (arteritis nodosa) e malnutrizione sono tra le cause principali per l'insorgenza del dolore neuropatico periferico. Al contrario, lesioni del midollo spinale, sclerosi multipla e cancro sono le principali cause per l'inizio della neuropatia centrale. Le molecole per il trattamento del dolore neuropatico sono raccomandate attraverso linee guida che descrivono l'efficacia e i profili di sicurezza osservati in studi clinici randomizzati. La corretta valutazione e la diagnosi del

dolore sono fondamentali per il successo del trattamento; ciò comporta l'identificazione delle comorbidità che emergono dal processo doloroso come depressione, ansia, disturbi del sonno e i cambiamenti nella qualità della vita, che possono influenzare la scelta del piano terapeutico. Il trattamento farmacologico del dolore neuropatico è essenziale sebbene il grado di efficacia non è sempre prevedibile. Diventa quindi imperativo stabilire un trattamento che favorisca l'analgesia, un sollievo efficace dal dolore e quindi una miglior qualità di vita. La scelta delle linee terapeutiche è basata su una corretta diagnosi, ma molti altri fattori possono influenzare la decisione, inclusi gli effetti avversi di certi farmaci, interazioni farmacologiche, altre comorbidità e lo stesso costo del trattamento. Il giusto approccio al trattamento del dolore neuropatico dovrebbe essere un processo destinato a identificare il farmaco o la combinazione di farmaci che forniscono una maggiore efficacia sul dolore e minori effetti collaterali (Colloca L et al., Nat Rev Dis Primers. 2017).

FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO

Farmaci di Prima Scelta

Antidepressivi Triciclici: Questa classe di farmaci dà dei buoni risultati nel trattamento del dolore neuropatico. Il principale meccanismo d'azione è dovuto al blocco del trasportatore della noradrenalina (NA) e della serotonina (SE), i due neurotrasmettitori più importanti coinvolti nelle vie discendenti del controllo del dolore, meccanismo che si traduce in un aumento della concentrazione di NA e SE nelle sinapsi. Tra i triciclici i più efficaci sono le ammine terziarie quali Amitriptilina e Imipramina e le ammine secondarie come la Nortriptilina (meglio tollerata). In pas-

sato gli antidepressivi triciclici erano molto utilizzati per la remissione del dolore neuropatico, oggi si usano molto meno in quanto disponiamo di molecole di nuova generazione altrettanto efficaci ma con minori effetti collaterali. Gli effetti collaterali più comuni sono la sedazione, la confusione, l'ansia, gli effetti anticolinergici. L'uso dei triciclici è limitato nei pazienti con disturbi di conduzione e nei pazienti che hanno subito infarto miocardico, nella ipertrofia prostatica e nel glaucoma quindi in buona parte della popolazione anziana (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Inibitori del Reuptake di Serotonina e Noradrenalina (SNRI): Venlafaxina e Duloxetina sono due potenti inibitori del reuptake della SE e NA. La Venlafaxina ha una efficacia simile a quella della Imipramina e poiché a basso dosaggio inibisce soprattutto il reuptake della SE, l'efficacia sul dolore si ottiene a dosaggi più elevati capaci di inibire anche il trasportatore della NA. In generale gli SNRI hanno una efficacia simile ai triciclici ma con minori effetti collaterali. Queste molecole hanno dato dei buoni risultati, in diversi trials clinici, nel trattamento del dolore neuropatico, nel trattamento della polineuropatia diabetica, nella neuropatia HIV e nel dolore neuropatico oncologico. La Duloxetina ha un profilo farmacologico simile alla Venlafaxina, ma deve essere prescritta con cautela nei pazienti con insufficienza renale ed epatica, l'uso di Venlafaxina invece è sconsigliata nei pazienti con rischio cardiovascolare (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Ligandi per i Canali al Calcio (Subunità $\alpha 2-\delta$): Il Gabapentin e il suo analogo Pregabalin, agiscono a livello centrale bloccando selettivamente le subunità $\alpha 2-\delta$ dei canali del calcio con conseguente riduzione del rilascio sinaptico di glutammato, norepinefrina e sostanza P. Entrambi questi composti hanno ottime caratteristiche farmacocinetiche: un ottimo assorbimento orale, non legano le proteine plasmatiche, non sono induttori del sistema farmaco metabolico e vengono eliminate immutate per via renale. Gli effetti collaterali che talvolta possono limitare il loro uso sono sonnolenza, vertigini e edema periferico. Il trattamento inizia con basse dosi e può essere aumentato gradualmente per diverse settimane prima di raggiungere la dose più efficace. Precauzioni particolari sono necessarie nei pazienti con insufficienza renale. Da valutare con attenzione

la possibilità che a lungo termine Pregabalin possa indurre dipendenza (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Anticonvulsivanti: La Carbamazepina, farmaco antiepilettico blocca i canali del sodio inibendo la propagazione degli impulsi eccitatori sinaptici nei neuroni depolarizzati. La carbamazepina è il farmaco d'elezione nel trattamento della nevralgia del trigemino e della neuropatia diabetica. Il trattamento con carbamazepina inizia con una dose bassa e aumenta gradualmente per favorire l'aderenza alla terapia e limitare gli effetti collaterali. Gli effetti indesiderati più frequenti derivanti dalla somministrazione di carbamazepina sono vertigini, atassia, nausea, stanchezza e reazioni cutanee. Possono verificarsi anche alterazioni a livello ematico quali l'anemia aplastica, leucopenia e trombocitopenia. Particolare attenzione va posta nei pazienti con insufficienza epatica (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Agenti Topici: La Lidocaina è un anestetico locale che provoca un blocco del trasporto degli ioni sodio all'interno della membrana, determinando il blocco reversibile nella propagazione dell'impulso lungo le fibre nervose. Il cerotto al 5% di Lidocaina è la formulazione più studiata nei trials clinici, costituendo una terapia con comprovata efficacia nelle neuropatie periferiche e nell'allodinia anche in combinazione con altri farmaci di prima scelta. Gli effetti avversi includono arrossamento della pelle, eritema, sensazione di bruciore e prurito. Il suo uso è limitato nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto può accumularsi nel sangue (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Farmaci di Seconda Scelta

Gli Oppiacei: L'efficacia degli oppiacei nel trattamento del dolore neuropatico è ampiamente dimostrata nella neuropatia post-herpetica, neuropatia diabetica e neuropatia degli arti. Stitichezza, nausea, vomito, sonnolenza, mal di testa e bocca secca rappresentano i principali effetti indesiderati. A causa dell'instaurarsi della dipendenza la prescrizione e il trattamento deve essere gestito con cautela. I farmaci oppiacei più utilizzati per il trattamento del dolore neuropatico sono il fentanil e la morfina (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Analgesici non Narcotici: Il Tramadolo, analgesico non narcotico ad azione centrale, ha un doppio meccanismo d'azione: 1) agonista per i recettori μ (anche se con affinità molto più bassa rispetto alla morfina); 2) blocco del reuptake delle amine con effetti simili a quelli degli inibitori della monoaminossidasi. Inibisce la reuptake della norepinephrina e della serotonina nel sistema nervoso centrale, impedendo la trasmissione del dolore attraverso le vie discendenti. I pazienti trattati con tramadolo per diversi tipi di neuropatia, hanno una soglia al dolore più alta e quindi una migliore qualità della vita. Come per gli oppiacei, è presente il rischio di abuso. L'associazione di tramadolo con gli SSRI o gli SNRI può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Farmaci di Terza Scelta

SSRI e Bupropione: Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono meno efficaci dei triciclici e degli SNRI nel trattamento del dolore neuropatico. Il Citalopram e la Paroxetina hanno mostrato una certa efficacia nella polineuropatia diabetica, mentre la Fluoxetina è priva di efficacia in tutte le forme di dolore neuropatico. Tra gli effetti collaterali degli SSRI prevalgono: nausea, vomito, sonnolenza, vertigini, agitazione e tremori. Il Bupropione inibisce soprattutto il reuptake della dopamina, con un beneficio in alcune forme di dolore neuropatico (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Altri Anticonvulsivanti: I farmaci antiepilettici riducono il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (glutammato) attraverso la modulazione di canali ionici sulla membrana neuronale, alcuni bloccano i canali al sodio e al calcio e attivano i canali al potassio, altri attivano il canale agli ioni cloro GABA dipendente. Secondo la Federazione Europea delle Società Neurologiche questi farmaci non sono ritenuti sufficientemente efficaci. L'efficacia della Memantina è limitata o inesistente, così come le benzodiazepine. L'efficacia dell'acido Valproico non è confermata da tutti gli studi (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Agenti Topici: La Capsaicina, un agonista recettoriale per i recettori vanilloidi, impedisce l'accumulo di sostanza P nei neuroni sensoriali periferici, bloccando così l'impulso

doloroso. Gli effetti collaterali più comuni sono l'irritazione cutanea e la sensazione di bruciore. La Capsaicina allo 0,075% si è mostrata efficace in alcuni trials clinici, tuttavia le reazioni di bruciature locali generate dalla necessità di applicazioni multiple possono comprometterne l'efficacia. Recenti studi hanno evidenziato che, una singola applicazione di Capsaicina all'8% per 1 o 2 ore è più efficace nella nevralgia postherpetica e nella neuropatia dell'HIV rispetto alle classiche applicazioni a basse concentrazioni (0,04%) per diverse settimane (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

Agonisti del Recettore GABA-B: Il Baclofen, è un agonista specifico del recettore GABA-B metabotropico, efficace nel rilassare la muscolatura scheletrica. Viene infatti usato nella pratica clinica per il trattamento della spasticità del muscolo scheletrico. Questa molecola induce analgesia principalmente attraverso l'inibizione del rilascio del glutammato nei terminali delle afferenze primarie. Gli effetti collaterali più comuni sono: sonnolenza, atassia e sedazione (Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016; Jongen JL et al., Pain Pract 2014).

NUOVI TARGET PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO

Recenti studi hanno messo in evidenza nuovi meccanismi neurobiologici e molecolari alla base dell'insorgenza e mantenimento del dolore neuropatico. Fra questi i meccanismi epigenetici, il sistema endocannabinoide e alcuni mediatori lipidici sembrano essere dei possibili target utili per lo sviluppo di nuove terapie del dolore.

REGOLAZIONE EPIGENETICA DEL DOLORE NEUROPATICO

L'infiammazione periferica e la lesione dei nervi inducono modificazioni epigenetiche quali la metilazione del DNA, l'acetilazione e metilazione degli istoni e l'espressione di frammenti di RNA non codificante. Questi meccanismi di tipo epigenetico, sono alla base di cambiamenti trascrizionali e traslazionali nell'espressione di recettori, enzimi, canali ionici, neurotrasmettitori, neuromodulatori, proteine strutturali dei neuroni sensoriali primari nel midollo spinale e in aree del cervello coinvolte nel controllo del dolore e dei processi cognitivi quali memoria e apprendimento. I meccanismi epigenetici, modificando la funzione

CONSIDERAZIONI SUI FARMACI PER LINEA DI TRATTAMENTO (Mod. da Amorin D et al., Clin Neurosci Mental Health 2016)

| Farmaco | Dosaggio Terapeutico | Tempo | Effetti collaterali comuni | Precauzioni |
|--|----------------------|-----------------|---|--|
| Farmaci di prima linea | | | | |
| <i>Antidepressivi Triciclici</i> | | | | |
| Nortriptilina Amitriptilina Imipramina | 25 - 150 mg/die | 6 - 8 settimane | Sedazione, effetti anticolinergici (secchezza delle fauci, stipsi e ritenzione urinaria), ipotensione ortostatica | Patologie cardiovascolari, glaucoma, convulsioni, rischio suicidario. Associazione con tramadolo non raccomandata. |
| <i>SNRI</i> | | | | |
| Duloxetina | 30 - 120 mg/die | 4 settimane | Astenia, stanchezza, nausea, vomito, bocca secca, sedazione, sonnolenza, tremori | Patologie epatiche insufficienza renale. Associazione con tramadolo non raccomandata |
| Venlafaxina | 37,5 - 225 mg/die | 4 - 6 settimane | | Patologie Cardiache. Associazione con tramadolo non raccomandata |
| <i>Anticonvulsivanti</i> | | | | |
| Gabapentin | 100 - 3600 mg/die | 3 - 8 settimane | Sedazione, sonnolenza, vertigini, edema periferico | Insufficienza renale |
| Pregabalin | 150 - 600 mg/die | 4 settimane | | |
| Carbamazepina ¹ | 100 - 1200 mg/die | 4 settimane | Sonnolenza, nausea, vertigini, atassia | Insufficienza epatica, alterazioni ematologiche come anemia aplastica, leucopenia e trombocitopenia |
| <i>Agenti Topici</i> | | | | |
| Lidocaina | 3 die | 3 settimane | Eruzione cutanea, eritema, sensazione di bruciore, prurito | Insufficienza renale, grave insufficienza epatica |
| Farmaci di seconda linea | | | | |
| <i>Opioidi</i> | | | | |
| Fentanyl | 25 - 100 µg/h | 4 settimane | Nausea, stipsi, sonnolenza, vertigini | Abuso, dipendenza, depressione respiratoria |
| Morfina | 15 - 200 mg/die | 4 - 6 settimane | | Abuso, rischio di suicidio, sindrome da astinenza |
| Tramadolo | 50 - 400 mg/die | 4 settimane | | Abuso, rischio di convulsioni in pazienti epilettici. Associazione con antidepressivi aumenta il rischio di sindrome serotoninergica |
| Farmaci di terza linea | | | | |
| <i>Altri Anticonvulsivanti</i> | | | | |
| Lamotrigina | 25 - 400 mg/die | 4 - 6 settimane | Sonnolenza, vertigini, eruzione cutanea | Insufficienza epatica e renale |
| Oxcarbazepina | 300 - 1800 mg/die | 4 settimane | Astenia, sonnolenza, vertigini, iponatriemia | Insufficienza cardiaca e renale. Ipersensibilità |
| <i>Altri Antidepressivi</i> | | | | |
| Citalopram Paroxetina | 10 - 40 mg/die | 4 settimane | Nausea, sonnolenza, vertigini, agitazione, tremori | Combinazione con IMAO, convulsioni, suicidio, glaucoma |
| Bupropione | 100 - 400 mg/die | 3 settimane | Insonnia, anoressia, agitazione, acufeni, mal di testa | Patologia convulsiva, patologia epatica |
| <i>Antagonisti NMDA</i> | | | | |
| Memantina | 10 - 20 mg/die | 4 - 6 settimane | Vertigini, mal di testa, costipazione, sonnolenza | Rischio nei pazienti epilettici |
| <i>Agenti Topici</i> | | | | |
| Capsaicina | 25% | 4 - 6 settimane | Eruzione cutanea, eritema, sensazione di bruciore | Sensibilità cutanea |
| <i>Agonisti GABA-B</i> | | | | |
| Baclofen | 40 - 80 mg/die | 4 settimane | Sonnolenza, vertigini, atassia, sedazione | Insufficienza renale, epilessia, patologie nervose, ulcera peptica |

1. Prima scelta nella nevralgia trigeminale

di specifici geni, contribuiscono pertanto sia all'induzione che al mantenimento del dolore cronico e neuropatico.

Acetilazione e Metilazione degli Istoni nel Dolore

Neuropatico: Acetilazione e deacetilazione degli istoni sono i processi mediante i quali gli istoni sono acetilati attraverso l'enzima acetato diacetiltransferasi (HAT) o deacetilati dalle deacetilasi (HDAC). L'acetilazione dell'istone rende la struttura della cromatina più rilassata e promuove la trascrizione del gene; al contrario, la deacetilazione condensa strettamente la cromatina, con conseguente silenziamento del gene. Recenti studi indicano che gli inibitori dell'HDAC (MS-275 e SAHA) possono alleviare il dolore infiammatorio attraverso la deacetilazione di alcuni istoni a livello dei gangli del corno spinale dorsale e/o del sistema cerebrale nel raphe magnus (NRM), un sito soprasspinale fondamentale per l'ipersensibilità al dolore. Altri studi hanno evidenziato che gli inibitori HDAC di classe I hanno un effetto analgesico anche nel dolore neuropatico attraverso l'acetilazione di alcuni geni nei neuroni del corno dorsale spinale che codificano per alcuni recettori come quelli per gli oppiacei μ e il fattore neurotrofico BDNF. Al contrario il ruolo della metilazione degli istoni nel dolore cronico non è stato ancora totalmente chiarito.

Metilazione del DNA e Dolore Cronico: La metilazione del DNA, processo nel quale uno o più gruppi metilici vengono aggiunti nella sequenza genica, riduce in modo significativo la funzione del gene. La metilazione del DNA è mediata dalle metiltransferasi (DNMTs) che comprendono le DNMT1, DNMT3a e DNMT3b. Finora solo pochi studi hanno dimostrato l'efficacia del processo di metilazione del DNA nell'espressione del dolore neuropatico.

