

Il dolore neuropatico

Giuseppe Re, Virgilio Ricci, Fabrizio Rasi

Medicina Interna, Terapia Antalgica e Neurologia, Ospedali di Lugo e Ravenna

SINTESI

Il dolore neuropatico è espressione di una disfunzione, o di una lesione primaria, a carico del nervo, a livello del sistema nervoso periferico o centrale o di entrambi, piuttosto che il segnale biologico trasmesso dal nervo a seguito dell'attivazione di nocicettori periferici. Rappresenta circa il 20% delle sindromi dolorose, complessivamente intese, con una prevalenza stimata dell'1,5%, ma la sua reale incidenza è resa difficoltosa dalla distinzione col dolore cronico, di cui rappresenta una percentuale significativa, per le non infrequenti sovrapposizioni sindromiche. È prioritario il riconoscimento della varietà di sintomi con cui si può presentare: questi possono essere negativi e positivi e, a loro volta, motori, sensitivi e autonomi. In termini di sanità pubblica, non è secondario sottolineare che la diagnostica del dolore

neuropatico non necessita nella maggior parte dei casi di alcuna indagine sofisticata e, quindi, non pesa sulla spesa sanitaria. Nella pratica clinica è utile l'adozione di una scala (viene citata la LANSS) validata per identificare pazienti con sintomatologia dolorosa di origine neuropatica. La terapia si basa su tre categorie di farmaci, antidepressivi triciclici, antiepilettici, oppiacei ad alti dosaggi: il dolore neuropatico ha la cattiva reputazione di resistere spesso ai comuni approcci terapeutici e di rispondere meno bene del dolore nocicettivo alla monoterapia. Una strategia terapeutica è tanto più adeguata quanto più basata sui sintomi e, quindi, sui meccanismi di generazione del dolore, anche se le raccomandazioni sono dettate più dalle opinioni degli esperti che non da studi randomizzati in doppio cieco.

Il dolore neuropatico non infrequentemente è oggetto della valutazione di più specialisti, quali l'internista, l'oncologo o il neurologo, coadiuvati, solo nel caso di una emergenza oncologica, quale può realizzarsi in corso di compressione midollare, dal radioterapista, dall'anestesista e dal chirurgo. Spesso è tardivo il coinvolgimento del terapeuta del dolore.

La sintomatologia non sembra dipendere dal tipo e dalla sede della lesione, ma piuttosto dai meccanismi fisiopatologici che insorgono sia a livello dei tessuti somato-sensoriali sia all'interno del sistema nervoso periferico e centrale. Per tale motivo, nelle più recenti classificazioni, il dolore neuropatico viene considerato una vera e propria malattia, in cui non sono più rintracciabili i legami fra lesione e dolore (Bonezzi & De Martini, 2002).

Nonostante il considerevole aumento, soprattutto negli anni più recenti, di *trials* controllati-randomizzati e di metanalisi sul dolore neuropatico, a tutt'oggi non sono disponibili indicazioni soddisfacenti su alcuni aspetti del suo trattamento, in particolare, riguardo dosi e tempi di somministrazione dei farmaci tradizionalmente impiegati in prima linea, per i quali spesso mancano specifiche approvazioni da parte delle autorità sanitarie. Questo, in

parte, può essere dovuto alla sua eterogeneità in termini di eziologia, segni, sintomi e meccanismi sottostanti.

È auspicabile, da parte di tutta la comunità scientifica, l'attivazione di nuovi *trials* multicentrici, in quanto numerosi problemi terapeutici attendono una soluzione soddisfacente. Mancano, infatti, indagini comparative tra farmaci differenti per definite nosografie e molto viene fatto più sulla base del consenso di esperti che di evidenze scientifiche. Mancano, infine, algoritmi sistematici per la terapia di un disordine ancora oggi altamente disabilitante.

Definizione

In accordo con l'*International Association for the Study of Pain Taxonomy Task Force Recommendation* (1986), il dolore neuropatico è il sintomo di una disfunzione, o di una lesione primaria, a carico del nervo, piuttosto che il segnale biologico trasmesso dal nervo a seguito dell'attivazione di nocicettori periferici. Diversamente dal dolore nocicettivo, che include condizioni come l'osteoartrite o il dolore infiammatorio e serve, più in generale, come sistema di *avvertimento* nei confronti di stimoli irritati-

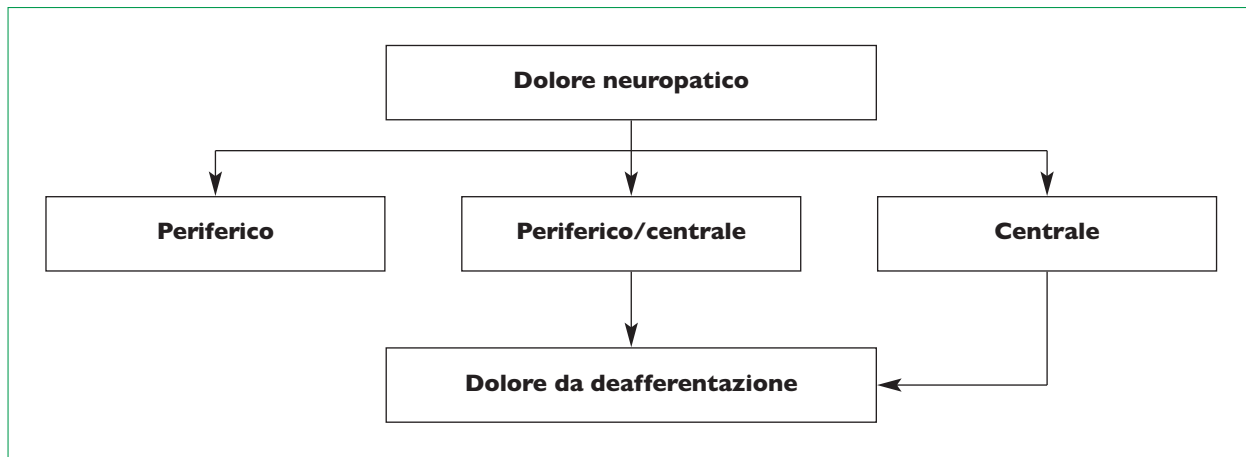


Fig. 1 - La lesione del sistema nervoso può interessare o le vie periferiche, o quelle centrali, o entrambe.

vi o dannosi, il dolore neuropatico è espressione di sindromi che coinvolgono primariamente il nervo, a livello del sistema nervoso periferico (*dolore neuropatico periferico*) o centrale (*dolore neuropatico centrale*) o di entrambi (*dolore neuropatico periferico/centrale*) (Figura 1).

In sintesi, si può definire neuropatico ogni dolore sostenuto da un processo somato-sensoriale aberrante nel sistema nervoso periferico o centrale (Portenoy & Kanner, 1996). Una regola, senza apparente eccezione, è il coinvolgimento della via nocicettiva; per contro, non tutte le lesioni della via nocicettiva determinano dolore: ad esempio, le sezioni delle vie dorsali a scopo terapeutico, per la rimozione di un tumore o per il trattamento di una spasticità, non sono seguite dall'insorgenza di dolore. I segnali abnormi derivano non solo dagli assoni danneggiati, ma anche dai nocicettori integri dei territori innervati dai nervi coinvolti (Campbell & Meyer, 2006). Mentre il dolore nocicettivo è spesso gravativo, pulsante o continuo, quello neuropatico può essere severo, urente, talora acuto o improvviso, per lo più disabilitante, persistente o refrattario. I meccanismi sottostanti sono poco conosciuti. I canali del Na⁺ si sono dimostrati attivi, non solo nella generazione, ma anche nella propagazione di potenziali d'azione aberranti nel tessuto nervoso danneggiato (Hoyt *et al.*, 2007). Le proprietà analgesiche degli inibitori dei canali del Na⁺, quali la carbamazepina, la lidocaina, la lamotrigina, il topiramato, di molti antidepressivi triciclici e di nuove classi di benzodiazepine, hanno permesso di individuare alcune relazioni tra risposta alla terapia e quadro sintomatologico di taluni

tra i più frequenti tipi di dolore neuropatico. Nella sua patogenesi riveste, inoltre, un ruolo non secondario l'afflusso intracellulare del calcio, come è indicato dal meccanismo d'azione della gabapentina, che agisce regolando l'afflusso intracellulare del calcio e svolgendo un meccanismo di antagonismo sui recettori NMDA.

Rappresenta circa il 20% delle sindromi dolorose, complessivamente intese, con una prevalenza stimata dell'1,5% (Taylor, 2006), ma la valutazione della sua reale incidenza è resa difficoltosa dalla distinzione col dolore cronico, di cui rappresenta una percentuale significativa, per le non infrequenti sovrapposizioni sindromiche. Con questo termine viene intesa una condizione dolorosa di durata superiore ai tre mesi. È cronico il dolore che persiste oltre il "normale" lasso di tempo dopo un trauma o una malattia, quello correlato a una sindrome degenerativa o a una condizione neoplastica, e, ancora, quello che insorge senza una causa identificabile. Pertanto, un dolore neuropatico può essere anche cronico, come può accadere nella nevralgia post-herpetica, ma un dolore cronico non è necessariamente o unicamente neuropatico, può avere cioè caratteristiche sia nocicettive sia neuropatiche, quale è il caso del dolore misto (Figura 2), in corso di neoplasie, algodistrofie, neuropatie post-chirurgiche, neuropatie da intrappolamento, radicolopatie, patologie ischemiche.

La variabilità dei dati epidemiologici sulla prevalenza del dolore neuropatico è anche attribuibile alla diversità delle sindromi su cui s'iscrive e dalla conseguente mancanza di consenso sulla terminologia e sull'approccio diagnostico. Il suo riscontro

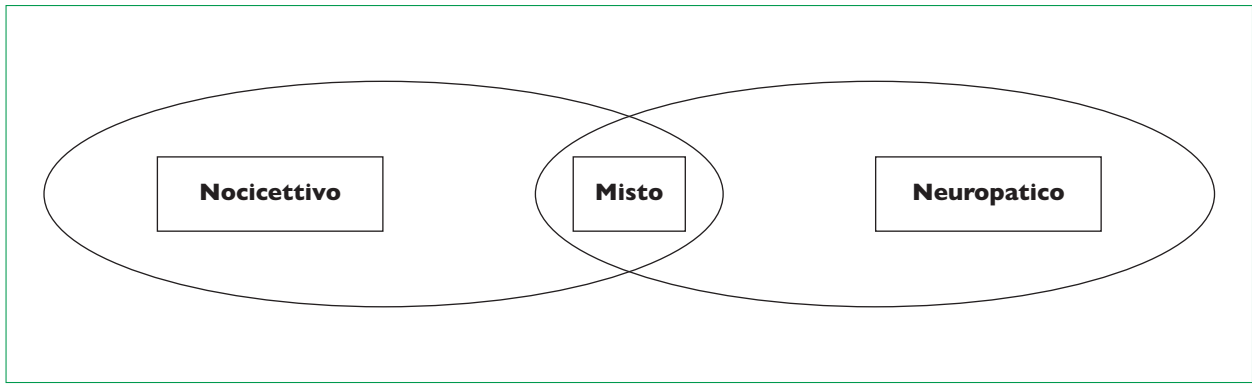


Fig. 2 - Dolore misto: quando i sintomi del dolore nocicettivo si sommano a quelli del dolore neuropatico.

non è infrequente nella pratica clinica. È una complicanza non rara di tumori, diabete mellito, malattie degenerative della colonna, traumi, infezioni da HIV, sindromi da immunodeficienza acquisita e altre malattie infettive. Negli Stati Uniti almeno 1,6 milioni di persone soffrono di neuropatia diabetica e di nevralgia post-herpetica, ma i dati riportati dalle diverse casistiche spesso differiscono tra loro.

Mentre per alcune condizioni di dolore neuropatico, e tra queste la polineuropatia diabetica, la nevralgia post-herpetica o, almeno in parte, il dolore oncologico e quello dovuto a lesione del SNC, le indicazioni terapeutiche sono basate sulla dimostrata efficacia di alcuni farmaci in *trials* di classe I, quali gli antidepressivi triciclici, gli antiepilettici e gli oppioidi, per altre non sono disponibili raccomandazioni definitive. Tra le condizioni meno studiate sono il dolore da arto fantasma, le lesioni post-traumatiche o post-chirurgiche, la sindrome di Guillain-Barré e quelle a eziologia multipla. Solo alcuni dei farmaci tradizionalmente impiegati nel trattamento del dolore neuropatico hanno ricevuto un'approvazione specifica da parte delle autorità sanitarie (Attai *et al.*, 2000).

Alcuni esempi di dolore neuropatico

Sono riportati, in accordo a Campbell & Meyer, 2006 (modificato), tre esempi classici (Tabella 1): la nevralgia del trigemino, la neuropatia diabetica e la nevralgia post-herpetica. La nevralgia del trigemino, riferita come scarica elettrica a livello di uno dei tre dermatomeri V1, V2, o V3, può essere scatenata dal semplice sfioramento della cute nella *zone trigger* ed è altamente disabilitante, se non trattata. È associata a compressione del nervo nella zona d'entrata, non infrequentemente da parte di

un vaso anomalo, con aspetti talora demielinizzanti (Elias & Burchiel, 2002). La neuropatia diabetica, avvertita come dolore urente, bilaterale, a livello dei piedi, per la maggiore vulnerabilità degli assoni più lunghi, è associata paradossalmente a ridotta sensibilità al dolore (Dyck *et al.* 2000). La nevralgia post-herpetica è un esempio di come il dolore possa seguire un'infezione, data dall'attivazione di un herpes zoster virus e dalla sua localizzazione a livello di un ganglio dorsale: persiste oltre la risoluzione dell'eruzione vescicolare a livello dei dermatomeri di uno o più nervi spinali.

Sintomi positivi e negativi

Il dolore neuropatico si presenta con una varietà di sintomi negativi e positivi. I sintomi positivi possono essere *motori* (miochimia, fascicolazione, distonia), *sensitivi* (parestesia, disestesia, allodinia, iperestesia, dolore, fotopsia, tinnito) e *autonomici* (vasocostrizione, iperidrosi, piloerezione). Quelli negativi, allo stesso modo, possono essere distinti in *motori* (paresi e paralisi), *sensitivi* (ipoestesia, ipoalgesia, anosmia, amaurosi, debolezza) e *autonomici* (vasodilatazione ipo/anidrosi, deficit della piloerezione).

Terminologia

L'accordo nella terminologia è elemento basilare:

- *parestesia*, sensazione abnorme, spontanea o evocata;
- *disestesia*, sensazione abnorme, spontanea o evocata, spiacevole;
- *iperalgia*, risposta dolorosa aumentata, a uno stimolo "normalmente" doloroso;
- *allodinia*, risposta dolorosa abnorme a uno stimolo "normalmente" non doloroso.

Iperalgia e allodinia, seppure clinicamente di-

TAB. 1

Esempi di dolore neuropatico, in accordo a Campbell & Meyer (modificato), 2006.

	Patologia	Sintomi	Iperalgesia/allodinia			Aspetti particolari
			Da raffreddamento	Da calore	Meccanico	
Trauma	Assotomia distale o intrappolamento	Dolore ingravescente	++	+	++	Grande variabilità
Nevralgia del trigemino (<i>tic douloureux</i>)	Compressione (spesso vascolare) del trigemino vicino al tronco cerebrale	Attacchi di dolore simili a scariche elettriche	?	?	+++	Attacchi evocati da stimoli meccanici
Neuropatia diabetica	Neuropatia tempo-relata	Dolore urente al piede	-	+	±	Per lo più a carico delle piccole fibre
Neuropatia post-herpetica	Danno del nervo periferico	Dolore urente	±	±	++	Segue la distribuzione dei dermatomeri interessati

stinte, condividono gli stessi meccanismi e una classificazione, che comprende l'allodinia quale variante o sottotipo dell'iperlgesia, è stata proposta per consentire una più stretta correlazione tra quadri clinici e meccanismi patofisiologici (Woolf & Mannion, 1999).

Dolore evocato o indipendente da uno stimolo

Il dolore neuropatico può essere evocato da uno stimolo (meccanico, termico o clinico) e, in tal caso, comprende l'iperlgesia e l'allodinia o può manifestarsi in assenza di stimoli, come sensazione continua urente, o puntura intermittente, scossa elettrica, parestesia, disestesia.

Dolore neuropatico centrale

Mentre le lesioni confinate alla corteccia non provocano dolore, quelle localizzate nel tronco cerebrale e nel talamo, in caso di interessamento della via nocicettiva, comportano un rischio non infrequente di dolore neuropatico (Boivie, 2006), che tipicamente si associa a un deficit della sensibilità dolorosa, anche in presenza d'iperlgesia. Tra le cause di dolore neuropatico centrale citiamo la mielopatia compressiva e quella HIV-relata, il dolore correlato a sclerosi multipla e quello correlato a malattia di Parkinson, la mielopatia post-ischemica e quella secondaria a

terapia radiante, il dolore post-ictale, quello secondario a trauma midollare e la siringomielia.

Dolore neuropatico periferico

Neuropatia diabetica

Ne esistono quattro tipi. La neuropatia simmetrica periferica, *tipo 1*, è una complicanza comune della microvasculopatia diabetica e rappresenta l'esempio classico di polineuropatia dolorosa. Il dolore è per lo più distale e simmetrico, sordo e profondo, può essere spontaneo o evocato dalla pressione. Sono meno frequenti i parossismi dolorosi o le manifestazioni dolorose da stimoli lievi (allodinia meccanica). La sua prevalenza oscilla dal 15 al 60%, aumenta con l'età e la durata della malattia. Numerosi sono i fattori chiamati in causa, per lo più correlati a livelli elevati di glicemia. È stata suggerita un'alterazione della via dei *polioli*, con accumulo del sorbitolo nelle cellule nervose, o, alternatively, una glicosilazione della mielina, con eccessivo *turnover* della mielina e demielinizzazione segmentale, perdita assonale a prevalenza distale. Oltre alla neuropatia simmetrica periferica, lentamente progressiva, che può interessare le quattro estremità, ma più frequentemente quelle distali, si riconoscono almeno altri tre tipi di neuropatia: la *tipo 2* o mononeuropatia multiplex, sensitiva o motoria, a esordio improvviso, che generalmente non in-

teressa più di un solo nervo per volta (polso cadente, piede cadente o paresi del III, IV o VI nc); la *tipo 3* o mononeuropatia tronculare, a distribuzione radicolare, che per lo più è sensitiva; la *tipo 4* o neuropatia autonoma, che è associata a varie forme di presentazione (costipazione o diarrea notturna, disfunzione o paralisi vescicale, ipotensione ortostatica e sincope). Le caratteristiche del dolore nei vari tipi di neuropatia diabetica sono differenti: il dolore delle neuropatie simmetriche periferiche, con iperestesia e anestesia, è più grave nelle ore notturne, la dolorabilità dei muscoli coinvolti nelle mononeuropatie è generalmente d'intensità minore, il dolore delle mononeuropatie troncolari può mimare un infarto miocardico o un addome acuto, il dolore associato ad alcune forme di neuropatia autonoma è associato ai diversi tipi di presentazione. La patogenesi del dolore è multifattoriale (Greene *et al.*, 1999; Harati, 1987). L'associazione tra parossismi dolorosi e ridotta funzione delle piccole fibre, così come l'anomala somministrazione del dolore su ripetuti stimoli meccanici, indicano una ipereccitabilità neuronale centrale (Otto *et al.*, 2003).

Nevralgia post-herpetica

La regione toracica ne costituisce una localizzazione comune. L'interessamento del distretto trigeminale è prevalentemente a carico della prima branca del trigemino. La persistenza della sindrome dolorosa, per più di un mese oltre la risoluzione delle lesioni, caratterizza la nevralgia post-herpetica. Più frequente negli anziani, nei pazienti immunocompromessi e in quelli che hanno presentato un dolore severo nella fase acuta, la nevralgia post-herpetica può essere descritta come costante e urente o intermittente e lancinante o come risposta anormale a un tocco (allodinia). Della nevralgia post-herpetica, l'allodinia costituisce un aspetto preminente, correlato in parte alla perdita dell'innervazione delle fibre C dell'epidermide. È generalmente resistente agli analgesici convenzionali, ma risponde, seppure in modo incostante, ad antidepressivi triciclici e antiepilettici.