Prospettive future: Gli studi sulla regolazione dei meccanismi epigenetici associati al dolore suggeriscono che i processi di acetilazione degli istoni e di metilazione del DNA in specifiche aree spinali e cerebrali svolgono un ruolo importante nel dolore cronico. Gli inibitori finora utilizzati in questi studi sono privi di specificità e selettività per i corrispondenti target e pertanto possono indurre effetti collaterali gravi. In conclusione, i meccanismi epigenetici alla base del dolore cronico neuropatico stanno acquisendo un ruolo sempre più importante, per lo sviluppo di nuove molecole più selettive ed efficaci di quelle attuali (Liang L et al., Epigenomics 2015; Widerström-Noga E. Drugs 2017).

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Il sistema endocannabinoide è costituito principalmente da due recettori CB1 e CB2 sui quali agiscono i loro principali ligandi endogeni quali l'anandamide (AEA) e 2-arachidonoylglycerol (2-AG) nonché dagli enzimi come l'acido grasso amide idrolasi (FAAH) e la monoacilglicerol lipasi (MAGL). Diversi studi sperimentali e clinici hanno mostrato l'elevata efficacia analgesica di derivati dei cannabinoidi sia agonisti naturali che sintetici e degli stessi modulatori selettivi degli enzimi coinvolti nella sintesi e degradazione dei ligandi endogeni. Il Nabilone, un cannabinoide sintetico approvato in molti paesi per il trattamento di nausea e vomito gravi associati alla chemioterapia, è efficace anche per il trattamento del dolore, compreso il dolore neuropatico (Tsang CC, Giudice MG. Pharmacotherapy 2016). Numerosi ligandi per i recettori cannabinoidi si sono mostrati efficaci nei modelli animali per il trattamento del dolore neuropatico. Lo sviluppo di ligandi selettivi per il sistema cannabinoide non è semplice in quanto i recettori CB1 e CB2 e gli enzimi, presenti in diverse aree cerebrali, coinvolte nel controllo della soglia al dolore, modulano anche altri molteplici processi fisiologici. Pertanto la loro attivazione in aree cerebrali non associate alla soglia analgesica si traduce in differenti effetti non necessariamente utili al paziente. Infine, non è da trascurare il potenziale di queste molecole di indurre dipendenza (Starowicz K, Finn DP. Adv Pharmacol. 2017).

CONCLUSIONI

Le conoscenze delle basi neuroanatomiche e fisiologiche delle vie del dolore rappresentano la base per comprendere i meccanismi che sono all'origine della percezione del dolore. Questo processo include principalmente meccanismi neurobiologici, genetici ed epigenetici sia periferici che centrali i quali formano un grande e complesso network molecolare attraverso il quale il dolore neuropatico viene espresso. Allo stesso tempo la molteplicità di targets inclusi nel sopracitato network rappresentano un potenziale biologico straordinariamente utile per lo sviluppo di farmaci selettivi. In particolare, gli studi sui biomarkers a livello di specifici neuroni, i meccanismi epigenetici e la stessa farmacogenetica potranno fornire nel prossimo futuro nuovi strumenti e conoscenze utili per lo sviluppo di una o più efficace terapia del dolore neuropatico. ●

NOXIALL® Coadiuvante nella gestione del DOLORE CRONICO E NEUROPATICO

SUPPLEMENTAZIONE UTILE IN PAZIENTI CON:

Dolore Neuropatico periferico:

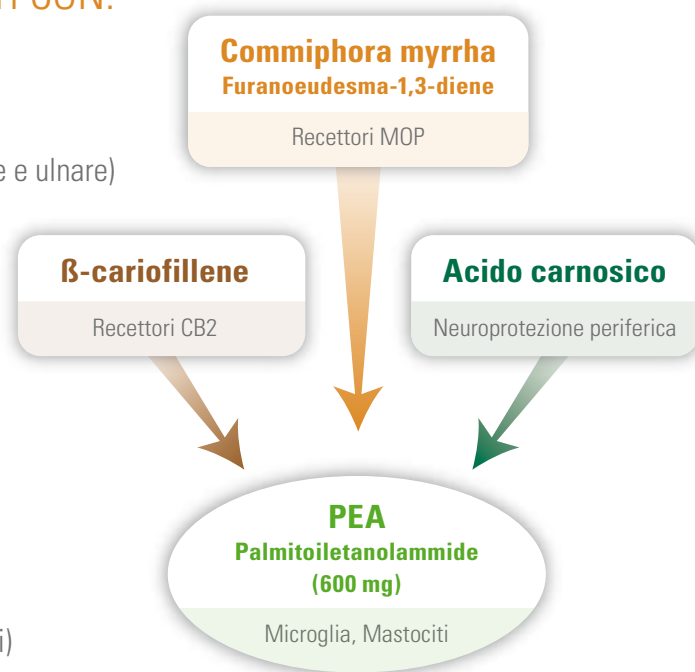
- Radicolopatie
- Neuropatie da intrappolamento (tunnel carpale, tibiale e ulnare)
- Neuropatie erpetiche e post-erpetiche
- Polineuropatia diabetica
- Neuropatie iatrogene post-chirurgiche
- Traumi

Dolore Neuropatico centrale:

- Cerebropatia vascolare (post-ictus)
- Da sclerosi multipla
- Da parkinson

Altro:

- Dolore osteoarticolare (artriti, osteoartriti, osteoporosi)
- Dolore post-operatorio
- Dolore pelvico cronico
- Fibromialgia
- Dolore misto



Questo processo tecnologico avanzato ottimizza la biodisponibilità di molecole altamente lipofile, grazie ad un processo di rivestimento idrofilo, che genera un granulato con proprietà anfotere, ottimizzando quindi l'assorbimento delle sostanze.



POSOLOGIA: 1 o 2 compresse/die



F B
H E A L T H

the CNS company

www.fb-health.com

www.fb-healthstore.com

Gasparotti R, Padua L, Briani C, Lauria G. New technologies for the assessment of neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2017 Apr;13(4):203-216.

Giuseppe Lauria

Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Le neuropatie periferiche sono tra le più comuni patologie neurologiche. Gli obiettivi del processo diagnostico sono identificare natura e sede del danno, per definire in modo adeguato terapie e prognosi. Una neuropatia assonale può essere l'espressione di una patologia infiammatoria o metabolica (ad esempio in una vasculite o nel diabete) o degenerativa (in forme genetiche o idiopatiche) e la sua severità si correla alla disabilità del paziente. Una neuropatia demielinizzante è invece più spesso causata da un danno immunomediato primitivo o secondario ad una malattia sistemica, ma può rappresentare una patologia ereditaria. Lo studio delle conduzioni nervose e l'elettromiografia permettono di ottenere informazioni importanti per differenziare le forme. In alcuni casi, il danno interessa unicamente le fibre nervose di più piccolo calibro con funzione termica e nocicettiva, invisibili allo studio della conduzione nervosa ma analizzabili mediante diversi approcci. La **biopsia cutanea** è una metodica minimamente invasiva che permette l'analisi quantitativa e morfologica di queste fibre e di quelle a funzione autonoma che innervano ghiandole sudoripare, vasi e muscoli piloerettori. Permette inoltre di studiare le fibre mieliniche nelle neuropatie demielinizzanti immunomediate ed ereditarie. Il **quantitative sensory testing** analizza la funzione delle piccole fibre definendo la soglia percettiva per stimoli termici e nocicettivi. Queste due tecniche sono state standardizzate per l'applicazione diagnostica nella pratica clinica. Ulteriori metodiche utili per lo studio della funzione delle fibre di piccolo calibro sono specifici **potenziali evocati** (da stimolo laser, termico, doloroso), la **microneurografia** che permette di identificare e registrare fibre nervose con selettive funzioni nocicettive e la quantificazione dell'innervazione della cornea in vivo mediante **microscopia confocale**. I nervi periferici possono essere danneggiati da compressioni, traumi o infiltrazioni. L'identificazione della sede del danno, spesso difficile da definire utilizzando i soli strumenti di neurofisiologia clinica, è oggi possibile in modo attendibile grazie ad innovative tecniche di *imaging* come la **risonanza magnetica neurografica (RMN)** e l'ecografia, la cui disponibilità ha permesso negli ultimi anni di migliorare in modo considerevole l'approccio alla diagnosi di alcune patologie dei nervi periferici. RMN ed ecografia sono state applicate con successo in pazienti

con lesioni traumatiche di radici e nervi periferici, sindromi da intrappolamento, plessopatie infiammatorie e neuropatie ereditarie ed immunomediate. La RMN ha superato i limiti della risonanza magnetica convenzionale permettendo l'analisi di aspetti morfologici del nervo, come calibro, pattern fascicolare interno e distribuzione del fluido endoneurale e perineurale. La disponibilità di macchine ad alta risoluzione con sequenze 3D offre oggi la possibilità di analizzare in modo ideale anche piani obliqui e ricurvi, come è utile nel caso di lesioni dei plessi o di nervi situati in sedi profonde. L'applicazione della **diffusion tensor imaging (DTI)** ha introdotto ulteriori potenzialità di indagine. La DTI è sensibile a variazioni di piccola entità della microstruttura dei tessuti e consente la misurazione dell'integrità del nervo utilizzando parametri quantitativi come l'anisotropia frazionaria, il coefficiente di diffusione e la diffusività assiale e radiale. In generale, nella RMN i nervi sani sono iso-intensi ed i fascicoli hanno un'intensità di segnale leggermente superiore a quella del tessuto perineurale e epineurale. I nervi patologici assumono una caratteristica iperintensità rispetto ai muscoli ed appaiono ingranditi in modo globale o focale. Queste alterazioni di intensità del segnale riflettono un aumento del contenuto di acqua nello spazio epineurale come conseguenza del danno della barriera emato-nervo, dell'alterazione del flusso assono-plasmatico, dell'infiammazione e della degenerazione walleriana. Infine, è possibile associare lo studio dei muscoli ed identificare segni precoci di denervazione, che la risonanza magnetica può dimostrare già 24 ore dopo la lesione nervosa, molto prima di quanto sia possibile con l'esame elettromiografico, e monitorarne l'evoluzione nel tempo. L'**ecografia** è divenuta uno strumento diagnostico fruibile per la diagnosi delle neuropatie periferiche grazie allo sviluppo di sonde ad alta frequenza a costi accessibili. La sua elevata risoluzione spaziale, attualmente inferiore a 1 mm, permette di ottenere immagini dettagliate sulla morfologia (fascicoli, epinevrio, perinevrio) dimensione e rapporti del nervo con le strutture circostanti come muscoli, tessuti molli e vasi. Permette quindi di analizzare anche nervi di piccole dimensione come i nervi digitali. I nervi normali hanno forma rotondeggiante con un tipico aspetto a nido d'ape, in cui piccole aree scure (i fascicoli) contrastano sullo sfondo iperecogeno del perinevrio. In sezione longitudinale, i fascicoli si identificano come linee parallele ipoecogene alternate alle linee iperecogene di perinevrio ed epinevrio. L'ecografia permette di valutare parametri quantitativi, come la sezione trasversale del nervo ed il suo rapporto tra tratti lesionati e risparmiati dal danno. Inoltre, permette di studiare il flusso vascolare intraneurale e le proprietà elastiche del nervo. Queste tecniche innovative offrono oggi la possibilità di indagare in modo più estensivo le strutture del sistema nervoso periferico, adattandosi alle esigenze del paziente per la capacità di ottenere informazioni diagnostiche approfondite e mirate a quesiti clinici specifici. ●

Un approccio nutraceutico al trattamento del dolore cronico

Roberto Ciccocioppo, Yannick Fotio

Scuola del Farmaco e dei Prodotti della Salute,
Università di Camerino

Il dolore neuropatico è un dolore cronico dovuto ad una lesione o ad una patologia a carico del sistema somatosensoriale periferico o del sistema nervoso centrale. I meccanismi fisiopatologici che sottendono al dolore neuropatico sono molteplici, variabili a seconda dei casi, non sempre correlabili al solo evento lesionale iniziale e pertanto difficilmente identificabili. NOXIALL® (FB HEALTH), è un prodotto nutraceutico ottenuto dalla combinazione di palmitoiletanolamide (PEA), estratto di mirra, beta-cariofillene, ed acido carnosico. NOXIALL®, per virtù della sua combinazione, agisce su diversi target biologici contemporaneamente per produrre effetti antalgici, anti-infiammatori e neuroprotettivi.

L'evoluzione del dolore neuropatico è caratterizzata da serie di adattamenti fisiopatologici sia a livello periferico che centrale. Ad essi seguono alterazioni nella regolazione della trasmissione somatosensoriale e nel controllo della sfera affettiva e cognitiva. In caso di lesioni nervose periferiche le fibre sensitive, sia lesionate che non, abbassano la loro soglia di eccitabilità per stimoli (chimici, termici e meccanici) che sono normalmente in grado di eccitarle ed acquisiscono una nuova sensibilità per stimoli a cui non avrebbero risposto precedentemente dando origine al fenomeno dell'iperalgisia e dell'allodinia. A livello biochimico, queste alterazioni sono sostenute dalla riduzione degli stimoli inibitori mediati dai recettori oppioidi, dagli amminoacidi GABA e glicina e dall'aumento dei segnali eccitatori mediati dagli ioni sodio e calcio e dall'aumento del rilascio di glutammato e sostanza P. Contestualmente si ha disregolazione della neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica, induzione della microglia attivata, stimolazione del sistema neuroimmunitario. L'attivazione del sistema neuroimmunitario svolge un ruolo cruciale nella cronicizzazione della patologia e nel favorire il processo neurodegenerativo che ad essa si accompagna. Questi ultimi meccanismi sono controllati in maniera sofisticata da una serie di sistemi fra cui quello endocannabinoide CB2, dei recettori nucleari del complesso di proliferazione del perossisoma (PPAR α e PPAR γ) e dal sistema purinergico.

NOXIALL®, in virtù della sua combinazione, è in grado di esercitare un'azione multi-target capace di contrastare contemporaneamente i principali processi che sottendono al dolore

neuropatico e alla sua progressione. La **PEA**, una aliamide vicina alla famiglia degli endocannabinoidi, agendo prevalentemente sul recettore PPAR α esercita un effetto neuroprotettivo, agisce come regolatore endogeno del processo infiammatorio e contrasta l'attivazione della microglia (Gabrielsson L et al., Br J Clin Pharmacol. 2016). Il **beta-cariofillene** comportandosi come agonista selettivo del recettore cannabinoide CB2 contribuisce ulteriormente a contrastare la reattività della glia riducendo il rilascio di mediatori chimici del dolore e della infiammazione (Klauke AL et al., Eur Neuropsychopharmacol. 2014). Gli estratti di **mirra**, agendo con meccanismo oppioidergico, possono contribuire ad innalzare la soglia nocicettiva (Dolara P et al., Nature. 1996). Infine, l'**acido carnosico** completa l'azione antiinfiammatoria in virtù della sua marcata attività anti-radicalica e protegge le fibre nervose dal danno ossidativo (Maione F et al., Br J Pharmacol. 2016).

I singoli principi attivi sopra citati hanno dimostrato efficacia in vari modelli preclinici di dolore cronico. Esiste inoltre, una ampia letteratura clinica in supporto dell'efficacia della PEA nel dolore cronico anche nell'uomo. D'altro canto l'utilizzo di estratti di mirra ed oli essenziali contenenti acido carnosico o beta-cariofillene sono descritti come rimedi naturali impiegati nella medicina popolare per virtù della loro azione anti-infiammatoria ed analgesica.