Nevralgia del trigemino

È caratterizzata da parossismi lancinanti, della durata di alcuni secondi o minuti, per lo più (95%) a carico della seconda o della terza branca del trigemino, a insorgenza spontanea o secondaria a stimolazione di punti *trigger*, in aree specifiche faciali o intraorali. Più frequente nella donna, con un

picco di prevalenza nella sesta o settima decade, può essere idiopatica (ma per lo più dovuta alla compressione del tronco nervoso da parte di un vaso ectasico e tortuoso a livello dell'angolo pontocerebellare) o secondaria a una patologia compressiva o demielinizzante (e in questo caso si associano alterazioni della sensibilità facciale o del riflesso corneale). Quella sintomatica è meno responsiva alla terapia.

Traumi, sindromi da compressione e intrappolamento, malattie degenerative

Distrofia simpatetica riflessa (*Complex Regional Pain Syndrome*) e Causalgia (*Complex Regional Pain Syndrome-II*)

Si tratta di sindromi dolorose che usualmente insorgono dopo un insulto traumatico generalmente, ma non sempre, identificabile, a carico di arti o di loro appendici (fratture, chirurgia ortopedica, trauma dei tessuti molli). Per ridurre la confusione che esiste sulla loro eziologia, l'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (*International Association for the Study of Pain – IASP*) ha sostituito il termine di distrofia simpatetica riflessa (*Reflex Sympathetic Dystrophy – RSD*) con quello di CRPS-I (*Complex Regional Pain Syndrome-I*) e ha ridefinito la causalgia con il termine di CRPS-II (*Complex Regional Pain Syndrome-II*). La CRPS di tipo I comprende la ex algodistrofia, fa seguito generalmente a un'aggressione tissutale di un arto (distorsione, intervento chirurgico, frattura) più raramente a una patologia viscerale (infarto miocardico) o a un danno del sistema nervoso centrale. La sintomatologia clinica evidenzia una triade di disturbi a carico del sistema nervoso autonomo, del sistema sensitivo e di quello motorio. Non vi è alcun segno di danno nervoso documentabile elettromiograficamente. La CRPS di tipo II si verifica, invece, dopo la lesione parziale di un nervo periferico e, quindi, pur in presenza di una triade clinica che si sviluppa in maniera assolutamente identica alla precedente, si accompagna logicamente a una correlazione elettromiografica (Baron & Janig, 1998). Questo non è il caso della CRPS-I, dove la diagnosi si basa sull'assenza di un danno dimostrabile del nervo periferico, che possa altrimenti spiegare la sintomatologia dolorosa. La CRPS di tipo I e la CRPS di tipo II, talora descritte insieme quasi fossero varianti della stessa malattia, sono in realtà entità completamente differenti. In comune hanno la modalità d'insor-

genza, spesso simile, e i meccanismi sottostanti. Di diverso hanno la distribuzione dei sintomi, che nella CRPS-II è per lo più confinata al territorio di un singolo nervo periferico e nella CRPS-I si estende oltre il territorio di un singolo nervo ed è apparentemente sproporzionata all'evento scatenante. Inoltre, in quest'ultima, dove non è documentabile un danno del nervo, gli studi convenzionali di conduzione nervosa e l'elettromiografia sono per lo più normali, diversamente da quanto accade nella causalgia, dove esiste una stretta correlazione tra danno del tronco nervoso periferico e anomalie elettromiografiche. La sede è più frequentemente la porzione distale dell'estremità affetta, con un gradiente distale-proximale. La CRPS-I (ne sono esempi la sindrome spalla-mano, o l'atrofia di Sudeck) più che una entità clinica, è oramai considerata una sindrome, comprendente a sua volta entità tra di loro differenti. Generalmente si sviluppa dopo un evento nocivo ed è caratterizzata da dolore ingravescente, con iperalgesia e allodinia, cui si associano edema, disfunzioni vascolari da alterazioni del microcircolo e un'abnorme attività sudomotoria nella porzione distale dell'estremità affetta. L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore ne ha dato la seguente definizione: «un dolore continuo in una porzione di una estremità, dopo un trauma, che può comprendere una frattura, ma che non interessa un nervo maggiore, associato a una iperattività simpatica». Il punto cruciale è, dunque, l'assenza *documentabile* di una lesione del tronco nervoso periferico. La complessità delle condizioni cliniche associate impone, in ogni caso, un'accurata diagnosi differenziale (eziologica). La *causalgia* (da *kausos*, o bruciore, e *algos*, o dolore) o CRPS-II, associata nella maggior parte dei casi a una lesione "dimostrabile" del tronco nervoso, è di comune riscontro nei Centri che accolgono politraumatizzati. È descritta come: «dolore urente, allodinia e iperpatia, usualmente a livello della mano e del piede, dopo un danno parziale del nervo o di una delle sue branche maggiori». Si associano alterazioni trofiche della cute, del cuoio capelluto, delle unghie ed eventualmente atrofia muscolare e limitazioni funzionali delle articolazioni. Il danno può essere valutato mediante i comuni test di conduzione e l'elettromiografia. I sintomi sono limitati all'area di distribuzione del nervo e riflettono differenti meccanismi patofisiologici. Il trattamento urgente comprende l'esercizio precoce associato all'uso, peraltro scarsamente efficace, di antinfiammatori non steroidei e di anal-

gesici oppioidi. Il trattamento specifico è diretto al sintomo più che alla patologia sottostante. Pertanto la maggiore efficacia terapeutica potrà essere ottenuta solo individuando i sintomi guida, strettamente correlati a differenti meccanismi patofisiologici, ammesso che per questi siano disponibili trattamenti di documentata efficacia.

Sindrome dello stretto toracico superiore

La sindrome dello stretto toracico superiore (o dell'egresso toracico) interessa per lo più soggetti con una prima costa toracica, o un muscolo scaleno abnormi, in grado di determinare una compressione a carico del plesso brachiale nel suo tratto inferiore, dell'arteria o della vena succlavia, con conseguente dolore della spalla e del braccio, parestesie lungo la distribuzione del nervo ulnare o radiale, atrofia e modificazioni vascolari della mano o dell'avambraccio. Può contribuire allo sviluppo di una trombosi venosa profonda della succlavia (o sindrome di Paget-Schroetter; in questi casi vanno sempre escluse comorbilità e, in particolare, disturbi della coagulazione).

Radicolopatie

Quella cervicale è più comunemente causata da una spondiloartrosi o da una discopatia, che può essere traumatica o secondaria a degenerazione discale. Può essere secondaria a degenerazione di-scale e, in questo caso, gli eventi potenziali sono la disidratazione e il collasso del disco, il deterioramento e il *bulging* dell'anello fibroso, sino all'eventuale erniazione discale. Può essere traumatica e in tale eventualità le fratture sono per il 70% dei casi a carico di C6-C7 e solo per il 20% a carico di C5-C6. Il dolore al collo, irradiato all'arto superiore in modo segmentale, può essere associato a deficit sensitivi o motori, o a disriflessie. Il dolore può essere provocato da alcune manovre, quali la flessione del capo sul torace. Così pure la flessione laterale del collo genera dolore verso il lato di sofferenza radicolare e la compressione del capo, o *manovra di Spurling*, riducendo gli spazi dei forami, genera dolore, diversamente da quanto accade con la trazione manuale cervicale che può invece alleviare il dolore. La diagnostica utilizza la radiologia convenzionale nella maggior parte dei casi non traumatici, la TC eventualmente seguita dall'elettromiografia nelle emergenze traumatiche. Poco comune è la discopatia dorsale, probabilmente per la scarsa mobilità del rachide in questo tratto. Si tratta per lo più di localizzazioni metastatiche e il 70% dei casi di com-

pressione midollare deriva da un coinvolgimento neoplastico del rachide dorsale. Il dolore da discopatia lombare è posteriore, basso e s'irradia alle gambe, al disotto del ginocchio in presenza di una compressione radicolare. In una discopatia lombare l'innalzamento di una gamba in estensione a malato supino determina uno stiramento delle radici nervose di L5-S1 e produce un dolore radicolare (*segno di Lasegue*), mentre un'estensione del bacino a malato prono causa dolore mediante uno stiramento delle radici L2-L4 (*Lasegue reverse*). Il dolore provocato dalla torsione del tronco sul bacino (test di rotazione) suggerisce una genesi non neurogenica.

Plessopatia brachiale

Può essere traumatica, neoplastica o idiopatica. Un trauma, a livello del rachide cervicale o del plesso brachiale, può originare una paralisi dei nervi periferici cervicali, che formano il plesso superiore (di *Erb-Duchenne*) o inferiore (di *Dejerine-Klumpke*). Va ricordato che la *plessopatia metastatica* coinvolge soprattutto il plesso inferiore, la *plessopatia da radiazione*, tipicamente senza dolore, è generalmente a carico del plesso superiore, la *plessopatia idiopatica*, bilaterale nel 30% dei casi, colpisce per lo più adulti di sesso maschile, precedentemente sani.

Canale stretto

La stenosi del midollo spinale, definita come *canale stretto*, può essere asintomatica, ma è per lo più associata a un dolore posteriore basso, talora riferito a una o a entrambe le estremità in concomitanza con l'attività motoria. Si distingue dal dolore discogenico per la sua attenuazione con la flessione spinale e da quello della *claudicatio* ischemica per la sua risoluzione mentre si pedala una bicicletta (*segno della bicicletta*).