Sulla base di queste nozioni, allo scopo di analizzare l'efficacia della combinazione razionale di questi quattro principi attivi, utilizzando il topo, sono stati condotti studi di laboratorio utilizzando la legatura del nervo sciatico come modello sperimentale di dolore neuropatico murino. Questa procedura consiste nel costringere in tre punti il nervo sciatico con del filo da sutura chirurgico. Alla legatura segue un rapido sviluppo di infiammazione accompagnata da processi degenerativi a carico del nervo, ipersensibilizzazione gangliare e spinale, attivazione macrofagica e microgliale. Il dolore inizia a svilupparsi entro le 24 ore dalla chirurgia e si mantiene costante per almeno 3 settimane dalla legatura. Nello studio qui descritto un gruppo di topi è stato trattato con veicolo ed è servito da controllo, un altro gruppo è stato trattato con NOXIALL® mentre altri 2 gruppi hanno ricevuto pregabalin o gabapentina. Questi due farmaci, sono stati utilizzati come comparatori, poiché rappresentano trattamenti di prima linea nella terapia del dolore neuropatico e sono diffusamente impiegati in clinica. Tutti i trattamenti sono stati eseguiti per 14 giorni consecutivi durante i quali le sostanze sono state date per via orale due volte al giorno. Come si evince dai risultati rappresentati in **Figura A**. La legatura dello sciatico ha procurato la comparsa di allodinia per cui gli animali legati e sottoposti al test meccanico del Von Frey (leggera pressione sulla pianta della zampetta

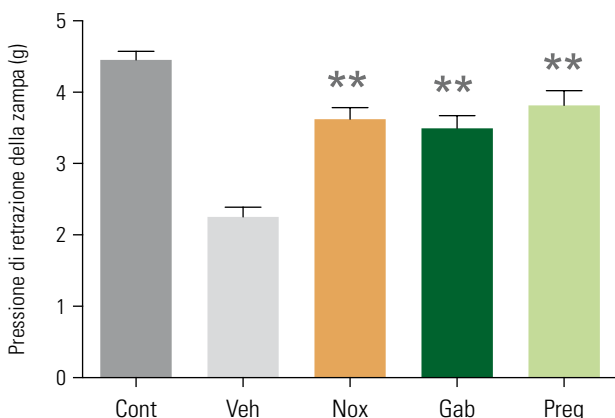
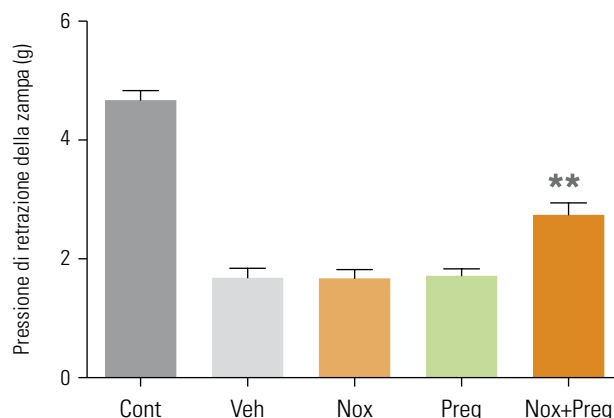
A) Confronto fra NOXIALL[®], Gabapentina e PregabalinB) Associazione di NOXIALL[®] con Pregabalin

Figura: A) Rispetto al gruppo di controllo (Cont) il gruppo con legatura del nervo sciatico e trattato con veicolo ha mostrato un marcato aumento della risposta dolorosa (abbassamento della soglia di risposta alla pressione della zampetta). I gruppi trattati con NOXIALL[®] (Nox), gabapentina (Gab) o pregabalin (Preg) hanno mostrato un miglioramento significativo della risposta la quale è stata riportata a livello del controllo. L'efficacia dei tre preparati è risultata equivalente; **B)** Dosi inefficaci di NOXIALL[®] (Nox) e di pregabalin (Preg) producono una azione antidolorifica significativa se somministrati in combinazione (Nox+Preg).

legata mediante un piccolo punzone collegato ad un traduttore di pressione) e trattati con veicolo retraggono la zampetta alla minima pressione esercitata dal punzone. Gli animali trattati giornalmente con NOXIALL[®], non avendo sviluppato allodinia retraggono la zampetta a pressioni applicate significativamente superiori. Se paragonata al pregabalin o alla gabapentina l'efficacia del NOXIALL[®] è risultata comparabile.

Dati clinici dimostrano che il pregabalin e gabapentina sono di una certa efficacia in circa il 40% dei pazienti trattati ed affetti da dolore neuropatico. Il rimanente 60% dei pazienti risponde poco o nulla alle dosi di farmaco utilizzate. Questi antiepilettici come anche gli antidepressivi triciclici (altra classe di farmaci considerati di prima linea nel trattamento del dolore neuropatico) sono caratterizzati dal possedere innumerevoli effetti indesiderati che ne complicano l'impiego, per cui la possibilità di somministrarli a dosi elevate (con l'auspicio di aumentarne l'efficacia) è limitata (Finnerup NB et al., Lancet Neurol 2015). In questa ottica, il presente studio si è occupato anche di valutare la possibilità che il NOXIALL[®], se somministrato assieme al pregabalin, ne potenziasse l'azione. Per condurre lo studio è stato di nuovo utilizzato il modello della legatura del nervo sciatico di topo, al quale sono state somministrate dosi non efficaci di pregabalin e di NOXIALL[®] da sole o in combinazione. Come rappresentato in **Figura B**, a basse dosi il trattamento

cronico con pregabalin si è dimostrato inefficace. Tuttavia l'aggiunta di NOXIALL[®] a dosaggio basso (e quindi inefficace di per sé) ha prodotto un potenziamento significativo dell'azione analgesica del pregabalin. Durante il trattamento con la combinazione dei due prodotti non sono stati osservati effetti indesiderati suggerendo la tollerabilità del trattamento combinato. In conclusione, i dati sperimentali ottenuti in laboratorio dimostrato che in presenza di dolore neuropatico, il trattamento cronico con NOXIALL[®] produce in una marcata e protratta azione analgesica. L'efficacia di questo prodotto costituito dalla combinazione di PEA, estratto di mirra, beta-cariofillene ed acido carnosico è risultata comparabile a farmaci di prima linea utilizzati nella terapia umana. Inoltre, dallo studio emerge la capacità del NOXIALL[®] di potenziare l'efficacia di questi farmaci. Ciò apre all'impiego razionale di questo rimedio nutraceutico in combinazione con farmaci già disponibili in clinica con lo scopo di ampliarne l'efficacia ed ove possibile contenerne il dosaggio in maniera da attenuare gli effetti indesiderati che spesso si accompagnano al loro impiego, soprattutto se dati a dosi elevate. Lo sviluppo del NOXIALL[®] rappresenta una novità nel panorama dei trattamenti del dolore cronico che potrebbe contribuire in maniera significativa al miglioramento della terapia verso questa patologia che a tutt'oggi è di difficile risoluzione. ●

Effetti della somministrazione di un'associazione fissa di PEA ed estratti vegetali sulla neuropatia diabetica periferica in pazienti affetti da diabete di tipo II.

Roberta Semprini

ACISMOM CD Camillo Negro-Roma

Il diabete mellito (DM) è una patologia cronica e progressiva caratterizzata da un deterioramento della funzione beta cellulare del pancreas endocrino associata ad una quota variabile di insulino-resistenza ed all'ipersecrezione di glucagone. L'iperglicemia cronica, naturale conseguenza del DM, è causa di complicanze macrovascolari, quali le patologie a carico del sistema cardiovascolare e di complicanze microvascolari come la nefropatia, la retinopatia, e la neuropatia (Stratton, et al; BMJ 2000). Le complicanze neurologiche causate dal DM sono principalmente a carico del Sistema Nervoso Periferico (SNP). Sono rappresentate da neuropatie che interessano sia la componente somatica (fibre mieliniche e mielinoche) che quella autonoma del nervo con fenomeni degenerativi di tipo "dying-back" (Khan et al., Lancet. 2014). La patogenesi della neuropatia diabetica è multifattoriale, provocata sia da alterazioni della microcircolazione dei vasa nervorum, che da effetti neurotossici del mioinositolo e prodotti della degradazione dell'ossigeno (ROS). Tali meccanismi sono responsabili sia del danno assonale e mielinico delle fibre nervose che della genesi del dolore tipico di tale condizione. Tra le forme più diffuse ricordiamo la polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale lunghezza-dipendente (DSPN), caratterizzata dalla presenza di disestesie dolorose prevalentemente a carico degli arti inferiori, ipoestesia a "calza o guanto, crampi, ipostenia.". La diagnosi si basa sui sintomi descritti dal paziente e sul riscontro strumentale attraverso l'esame elettroencefalografico (ENG), che consente di confermare la diagnosi clinica e valutare il grado di compromissione del SNP. In modelli di laboratorio è stato recentemente dimostrato che alcune sostanze presenti in natura hanno un notevole effetto antiinfiammatorio e neuroprotettivo sul SNP. Prodotti quali la Commiphora Myrrha (Guo et al., J. Mol Neurosci.2014), l'acido carnosico (Di Cesare Mannelli et al. Sci. Rep.2016), il beta-cariofillene estratto dal Piper Nigrum (Gertsch J et

al., PNAS 2008) e Palmitoiletanolamide (PEA) (Darmiani et al; Neuropharm. 2005) sono infatti in grado di interferire sui meccanismi dell'infiammazione e della modulazione del dolore con efficacia inaspettata. Sull'onda di tali descrizioni in questo studio è stata valutata l'efficacia dell'associazione di tali sostanze sulla neuropatia diabetica prevalentemente dolorosa.

In tal senso è stato valutato l'effetto della somministrazione di NOXIALL®, prodotto contenente un'associazione di PEA, Commiphora Myrrha, Rosmarinus Officinalis e Piper Nigrum, sul dolore neuropatico in una popolazione di pazienti con DM tipo II con DSPN. Lo studio prevedeva una doppia valutazione sia clinica, attraverso la somministrazione della Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) (Herman et al, Diabet. Med. 2012) e della VAS score scale (Haefeli et al., Eur Spine J.2006) che strumentale, attraverso la registrazione di parametri neurofisiologici quali latenza, ampiezza e velocità di conduzione del nervo periferico. Sono stati reclutati 16 pazienti affetti da DM tipo II affetti da DSPN lieve con sintomatologia dolorosa, diagnosticata mediante ENG. I criteri di inclusione sono stati: presenza di DM tipo II, in terapia con ipoglicemizzanti orali, in buon compenso metabolico; età compresa tra 45-70 anni; appartenenza ad entrambi i sessi. I criteri di esclusione sono stati: DM di tipo I; insufficienza renale cronica; insufficienza epatica; pancreatite cronica; grave patologia cardiovascolare. I pazienti sono stati sottoposti ad esame ENG effettuato con elettrodi di superficie, con apparecchio elettromiografico Micromed, sui tratti nervosi Sciatico Popliteo Esterno, Surale. Sono stati valutati i parametri di latenza, ampiezza e velocità dei tratti nervosi suddetti. I pazienti sono stati esaminati al baseline e dopo 4 mesi di somministrazione di NOXIALL® 1 cpr/die.

L'età media del campione era di 68,6 anni, con 10,6 anni di malattia in media. I risultati della somministrazione di NOXIALL® hanno mostrato una variazione tra il baseline e i 4 mesi statisticamente significativa ($p < 0,005$) sia della VAS che della MNSI score scale con netto miglioramento del sintomo dolore. L'esame ENG ha evidenziato inaspettatamente variazioni statisticamente significative ($p < 0,005$) con miglioramento sia della velocità di conduzione sensitiva che dall'ampiezza dei nervi surali dei pazienti registrati, tornati a valori di norma.

In conclusione, la somministrazione di NOXIALL® in pazienti affetti da DM tipo II con neuropatia dolorosa ha dimostrato notevole efficacia clinica nel trattamento del dolore, con remissione del sintomo e in più ha dimostrato effetto neuroprotettivo come valutato con la registrazione neurofisiologica. ●

Mark B. Abelson et al. Neuropathic Pain: The Artifice of Dry Eye. Review of Ophthalmology 5 January 2016.

Giovanni Alessio, Alessandra Sborgia

U.O. Oftalmologia Universitaria di Bari

Il disturbo dell'occhio secco è una condizione ampiamente diffusa nella popolazione mondiale e spesso interferisce negativamente sulla qualità della vita. Comunemente tale condizione è attribuita a un deficit di secrezione della ghiandola lacrimale, a una ridotta funzionalità delle ghiandole di meibomio o alla coesistenza di entrambe le condizioni. In alcuni casi vi è associazione con anomalie del sistema immunitario, come nella sindrome di Sjögren.

È noto a tutti come "l'occhio secco" racchiuda nelle sue manifestazioni una serie di sintomi anche estremamente differenti fra loro quali sensazione di corpo estraneo, bruciore, secchezza, irritazione, aumento della lacrimazione ed anche dolore. La differente sintomatologia si accompagna spesso anche a un'imprevedibile risposta alla terapia. Vi sono pazienti che traggono beneficio dal semplice utilizzo di sostituti lacrimali, altri che non rispondono nonostante l'impiego di approcci terapeutici più completi.

I disturbi del dolore sono generalmente raggruppati in due categorie: dolore nocicettivo e dolore neuropatico, entrambi possono essere coinvolti nell'occhio secco. Il dolore nocicettivo è di solito transitorio ed è il risultato di danni e infiammazioni tissutali. In caso di occhio secco, vari insulti possono causare danni alla superficie oculare, tra cui infezioni, infiammazioni, traumi, condizioni ambientali avverse, anomalie dell'anatomia oculare ed elevata osmolarità della lacrima. Il dolore neuropatico è definito come "un dolore che insorge come diretta conseguenza di una lesione o di una patologia che interferisce con il sistema somatosensoriale" ed è frequentemente cronico. Nell'occhio secco, i fattori di innesco del dolore nocicettivo e neuropatico possono essere uguali ma la differenza è che questi stimoli possono portare a cambiamenti transitori o persistenti nel fenotipo dei neuroni sensoriali.

A differenza di tutti gli altri sistemi sensoriali che si adattano a ripetute applicazioni di stimoli costanti, quello del dolore è amplificato sia perifericamente (sensibilizzazione periferica) sia centralmente (sensibilizzazione centrale).

La stimolazione continua determina una modulazione dei pa-

rametri di normalità, con conseguente variazione della soglia di attivazione. Se la soglia di attivazione è troppo alta, il sistema diviene relativamente insensibile all'insulto esterno e il film lacrimale potrebbe essere sottile, interferire con la capacità visiva e vi potrebbe essere esposizione della superficie oculare sottostante. Se invece, la soglia di attivazione fosse troppo bassa, l'allarme biologico sarebbe innescato troppo prematuramente, generando sintomi simili a quelli accusati in condizione di occhio secco ma con un normale film lacrimale. La presenza di un quadro infiammatorio può abbassare la soglia di attivazione.

Questi circuiti sensoriali anomali, sono considerati sensibilizzati. La conseguente modifica fenotipica, con riduzione delle soglie di attivazione e maggiore eccitabilità, è definita sensibilizzazione periferica. La sensibilizzazione periferica può essere reversibile dopo risoluzione del fattore innescante e normalizzazione dell'infiammazione oculare.

Se il danno della superficie oculare persiste o se la cascata infiammatoria non s'interrompe, possono verificarsi cambiamenti nel sistema nervoso centrale (SNC), sensibilizzazione centrale, un'ipersensibilità al dolore che può derivare da soglie di attivazione ridotte ed amplificazione anomala di segnalazione al SNC. In risposta ad uno stimolo costante, infatti, le altre risposte sensoriali si adattano, il dolore invece, può essere amplificato. Il segno distintivo della sensibilizzazione centrale è il dolore scollegato dalla patologia periferica in corso. Frequentemente nell'occhio secco i sintomi del paziente non rispecchiano i segni della superficie oculare. Il processo di sensibilizzazione centrale è inizialmente reversibile ma con il tempo può divenire cronico. Per inquadrare in maniera più precisa un paziente affetto da occhio secco è importante riconoscere i fattori che influenzano il dolore neuropatico.

Il modo più semplice per valutare il dolore oculare neuropatico è attraverso l'uso di questionari. Il dolore neuropatico è spesso descritto come bruciore o formicolio ed ha una caratteristica insorgenza spontanea in assenza di stimoli dolorosi (per esempio: allodinia) o ancora un'esagerata risposta a stimoli blandi (per esempio: vento). Nell'approccio diagnostico possono essere di aiuto l'estesimetria e l'analisi con microscopia confocale, in grado di evidenziare alterazioni del plesso sub-basale.

Rilevare la presenza di una componente neuropatica del dolore associato all'occhio secco è utile per definire un approccio terapeutico completo, che comprenda l'uso di agenti protettivi ed antiinfiammatori ma soprattutto di farmaci che agiscano sulla neuropatia. Quest'ampio campo della ricerca offre stimoli interessanti e necessita di ulteriori approfondimenti per la definizione di algoritmi diagnostici e terapeutici. ●

Il dolore in neurologia: aspetti clinici e valutativi

Alessandro Padovani, Salvatore Caratozzolo

Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia

■ C'è una percezione comune che il dolore nella malattia neurologica sia generalmente raro, ma ora è chiaro che non è questo il caso. Il dolore nei disturbi neurologici è una condizione comune e deve essere differenziato nei meccanismi fisiopatologici e nella presentazione clinica. In alcune condizioni, come le neuropatie periferiche dolorose, il dolore può essere associato in modo affidabile alla neuropatia, anche se all'interno di questa categoria è notevole la variazione fenotipica. In altre condizioni, come la sclerosi multipla, esiste una maggiore diversità nelle caratteristiche cliniche e nella natura fisiopatologica del dolore, riflettendo gli effetti più diffusi della malattia sul sistema nervoso, con i sintomi motori così come le lesioni sensoriali che hanno causato dolore. Le caratteristiche cliniche del dolore in condizioni neurologiche sono raramente specifiche di malattie ed è probabilmente un difetto che gli studi clinici che valutano i trattamenti si concentrano generalmente su coorti di pazienti con disturbi specifici (ad esempio nevralgia post-epilettica o dolore in neuropatia diabetica) piuttosto che fenotipi caratteristici del dolore che potrebbero indicare meccanismi di generazione del dolore più comuni. Diversi tipi di dolore possono manifestarsi nello stesso disturbo (e spesso nello stesso paziente), mentre sintomi simili possono verificarsi in condizioni patologicamente diverse, come la neuropatia diabetica e la sclerosi multipla (Buonocore M., *Advances in Rehabilitation*, 1999).

IL DOLORE: ASPETTI GENERALI

Il dolore viene spesso definito come "un'esperienza spiacevole, sensoriale ed emozionale, correlata con un danno tissutale o descritta in tali termini" (Merskey H., IASP Press, 1994). Nella definizione vi sono due elementi che appaiono imprescindibili: "l'esperienza" come ultimo atto della nocicezione, e il "danno" come primo fattore responsabile. Con il termine "danno" si sta ad indicare che il dolore ha una sua origine in una lesione del nostro corpo che, a sua volta, è in grado di generare meccanismi patogenetici (Asbury A.K., *Neurology*, 1984). Nella pratica clinica quotidiana moltissime malattie sono accompagnate da dolore, sia come sintomo marginale del quadro clinico, sia come elemento dominante. La mancanza di una classificazione del dolore come malattia a sé stante costituisce sicuramente un ostacolo al progredire del sapere clinico ed epidemiologico in ambito sanitario. Di fatto non esiste tutt'oggi un linguaggio condiviso e una classificazione del dolore come malattia che tenga conto della sua eziologia, della sua patogenesi ed ovviamente del quadro clinico che determina. Nella letteratura troviamo molti tentativi di classificazione del dolore in base alle discipline mediche (neurologia, reumatologia, ortopedia ecc.), alla malattia di base (neoplasia ecc.) o alla diversa sede della malattia stessa, al tessuto interessato (articolazioni, muscoli ecc.), alla durata del dolore. Di seguito riportiamo alcune delle classificazioni di uso clinico.

Dolore acuto. Si divide in fisiologico e patologico. Il dolore acuto fisiologico è sempre evocato, ovvero causato da uno stimolo che deve essere "sovra-soglia" ovvero di

intensità sufficiente a generare nei nocicettori tissutali un potenziale d'azione, senza provocare un danno tissutale. La stimolazione dei recettori è transitoria. Ha la funzione di allerta (scopo preventivo) e genera sempre una risposta riflessa che ha lo scopo di impedire il verificarsi di un danno tissutale. Dura in genere pochi secondi ed è di intensità proporzionale alla causa che lo ha generato. Il dolore acuto patologico è invece causato da un danno tissutale che si mantiene per un tempo breve (ore o giorni). Il dolore acuto può essere spontaneo ed evocato da uno stimolo non necessariamente doloroso. Scompare con la guarigione del danno tissutale ed ha uno scopo protettivo in quanto avverte il paziente della presenza del danno e induce ad accertamenti medici. Si pensi ad una ferita, ad una ustione, ad un ascesso dentale.

Dolore cronico (sempre patologico). È un dolore che continua per giorni o settimane. Se analizziamo la letteratura scientifica troviamo infatti varie misure del tempo di persistenza del dolore. Alcuni autori parlano di tre mesi, altri di sei e altri ancora di dodici. Il termine "cronico" viene però utilizzato anche per definire il dolore da un punto di vista fisiopatologico nel senso che sottintende la presenza di meccanismi patogenetici propri in grado di mantenere il dolore nel tempo, scatenati dalla persistenza stessa del dolore. Possiamo quindi parlare di cronico quando il dolore continua nel tempo perché è causato dalla presenza di una malattia cronica (è cronica la malattia), o quando si è instaurato un meccanismo patogenetico cronico proprio del dolore o anche quando il paziente sviluppa una vera e propria "malattia" per l'instaurarsi di un quadro clinico che comprende manifestazioni patologiche che appartengono alla sfera fisica, a quella psicologica e a quella sociale (Bonezzi C., Minerva Anestesiol., 2012).

Dolore "idiopatico" (acuto o cronico). Questo termine indica quelle forme cliniche in cui non sembra esistere una causa evidente in grado di spiegare la presenza del dolore. Tra le più importanti vengono riportate la nevralgia essenziale del trigemino, la sindrome della bocca urente, la fibromialgia.

Dolore nocicettivo somatoviscerale. In cui il dolore nasce da una patologia a carico dei tessuti del corpo e dalla stimolazione dei nocicettori tissutali. Il dolore nasce dai nocicettori tissutali ed è condotto dalle vie affe-

renti al midollo spinale. Di fondamentale importanza è l'integrità del sistema somatosensoriale deputato alla conduzione degli impulsi nocicettivi. In genere le sindromi viscerali vengono classificate in base alla sede del viscere d'origine (dolore addominale, dolore pelvico-perineale, dolore toracico ecc.) e al viscere coinvolto. Diversamente le sindromi somatiche vengono raccolte in base al tessuto (sindromi miofasciali, sindromi articolari ecc.) o alle sedi dove il dolore è più frequente (dolore lombare, cervicale ecc). Gli studi di fisiopatologia hanno poi spostato l'attenzione sui meccanismi che sottendono a questo dolore ("nocicettivo"), sulla ipersensibilità dei nocicettori da parte di processi infiammatori e di sostanze algogene di varia natura, nonché sulla ipersensibilità dei neuroni spinali che determina un incremento dell'intensità, un allargamento del territorio in cui il dolore viene percepito e la comparsa di un segno clinico importante come l'allodinia meccanica dinamica nelle aree sane circostanti il danno.

Dolore neuropatico. Definito come "il dolore causato da una lesione o da una malattia del sistema nervoso somatosensoriale". È scritto inoltre che il "dolore neuropatico" è un termine clinico che richiede una lesione dimostrabile o una malattia che soddisfi i criteri diagnostici neurologici. Viene introdotta per la prima volta la definizione di sistema somatosensoriale per identificare il sistema sensitivo afferente che porta le informazioni provenienti da tutto il corpo, sia dagli organi e tessuti del corpo sia dall'esterno (vista, udito e olfatto). In base alla sede della lesione o malattia, interessante la parte periferica o centrale del sistema somatosensoriale, si distingue un dolore neuropatico periferico e un dolore neuropatico centrale. La sola presenza di sintomi o segni (come il dolore evocato da uno stimolo tattile) non giustifica l'uso del termine "neuropatico". Poiché è frequente che le indagini non siano in grado di portare ad una definizione certa di dolore neuropatico si ritiene importante il giudizio clinico per poter giungere ad una diagnosi (Portenoy R.K., FA Davis Company, 1996). Le principali sindromi cliniche neuropatiche secondo alcuni Autori (Jensen T.S., European Journal of Pharmacology, 2001) sono riportate nella *Tabella 1* e sono suddivise in base alla sede della lesione neurologica nel sistema nervoso periferico, spinale ed encefalico.

TABELLA 1. CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE NEUROPATICO (Jensen 2001)

| PERIFERICO | SPINALE | ENCEFALICO |
|--|--|--|
| Neuropatie Herpes zoster Lesioni nervose traumatiche Amputazioni Plessopatie Radicolopatie Avulsioni Neoplasie Nevralgia trigeminale | Sclerosi multipla Lesioni spinali traumatiche Aracnoidite Neoplasie Siringomielia Infarto spinale | Infarto Sclerosi multipla Neoplasie Siringomielia Parkinson Epilessie |

VALUTAZIONE DEL DOLORE NEUROPATICO

Non sono i sintomi singoli che fanno diagnosi di dolore neuropatico, ma combinazioni di sintomi, descrittori di dolore, e reperti al letto del malato che aumentano la probabilità di trovarsi di fronte ad una condizione di dolore neuropatico. Sono stati sviluppati diversi strumenti verbali di screening basati su questi segni; essi sono semplici e facili da usare nella pratica clinica e possono allertare il medico del bisogno di un esame attento alla ricerca di dolore neuropatico. Ognuno di questi strumenti di screening usa tra 4 e 9 descrittori di dolore, 3 dei quali (sensazioni di formicolio, di fitte e di dolore urente) sono inclusi in tutti i questionari. La versione completa dello strumento di screening *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (**LANSS**) include anch'essa limitati test della sensibilità al letto del paziente, ma sono state anche sviluppate versioni più semplici per auto-compilazione da parte del paziente. Il questionario LANSS indaga la disfunzione nella trasmissione del segnale doloroso a livello del sistema nervoso (Bennett M et al., Pain 2001). Lo strumento si compone di due parti: una di intervista al paziente e l'altra di esame clinico specifico. La diagnosi del tipo di dolore determinerà un differente tipo di trattamento (*Tabella 2*).

Lo strumento **painDETECT Questionnaire** era stato originariamente sviluppato per identificare le componenti neuropatiche in pazienti con dolore lombare cronico, ma è utile anche per identificare altri tipi di dolore neuropatico (*Tabella 3*).

Il clinico deve valutare la causa, la gravità e la natura del dolore, nonché le sue ripercussioni sulle attività, l'umore, i fenomeni cognitivi e il sonno. La valutazione della causa del dolore acuto è diversa da quella del dolore cronico. L'anamnesi deve comprendere le seguenti informazioni sul dolore:

- *Qualità* (p.es., bruciore, dolore crampiforme, indolenzimento, dolore profondo, superficiale, perforante, lacerante)
- *Gravità*
- *Localizzazione*
- *Irradiazione*
- *Durata*
- *Caratteristiche temporali* (tra cui tipo ed entità delle fluttuazioni e frequenza delle remissioni)
- *Fattori scatenanti e allevianti*

Deve essere determinato il livello di funzionalità del paziente, focalizzandosi sulle attività della vita quotidiana (p.es., vestirsi, lavarsi) e lavorativa, sulle attività occupazionali, e sulle relazioni interpersonali (inclusa l'attività sessuale) (Jensen M.P., Pain 1999).

La percezione del dolore da parte del paziente può essere significativa più di quanto non lo siano i processi fisiologici intrinseci della patologia. Deve essere analizzato ciò che il dolore significa per il paziente, con grande attenzione ai problemi psicologici, depressione e ansia. Lamentare un dolore è più accettato dal punto di vista sociale rispetto a lamentare ansia o depressione, e una terapia appropriata spesso dipende dalla separazione di queste percezioni divergenti.

TABELLA 2. Scala di Valutazione Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)**A. DOMANDE AL PAZIENTE**

Pensi alla tipologia del suo dolore nel corso dell'ultima settimana.

Per favore precisi se una delle seguenti descrizioni spiega esattamente le caratteristiche del suo dolore.

- 1. Percepisce il suo dolore come una strana e sgradevole sensazione sulla pelle? Formicolio, bruciore o punture di spillo possono descrivere questa sensazione.**

| | |
|--|-----|
| a) NO - il mio dolore non è di questo tipo | (0) |
| b) SI - è una percezione frequente | (5) |

- 2. La pelle nella zona dolorosa assume un colore diverso dal normale? Una pelle di colore non uniforme o di colore più intenso, rosso o rosa possono descrivere questo aspetto.**

| | |
|--|-----|
| a) NO - il dolore non influisce sul colore della mia pelle | (0) |
| b) SI - ho notato che il colore della pelle nella zona dolorosa è differente dal normale | (5) |

- 3. Il suo dolore influisce sulla sensibilità della pelle al tatto? Una sensazione spiacevole quando si sfiora la pelle o la comparsa di dolore quando si indossano vestiti aderenti possono essere segnali di una alterazione della sensibilità.**

| | |
|---|-----|
| a) NO - il mio dolore non influisce sulla sensibilità della pelle nell'area interessata | (0) |
| b) SI - la mia pelle sembra eccessivamente sensibile al tatto nell'area interessata | (3) |

- 4. Il suo dolore compare improvvisamente e a ondate senza nessuna ragione apparente, quando lei è fermo? Queste sensazioni si possono descrivere con parole come "scarica elettrica" o "molla che scatta".**

| | |
|---|-----|
| a) NO - il mio dolore non ha queste caratteristiche | (0) |
| b) SI - ho queste sensazioni molto spesso | (2) |

- 5. Il suo dolore le fa percepire un'alterazione della temperatura nella zona interessata? Una sensazione di caldo o bruciore può descrivere queste alterazioni.**

| | |
|---|-----|
| a) NO - non ho queste sensazioni | (0) |
| b) SI - ho queste sensazioni molto spesso | (1) |

B. PROVE SENSORIALI

La sensibilità della pelle può essere esaminata confrontando l'area dolorosa con un'area non dolorosa controlaterale o adiacente per valutare la presenza di allodinia e di alterata soglia alla puntura di spillo (PPT).

Allodinia: esaminare la risposta allo strofinamento di un batuffolo di cotone sull'area non dolorosa e quindi sull'area dolente. Se vi è una sensazione normale a livello dell'area non dolorosa, ma si percepisce dolore o una sensazione spiacevole (formicolio, nausea) a livello dell'area dolente, è presente allodinia.

- | | |
|--|-----|
| a) NO - sensazione normale in entrambe le aree | (0) |
| b) SI - allodinia solo nell'area dolente | (5) |

Alterata soglia alla puntura di spillo (pin-prick threshold - PPT): determinare la soglia di sensibilità confrontando la risposta alla puntura con un ago 23 (blu) montato all'interno di una siringa da 2 ml appoggiato delicatamente sulla pelle in un'area non dolorosa e poi sulla zona dolente. Se a livello dell'area non dolorosa viene percepita una chiara puntura di spillo, mentre sulla zona dolente non viene percepita nessuna sensazione o una sensazione attutita (elevato PPT) o sensazione molto dolorosa (ridotta PPT), è presente un'alterazione della soglia alla puntura di spillo. Se non si avverte alcuna puntura di spillo in entrambe le zone, si ripete la valutazione, montando l'ago sulla siringa per aumentarne l'effetto.

- | | |
|---|-----|
| a) NO - uguale sensazione in entrambe le aree | (0) |
| b) SI - alterata PPT nell'area dolorosa | (3) |

VALUTAZIONE: Sommi i valori tra parentesi del questionario e delle prove sensoriali per ottenere il punteggio complessivo.

PUNTEGGIO TOTALE _____ / 24

Punteggio < 12 = poco probabile il meccanismo neuropatico. Punteggio ≥ 12 = probabile il meccanismo neuropatico.

TABELLA 3. Scala di Valutazione painDETECT Questionnaire

Come valuta il suo dolore in questo momento?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Quanto è stato forte il dolore più intenso che abbia provato in queste ultime 4 settimane?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

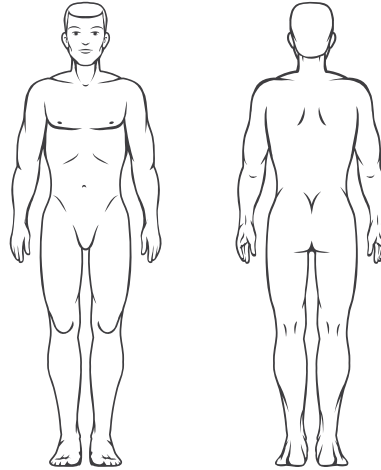
Quanto forte è stato il dolore più intenso in senso peggiorativo che abbia provato in queste ultime 4 settimane?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Indichi l'immagine che descrive meglio l'andamento del suo dolore:



Indichi l'area maggiormente coinvolta dal dolore



Soffre di una sensazione di dolore urente nell'area segnalata?

Mai Difficilmente Leggermente Moderatamente Spesso Molto Spesso

Avverte una sensazione di punture di spilli o formicolii nell'area segnalata?

Mai Difficilmente Leggermente Moderatamente Spesso Molto Spesso

Un leggero tocco le risulta doloroso in quest'area?

Mai Difficilmente Leggermente Moderatamente Spesso Molto Spesso

Avverte attacchi di dolore improvvisi, come scosse elettriche, nell'area segnalata?

Mai Difficilmente Leggermente Moderatamente Spesso Molto Spesso

Il caldo e il freddo le risultano occasionalmente dolorosi in quest'area?

Mai Difficilmente Leggermente Moderatamente Spesso Molto Spesso

Soffre di una sensazione di intorpidimento nell'area segnalata?

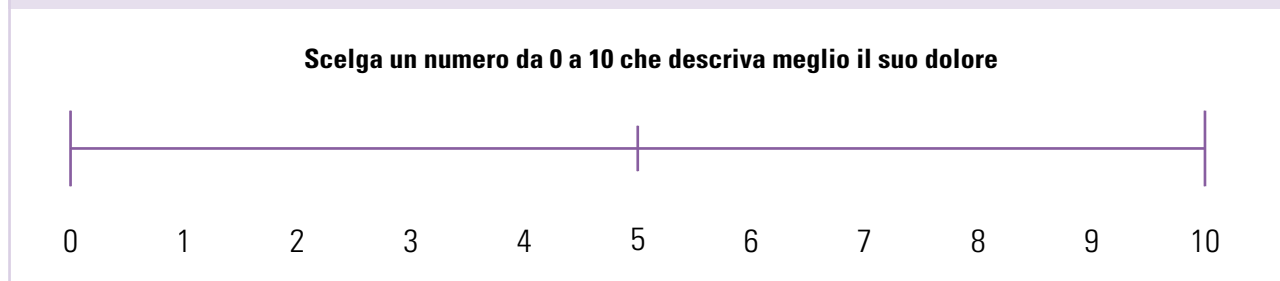
Mai Difficilmente Leggermente Moderatamente Spesso Molto Spesso

Una lieve pressione in quest'area le provoca dolore?