Mielopatie

Tra le cause di dolore dorsale e di mielopatia sono la *mielite trasversa* e gli *ascessi epidurali*, che mediamente interessano quattro spazi vertebrali. L'*infarto spinale* è raro e si presenta con una mielopatia parziale acuta, con perdita della sensibilità vibratoria e propriocettiva. È frequentemente associato a una dissezione aortica, ma può essere causato da una malattia ateroembolica, da emboli fibrocartilaginei secondari a erniazione discale, da vasculite, da sepsi. Può inoltre costituire una complicazione di una cateterizzazione vascolare o di una anestesia epidurale. Anche se le mielopatie a livello lombare sono rare (il midollo spinale termina a livello L1-L2), un dolore posteriore, con compromissione neurologica e anomalie degli sfinteri,

può comparire in seguito a compressione o disfunzione della coda equina o cono midollare per neoplasia, discopatia, emorragia, frattura, infezione o spondilolistesi (sindrome del cono midollare).

Dolore neuropatico neoplastico

Nei pazienti affetti da neoplasia, può insorgere una sintomatologia dolorosa, che ha le caratteristiche sia del dolore nocicettivo sia di quello neuropatico. Quest'ultimo comprende sintomi, dipendenti (iperalgisia, allodinia) o indipendenti (dolore urente) dagli stimoli, riferiti alle aree d'innervazione dei nervi danneggiati. Il 30% delle sindromi dolorose dei pazienti con tumore avanzato è dovuto al coinvolgimento, per compressione o infiltrazione, dei nervi periferici, delle radici e dei plessi nervosi da parte del tumore (Caraceni & Portenoy, 1999), o anche a traumi secondari a procedure diagnostiche o a particolari approcci, chemio- o radioterapeutici (Martin & Hagen, 1997). Alcune complicanze neurologiche, complessivamente presenti nel 15-20% dei pazienti neoplastici, costituiscono delle emergenze oncologiche. Queste comprendono la compressione midollare epidurale, l'erniazione cerebrale, le infezioni del sistema nervoso centrale e le encefalopatie tossico-metaboliche. La compressione midollare epidurale si realizza per lo più a livello dorsale (68%), ma anche cervicale (15%) o lombosacrale (18%).

Diversamente dai linfomi, che dai linfonodi paravertebrali possono raggiungere e attraversare i forami intervertebrali, gli altri tipi di tumore, e tra questi i carcinomi polmonari, mammari e prostatici o, meno frequentemente, i carcinomi renali, i melanomi e i mielomi, si estendono al midollo dopo aver metastatizzato i corpi vertebrali. Meccanismi più rari, ma possibili, sono rappresentati dalle sublussazioni vertebrali, dagli ematomi intradurali e dalle metastasi intramidollari. Inoltre, mielopatie acute possono realizzarsi in seguito a una mielite necrotizzante paraneoplastica, alla rottura di un disco intervertebrale o a una carcinomatosi meningea.

L'esordio di una compressione midollare epidurale è caratterizzato, nel 95% dei pazienti, da un dolore dorsale, localizzato o a irradiazione radicolare, associato, nel 75% dei casi, a ipostenia o paresi simmetrica, con flaccidità e iporefflessia, nel caso di diagnosi precoce, o spasticità e iperreflessia, nel caso di diagnosi tardiva.

Quando il dolore neoplastico diviene un'emergenza

In un paziente, con neoplasia nota o sospetta, che si presenta in Pronto Soccorso con un dolore dorsale, isolato o con i sintomi di un danno midollare,

deve essere immediatamente effettuato uno studio radiologico convenzionale della colonna, che risulterà abnorme nel 70-90% dei casi di metastasi vertebrali. In questi casi una RM è indicata in emergenza, in quanto procedimento d'elezione per la diagnostica delle metastasi intramidollari. La mielografia, che può dimostrare un completo o quasi completo ostacolo al flusso del contrasto in corrispondenza del corpo vertebrale interessato, è utilizzata sempre più raramente per l'elevata morbilità. Nei casi dubbi la TC può dimostrare metastasi ossee, altrimenti non apprezzabili.

Dolore neuropatico per distretti

Facciale

La causa più comune di nevralgia craniofacciale è la *nevralgia del trigemino*. Meno frequenti sono la *nevralgia del genicolato* e del *glossofaringeo*. Altra causa di dolore neuropatico facciale è la *nevralgia herpetica acuta*, prevalentemente a carico della prima branca del trigemino. La sua persistenza oltre un mese caratterizza la *nevralgia post-herpetica*.

Del collo e delle estremità superiori

La *radicolopatia cervicale* è più comunemente causata da spondiloartrosi o discopatia, che può essere traumatica o secondaria a degenerazione discale.

La *plessopatia brachiale* può essere traumatica, neoplastica, o idiopatica.

La *sindrome dello stretto toracico superiore* (cfr) è una condizione poco frequente, che interessa più spesso donne magre.

La *distrofia simpatica riflessa* (CRPS-I) e la *causalgia* (CRPS-II) sono altre cause di dolore neuropatico, per lo più secondarie a un insulto, a carico di spalla e braccio.

Numerose *sindromi da intrappolamento* possono interessare i nervi della spalla e dell'arto superiore e, tra questi, la compressione del nervo sovrascapolare, la paralisi del nervo radiale, la neuropatia ulnare e la sindrome del tunnel carpale.

Del torace e del tronco

Devono essere presi in considerazione un coinvolgimento del rachide dorsale da parte di una neoplasia, una localizzazione da parte di una nevralgia herpetica (o post-herpetica), una discopatia dorsale (poco comune), una mielite trasversa e un infarto spinale, quest'ultimo decisamente raro.

Degli arti inferiori

Il dolore da discopatia lombare è più frequente di quello da discopatia dorsale.

La stenosi del midollo spinale, o *canale stretto*, talora asintomatica, è per lo più associata a un dolore posteriore riferito a una o a entrambe le estremità.

Le mielopatie sono rare.

Diagnosi

L'approccio diagnostico al paziente con dolore neuropatico non è diverso da quello di tutti i pazienti che presentano una sintomatologia dolorosa. La tappa iniziale è una diagnosi accurata, rivolta anche alla fisiopatologia di ogni singolo sintomo. In presenza di sintomi e segni compatibili con una lesione del sistema nervoso centrale o periferico, o di entrambi, vanno ricercate condizioni sottostanti, quali: infezioni, infiammazioni, alterazioni metaboliche, traumi, compressioni nervose, infiltrazioni tumorali, patologie neurodegenerative, chemioterapia, chirurgia, irradiazione. Il procedimento diagnostico comprende, oltre agli esami di laboratorio e ai test sierologici, un'appropriatezza diagnostica per immagini, in particolare la RM, e uno studio elettrofisiologico. In alcuni casi è necessaria una biopsia del tessuto nervoso. Una particolare attenzione va posta ai pazienti con dolore cronico. Non va mai dimenticato il rischio di sottovalutare questi pazienti, spesso abituali "frequentatori" degli ambulatori medici. Anche per questi devono essere seguite tutte le procedure di routine, che includono il completo inquadramento di *triage* e la valutazione dei segni vitali. La diagnosi di dolore cronico è fatta raramente in Pronto Soccorso, con l'eccezione della nevralgia post-herpetica, della neuropatia diabetica e della "*Complex Regional Pain Syndrome* – CRPS" (tipo 1 e tipo 2). Per la diagnosi della CRPS di tipo 1 o *distrofia simpatica riflessa* è stato proposto uno *score* con nove criteri. Questi sono: 1) allodinia o iperpatia; 2) dolore urente; 3) edema; 4) alterazioni nel colore o nella crescita dei capelli; 5) alterazioni o asimmetria della sudorazione; 6) alterazioni della temperatura; 7) alterazioni radiologiche (demineralizzazione); 8) misura quantitativa di un disturbo vasomotorio/sudomotorio; 9) scintigrafia ossea compatibile. La diagnosi è probabile in caso di punteggio superiore a cinque. Un altro criterio diagnostico è la risposta al blocco regionale del simpatico: nel caso di sua efficacia, la diagnosi è altamente suggestiva. Per quanto riguarda la *neuropatia diabetica*, non va dimenticato che la mononeuropatia diabetica spesso rappresenta la prima chiave diagnostica del diabe-

te, mentre la mononeuropatia tronculare è riscontrata per lo più in pazienti con una condizione diabetica nota. Differenti, inoltre, sono le modalità d'esordio di una neuropatia autonoma, che può manifestarsi come diarrea diabetica o ipotensione ortostatica.

Scala del dolore neuropatico

La LANSS – *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* – è una scala validata per identificare i pazienti in cui i meccanismi neuropatici dominano l'esperienza dolorosa ed è basata su un questionario sul dolore e su un test sulla sensibilità.

Va detto al paziente che questa scala può essere d'aiuto nello stabilire se i nervi che trasportano i segnali dolorifici funzionano normalmente o no e che è importante saperlo, in quanto i trattamenti necessari per controllare il dolore sono differenti. Quindi si procede con il questionario sul dolore e col test sulla sensibilità.

1. Questionario sul dolore.

- Pensate al modo in cui avete avvertito il vostro dolore nell'ultima settimana.
 - Dite se alcune descrizioni corrispondono in modo esatto al vostro dolore.
- I) Il vostro dolore è simile a una strana spiacevole sensazione sulla vostra pelle? Parole come puntura, pizzicottamento, formicolio possono descrivere queste sensazioni?
 No, il mio dolore non assomiglia a questo (0).
 Sì, ho queste sensazioni abbastanza spesso (5).
- II) Il dolore rende la vostra cute differente nell'area dolente da quella normale? Parole come "a chiazze", "più rossa" o "più rosa" possono descrivere queste modificazioni?
 No, il mio dolore non modifica il colore della cute (0).
 Sì, ho notato che il dolore rende la cute diversa dal normale (5).
- III) Il dolore rende la cute interessata sensibile in modo anormale al tocco? Questa sensibilità anormale può essere descritta come una serie di sensazioni spiacevoli quando sfiorate delicatamente la cute? Avvertite dolore quando indossate abiti stretti?
 No, il mio dolore non rende la cute anormamente sensibile in quell'area (0).
 Sì, la cute sembra anormamente sensibile in quell'area (3).
- IV) Il dolore insorge improvvisamente, a ondate, per nessuna ragione apparente? Parole come

shock elettrico, scossa descrivono queste sensazioni?

No, il mio dolore non è simile a questo (0).

Sì, ho queste sensazioni abbastanza spesso (2).

- V) Il dolore viene avvertito come cambio anormale della temperatura cutanea nell'area interessata? Parole come calore, bruciore descrivono queste sensazioni?

No, io non ho queste sensazioni (0).

Sì, ho queste sensazioni abbastanza spesso (1).

2. Test sulla sensibilità.

- La sensibilità della cute può essere esaminata confrontando l'area interessata con una controlaterale, o adiacente non interessata dal dolore, per la presenza di allodinia o di un'alterata soglia alla puntura d'ago (PPT, *Pin Prick Threshold*).

- I) Allodinia: esaminare la risposta a un delicato sfioramento con lana o cotone nell'area non dolente e, quindi, in quella interessata. Se normali sensazioni sono avvertite nell'area non dolente, ma dolore o sensazioni spiacevoli, come nausea, sono avvertite nell'area interessata con l'atto dello sfioramento, si può concludere per la presenza di allodinia.

No, normali sensazioni in entrambe le aree (0).

Sì, allodinia nella sola area interessata (5).

- II) Alterata soglia alla puntura d'ago: determinarla confrontando la risposta a un ago 23 g montato su una siringa da 2 ml posto delicatamente sulla cute in un'area non dolorosa e, quindi, nelle aree interessate. Se una puntura acuta è avvertita nell'area non dolente, ma una sensazione differente è sperimentata nell'area interessata, cioè nessuna sensazione o sola pressione (soglia aumentata) o una sensazione molto dolorosa (soglia ridotta), si può concludere per la presenza di una soglia alterata. Se non viene avvertita una puntura in alcuna area, aumentare la pressione e ripetere.

No, eguali sensazioni in entrambe le aree (0).

Sì, alterata soglia nell'area interessata (3).

SCORE TOTALE: può essere al massimo 24. Con uno score < 12, il contributo al dolore del paziente da parte di un meccanismo neuropatico è poco verosimile, con uno score > 12 è probabile.

Terapia per sindromi e limiti della terapia farmacologica

Il dolore neuropatico risponde meno bene del dolore nocicettivo alla monoterapia e spesso è richie-

TAB. 2

NNT dei principali farmaci nella polineuropatia diabetica.

Antidepressivi (TCA)	NNT	Antiepilettici	NNT	Oppioidi	NNT
Amitriptilina	2,1	Gabapentin	3,2-5,1	Oxicodone	2,6
Clomipramina	2,1	Lamotrigina	4,0	Tramadolo	3,4
Imipramina	2,1	Oxcarbapazepina	5,9		
Desipramina (SNRI)	2,5	Topiramato	7,4		
Duloxetina	5,2				
Venlafaxina	4,6				

NNT = Numero dei pazienti da trattare per ottenere un responder = 50% di risoluzione del dolore.

sta la somministrazione di più farmaci.

Neuropatia diabetica

Il limite maggiore è dato dal basso numero di pazienti inclusi nella maggior parte degli studi. Il trattamento è sintomatico e diretto al controllo del dolore. Sono stati proposti approcci non farmacologici, quali esercizi di *stretching*, che vanno incoraggiati (Pfeifer *et al.*, 1993). Nella neuropatia prediabetica dieta ed esercizio fisico, simile a quello adottato nel *Diabetes Prevention Program*, possono determinare controllo del dolore e reinnervazione cutanea, misurata come densità delle fibre nervose intraepidermiche in biopsie cutanee di 3 mm (Smith *et al.*, 2006). Per contro, l'iperglicemia e le rapide fluttuazioni nei livelli di glucosio sembrano ridurre la tolleranza al dolore. Il DCCT (*Diabetes Control and complications Trial*) ha dimostrato che, nel diabete di tipo 1, l'esordio della neuropatia può essere ritardato e la sua progressione rallentata con uno stretto controllo della glicemia. A conclusioni analoghe è giunto l'UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. Dei farmaci studiati, alcuni con differenti meccanismi d'azione, gli antidepressivi triciclici, l'amitriptilina e la desipramina, hanno mostrato una qualche efficacia (Tabella 2).

Antidepressivi triciclici, SNRI, SSRI

Gli effetti anticolinergici degli antidepressivi triciclici (TCA) possono limitare il loro uso e comprendono torpore, ipotensione, secchezza delle fauci, visione sfocata, costipazione, ritenzione urinaria, turbe mnestiche, disequilibrio, tachicardia riflessa. *Lamitriptilina* (Adepril, Amilit, Laroxyl, Triptizol) riduce significativamente il dolore (Max *et al.*, 1987) nel 79% dei pazienti (al dosaggio di 25-150 mg/die: dosaggio medio giornaliero 90 mg/die). *Clomipramina* (Anafranil) e *desipramina* (Nortimil) non mo-

strano significative differenze. Il farmaco associato a minori effetti anticolinergici, e pertanto preferibile nell'anziano, è la *desipramina*, che permette di ottenere una riduzione del dolore (Max *et al.*, 1991) nel 55% dei pazienti trattati (al dosaggio di 125-250 mg/die: dosaggio medio giornaliero 200 mg/die).

Modestamente efficaci sono risultati gli inibitori del *reuptake* serotonina-noradrenalina (SNRI) e, tra questi, la duloxetina (Ariclaim, Yentreve) e la venlafaxina (Efexor, Faxine), che tuttavia hanno minori effetti collaterali dei TCA.

È peraltro decisamente insufficiente il controllo del dolore con inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI).

Raccomandazioni. *Gli antidepressivi triciclici sono considerati agenti di prima linea, ma i trials su cui si basano queste indicazioni possono sovrastimarne l'efficacia per il basso numero di pazienti arruolati. La duloxetina e la venlafaxina, agenti di seconda linea in quanto meno efficaci ma più sicuri, possono essere presi in considerazione in presenza di fattori di rischio cardiovascolare.*

Antiepilettici

Tra questi, il *gabapentin* (Aclonium, Neurontin) è associato a minori effetti collaterali e a una minore necessità di monitoraggio. È l'anticonvulsivante con maggiore efficacia, tuttavia il suo uso è limitato dalla sonnolenza, dalla necessità di aggiustare il dosaggio nei casi di alterata funzionalità renale e dai costi elevati. Mancano studi in grado di dimostrare la sua superiorità nei confronti degli antidepressivi triciclici (Jensen & Larson, 2001). Un confronto (*head-to-head*) tra *gabapentin* (1800 mg/die) e *amitriptilina* (75 mg/die) non ha consentito di ottenere informazioni significative sulla efficacia e sulla tollerabilità relativa dei singoli farmaci per l'i-

nadeguatezza del campione studiato. La *lamotrigina* (Lamictal) ha dimostrato una efficacia significativa. L'*oxcarbazepina* (Tolep) ha una efficacia modesta. Il *topiramato* (Topamax) ha effetti solo marginali. I dati sul *valproato* (Depamag) sono controversi. Come terapia d'associazione è stata proposta (ma mancano studi atti a validarne l'efficacia) la *capsaicina* (Cerotto Bertelli, Dolpyc, Thermogene), il cui uso può essere limitato da effetti avversi locali (bruciore, rash, eritema, cute secca, reazioni da inalazione) e dalla necessità di multiple applicazioni giornaliere (*Capsaicin study group*, 1991). La capsaicina, per evitare gli effetti avversi, va somministrata in preparazioni galeniche (da 0,10 a 0,50 mg/1000), facendola precedere da applicazioni topiche di pomate anestetiche locali (Emla, Antrolin). La capsaicina applicata topicamente ha un effetto bifasico sui neuroni sensitivi. La prima fase è caratterizzata da attivazione ed eccitazione dei recettori vanilloidi. La seconda fase è, invece, di produzione analgesica per la deplezione dei recettori pronocicettivi. Ciò spiega l'iniziale vasodilatazione, accompagnata da prurito, dolore e bruciore, seguita, dopo applicazioni ripetute, da una fase di prolungata analgesia. La capsaicina esiste commercialmente sotto forma di creme, lozioni e *patch*. Questi ultimi sono associati generalmente ad anestetici locali. Una certa efficacia per via transdermica è stata evidenziata anche con l'impiego dell'alfa 2 agonista clonidina (Stanos, 2007; Leon-Casasola, 2007).

Raccomandazioni. Come gli antidepressivi triciclici, il *gabapentin* è farmaco di prima linea; non sono disponibili studi definitivi sulla efficacia e sulla tollerabilità relativa nei confronti dei TCA. La *lamotrigina* è considerata sostanza di seconda linea.

Oppioidi

Può essere utilizzato il *tramadolo* con effetto oppioide e monoaminergico (Contramal, Unitrama, Traflash, Adamon e altri). Per ridurre al minimo gli effetti collaterali (soprattutto nell'anziano) è bene iniziare con dosaggi molto bassi (anche 15-20 mg per somministrazione), per raggiungere l'effetto terapeutico in maniera progressiva.

L'*oxicodone*, di recente introduzione in commercio nel mercato italiano (Oxycontin), è il solo oppioide puro studiato che si sia dimostrato efficace.

Il metadone, la cui efficacia sul dolore neuropatico è nota, trova scarsa indicazione per la limitata maneggevolezza causata dagli eccessivi effetti collaterali.

Raccomandazioni. Gli oppioidi sono sostanze di secon-

da/terza linea e possono essere presi in considerazione in pazienti che già li assumevano per altre indicazioni.

Neuropatia HIV-relata e indotta da chemioterapia

La neuropatia HIV-relata è refrattaria alla maggior parte dei farmaci attualmente testati, solo la *lamotrigina* si è mostrata efficace in un sottogruppo trattato con terapia antiretrovirale, ma i risultati non possono essere considerati conclusivi. La maggior parte degli studi utilizzabili non consente una distinzione tra controllo del dolore e delle parestesie nei pazienti trattati con *nortriptilina* (Noritren, Dominans) per polineuropatia indotta da cisplatino.