Mai Difficilmente Leggermente Moderatamente Spesso Molto Spesso

MAI DIFFICILMENTE LEGGERMENTE MODERATAMENTE SPESSO MOLTO SPESSO
 x 0 = 0 x 1 = x 2 = x 3 = x 4 = x 5 =

TOTALE:

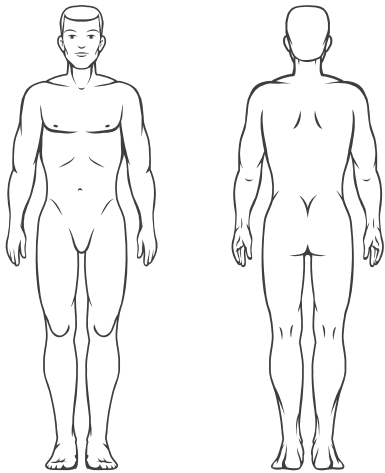
TABELLA 4. Scala di Valutazione Visual Analogue Scale (VAS)**Intensità del dolore**

L'intensità del dolore deve essere valutata prima e dopo interventi potenzialmente dolorosi. Nei pazienti in grado di parlare, l'autovalutazione rappresenta il metodo di riferimento, mentre i segni esterni di dolore o di stress (p.es., pianto, smorfie, oscillazioni del corpo) sono secondari. Per i pazienti che hanno difficoltà a comunicare e per i bambini piccoli, gli indicatori non verbali (comportamentali e, talvolta, fisiologici) possono divenire la fonte primaria di informazioni. Le misurazioni formali (alcune scale per la quantificazione del dolore in atto) comprendono le scale delle categorie verbali (p.es., leggero, medio, grave), le scale numeriche e la scala visiva analogica (Jensen M.P., Handbook of pain assessment, 1992).

Esame clinico

Il primo obiettivo dell'esame clinico al paziente con dolore è quello di identificare la malattia sottostante ed il tipo di dolore. La valutazione della sensibilità è la parte più importante di questo esame; ci si orienta sulla base delle informazioni ottenute dalla storia del paziente e dal disegno del dolore. I reperti nell'area dolente vengono confrontati con quelli dell'area contro laterale nel caso di dolore unilaterale o in altri luoghi sull'asse prossimale-distale nel caso di dolore bilaterale. La mappatura delle anomalie sensoriali è cruciale perché anomalie sensitive senza una distribuzione neuroanatomica possono essere presenti nel dolore nocicettivo puro. Ogni modalità sensoriale può essere valutata separatamente usando semplici strumenti. La valutazione della sensibilità inizia solitamente con il semplice tocco, seguito dal test con la punta di spillo. La valutazione della sensibilità tattile può essere eseguita usando la

leggera pressione del dito se non sono disponibili altri strumenti. Se i risultati alle valutazioni tattili e con punta di spillo sono normali, devono essere valutate la sensibilità termica e alla vibrazione prima di dichiarare che la funzione sensoriale è intatta. Se non è disponibile un thermo roller può essere utilizzato in sostituzione un oggetto metallico (p.es. il manico di un martelletto per riflessi) raffreddato con acqua di rubinetto. La qualità della risposta può differire dal normale; per esempio il freddo può essere percepito come bruciore (sensazione di calore paradossa) oppure uno stimolo normalmente non doloroso provocare dolore (allodinia). In quest'ultimo caso la presenza di allodinia meccanica dinamica viene valutata usando un leggero stimolo in movimento (p.es. strofinare un batuffolo di cotone n.d.r) mentre l'allodinia al freddo viene valutata con un oggetto freddo. Nel caso in cui la valutazione sensoriale non sia conclusiva o la malattia causale non sia evidente, il paziente deve essere inviato al secondo livello di cure (p.es. un ambulatorio neurologico o del dolore, in accordo con le linee guida locali) per ulteriori accertamenti. I test usati in centri specializzati possono includere procedure elettrofisiologiche convenzionali, come studi della conduzione nervosa o i potenziali evocati somatosensoriali, come pure meno convenzionali quali strumenti di laboratorio per la valutazione delle vie nocicettive del sistema nervoso periferico e centrale (Price D.D., IASP Press, 1994; Price D.D., Handbook of pain assessment, 1992). Una volta descritto qualitativamente il dolore appare essenziale una sua valutazione quantitativa, compito non facile vista l'estrema variabilità soggettiva di questa condizione. Il primo approccio tiene conto dell'intensità del dolore valutabile attraverso la *Visual Analogue*

TABELLA 5. Scala di Valutazione **McGill Pain Questionnaire (MPQ)****Indichi l'area maggiormente coinvolta dal dolore****Come è cambiato il suo dolore nel tempo?**

1. Quale parola o parole userebbe per descrivere il pattern del suo dolore?

| | | |
|-----------------|----------------------|--------------------|
| <i>Continuo</i> | <i>Ritmico</i> | <i>Breve</i> |
| <i>Fisso</i> | <i>Periodico</i> | <i>Momentaneo</i> |
| <i>Costante</i> | <i>Intermittente</i> | <i>Transitorio</i> |

2. Cosa le dà sollievo?

3. Cosa le peggiora il sintomo dolore?

Quanto forte è il suo dolore?

Le persone sono concordi sull'affermare che queste 5 parole rappresentino il dolore ad intensità peggiorativa:

- 1) *lieve*
- 2) *fastidioso*
- 3) *sconfortante*
- 4) *orribile*
- 5) *straziante*

Per rispondere alle domande successive scriva il numero corrispondente dopo le brevi domande.

1. Quale parola descrive il suo dolore attuale
2. Quale parola descrive il suo dolore peggiore
3. Quale parola descrive la durata del suo dolore
4. Quale parola descrive il peggior mal di denti avuto
5. Quale parola descrive la peggior cefalea avuta
6. Quale parola descrive il peggior mal di stomaco avuto

Come definisce il suo dolore?

- | | |
|--|---|
| <p>1. Tremolante Vibrante Pulsante Che picchia Battente Martellante</p> <hr/> <p>2. Salta qua e là Fulmineo È come una molla che scatta</p> <hr/> <p>3. Punge come uno spillo Buca come un ago Buca come un chiodo È come una pugnata Lancinante</p> <hr/> <p>4. Tagliente come una lametta Tagliente come un coltello Lacerante</p> <hr/> <p>5. È come un forte pizzicotto Stringe È come un crampo Rode Schiacciante</p> <hr/> <p>6. Stira Tira Contorce</p> <hr/> <p>7. Caldo Scotta Brucia Rovente</p> <hr/> <p>8. Dà formicolio Pizzica e irrita Vivo Acuto</p> <hr/> <p>9. Dà indolenzimento Sordo Fa male Dà sofferenza Gravoso Dà tormento</p> | <p>10. Sensibile al tocco Teso Raschia Spezza</p> <hr/> <p>11. Stancante Che esaurisce</p> <hr/> <p>12. Nauseante Soffocante</p> <hr/> <p>13. Allarmante Spaventoso Terrificante</p> <hr/> <p>14. Affligge come una punizione Prostrante Crudele Feroce</p> <hr/> <p>15. Sgradevole Accecante</p> <hr/> <p>16. Noioso Disturbante Penoso Intenso Insopportabile</p> <hr/> <p>17. Si propaga Si diffonde a raggiera Penetrante Perforante</p> <hr/> <p>18. Fasciante Intorpidito Tirante Strizza Strappante</p> <hr/> <p>19. Fresco Freddo Congelante</p> <hr/> <p>20. Seccante Dà disgusto Terribile Torturante</p> |
|--|---|

TABELLA 6. Scala di Valutazione **Scala del Dolore Neuropatico (SDN)****Descriva con la scala sottostante quanto è intenso il suo dolore**

Nessun dolore 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il dolore più intenso immaginabile

Descriva con la scala sottostante quanto è acuto il suo dolore attuale

(la descrizione comprende espressioni come "come un coltello", "come una spina")

Poco acuto 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 La sensazione più acuta immaginabile

Descriva con la scala sottostante quanto urente sia il suo dolore

(la descrizione comprende termini come "in fiamme")

Non urente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il dolore più urente immaginabile

Descriva con la scala sottostante quanto noioso è il suo dolore

(la descrizione comprende come termini come "un fastidioso mal di denti" "fastidioso come un rumore")

Non fastidioso 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il dolore più fastidioso immaginabile

Descriva con la scala sottostante quando è freddo il suo dolore

(la descrizione comprende termini come "come se fosse ghiaccio" "congelante")

Non freddo 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il dolore più freddo immaginabile

Scale (VAS), la cui validità è stata ampiamente dimostrata (*Tabella 4*).

Altre scale, invece, quali il *McGill Pain Questionnaire (MPQ)*, si sono proposte di valutare le caratteristiche discriminativo-sensoriali e affettivo-emozionali dell'esperienza nocicettiva e assumono pertanto un ruolo multidimensionale (Melzack R., *Handbook of pain assessment*, 1992) (*Tabella 5*).

Recentemente Galer ha evidenziato come le precedenti scale uni- e multidimensionali avessero delle grosse limitazioni in quanto non fungevano da indicatori dei diversi aspetti clinici del dolore neuropatico, non analizzavano adeguatamente la componente di «sgradevolezza» provocata dal dolore e non riuscivano a identificare eventuali sottogruppi di pazienti con dolore neuropatico. Per questo motivo è stata costituita la *Scala del Dolore Neuropatico (SDN)*, che permette di analizzare non solo l'intensità ma anche le diverse qualità del dolore, fino al punto di poter identificare alcuni sottogruppi di patologie (ad esempio dolore da neuropatia postoperatoria da dolore neuropatico di altra origine) (*Tabella 6*).

Questa scala è composta da cinque item che raggruppano le più comuni caratteristiche del dolore neuropatico (la sensazione di dolore «tagliente», di «bruciore», di «freddo», di dolore «acuto», di dolore «fastidioso»). Ciascuno di questi item comprende, nella formulazione della domanda, anche altre parole usate per descrivere quella stessa sensazione, al fine di renderla più comprensibile. Per ogni item si usa la scala numerica, presentata come una linea orizzontale di numeri che va da 0 a 10, dove 0 significa «assenza di quel tipo di sensazione» e 10 significa «presenza di quella sensazione alla massima intensità immaginabile». Inoltre vi sono anche due item più generici, che, sfruttando sempre la scala numerica da 0 a 10, valutano l'intensità e la sgradevolezza del dolore ed un undicesimo item che considera l'andamento temporale del dolore: costante, intermittente o continuo con occasionali riacutizzazioni. La SDN è stata tradotta nel 2000 per uso clinico e di ricerca. Bisogna ricordare come per la somministrazione del test sia sempre necessaria la presenza di un operatore addetto in quanto la terminologia scelta e l'impostazione proposta richiedono un buon livello di istruzione da parte dei pazienti (Bonezzi C., *Minerva Anestesiol.*, 2000; Galer B.S., *Neurology*, 1997).

TRATTAMENTI

Recenti orientamenti basati su meta-analisi sono disponibili per il trattamento del dolore neuropatico. I principali gruppi di trattamenti farmacologici sistemici usati nel dolore neuropatico possono essere considerati sotto le seguenti voci:

- Analgesici
- Antidepressivi
- Antiepilettici
- Antiaritmici (e altri "stabilizzatori a membrana")
- Cannabinoidi

Analgesici. C'è un'opinione ampiamente diffusa che i farmaci in questa categoria siano relativamente inefficaci per il dolore neuropatico (NP), ma ci sono anche prove del contrario. Citando esempi recenti, tramadolo da solo ha dimostrato di essere efficace in una revisione sistematica, e una combinazione tramadolo / paracetamolo era paragonabile a gabapentin in uno studio randomizzato controllato in pazienti con neuropatia diabetica dolorosa. Un'ulteriore revisione sistematica di oppioidi suggerisce l'evidenza di beneficio da studi di medio termine, ma non da studi a breve termine (24h o meno), suggerendo che il breve screening per reattività oppioidi (ad esempio con un'infusione endovenosa) non può essere appropriato. Al contrario, uno studio di ossicodone in aggiunta al pregabalin non è riuscito a mostrare vantaggio, ma la dose impiegata può essere stata troppo ridotta (Zin C.S., *Journal of Pain*, 2010). Ci sono prove per il tapentadolo, che presenta proprietà inibenti dell'acido oppiaceo e recupero della noradrenalina, nella neuropatia diabetica dolorosa (Schwartz S., *Curr. Med. Res. Opin.*, 2011).

Antidepressivi. Gli antidepressivi sono da tempo stati agenti efficaci per il trattamento di NP. Una recente meta-analisi di tre studi randomizzati controllati (RCTs) indica che la duloxetina è sicura e ben tollerata. L'efficacia di questo farmaco per il dolore della neuropatia diabetica e della fibromialgia a dosi relativamente elevate è stata anche mostrata in una revisione sistematica. Gli antidepressivi triciclici e la venlafaxina sembrano anche efficaci e paragonabili, con un numero necessario di trattamento (NNT) di circa tre in entrambi i farmaci. Un

confronto tra amitriptilina e duloxetina nella neuropatia diabetica dolorosa ha dimostrato che entrambi i farmaci sono efficaci e simili per quanto riguarda gli effetti collaterali (anche se il riscontro di bocca secca era più comune con amitriptilina). Uno studio su duloxetina nel dolore centrale secondario ad ictus e lesione del midollo spinale ha suggerito un effetto benefico e anche se i cambiamenti nei punteggi di dolore per il dolore non evocato sono scesi al di sotto della significatività statistica, vi è stata una significativa riduzione di allodinia tattile e termica (Vranken J.H., Pain, 2011).

Antiepilettici. Gli antiepilettici hanno una lunga tradizione di utilizzo in NP. Gabapentin e pregabalin sono senza dubbio efficaci anche se le prove di beneficio nel dolore centrale sono generalmente minori che per i disturbi periferici (Kim J.S., Pain, 2011). I dati relativi agli altri antiepilettici sono meno convincenti. Lamotrigina è stata oggetto di una recente revisione sistematica, che comprendeva una serie di studi sia in dolori periferici che centrali, e non ha trovato prove convincenti di beneficio (Wiffen P.J., Cochrane Database Syst. Rev., 2011), anche se uno studio recente suggerisce l'efficacia nella nevralgia del trigemino. La carbamazepina è andata piuttosto meglio in una revisione sistematica, ma molti studi hanno avuto un basso numero di soggetti (Wiffen P.J., Cochrane Database Syst. Rev., 2011).

Antiaritmici. Gli anestetici locali e i composti correlati potrebbero essere considerati trattamenti utili per NP in considerazione dell'importante ruolo dell'espressione alterata di canali di sodio negli stati del dolore patologico. Ci sono buone prove da una recente revisione sistematica che supportano questa opinione. Questa Cochrane ha citato 32 criteri di selezione, inclusi gli studi sulla lidocaina intravenosa e sugli antiaritmici mexiletina e tocainide (Challapalli V et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2005). Tutti erano efficaci, anche se la mexiletina non è più disponibile e il tocainide è stato completamente ritirato dall'uso clinico. I 16 studi che hanno valutato la lidocaina intravenosa hanno coperto una gamma di condizioni che hanno dato origine a NP, sia periferiche che centrali con notevole variazione nel dosaggio. Le ampie conclusioni da trarre erano che la lidocaina intravenosa era efficace, sicura e ben tollerata. Livelli di lidocaina nel plasma sono stati misurati in

sette prove, solo una delle quali indicava una correlazione tra il livello e la risposta al dolore. Molti degli studi hanno valutato l'effetto analgesico durante un periodo relativamente breve (meno di 24 ore), ma c'è stata anche qualche prova che una singola infusione di lidocaina che potrebbe, in alcuni pazienti, produrre analgesie che durano diversi giorni o settimane.

Cannabinoidi. I cannabinoidi possono determinare sollievo sia del dolore neuropatico che della spasticità dolorosa e anche se un recente RCT non ha dimostrato superiorità rispetto al placebo nella neuropatia diabetica dolorosa, ciò può riflettere la limitazione della dose giornaliera massima. L'indicazione concessa in licenza per la preparazione di formulazioni oromucosali di cannabis medica nel Regno Unito è limitata al trattamento della spasticità da moderata a grave nella MS, ma vi è prova di azioni analgesiche dei cannabinoidi, non correlate al loro effetto antispastico, nel dolore cronico di origine nocicettiva e neuropatica (ma non in dolore acuto). NP sembra essere più sensibile ai cannabinoidi rispetto al dolore nocicettivo, e sia NP periferico che centrale può rispondere. Gli effetti negativi gravi riportati in letteratura non sono rari, ma includono sincope e psicosi; tra quelli più lievi gli effetti collaterali comuni comprendono vertigini, compromissione cognitiva, sonnolenza e bocca secca (Zajicek J.P., CNS Drugs, 2011).