Nevralgia post-herpetica

La *nevralgia herpetica acuta* risponde all'associazione di antivirali (acyclovir e valacyclovir) e di analgesici non infiammatori. È controverso l'uso di steroidi per ridurre l'incidenza della nevralgia post-herpetica. Il famciclovir (Famvir, Ziravir) nella fase acuta sembra ridurre la durata della nevralgia (Polis & Haile-Mariam, 2002). Nella *fase subacuta*, con persistenza di eruzioni vescicolari, trova applicazione l'aspersione delle zone cutanee interessate con una miscela di etere etilico e acido acetilsalicilico. La preparazione galenica prevede in genere la diluizione di 500 mg di acido acetilsalicilico in 20 ml di etere etilico. La crema di capsaicina determina un miglioramento nel 78% dei pazienti, ma non può essere applicata sulla cute infiammata o erosa (Edwards, 1997). Anche la clonidina, come cerotto transdermico, trova applicazione. Numerosi farmaci sono stati utilizzati con risultati non univoci (carbamazepina, gabapentin, pregabalin, acido valproico, fenitoina, lamotrigina, baclofen). Gli antidepressivi triciclici, *amitriptilina* e *disipramina*, sembrano i più efficaci. Tra gli antiepilettici si sono dimostrati efficaci il *gabapentin* (Aclonium, Neurontin) al dosaggio di 1800-3600 mg/die, il *pregabalin* (Lyrica) al dosaggio di 150-600 mg/die. Risultati molto buoni sono stati di recente ottenuti con l'*acido valproico* (Depamide). Tra gli oppioidi, la morfina si è dimostrata efficace, il tramadolo solo moderatamente (Tabella 3).

Nevralgia del trigemino

Tradizionalmente, i farmaci utilizzati nella nevralgia del trigemino, del genicolato e del glossofaringeo sono: carbamazepina, gabapentin, acido valproico, fenitoina, lamotrigina, baclofen. La *carbamazepina* (Tegretol, Carbazep. Ratio, Carbazepina)

TAB. 3

NNT dei principali farmaci nella nevralgia post-herpetica.

Antidepressivi (TCA)	NNT	Antiepilettici	NNT	Oppioidi	NNT
Amitriptilina	2,6	Valpromide	2,1	Morfina	2,7
Desipramina	2,6	Gabapentin	4,4	Oxicodone	2,7
		Pregabalin	4,8	Tramadolo	4,8

NNT = Numero dei pazienti da trattare per ottenere un *responder* = 50% di risoluzione del dolore.

TAB. 4

NNT dei principali farmaci nella nevralgia del trigemino.

Antiepilettici	NNT
Carbamazepina	1,8
Oxcarbazepina	

NNT = Numero dei pazienti da trattare per ottenere un *responder* = 50% di risoluzione del dolore.

è il *farmaco di scelta* (al dosaggio di 200-1200 mg/die). *Loxcarbazepina* (Tolep) è meglio tollerata e può essere utilizzata come terapia iniziale, ma gli studi effettuati mancano di un controllo placebo e non consentono il calcolo del NNT. È importante, nella fase di titolazione, il controllo della sodiemia (Tabella 4).

Raccomandazioni. *I due farmaci più ampiamente usati sono la carbamazepina (livello A) e l'oxcarbazepina (livello B), che sono indicati come farmaci di prima linea. I dosaggi devono essere adattati alla frequenza degli attacchi. Nei pazienti refrattari può essere indicato il ricorso a una rizotomia chimica o mediante radiofrequenza.*

Dolore neuropatico neoplastico

L'approccio tradizionale ha visto l'utilizzazione di numerosi farmaci, quali gabapentin, oppioidi, anestetici locali ed epidurali, clonidina epidurale, antidepressivi triciclici, amantadina, capsaicina, amitriptilina, antiepilettici. Gli antinfiammatori non steroidei, raccomandati per il passato, sono oramai da considerare inadeguati, nonostante il loro ampio uso nella pratica (Eisenberg *et al.*, 1994). Per questo tipo di dolore l'utilizzo della via spinale (neuromodulazione) sta trovando ampia indicazione, per la possibilità di miscelare nello stesso serbatoio farmaci a diverso meccanismo d'azione (morfina, anestetici locali, clonidina, midazolam,

deidrobenzoperidolo).

D'altro canto, solo di recente sono apparsi studi sistematici sul dolore neuropatico correlato a neoplasia. Da tempo è prevalsa la sensazione che questo non risponda, o risponda meno bene della sindrome dolorosa nocicettiva, agli oppioidi. L'associazione con gabapentin è stata risolutiva nel determinare in un elevato numero di casi un controllo del dolore o una riduzione della sua severità. Il suo utilizzo sempre più ampio è stato inoltre giustificato dalla non interferenza con altri farmaci.

Nella compressione midollare, una ipostenia minima all'esordio può divenire una paralisi irreversibile nell'arco di alcune ore. Il trattamento deve essere immediato. Nel Dipartimento d'Emergenza deve essere iniziato, per ridurre l'edema, un trattamento steroideo con desametasone (10-100 mg ev seguiti da 4-24 mg ogni 6 ore per 3 giorni), sebbene l'uso di steroidi ad alte dosi sia per certi aspetti controverso (Byrne, 1992). La radioterapia è il trattamento usuale, la chirurgia solo nel caso di aree già sottoposte a dosi massimali di terapia radiante, di colonna instabile o di necessità di conferma diagnostica mediante biopsia.

Distrofia simpatica riflessa e causalgia (Complex Regional Pain Syndrome tipo I & II)

Il trattamento di queste sindromi è controverso, in quanto manca un consenso sulla loro patogenesi, anche se da molti ricercatori vengono considerate entità differenti, che richiedono strategie terapeutiche separate. Il sistema nervoso simpatico può giocare un ruolo nel mantenimento dei sintomi in molti, ma non in tutti i pazienti. Le numerose terapie farmacologiche (calcitonina, indometacina, antidepressivi triciclici) sono state testate indifferentemente sull'una o sull'altra, con risposte spesso variabili (Rogers & Valley, 1994). In attesa di studi controllati, s'impone un approccio multidisciplinare, che può variare da una va-

lutazione dello psicologo, al blocco simpatico locoregionale, alla simpaticectomia chirurgica (Tountas & Noguchi, 1991; Antosia & Lyn, 2002; Roberts & Stallard, 2000).

Terapia per sintomi

È stata suggerita una terapia basata sui sintomi espressi da ogni singolo paziente, in quanto sintomi differenti riconoscono meccanismi fisiopatologici specifici, che necessitano di approcci terapeutici orientati al singolo sintomo (Serra, 1999).

Il presupposto è che i sintomi condizionano la terapia in misura maggiore della stessa malattia, pertanto gli studi randomizzati e controllati, nel prossimo futuro, dovranno essere indirizzati a confermare l'efficacia e la sicurezza di trattamenti aventi per bersaglio il sintomo più che la malattia. D'altra parte, manifestazioni simili possono essere presente in condizioni morbose differenti, quali neuropatia diabetica, nevralgia post-herpetica o lesioni nervose periferiche post-traumatiche. Sarà quel sintomo, correttamente diagnosticato, a guidare la terapia, meglio di quanto non possa fare la specifica condizione clinica associata. In attesa di conferma, il trattamento rimane affidato agli studi disponibili e al parere degli esperti.

In altre parole, sintomi e segni sono espressione dei meccanismi patofisiologici sottostanti molto più delle condizioni morbose che esprimono i vari tipi di dolore neuropatico. Pertanto una strategia terapeutica è tanto più adeguata quanto più basata sui sintomi e, quindi, sui meccanismi di generazione del dolore, anche se le raccomandazioni sono dettate più spesso dalle opinioni degli esperti che non da studi randomizzati in doppio cieco.

Trattamento dei sintomi stimolo-dipendenti

Iperalgesia meccanica e termica

È un fenomeno noto come *sensibilizzazione periferica*, che dipende da alterazioni locali, associate alla produzione di mediatori chimici da parte delle cellule infiammatorie, e conseguente aumento di risposta a stimoli termici o meccanici nella zona di iperalgesia primaria, sede del danno del nervo (Willis, 1992).

Terapia:

- gli anestetici locali disponibili per uso topico sono la lidocaina (Antrolin e Luan) e un'associazione di lidocaina e prilocaina (EMLA). La lidocaina può essere utilizzata a scopo diagnostico e prognostico, in infusione endovenosa, per l'eventua-

le successiva terapia orale o per infusione locale, quali sono risultate utili per confermare il meccanismo sottostante prima di iniziare il trattamento (topico o per infusione locale);

- la capsaicina è stata utilizzata in pazienti con nevralgia post-herpetica con risultati soddisfacenti. Mancano tuttavia studi diretti alla valutazione della sua efficacia nei pazienti con iperalgesia meccanica o termica. È ipotizzabile, ma non dimostrato, un suo beneficio dopo somministrazioni multiple, anche se molti pazienti abbandonano questo tipo di trattamento per la sensazione di bruciore, che può essere in parte attenuato dall'uso combinato di una crema anestetica, come la lidocaina topica.

Segno del neuroma

È prodotto da impulsi ectopici che nascono lungo le fibre C e A degli assoni in generazione per aumento dei canali per il sodio: le scariche ectopiche possono persistere a lungo dopo la cessazione dello stimolo o possono essere autorigeneranti.

Terapia:

- è indicato l'uso di farmaci che bloccano i canali del sodio voltaggio-dipendenti agendo come stabilizzatori di membrana; tra questi hanno una base sperimentale gli antiepilettici (carbamazepina, fenitoina) e gli anestetici-antiaritmici (mexiletina, lignocaina), mentre è meno documentato l'uso degli antidepressivi triciclici (Deffois *et al.*, 1996).

Iperalgesia puntiforme

In genere si osserva dopo "sensibilizzazione centrale" delle fibre A δ , con rilascio di ioni calcio intracellulari, e conseguente attivazione dei recettori NMDA, a livello delle corna dorsali.

Terapia:

- manca un trattamento specifico.

Allodinia

Almeno quattro sono i meccanismi e, tra questi, la risposta abnorme dei neuroni agli stimoli delle fibre A β (sensibilizzazione centrale), l'espressione nelle corna posteriori di neuropeptidi, come la sostanza P, da parte delle grosse fibre mieliniche A β (riorganizzazione centrale), la perdita dei sistemi di controllo (disinibizione), la distorsione dell'attività delle fibre A β (alterazione del blocco afferente).

Terapia:

- il gabapentin riduce la trasmissione di stimoli eccitatori aumentando l'inibizione centrale. In uno studio teso a valutare il ruolo del gabapentin nelle differenti componenti del dolore neuropatico (Attai *et al.*, 1998), è stato dimostrato che è specificamente efficace nel controllo dell'allodinia. È utilizzato nel trattamento della nevralgia post-herpetica e della neuropatia diabetica;
- il baclofen e gli oppioidi sono efficaci in determinate categorie di pazienti, il primo riduce gli aminoacidi eccitatori e gli altri aumentano la funzione degli aminoacidi inibitori. Sono in grado di alleviare l'allodinia rispettivamente in pazienti con lesioni spinali (sommministrazione di baclofen per via intratecale) e in altri sottogruppi di pazienti (infusione endovenosa di morfina in pazienti con nevralgia post-herpetica) che necessitano di una migliore identificazione;
- la clonidina in quanto α_2 -agonista, può avere un ruolo nel controllo del dolore neuropatico facilitando l'inibizione α_2 adrenergica. Le basi sperimentali necessitano di una conferma clinica;
- gli antidepressivi triciclici bloccano la ricaptazione della noradrenalina. Anche in questo caso mancano studi clinici controllati;
- gli NMDA-antagonisti sono stati utilizzati nella nevralgia post-herpetica, nell'algia cronica cranio-facciale, nella sindrome dell'arto fantasma e nella neuropatia diabetica. Per questa categoria di farmaci, le limitazioni principali derivano dagli effetti collaterali potenzialmente seri;
- gli antiepilettici, come la lamotrigina, sono risultati efficaci sull'allodinia evocata dal freddo, ma non nell'allodinia meccanica e nel dolore centrale post-ictale.

Terapia non farmacologica:

- TENS (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*), la tecnica più comunemente usata consiste nell'applicare una stimolazione a bassa frequenza e ad alta intensità. Studi a lungo termine hanno mostrato una riduzione protratta del dolore in pazienti con allodinia (Eriksson *et al.*, 1979). La sua efficacia sembra diminuire nel tempo (Bates & Nathan, 1980).

Trattamento dei sintomi stimolo-indipendenti

Parestesia

Come per il segno del neuroma, è dovuta a cambiamenti delle proprietà di membrana che producono impulsi ectopici, ma, diversamente dal segno del neuroma, in cui gli impulsi nascono lungo le fibre A e C, le fibre interessate sono le A β .

Terapia:

- è indicato (Hargus & Patel, 2007) l'uso di farmaci bloccanti i canali del sodio (cfr. trattamento del segno del neuroma).

Disestesia

Anche in questo caso le fibre interessate sono le A β : il disturbo si realizza in seguito alla loro riorganizzazione o a sensibilizzazione centrale.

Terapia:

- è indicato l'uso di farmaci bloccanti i canali del sodio (cfr. trattamento del segno del neuroma e delle parestesie).

Dolore urente continuo

Compare generalmente per generazione di impulsi ectopici dalle fibre C dopo sensibilizzazione periferica o soppressione dei controlli inibitori.

Terapia:

- è indicato l'uso di farmaci che ripristinino l'inibizione centrale o discendente. Il dolore è alleviato dall'amitriptilina (Gonzalez, 1992), dal gabapentin (Stacey *et al.*, 1999) e dalla fenitoina, in infusione endovenosa (McCleane, 1999).

Dolore lancinante parossistico

Compare generalmente per generazione di impulsi ectopici da fibre nocicettive.

Terapia:

- gli antiepilettici sono i farmaci più efficaci nel ridurre il dolore lancinante. È stata riportata l'utilità del trattamento con carbamazepina, considerata da tempo il farmaco di prima scelta nella nevralgia del trigemino (Bloms, 1962). Sono state inoltre utilizzate la fenitoina (McCleane *et al.*, 1999) e la lamotrigina nei casi refrattari (Zakrzewska, 1997).

Terapia non farmacologica:

- il dolore irradiato e il dolore muscolare profondo possono essere trattati con TENS tipo agopuntura, anche se l'agopuntura risulta generalmente più efficace nei pazienti con dolore nocicettivo (Carlsson & Sjolund, 1994).

Trattamento dei sintomi misti

Dolore neuropatico neoplastico

Ha caratteristiche sia nocicettive sia neuropatiche; il dolore neuropatico include segni e sintomi stimolo-dipendenti (allodinia o iperalgesia) e stimolo-indipendenti (dolore urente o lancinante).

Terapia:

- la scelta degli agenti adiuvanti dipende dalla possibi-

lità di individuare le caratteristiche della componente neuropatica. Il gabapentin si è rivelato efficace*.

Dolore protratto da alterazione simpatica in corso di CRPS tipo I e tipo II

Sembra essere causato dall'espressione dei recettori alfa-adrenergici sui nervi nocicettivi danneggiati (Siddall & Cousins, 1997).

Terapia:

- anche in questo caso mancano evidenze. Il blocco regionale del simpatico mediante guanetidina per via endovenosa, seppur comunemente usato, non è associato a una riduzione significativa del dolore (Jadad *et al.*, 1995).

Terapia non farmacologica:

- i segni e i sintomi misti del dolore da deafferentazione, quali possono verificarsi dopo una recisione completa del nervo, sono alleviati dalla stimolazione cerebrale profonda o dalla stimolazione del midollo spinale, con elettrodi posizionati in modo da stimolare le vie inibitorie discendenti, anche se mancano studi controllati e i risultati a lungo termine non sono noti (Siegfried, 1983);
- nel trattamento del dolore centrale è stata utilizzata la stimolazione cronica della corteccia motoria con risposta efficace nel 77% dei pazienti;
- nei pazienti con dolore neuropatico focale, e particolarmente in quelli con avulsione del plesso brachiale, la sezione della zona d'ingresso delle radici spinali, mediante DREZtomia (*dorsal root entry zone*) con raggi laser, permette d'interrompere la trasmissione degli impulsi nocicettivi.

Commento al trattamento per sintomi. *Il fatto che molti farmaci presentino una differente efficacia nei diversi sintomi di dolore neuropatico non deve far dimenticare che molti degli studi citati sono basati su piccoli campioni a tutt'oggi non validati.*

Qualità della vita

Il dolore neuropatico altera la qualità della vita e, di conseguenza, aumenta progressivamente l'intolleranza del paziente. Alcuni *trials* hanno misurato l'effetto dei farmaci testati su alcuni indicatori, quali il sonno, che sembra influenzato positivamente dall'assunzione di pregabalin in corso di polineuropatia diabetica e nevralgia post-herpetica, di duloxetina in corso di polineuropatia diabetica, di cannabinoide in corso di dolore centrale da sclerosi multipla (Svendsen *et al.*, 2004). Nessun effetto sulla qualità della vita è stato riportato per oppioidi (tramadol) e antiepilettici (oxcarbazepina).

TAB. 5

Antiepilettici: effetti collaterali gravi.

	CBZ	VPA	LMG	GBP	PRG
Anemia aplastica	sì	sì	no	no	no
Epatotossicità	sì	sì	no	no	no
Pancreatite	sì	sì	no	no	no
Steven-Johnson	sì	no	sì	no	no
Endocrini	sì	sì	no	no	no

CBZ: carbamazepina; VPA: valproato; LMG: lamotrigina; GBP: gabapentin; PRG: pregabalin.

Effetti collaterali (Tabella 5)

Antidepressivi triciclici

Cautela va riservata ai pazienti anziani con fattori di rischio cardiovascolare, glaucoma, ritenzione d'urina, neuropatia autonoma. Altri effetti collaterali sono quelli anticolinergici, quali sensazione di bocca secca e stipsi, sudorazione, vertigini, turbe del *visus*, cardiopalmo, ipotensione ortostatica. È stato segnalato un lieve incremento di morte cardiaca improvvisa con dosaggi di TCA > 100 mg/die. Vanno iniziati a basse dosi (10-25 mg) in monosomministrazione, per l'amitriptilina il dosaggio efficace è di 75 mg/die. È presente un'alta variabilità di risposta individuale.

Gabapentin e pregabalin

Per entrambi i farmaci sono descritti vertigini, diplopia, sonnolenza, bocca secca, edema periferico. Sono segnalati anche rallentamento della frequenza cardiaca e riduzione della pressione arteriosa. Il dosaggio del gabapentin deve essere aggiustato in modo graduale, con dosi iniziali di 300 mg al dì, o meno nei pazienti anziani, ma in genere è ben tollerato anche ad alte dosi (2400 mg/die). Per il pregabalin il dosaggio efficace di 150-600 mg al dì può essere raggiunto più rapidamente. Il gabapentin deve essere somministrato frazionatamente tre volte al giorno. Il pregabalin può essere somministrato in due dosi giornaliere.

Inibitori del reuptake serotonina-noradrenalina (SNRI)

Per la duloxetina: nausea, vomito, stipsi, sonnolenza, bocca secca, perdita dell'appetito, astenia. Per la venlafaxina: diarrea, agitazione, iponatremia. Il dosaggio ottimale per la duloxetina è 60 mg/die, per la venlafaxina è di 150-225 mg/die (dosaggi bassi per quest'ultima non sono efficaci). Anche se me-

no efficaci dei TCA, sono più sicuri in caso di rischio cardiovascolare.

Carbamazepina

Gli eventi avversi sono frequenti, comprendono sedazione, turbe della marcia e vertigini. Esame emocromocitometrico, indici di funzionalità epatici e livelli del sodio devono essere controllati per almeno un anno, per la possibile insorgenza di epatopatie e iponatremia. Può modificare il metabolismo di altri farmaci attraverso l'induzione dei sistemi enzimatici microsomiali. La dose iniziale deve essere bassa, per essere aumentata lentamente, sino a raggiungere i livelli efficaci, che sono 200-1200 mg/die.

Lamotrigina

È generalmente ben tollerata. Il dosaggio iniziale è di 25 mg, aumentato di 25 mg la settimana, sino a un mantenimento di 200-400 mg al dì. Gli effetti collaterali comprendono: nausea, vertigini, cefalea e astenia. Può indurre reazioni allergiche cutanee anche severe (*rashes*). Per tale motivo è sconsigliata l'associazione col valproato.