CONCLUSIONE

La valutazione clinica del dolore in neurologia è esercizio complesso data l'ampia diversità delle caratteristiche cliniche e la base patologica del dolore nelle malattie neurologiche. Essa richiede una notevole esperienza e una approfondita conoscenza della semeiologia neurologica che non può prescindere dalla definizione neuroanatomica e dalle modalità di presentazione delle diverse entità nosologiche. Solo attraverso una meticolosa valutazione è possibile comprendere le caratteristiche del sintomo nell'ambito di un vissuto che è sempre originale ed individuale. Per questo è di importanza fondamentale utilizzare strumenti di valutazione standardizzati anche al fine di poter confrontare l'evoluzione di sintomi che si modificano al modificarsi della condizione neuropatologica sottostante. ●

Legge 38/2010 e sue applicazioni

Organizzazione dei centri di terapia del dolore

Paolo Scarsella

Direttore del Centro Multidisciplinare di Terapia del Dolore, USL Toscana Centro, Ospedale Piero Palagi, Firenze

■ Il dolore è il più comune sintomo di malattia, tutti prima o poi lo provano. Ne è testimonianza pure il fatto che il termine "paziente" deriva dal latino "patiens", participio presente del verbo "pati", intendendo "sofferente" o "che sopporta" (Dizionario Treccani Online). La IASP (International Association for the Study of Pain - 1986) definisce il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno." (IASP Task Force on Taxonomy, Classification of Chronic Pain, 1994). In pratica, come afferma anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è dolore ciò che ciascuno di noi dice di essere dolore.



A livello clinico, il dolore è un sintomo trasversale e frequente: spesso segnale importante per la diagnosi iniziale di malattia, fattore sensibile nell'indicare evoluzioni positive o negative durante il decorso, innegabile presenza in corso di molteplici procedure diagnostiche e/o terapeutiche e costante riflesso di paura e ansia per tutto quello che la malattia comporta. È fra tutti il sintomo che più mina l'integrità fisica e psichica del paziente e più angoscia e preoccupa i suoi familiari, con un notevole impatto sulla qualità della vita (www.salute.gov.it). Generalmente indica che nell'organismo sta accadendo qualcosa di nocivo. È come una spia che si accende per informarci che qualcosa non va bene in qualche parte del nostro organismo. Il corpo informa il cervello affinché questo, in modo istintivo o mediato, possa porre in atto comportamenti adeguati. Ad esempio, se afferro un oggetto molto caldo, lascio la presa immediatamente. Funzionando come allarme, il dolore segnala il rischio di perdita dell'integrità psicofisica: ciò allo scopo di conservarla o ripristinarla. Tuttavia, se questo è vero per le malattie acute, non lo è invece quando il dolore si fa cronico, ossia quando esaurisce il suo compito di sentinella perdendo l'utilità di allarme: da sintomo diviene esso stesso malattia.

La Legge 15 marzo 2010, n. 38, "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" (G.U. n. 65 del 19 marzo 2010), ufficializza una disciplina che almeno in Italia veniva esercitata molto spesso a margine di altre specialità, in spazi e con personale non dedicati. Questa legge, che apparentemente sembra essere un'anomalia - basti pensare all'articolo 7 che impone la rilevazione del dolore quale sintomo vitale, ignoran-



do gli altri parametri quali frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa e temperatura corporea - è invece una legge fortemente innovativa. Per la prima volta garantisce (o perlomeno dovrebbe garantire) l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza (LEA) al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze. La legge, tra le prime in Europa, individua tre reti di assistenza dedicate alle cure palliative, alla terapia del dolore e al paziente pediatrico. Comprende 12 articoli, tra i quali particolarmente rilevanti, quelli che riguardano le definizioni, l'istituzione di reti nazionali distinte per le cure palliative e per la terapia del dolore, la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica, la semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore, la formazione del personale medico e sanitario. La legge prescrive che in sede di Confe-

renza Stato-Regioni, su proposta del Ministro, vengano individuate le figure professionali con specifiche competenze ed esperienza nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore.

L'organizzazione prevista per l'articolazione della rete della terapia del dolore comprende l'attivazione del primo livello assistenziale attraverso lo sviluppo delle aggregazioni territoriali di MMG (AFT) sul territorio nazionale e l'attuazione di un programma di formazione dei MMG nell'ambito della terapia del dolore. Così sarà possibile dare la prima risposta diagnostica e terapeutica ai bisogni della persona con dolore. Qualora fossero necessari trattamenti farmacologici complessi, terapie strumentali o invasive o persistessero dubbi diagnostici, il paziente viene indirizzato allo Spoke/Centro ambulatoriale di Terapia del Dolore secondo criteri condivisi di appropriatezza, o all'Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore, qualora fossero indicati interventi diagnostici e terapeutici ad alta complessità (farmacologici, chirurgici, psicologici variamente integrati). ●

Prescrivibilità della cannabis

Giovanna Ballerini

Dirigente Medico, Centro Multidisciplinare di Terapia del Dolore, USL Toscana Centro, Ospedale Piero Palagi, Firenze

■ In una nota pubblicata sul sito del Ministero della Salute si specifica che: “Le prescrizioni di preparazioni magistrali sono regolamentate dall’articolo 5 del D.L. 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94. Gli unici prodotti che possono essere impiegati per l’allestimento di tali preparazioni sono le sostanze vegetali esportate dall’Office for Medicinal Cannabis del Ministero della Salute, del Welfare e dello Sport olandese. Tali prodotti, denominati Bedrocan®, Bediol®, BedrobinoI® e Bedica® sono regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle Convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, in quanto oggetto di specifica autorizzazione dell’International Narcotics Control Board, INCB. Nella medesima nota si chiarisce che i prodotti a base di infiorescenze di cannabis non siano assimilabili alle specialità medicinali in commercio (in particolare il Sativex®). Preparazioni magistrali a base di cannabis possono essere prescritte da qualsiasi medico abilitato e iscritto all’Ordine dei Medici mediante prescrizione magistrale non ripetibile (RNR) redatta secondo l’articolo 5 della Legge 94/98 (cosiddetta Di Bella). La rimborsabilità della prescrizione è stabilita a livello di ciascuna Regione e PPAA, mediante leggi e delibere regionali o provinciali. Come per ogni scelta terapeutica, la decisione di prescrivere preparati a base di cannabis va condivisa con il paziente. È onere del medico prescrittore informare il paziente riguardo ai benefici e ai potenziali rischi dell’uso della cannabis e raccogliere il consenso informato scritto del paziente. La prescrizione della cannabis è assolutamente individuale e personale e non può essere donata o ceduta ad altri. Si ricorda che, al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso medico, copia della ricetta timbra-

ta e firmata dal farmacista all’atto della dispensazione deve essere consegnata al paziente o alla persona che ritira la preparazione magistrale a base di cannabis.

Le prescrizioni magistrali quindi sono regolamentate dall’articolo 5 del Decreto legge 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla **Legge 08 aprile 1998, n. 94**.

Le preparazioni magistrali di origine vegetale a base di cannabis possono essere allestite in farmacia dietro presentazione di prescrizione medica non ripetibile. Il prodotto dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze denominato Cannabis FM2 può essere prescritto dal medico per l’allestimento di preparazioni magistrali. In merito alle prescrizioni magistrali i medici devono attenersi alla normativa vigente (legge 94/98), integrando le prescrizioni con i dati anonimi relativi a età, sesso, **posologia in peso di cannabis** ed esigenza di trattamento per fini statistici, così come previsto dal Progetto pilota, compilando la Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati da inviare alla Regione territorialmente competente secondo le indicazioni che le stesse Regioni forniranno. Le prescrizioni possono essere effettuate solo per impieghi che siano documentati nella letteratura scientifica internazionale accreditata.

Il Medico deve prima di tutto ottenere il **consenso informato** dal paziente, ma non deve necessariamente indicarlo in ricetta (ha lo scopo di “tutelare” il Medico ed è di sua competenza soltanto, oltre al fatto che renderebbe nulla la privacy della ricetta).

La ricetta deve essere compilata seguendo alcuni formalismi rispettando i formalismi stabiliti dall’articolo 5 della legge 94/98.

- Non deve contenere in alcun modo un riferimento (nome cognome anche codice fiscale o parte di esso) o qualunque altro segno da cui si possa risalire al nome

VARIETÀ DI CANNABIS AL MOMENTO PRESCRIVIBILI IN ITALIA

| VARIETÀ | THC | CBD | PROFILO TERPENICO | PROVENIENZA |
|-------------|---------|----------|-------------------|-------------|
| BEDROCAN® | ≅ 22* % | < 1 % | SATIVA | OLANDA |
| BEDROBINOL® | ≅ 12 % | < 1 % | SATIVA | OLANDA |
| BEDIOL® | ≅ 6,5 % | ≅ 8 % | SATIVA | OLANDA |
| BEDICA® | ≅ 14 % | < 1 % | INDICA | OLANDA |
| BEDROLITE® | < 1 % | ≅ 9 % | SATIVA | OLANDA |
| FM2 | 5-8 % | 7,5-12 % | SATIVA | ITALIA |

del paziente: deve essere cioè totalmente anonima. **Deve essere contraddistinta da un codice NUMERICO o ALFANUMERICO del paziente.** La ratio è proteggere la privacy del paziente: solo il Medico prescrittore conosce la reale identità del paziente, associata al codice.

- Deve essere riportata ovviamente la data di prescrizione.
- La prescrizione deve essere effettuata su carta intestata del medico o della struttura e ovviamente deve essere firmata per esteso con timbro del medico.
- Si deve prescrivere la sostanza richiesta scrivendone il titolo ad esempio in THC 19%,9% etc) e specificando sia la forma di preparazione (capsule, cialde, olio etc) sia il numero delle unità richieste per la terapia di un mese (considerato di trenta giorni).
- Il numero di dosi (es. 10 cartine) o la quantità (es. 50 ml) e la posologia prescritta al paziente NON è obbligatoria, ma è molto raccomandato.
- Molto importante segnalare infine le motivazioni ovvero le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea (es. "mancanza di prodotto industriale", "trattamento del dolore in paziente resistente a terapie convenzionali", ecc.), in base a quanto previsto dalla Legge 94/98.

Ogni ricetta medica cannabis ha una **validità temporale di 30 giorni escluso quello di redazione** e il farmacista ha l'**obbligo** (DM 9 novembre 2015) di consegnarne una copia **timbrata, datata e firmata dal**

farmacista, al paziente. Entro un mese il farmacista dovrà inviare copia della ricetta alla ASL o all'azienda ospedaliera di appartenenza. Si ricorda che il farmacista non è tenuto a conoscere o appurare la patologia per la quale il preparato magistrale sia stato prescritto né ha la facoltà di verificare l'appropriatezza della prescrizione.

MONITORAGGIO DELLE PRESCRIZIONI

Secondo quanto previsto dal DM 9 novembre 2015, per fini epidemiologici, le Regioni e le Province Autonome dovranno fornire all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) annualmente (trimestralmente per i primi 24 mesi) i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di *cannabis*.

A tale scopo i medici, all'atto della prescrizione, dovranno riportare nella Scheda appositamente predisposta i dati dei pazienti trattati relativi a età, sesso, posologia in peso di *cannabis* ed esigenze di trattamento riportate sulla ricetta, nonché, in caso di proseguimento del trattamento, gli esiti nella patologia trattata.

La trasmissione dei dati, in forma anonima, in conformità con il Codice in materia di protezione dei dati personali, deve essere fatta secondo modalità stabilite da ciascuna Regione o Provincia autonoma, dalla Asl o dal medico prescrittore utilizzando la piattaforma web predisposta dall'Istituto Superiore di Sanità, www.epi-centro.iss.it (dalle raccomandazioni DGDMF12516 del 22 febbraio 2017). ●

Innervazione corneale e dolore oculare

Valentina De Luca, Vincenzo Scorcìa

Università degli studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Cattedra di Malattie dell'Apparato Visivo, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche

■ La cornea è una membrana fibrosa la cui trasparenza è garantita dalla regolare disposizione di fibre collagene e dall'assenza di vasi sanguigni; ulteriore caratteristica istologica è la considerevole presenza di fibre nervose sensoriali, che originano dai nervi ciliari lunghi della branca oftalmica del nervo trigemino, ed una piccola componente simpatica proveniente dal ganglio cervicale superiore. Le fibre nervose contribuiscono a formare il plesso pericorneale a livello del limbus sclero-corneale, per poi raggiungere lo stroma profondo creando il plesso stromale della cornea. Queste fibre decorrono, successivamente, nello stroma anteriore a formare il plesso sub-epiteliale e infine superficialmente a formare il plesso terminale sub-basale, deputato all'innervazione dello strato di cellule epiteliali. Non è stata descritta alcuna innervazione per la Membrana di Descemet e lo strato di cellule endoteliali (Muller L et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1996; Oliveira-Soto L, Efron N, *Cornea* 2001).

Alterazioni anatomiche o funzionali della struttura corneale indotte da stimoli meccanici, termici o chimici possono creare danno alle fibre nervose; sebbene i nervi danneggiati possano rigenerarsi, il processo è lento e imperfetto, determinando spesso una ridotta densità di fibre nervose, alterazioni dell'architettura dei plessi nervosi e della sensibilità corneale.

Il 20% dei nocicettori risponde a stimoli di difesa di tipo meccanico, il 70% è di tipo polimodale, attivati da sostanze chimiche irritanti, elevate temperature o mediatori dell'infiammazione, il 10% è sensibile a stimoli termici in condizioni di basse temperature. L'attivazione e/o l'alterazione dei nocicettori induce uno stimolo doloroso, che può essere di tipo nocicettivo o neuropatico.

Il dolore nocicettivo è di solito transitorio ed indotto da danno o infiammazione tissutale ed è fondamentale nel

mantenimento dell'integrità epiteliale e nella regolazione della sensibilità corneale. Gli insulti che inducono questo stimolo doloroso sono alterazioni della superficie oculare indotte da anomalie anatomiche, infezioni, infiammazioni, traumi o trattamenti chirurgici.

Il dolore neuropatico è, invece, determinato da un'alterata attivazione d'impulsi nervosi indotta da lesioni del sistema somatosensoriale, di solito cronico e non associato ad una lesione tissutale. Le alterazioni cliniche associate a questo tipo di dolore sono le nevralgie trigeminali, le nevralgie post-erpetiche e le neuropatie da occhio secco (Galor A et al., *Eye* 2015).

Il dolore nocicettivo è frequente in oftalmologia: può essere lieve in condizioni cliniche quali secchezza oculare o congiuntivite, è invece intenso in corso di processi patologici quali cheratite o dopo chirurgia oftalmica (Belmonte C et al., *Experimental eye research* 2004). Le alterazioni anatomiche che più frequentemente inducono variazioni della superficie oculare sono le anomalie di posizione delle palpebre che, danneggiando le cellule epiteliali, attivano i nocicettori che rilasciano i mediatori dell'infiammazione, inducendo lo stimolo doloroso (Pergolizzi J et al., *Curr Med Res Opin* 2013). Alterazioni della sensibilità corneale e dolore oculare possono essere presenti anche in pazienti con cheratite infettiva di diversa origine (virus, batteri, funghi, protozoi). Lo stimolo doloroso è indotto sia dal danno diretto sull'epitelio corneale, che espone così le terminazioni nervose del plesso subepiteliale, e sia dagli alti livelli di infiammazione presenti nei giorni successivi all'insorgenza della cheratite (Hamrah P et al., *Ophthalmology* 2011). Alterazioni corneali e congiuntivali possono essere riscontrate anche in pazienti portatori di lenti a contatto. In questi casi, il ridotto apporto di ossigeno sulla superficie oculare interferisce con il metabolismo corneale inducen-

do una ipoestesia corneale ed un aumento della sensibilità congiuntivale. L'uso cronico di lenti a contatto può, inoltre, indurre una stimolazione meccanica dei nocicettori e l'attivazione di un'inflammatione subacuta con rilascio di mediatori dell'inflammatione, (Golebiowski B et al., *Optom Vis Sci.* 2017). Di frequente riscontro e ben documentate in letteratura sono le alterazioni della sensibilità corneale conseguenti a chirurgia refrattiva, chirurgia corneale e chirurgia della cataratta. Nei pazienti che si sottopongono a chirurgia refrattiva mediante Cheratectomia Fotorefrattiva (PRK) o Cheratomileusi intrastromale con laser ad eccimeri (LASIK) la funzione sensoriale viene interrotta quando i nervi corneali sono ablati durante il trattamento. L'esposizione delle terminazioni nervose è responsabile dell'attivazione dello stimolo doloroso; l'intensità del dolore dopo trattamento refrattivo sembra essere correlato alla densità delle fibre del plesso sub-basale della cornea (Mohammadi SF et al., *Asia Pac J Ophthalmol* 2012). Il dolore acuto si manifesta in misura variabile dopo il trattamento refrattivo: nella PRK inizia di solito 30-60 minuti dopo la procedura e persiste per 2-3 giorni, nella LASIK è presente anche nei primi giorni ma è d'intensità inferiore rispetto al dolore dopo PRK (Atrata R, Rehurek, J, *J. Cataract Refract. Surg.* 2003). Entrambi i trattamenti alterano la sensibilità nell'area corneale centrale, con ripristino completo solo dopo 3 mesi dal trattamento. In queste procedure è importante sottolineare che la sensazione di discomfort oculare descritta come sensazione di "occhio secco" non riflette necessariamente una reale secchezza della superficie corneale, ma piuttosto l'interpretazione soggettiva del paziente all'attività anomala delle fibre nervose. Si osserva alterazione della sensibilità corneale anche dopo intervento di estrazione della cataratta o dopo trapianto di cornea. Tali procedure chirurgiche comportano la resezione delle fibre nervose e danno sull'epitelio corneale per esposizione diretta alla luce del microscopio, irrigazioni multiple, aumento di citochine infiammatorie e somministrazione di anestetici topici. Nel decorso post-operatorio il paziente lamenta spesso un aumento della sensazione di occhio secco, che si risolve gradualmente nei 3 mesi successivi all'intervento chirurgico (Park Y et al., *PLoS One.* 2016).

Il dolore neuropatico è causato da un'anomala attivazione dell'impulso nervoso e può instaurarsi in presenza di lesio-

ni trigeminali, determinando quadri clinici di difficile gestione terapeutica. Una rara malattia corneale degenerativa è la cheratite neurotrofica, che si verifica dopo riduzione parziale o totale delle innervazioni trigeminali, portando ad una diminuzione (ipoestesia) o perdita (anestesia) della sensibilità corneale. La diminuzione dell'innervazione sensoriale provoca una riduzione del riflesso della lacrimazione, del trofismo e del metabolismo delle cellule epiteliali, con ridotta riparazione epiteliale, edema stromale ed intracellulare (Semeraro F et al., *Ophthalmologica* 2014). Nei pazienti con pregressa cheratite erpetica si osserva una diminuzione delle fibre nervose del plesso sub-basale, con conseguente riduzione della sensibilità corneale. Tale riduzione nelle cheratiti infettive è inoltre correlata all'aumento della densità di cellule dendritiche epiteliale, suggerendo una potenziale interazione tra sistema immunitario e nervoso (Cruzat A et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011). L'innervazione corneale compromessa causa riduzione dell'ammiccamento, instabilità del film lacrimale e si manifesta clinicamente con difetti epiteliali ricorrenti, cicatrici stromali, neovascolarizzazioni e attivazione dei mediatori dell'inflammatione. Questi triggers infiammatori sono responsabili del rilascio di neuropeptidi che inducono un'iperattività dei nocicettori e la stimolazione di sensazioni dolorose (Nishida T, Yanai R, *Curr Opin Ophthalmol.* 2009). Nei pazienti affetti da occhio secco, l'inflammatione della superficie oculare indotta dall'iperosmolarità del film lacrimale ha un ruolo centrale nella sensibilizzazione dei nocicettori; in questi casi il danno neuropatico cronico determina attivazione dello stimolo doloroso ed ulteriore aumento della secchezza oculare, generando così un circolo vizioso che si automantiene nel tempo (Dastjerdi MH, Dana R. *Int Ophthalmol Clin.* 2009).

La gestione del paziente con dolore oculare richiede un'adeguata valutazione dell'eziopatogenesi e della gravità della sintomatologia. Il trattamento ha lo scopo di eliminare l'insulto nocivo responsabile del danno, ripristinare l'integrità della superficie oculare e ridurre l'inflammatione. La modulazione nocicettiva richiede pertanto un trattamento multimodale con lacrime artificiali, lenti a contatto terapeutiche, terapia antinfiammatoria e analgesica.

La gestione del dolore neuropatico richiede, invece, un approccio multispecialistico di interesse non solo oftalmologico, ma anche internistico e neurologico. ●

Sindrome della **bocca urente**

Alessandro Padovani, Elisabetta Cottini

Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia

■ Negli ultimi anni si è sviluppato un forte interesse attorno a questa sindrome, definita in inglese *burning mouth syndrome*, oggi decisamente più definita dal punto di vista sia clinico sia eziopatologico. Secondo il sistema di classificazione dell'International Association for the Study of Pain, per "Burning Mouth Syndrome" (BMS) si intende "un'entità nosologica distinta e caratterizzata dalla presenza di un bruciore persistente nel cavo orale in assenza di lesioni e/o alterazioni locali o sistemiche della mucosa orale". In Italia, la BMS è nota con termini diversi quali Disestesia orale, Glossofinia, Glossopirosi, Orodinia, Stomatodinia, Stomatopirosi. La sintomatologia è generalmente caratterizzata da una sensazione di bruciore del cavo orale associata a xerostomia, bocca dolorante, sapore amaro e metallico, formicolio, assenza della percezione dei sapori con disgeusia e/o ipogeusia, sensazione di punture di spillo. In alcuni casi al bruciore, si possono associare altri sintomi come la secchezza delle fauci ed una difficoltà a deglutire. La sintomatologia della BMS può essere talora aggravata dall'assunzione di bevande alcoliche o di cibi piccanti o acidi (peperoncino, limone, pomodoro). Nei casi più gravi e più duraturi, è di frequente riscontro irritabilità, cambiamento delle abitudini alimentari, e depressione. Oltre alla lingua, possono essere affetti da tale sindrome anche guance, palato e labbra (Heckmann SM et Al., Pain 2001).

La BMS rappresenta una patologia molto comune: i dati osservati in studi recenti sulla sua prevalenza variano da 0,7% a 3,7%. Si riscontra più frequentemente tra il quinto e sesto decennio di vita. Non esiste segnalazione di casi in età pediatrica o adolescenziale. Colpisce prevalentemente le donne in età peri e post-menopausale con un rapporto stimato mediamente intorno a

1:7. La sindrome sembra persistere in media dai 2 ai 3 anni. Nell'eziologia della BMS sono stati chiamati in causa svariati fattori sistemici e locali (*Tabella 1*). In alcuni pazienti è possibile identificare una o più cause ed in questi casi si parla di una forma secondaria, ma nella maggior parte dei casi la malattia rimane idiopatica. Per questa ragione, alcuni autori identificano una forma primaria da una forma secondaria ma su questo non vi è un accordo ampio.

Infatti, secondo altri autori, la sindrome della bocca urente riconosce fattori scatenanti locali e sistemici quali deficienze nutrizionali, cambiamenti ormonali dovuti alla menopausa, infezioni locali, lesioni da protesi incongrua, xerostomia, reazioni da ipersensibilità, trattamenti farmacologici ed infine patologie sistemiche come il diabete mellito. Secondo altre ipotesi, la BMS rappresenta una forma orale di "dolore fantasma" dovuta ad una lesione delle vie del gusto con conseguente danno al sistema somatosensoriale della lingua. Secondo altri autori la patogenesi della malattia sarebbe da ricondurre ad alterazioni sensoriali a livello periferico. Infatti, alcuni recenti studi biotici hanno evidenziato una bassa densità e una degenerazione assonale delle fibre nervose epiteliali suggerendo che la BMS potrebbe essere una neuropatia delle fibre sensoriali trigeminali. Non sorprende, alla luce di questi dati, che altri studi abbiano riportato un'anomalia nella densità e nell'attivazione dei recettori del dolore nella mucosa orale. Vista la maggiore frequenza della BMS nel sesso femminile in postmenopausa, è stato a lungo studiato il legame con il deficit estrogenico. Un'associazione tra variazioni dell'assetto estrogenico, alterata funzione delle ghiandole salivari (con modificazioni qualitative e quantitative della saliva) e presenza di bruciore orale è

TABELLA 1

FATTORI DI RISCHIO DELLA SINDROME DELLA BOCCA URENTE

| CAUSE LOCALI | CAUSE SISTEMICHE |
|---|---|
| ● Xerostomia (iatrogena o da sindrome di Sjögren) | ● Deficit vitaminici (B1 B2, B6, B12, acido folico e niacina) |
| ● Stomatite allergica da contatto | ● Anemia sideropenica |
| ● Traumatismo cronico | ● Menopausa |
| ● Abitudini parafunzionali (bruxismo, digrignamento, ipermobilità linguale) | ● Diabete |
| ● Gastrite cronica/reflusso gastroesofageo | ● Ipotiroidismo |
| ● Neuroma del nervo acustico | ● AIDS |
| ● Disfunzioni dell'ATM | ● Disturbo somatoforme |
| | ● Depressione |
| | ● Ansia |

stata osservata in alcune pazienti, ma questi dati non sono stati sempre confermati (Forsell H. et Al., Pain 2002; Lauria G. et Al., Pain 2005; Gurvits G.E. et Al., World J Gastroenterol., 2013).

Nella valutazione clinica della BMS i potenziali fattori eziologici non devono essere esclusi a priori e l'approccio diagnostico deve essere quanto più possibile approfondito. L'esame obiettivo della cavità orale spesso non è sufficiente e deve essere supportato da esami di laboratorio quali: biopsia, esami colturali, analisi della saliva, test allergici ed esami ematologici. Per quanto riguarda i fattori eziologici locali è necessario annoverare l'assunzione di determinati cibi e farmaci, trattamenti odontoiatrici recenti, presenza di protesi incongrue, la cui collocazione in bocca è correlabile temporalmente alla comparsa dei sintomi. Anche le allergie alimentari e/o a materiali estranei sono possibili fattori locali e tra questi sono da considerare l'allergia da contatto ai componenti acrilici di protesi mobili o ai materiali utilizzati in odontoiatria conservatrice. Non esiste un trattamento specifico e risolutivo della BMS. Di volta in volta per ogni singolo paziente vanno individuati i fattori causali e quindi l'approccio terapeutico deve essere consequenziale. Molti farmaci sono indi-

cati nel trattamento della BMS (Tabella 2) anche se non vi sono linee guida di trattamento univoche.

Il trattamento farmacologico di prima scelta è basato sulla somministrazione di antidepressivi triciclici come l'amitriptilina, antiepilettici come la carbamazepina, il clonazepam e antidepressivi serotoninergici, come il trazodone. Gli effetti degli antidepressivi triciclici nel diminuire il dolore cronico, indicano che, a bassi dosaggi, questi farmaci agirebbero come analgesici (aumento della concentrazione di monoamine analgesiche nel sistema nervoso centrale) analogamente ad alcune benzodiazepine, anch'esse utilizzate comunemente nel trattamento della BMS. Diversi studi hanno valutato gli effetti del clonazepam a bassi dosaggi in pazienti con BMS: è emersa una remissione completa o parziale della sintomatologia in circa 2/3 dei pazienti esaminati. Sebbene il clonazepam possa esercitare il suo effetto positivo sulla sintomatologia orale attraverso un'azione ipnotico-sedativa, questa eventualità sembra essere improbabile, dal momento che il massimo effetto viene generalmente osservato a bassi dosaggi. In virtù delle evidenze a favore del fatto che la BMS sia una neuropatia, sono stati proposti negli ultimi anni, con risultati già positivi, trattamenti con



il Gabapentin e il Pregabalin. Entrambi esplicano la loro azione attraverso due principali meccanismi. Il primo è legato all'attivazione della GAD (acido glutammico decarbossilasi), enzima che degrada l'acido glutammico in GABA, ottenendo una riduzione del neurotrasmettitore eccitatorio (glutammato) e un aumento di quello inibitorio (GABA). Un secondo punto di attacco di questi farmaci consiste nella capacità di legarsi alla sub-unità proteica alfa2delta, legata al recettore NMDA producendo un ostacolo alla penetrazione intracellulare degli ioni Ca^{++} che svolgono un ruolo fondamentale nei fenomeni di depolarizzazione e trasmissione degli stimoli nel dolore neuropatico (Zakrzewska J.M. et Al., The Cochrane database of systematic reviews, 2005; Vorobeychik Y., et Al., CNS Drugs, 2011). Sono stati segnalati successi terapeutici con la somministrazione di acido alfa-lipoico (ALA) e del palmitoiletanolamina (PEA). L'acido alfa-lipoico è considerato un potente antiossidante degli enzimi mitocondriali, sale trometamolo dell'acido tioctico, abitualmente somministrato ai pazienti diabetici nella terapia delle sindromi algiche correlabili a polineuropatie di tipo diabetico. L'acido alfa-lipoico è capace di incrementare i livelli di glutatione intracellulare e

| TABELLA 2 | |
|---------------------------------------|---------------|
| FARMACI UTILI NELLA TERAPIA DELLA BMS | |
| Difenidramina | Duloxetina |
| Xilocaina | Gabapentin |
| Nistatina | Pregabalin |
| Ketoconazolo | Acido Lipoico |
| Clordiazepossido | PEA |
| Diazepam | Capsaicina |
| Amitriptilina | |

di eliminare i radicali liberi. Il PEA è una sostanza con proprietà analgesiche ed antinfiammatorie. L'efficacia terapeutica è legata al controllo che la aliamide esercita sulla degranulazione mastocitaria. In sintesi, la sostanza attiva agisce come substrato per la lipasi riducendo la liberazione delle prostaglandine garantendo così una maggior disponibilità di aliamide (sostanza endo-cannabinoide). Grazie a questa azione, diversi studi hanno evidenziato un'azione analgesica in diverse condizioni associate a dolore neuropatico (Biasiotta A. et Al., Eur J Pain Suppl., 2010). Infine, un altro composto utile nella gestione della BMS è la capsaicina. La capsaicina agisce principalmente sui neuroni sensitivi primari con velocità e caratteristiche delle fibre A-delta e C. La forma farmaceutica clinicamente più impiegata è la crema (0,025%-0,075%) indicata per il dolore neuropatico della pelle e della mucosa orale. In Italia, ad oggi, è possibile reperire il capsico in polvere (contenente non meno dello 0,4% di capsaicina) oppure il capsico oleoresina. I preparati contenenti capsaicina, in commercio attualmente in Italia, sono creme e cerotti, indicati per gli stati dolorosi di origine articolare e muscolare (Vorobeychik Y., et Al., CNS Drugs, 2011). ●

Test farmacogenetici nell'individualizzazione della terapia del dolore

La variabilità interindividuale nella risposta ai farmaci è un fenomeno ben noto. Alcuni pazienti rispondono come previsto a determinate terapie, mentre altri non rispondono affatto o manifestano effetti collaterali. Questa variabilità nella risposta è dovuta a fattori clinici e ambientali come l'età, il peso corporeo, la funzionalità renale o epatica, le comorbidità e i farmaci concomitanti. Negli ultimi decenni, inoltre, è stato dimostrato che i polimorfismi genetici sono uno dei fattori principali della variabilità nella risposta al trattamento farmacologico (Obeng AO et al., *Pharmacotherapy* 2017).

La farmacogenetica è una disciplina in cui si fondono la genetica e farmacologia. Studia il modo in cui le variazioni interindividuali nel DNA (polimorfismi genetici) incidono sulla risposta di un soggetto ai farmaci, si concentra sull'identificazione delle varianti che influenzano gli effetti dei farmaci, tipicamente con alterazioni della farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione) o della farmacodinamica (modifica del target biologico o alterazione delle vie di trasmissione che modificano la sensibilità agli effetti farmacologici) (Relling MV et al., *Nature* 2015).

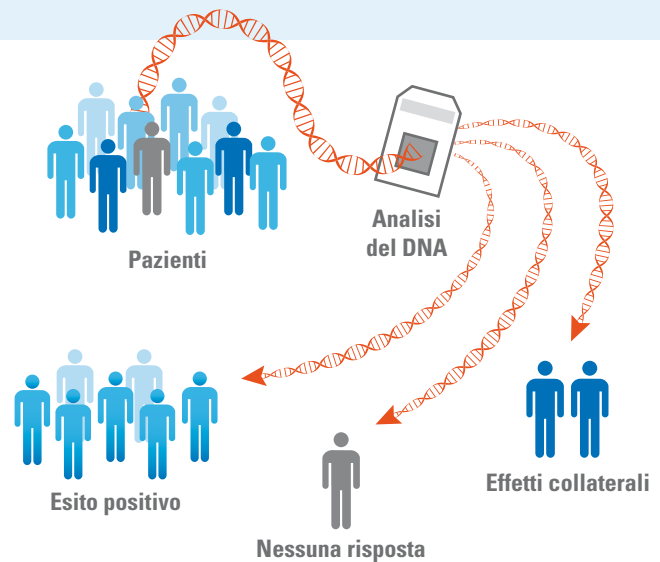
Le origini della farmacogenomica non sono del tutto definite. Già nel 510 a.C. Pitagora osservava che sottogruppi di individui che ingerivano semi di fava manifestavano anemie emolitiche potenzialmente fatali, secoli dopo questa predisposizione è stata attribuita a deficit ereditari della glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) attualmente riconosciuti come predisponenti al rischio di emolisi a seguito dell'assunzione di alcuni farmaci (Beutler MD, *N Engl J Med* 1991; Alving et al., *Science* 1956). Il termine farmacogenetica fu coniato per la prima volta nel 1959 dal farmacologo tedesco Friedrich Vogel per definire la relazione esistente tra fattori genetici individuali e la risposta ai farmaci (Vogel F et al., *Ergeb Inn Med U Kinderheilk* 1959) e nasce come disciplina a sé stante, con la scoperta che alcuni pazienti metabolizzavano lentamente il miorilassante succinilcolina (Weinshilboum R *NEJM* 2003).

Ad oggi agenzie regolatorie come la FDA statunitense (*US Food and Drug Administration*) e l'EMA (Agenzia europea per i medicinali) già oggi consigliano l'uso di test farmacogenetici nella pratica clinica. Nello specifico, la FDA attualmente indica diversi biomarcatori farmacogenetici sull'etichettatura di numerosi farmaci (*Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling* www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm). Allo stesso modo diverse organizzazioni scientifiche, come il gruppo di lavoro olandese sulla farmacogenetica (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG) o il consorzio per l'implementazione della farmacogenetica nella pratica clinica (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) si occupano della revisione e della validazione delle evidenze di letteratura ed elaborano linee guida sulla gestione della terapia farmacologica in base al genotipo del paziente.

Lo studio della variabilità nella risposta al trattamento farmacologico riguarda attualmente molte patologie fra cui il dolore.

La gestione clinica del dolore implica attualmente l'impiego di metodiche non farmacologiche e molteplici classi di farmaci, tra cui oppioidi, antinfiammatori non steroidei, antidepressivi e gli anticonvulsivanti. Indipendentemente dalle modalità di trattamento disponibili, il completo sollievo dal dolore è ancora lontano per molti pazienti con impatti negativi sulla qualità di vita e l'applicazione dell'informazione genetica potrebbe rappresentare una risorsa nell'individualizzazione che superi l'approccio "trial and error" della terapia per consentire una scelta personalizzata ed un utilizzo più sicuro ed efficace dei farmaci (Saba R et al., *Anesthesiol Clin* 2017; Lloyd RA et al., *Pain Medicine* 2016).

Gli analgesici oppioidi sono stati utilizzati per secoli nella gestione del dolore acuto a cronico di intensità da moderata a grave. Generalmente sono farmaci sicuri tuttavia in alcuni pazienti possono produrre effetti collaterali anche gravi fra cui depressione respiratoria, sedazione, nausea, costipazione,



deficit cognitivi e a volte anche morte. Allo stesso tempo sottopopolazioni di pazienti non rispondono al trattamento con questa classe di farmaci.

I polimorfismi genetici sono stati individuati fra i maggiori responsabili nella variabilità della risposta agli oppioidi, ad esempio, e negli ultimi anni sono stati sviluppati test genetici per aiutare i clinici nell'individualizzazione della terapia farmacologica.

I recettori oppioidi sono presenti a livello del sistema nervoso centrale e dei tessuti periferici e la risposta ai loro ligandi, in termini di analgesia o di effetti collaterali, si deve all'interazione con tre tipologie recettoriali: MOP, KOP e DOP, di cui esistono diversi sottotipi. L'attivazione dei recettori MOP determina analgesia sovrappinale e i ben noti effetti collaterali di questa categoria di farmaci (depressione respiratoria, sedazione, euforia e riduzione della motilità gastrointestinale). Il gene che codifica per i recettori MOP, OPRM1, è un gene altamente polimorfico con più di 100 varianti identificate. La variazione più studiata attualmente è la OPRM1 118(A>G), riscontrabile nel 10-15% della popolazione caucasica. Tutti gli oppioidi sono agonisti MOP mentre variano il grado di interazione con i recettori KOP e DOP (Trescot AM et al., *Pain Phys* 2008).

Gli analgesici oppioidi sono principalmente metabolizzati a livello epatico in maniera estensiva comprendendo enzimi di fase I, principalmente appartenenti alla famiglia del citocromo P450 (CYP) (CYP 2D6, CYP3A4/CYP3A5), o di fase II come le glucuronosiltransferasi (UGT) nonché dalle COMT (catecol-O-metiltransferasi). Data la natura polimorfica dei geni codificanti per questi enzimi è ragionevole assumere una variabilità significativa nei parametri farmacocinetici, e quindi nella risposta, fra individui differenti. La disponibilità di alcuni farmaci, fra cui gli oppioidi, nel SNC è inoltre influenzata da polimorfismi a carico del ATP-binding cassette subfamily B number 1 (ABCB1), anche noto come multi-drug resistant protein 1 (MDR1), trasportatore di efflusso che regola la concentrazione dei farmaci in diversi organi e tessuti fra cui il cervello (Lloyd RA et al., *Pain Medicine* 2016).

Un esempio dell'impatto dei polimorfismi genetici sui parametri farmacocinetici è rappresentato dalla codeina, che viene convertita in morfina per O-demetilazione, questo processo è mediato dal CYP2D6, gene altamente polimorfico responsabile del metabolismo del 25% circa degli xenobiotici. Le sue variazioni possono dipendere da polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs), inserzioni o delezioni di nucleotidi (INDEL) o a delezione, duplicazione o moltiplicazione dell'intero gene (variazioni del numero di copie geniche). Le varianti ipofunzionali identificano i metabolizzatori lenti che avranno scarsi benefici dovuti alle basse concentrazioni plasmatiche di morfina che riescono a raggiungere, dall'altro lato varianti iperfunzionali

determinano fenotipi di metabolizzatori ultrarapidi che sarebbero esposti a livelli di morfina superiori e al rischio di effetti collaterali. Altri geni coinvolti nel profilo di efficacia e sicurezza sono l'OPRM1 e il UGT2B7 (Obeng AO et al., Pharmacotherapy 2017). Alla codeina è stata dedicata una linea guida del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (Crews KR et al., Clin Pharmacol Ther 2014). L'obiettivo di queste come di altre linee guida CPIC è quello di far sì che i risultati dei test farmacogenetici siano utilizzabili come strumento per l'individualizzazione della terapia analgesica nel dolore acuto e cronico e consentire ai clinici una scelta più razionale (Crews KR et al., Clin Chem 2015). Analogamente alla codeina anche il tramadolo vede la sua attività analgesica fortemente modulata dall'attività del CYP2D6 ed entrambe i farmaci sono riportati nella Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling dell'FDA che include i biomarcatori farmacogenetici già previsti nelle schede tecniche delle specialità medicinali. Altri analgesici oppioidi, elencati nella tabella, potrebbero vedere la loro attività farmacologica influenzata dai polimorfismi e dall'espressione di diversi geni coinvolti principalmente nel metabolismo con l'eccezione dell'OPRM1 correlato invece ad aspetti farmacodinamici della risposta analgesica e dello sviluppo di dipendenza (Obeng AO et al., Pharmacotherapy 2017; Lloyd RA et al., Pain Medicine 2016; Crist RC, Bertolini WH. Pharmacol Biochem Behav. 2014).

| FARMACO | GENE |
|---------------|----------------------------|
| Codeina | CYP2D6, OPRM1, UGT2B7 |
| Fentanyl | ABCB1, CYP3A5, OPRM1 |
| Idrossicodone | CYP2D6, OPRM1 |
| Metadone | ABCB1, CYP2B6, CYP3A4 |
| Morfina | UGT2B7, ABCB1, COMT, OPRM1 |
| Ossicodone | CYP2D6, CYP3A5, OPRM1 |
| Tramadolo | CYP2D6, OPRM1 |

Gli oppioidi non sono gli unici farmaci la cui risposta dipende, oltre che da variabili cliniche ed ambientali, anche da aspetti genetici. Ad esempio la concentrazione plasmatica di farmaci anti-infiammatori non-steroidi, e quindi il profilo di efficacia e tollerabilità, può dipendere da variabilità a carico di diversi citocromi, come il CYP2C8 e il CYP2C9, influenzando soprattutto la sicurezza cardiovascolare e gastrointestinale (Saba R et al., Anesthesiol clin 2017). Questo aspetto è già contemplato nelle schede tecniche FDA di farmaci come piroxicam, celecoxib e flurbiprofene.

Altri prodotti comunemente utilizzati nella gestione del dolore cronico e neuropatico sono influenzati dal profilo genetico di chi li assume come gli antidepressivi triciclici metabolizzati dal CYP2D6 e dal CYP2C19 su cui il CPIC ha elaborato linee guida per il corretto dosaggio (Hicks JK et al., Clin Pharmacol Ther. 2016), o come antiepilettici ed antidepressivi substrati dell'ABCB1 o di differenti citocromi.

Questo tipo di informazione potrebbe essere particolarmente rilevante in popolazioni particolari come pazienti con patologie epatiche o renali concomitanti, pazienti politrattati con farmaci induttori o inibitori di enzimi metabolizzanti, che abbiano già manifestato collateralità non prevedibili o resistenza alla terapia.

Il successo nella gestione del dolore include l'ottenimento dell'analgesia senza effetti collaterali eccessivi. È stato però osservato che la risposta ai farmaci, in particolare agli oppiacei, può variare ampiamente in ambito clinico e la farmacogenomica può contribuire a spiegare alcune variabilità nella risposta e fornire indicazioni sul trattamento farmacologico più appropriato e sul dosaggio ottimale. Va inoltre tenuto in considerazione che la risposta complessiva agli analgesici non è di tipo monogenico ma è influenzata da molteplici geni e vie di trasmissione che influenzano distribuzione, metabolismo ed effetti su organi e tessuti e deve pertanto essere integrata. Ulteriori ricerche saranno necessarie per ottimizzare l'implementazione della farmacogenetica nella pratica clinica della gestione del dolore tuttavia i dati finora disponibili risultano essere promettenti e il suo impiego, anche in altre aree terapeutiche, sta accumulando sempre più evidenze a supporto del suo utilizzo (Ting S et al., J Pain Res 2016).

In Italia è recentemente entrato in commercio un test farmacogenetico, Neurofarmagen[®] Analgesia, che fornisce informazioni su 47 principi attivi impiegati nella gestione del dolore tramite un'analisi non invasiva di un campione salivare. Il test è disponibile da alcuni anni anche in ambito neuropsichiatrico ed analizza antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici e stabilizzanti dell'umore ed ha dimostrato come la terapia farmacogeneticamente guidata abbia migliorato l'outcome clinico in pazienti psichiatrici difficili da trattare (Pérez V et al., BMC Psychiatry 2017; Espadaler J et al., CNS Spectr 2017).

Nel prossimo futuro la speranza è che la disponibilità dell'informazione farmacogenetica aiuti i clinici ad ottimizzare la strategia prescrittiva per somministrare il giusto farmaco, nella giusta dose al giusto paziente integrando la selezione che già viene effettuata sulla base del giudizio e della storia clinica e di variabili come età, funzioni epatiche e renali, interazioni farmacologiche e preferenze del paziente (Relling MV Nature 2015; Ting S et al., J Pain Res 2016).

**Aiuta ad identificare
il farmaco più adeguato
per il suo paziente**

Per richiedere informazioni:

Numero Verde

800 910 538

neurofarmagen@fb-health.com

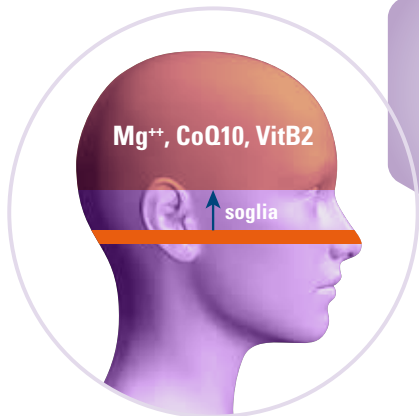
www.neurofarmagen.it



PARTENA[®]

Coadiuvante nella profilassi di pazienti con Eemicranica, Eemicrania catameniale, Cefalea di tipo tensivo

EFFETTO SULL'INNESCO DEGLI ATTACCHI E SULLA PERCEZIONE DEL DOLORE



PARTENIO

(Tanacetum parthenium)
estratto secco 150 mg
di cui Partenolide 1200 µg

ANDROGRAPHIS

(Andrographis paniculata)
estratto secco 100 mg
di cui Andrografolide 10 mg

MAGNESIO

Coenzima Q10

RIBOFLAVINA

EFFETTO SULLA VULNERABILITÀ

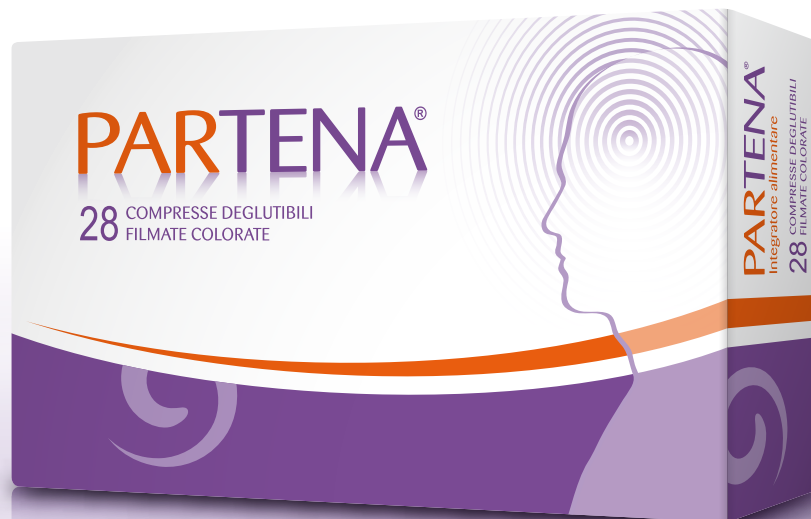
POSOLOGIA

PROFILASSI EMICRANICA: si consiglia l'assunzione di 1 compressa al giorno per almeno 3 mesi, 2 compresse al giorno in concomitanza di attacchi acuti.

CEFALEA DI TIPO TENSIVO: si consiglia l'assunzione di 1 compressa al giorno fino al permanere dello stato di tensione.

EMICRANIA CATAMENIALE: si consiglia l'assunzione di 1 o 2 compresse al giorno per tutto il periodo perimenzstruale.

| Prima (2 gg) | Durante il ciclo (5 gg) | Dopo (3 gg) |
|-----------------|----------------------------|----------------|
| 1 CPR | 2 CPR al giorno | 1 CPR |



F B
H E A L T H

the CNS company

www.fb-health.com

www.fb-healthstore.com



NEW VISION FOR HEALTH

LINEA NUTRACEUTICA

Farmacoterapia
dalla Natura

NOXIALL®

20 COMPRESSE

Gestione del **DOLORE NEUROPATICO E CRONICO**

PARTENA®

28 COMPRESSE

Profilassi della **CEFALEA ed EMICRANIA**

QUETIDIA®

30 COMPRESSE • SOLUZIONE ORALE 150 ml

Gestione dei **DISTURBI D'ANSIA**

SERIPNOL®

28 BUSTINE • GOCCE 30 ml

Gestione dei **DISTURBI DEL SONNO**

TRIADENOR®

16 COMPRESSE

Gestione dei **DISTURBI DEPRESSIVI**

VIVIFAST®

20 COMPRESSE

Gestione dei **DISTURBI COGNITIVI DI VARIA ORIGINE**

VIVIFLUX®

20 CAPSULE

Riduzione del **RISCHIO** di **EVENTI ISCHEMICI**

vivimind®

40 COMPRESSE

Favorisce la **FUNZIONE COGNITIVA** e la **MEMORIA**

LINEA FARMACEUTICA

Qualità d'eccellenza
per Medico e Paziente

Epitiram®

LEVETIRACETAM

500 mg - 1000 mg compresse rivestite con film

Ezemantis®

MEMANTINA

10 mg - 20 mg compresse rivestite con film

Ixilania®

VENLAFAXINA

75 mg - 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Lazapir®

OLANZAPINA

5 mg - 10 mg compresse orodispersibili

Lizidra®

DONEPEZIL CLORIDRATO

5 mg - 10 mg compresse rivestite con film

Prameffex®

ESCITALOPRAM

10 mg - 20 mg compresse • 20 mg/ml gocce orali, soluzione

Quetamed®

QUETIAPINA

25 mg - 100 mg compresse rivestite con film

Rasabon®

RASAGILINA

1 mg compresse

LINEA PROGETTI SPECIALI

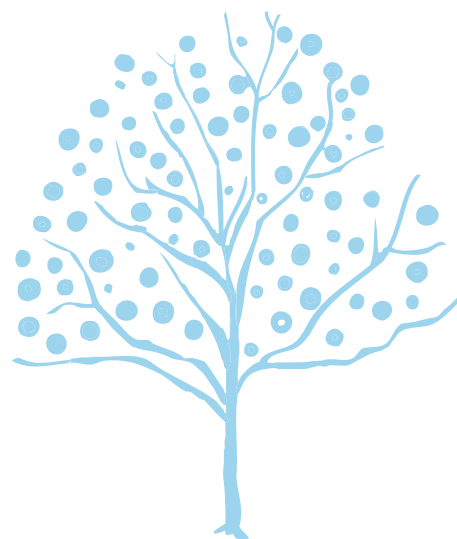
Verso il futuro

 **neurofarmagen®**

TEST GENETICO

 **neurofarmagen®**
Analgesia

TEST GENETICO



F B
H E A L T H

the CNS company

Member of the  **NuPharm Group**

FB Health S.p.A.

Via Piceno Aprutina, 47 • 63100 Ascoli Piceno (AP)

Tel. +39 0736 980619 • Fax +39 0736 389864

www.fb-health.com

www.fb-healthstore.com

www.neurofarmagen.it





F B
H E A L T H

the CNS company