Oppioidi/tramadolo

Gli effetti collaterali più frequenti sono: nausea, stipsi, vomito e vertigini. Il rischio di turbe cognitive è minimale e, in genere, solo per alti dosaggi. La dipendenza può rappresentare un limite nei casi di pazienti affetti da dolore cronico non neoplastico: per questi pazienti gli oppioidi devono essere considerati farmaci di seconda linea. I dosaggi efficaci per l'oxicodone variano da 10 a 120 mg/die, per la morfina da 15 a 300 mg/die. Per quest'ultima va ricordato che è sprovvista di effetto tetto, pertanto l'effetto analgesico aumenta con il crescere della dose, anche se parallelamente aumentano gli effetti collaterali.

Per il tramadolo è stato segnalato il rischio di convulsioni, maggiore in presenza di una storia di epilessia. Un'aumentata incidenza di sindrome serotoninergica, data dalla varia associazione di rigidità, iperreflessia, confusione, *stupor*, febbre, nausea, sino alla raddomiolisi, rara, e alla morte, ancor più rara, è in genere correlata all'uso concomitante di farmaci ad azione colinergica, quali gli SSRI. La dose iniziale è abitualmente di 50 mg/die, la dose efficace va raggiunta progressivamente (200-400 mg/die). Qualunque sia il farmaco che viene utilizzato, bisogna ricordare che, una volta trovato il dosaggio giornaliero efficace, questo va convertito in forme a lento rilascio.

Farmaci di prima e seconda linea

La scelta di un farmaco (Tabella 6a-6b) deve tener conto non solo dell'efficacia relativa negli studi di confronto, ma anche del rapporto efficacia/sicurezza, degli effetti sulla comorbilità e sulla qualità della vita. Gli studi disponibili permettono di formulare delle raccomandazioni sul dolore periferico. È stato meno studiato il dolore neuropatico di tipo centrale. Delle considerazioni a parte merita la polineuropatia da HIV.

Va inoltre premesso che i farmaci utilizzati per il trattamento del dolore neuropatico hanno una efficacia incompleta e che gli effetti avversi ne limitano la dose. TCA e gabapentin/pregabalin possono essere utilizzati come trattamento iniziale della sindrome dolorosa. Gli antidepressivi triciclici sono i primi farmaci con documentata efficacia per il dolore neuropatico; per questi l'effetto analgesico è indipendente e compare a dosaggi più bassi di quelli richiesti a scopo antidepressivo, anche se gli effetti collaterali ne limitano l'uso nei pazienti anziani e con fattori di rischio cardiovascolare. Gabapentin e pregabalin vanno preferiti nei pazienti con severa compromissione della qualità della vita e presenza di comorbilità. Per il gabapentin sono disponibili i risultati di almeno otto R-CTs rivolti allo studio di pazienti con nevralgia herpetica, neuropatia diabetica, arto fantasma, dolore acuto e cronico post-traumatico. Il pregabalin è efficace nella nevralgia post-herpetica, con risultati proporzionali alla dose utilizzata.

Gli analgesici oppioidi, nonostante la loro efficacia, devono essere considerati di *seconda linea* per l'incidenza significativa di effetti collaterali, che giustificano il maggiore *dropout* dagli studi presi in considerazione, e la conseguente necessità di trattare con questi farmaci precise categorie di pazienti. Trovano indicazione nel dolore cronico oncologico e in quello non oncologico, che abbia presentato una scarsa risposta ai precedenti tentativi terapeutici. La lidocaina per via topica può essere preferita nei casi di nevralgia focale o post-herpetica. Non sono conclusivi gli studi disponibili sul valproato.

La componente neuropatica in corso di dolore neoplastico è meno responsiva agli oppioidi di quanto non lo siano le altre componenti dolorose, quella infiammatoria e quella nocicettiva. In questi casi è stata dimostrata una più rapida analgesia con una terapia combinata con morfina e gabapentin (1800 mg/die). Il loro uso combinato consente di ottenere un'analgesia migliore per dosaggi minori di quel-

TAB. 6a

L'efficacia di questi farmaci è dimostrata in numerosi trials. Ognuno può essere utilizzato come trattamento iniziale: particolare cautela va utilizzata con gli antidepressivi triciclici (*cf.* testo).

Dolore Neuropatico

Farmaci di prima linea

	Dose d'inizio	Aggiustamento	Dose max*	Durata
TCA	Iniziare con 10-25 mg la sera	Incrementare 10-25 mg ogni 3-7 giorni, se tollerato	75-150 mg se il livello plasmatico è < 100 ng/ml	5-8 settimane, 1-2 settimane al dosaggio massimo
Gabapentin	Iniziare con 100-300 mg la sera, o tre volte al giorno	Incrementare 100-300 mg ogni 2-7 giorni, se tollerato	3600 mg (1200 mg tre volte al dì)	3-8 settimane per l'aggiustamento terapeutico seguite da 1-2 settimane al dosaggio massimo
Pregabalin	Iniziare con 150 mg (75 mg due volte al giorno)	Proseguire con 300 mg (150 mg due volte al giorno) dopo 3-7 giorni, se tollerato	600 mg (300 mg due volte al giorno)	4 settimane, 1 settimana al dosaggio massimo

*Intesa come la dose associata alla completa risoluzione del dolore o alla comparsa di eventi avversi a risoluzione non immediata.

TAB. 6b

Si segnala che alcuni autori classificano di prima linea gli analgesici oppioidi. La scelta di proporli in questa sede come farmaci di seconda linea è correlata all'incidenza elevata di effetti collaterali.

Dolore Neuropatico

Farmaci di seconda linea

	Dose d'inizio	Aggiustamento	Dose max*	Durata
Tramadol	Iniziare con 50 mg una o due volte al dì	Incrementare di 50-100 mg, se tollerato	400 mg (100 mg 4 volte al dì)	4 settimane
Oppioidi (dosaggi riferiti alla morfina solfato)	5-15 mg ogni 4 ore	Convertire la dose totale giornaliera in un oppioide a lunga durata dopo 1-2 settimane	Non raggiungere la dose massima, ma piuttosto valutare il controllo del dolore per dosi superiori a 120-180 mg/die	4-6 settimane

*Intesa come la dose associata alla completa risoluzione del dolore o alla comparsa di eventi avversi a risoluzione non immediata.

li necessari per i farmaci considerati singolarmente. Stipsi, sedazione e bocca secca sono i più frequenti tra gli eventi avversi segnalati (Gilron *et al.*, 2005). Ulteriori studi sono necessari per confermare l'efficacia di questa combinazione nella pratica clinica.

Disposizioni

La scommessa per il clinico è il riconoscimento della sindrome neuropatica, l'individuazione della condizione neurologica associata e la pianificazione

ne della strategia terapeutica più adeguata ai sintomi e ai meccanismi fisiopatologici sottostanti. La scelta di un farmaco di prima linea deve tenere in considerazione sia l'efficacia relativa basata sul confronto tra singoli farmaci sia il rapporto efficacia/sicurezza. Il dolore centrale è stato meno studiato di quello periferico. Molte neuropatie periferiche, con l'eccezione della polineuropatia associata a infezione da HIV e della nevralgia del trigemino, mostrano comportamenti simili.

I farmaci più studiati e con la migliore efficacia (*prima linea*) sono gli antidepressivi triciclici e il gabapentin/pregabalin: la superiorità dei primi richiede ulteriore conferma nei *trials* comparativi e va sempre valutata alla luce dei potenziali effetti collaterali cardiaci, soprattutto nei pazienti anziani.

Possono essere presi in considerazione in determinate condizioni venlafaxina, duloxetina, tramadolo, lamotrigina e, nei casi di neuropatia focale o post-herpetica, lidocaina per via topica. Gli oppioidi possono essere utilizzati nel dolore cronico non oncologico, qualora non responsivo a precedenti tentativi terapeutici (*seconda e terza linea*).

Gli studi relativi a comorbilità e qualità della vita sono limitati a *gabapentin*, *pregabalin* e *duloxetina*. La loro dimostrata capacità di modificare, in senso favorevole, queste variabili li rende preferibili in selezionate categorie di pazienti, caratterizzate da un impatto severo del dolore sulla qualità della vita.

Sicuramente, a tutt'oggi, i criteri per definire efficacia ed eventi avversi dei singoli farmaci sono incompleti e scarsamente standardizzati. Mancano, inoltre, informazioni sufficienti sulla durata ottimale del trattamento, che nella maggior parte dei *trials* è di otto settimane o meno, e sui meccanismi d'azione complementari, che consentono d'instaurare un'adeguata terapia d'associazione, là dove la risposta a una monoterapia sia insufficiente. La persistenza del dolore, nonostante l'impiego di una corretta terapia farmacologica, può rendere necessario il ricorso a metodiche di terapia antalgica di tipo invasivo.

Non va dimenticato che rivestono criteri di priorità sia la migliore identificazione possibile dei meccanismi fisiopatologici sottostanti sia la prevenzione delle condizioni a rischio di sviluppare una cronicizzazione del dolore, in particolare, diabete ed herpes zoster. Manca a tutt'oggi un algoritmo terapeutico basato su *trials* comparativi per sintomi e meccanismi specifici. L'identificazione di nuovi farmaci e nuove tecniche è in costante evoluzione. I risultati spesso non sono di univoca interpretazione. Così, accanto ad ampie casistiche di dolore neuropatico trattato con elettrostimolazione midollare, con risultati a volte assolutamente brillanti, a volte del tutto inefficaci, senza riuscire a identificarne il motivo, troviamo patologie, come la CRPS tipo 1, in cui l'infusione continua intratecale di baclofen è seguito da beneficio (Zuniga *et al.*, 2002). Un nuovo farmaco analgesico che potrà trovare applicazione, sempre per via intratecale è la ziconotide, da qualche tempo in commercio anche in Italia. Sperimentalmente, negli Stati Uniti, è utilizzato il gabapentin intratecale, con risultati incoraggianti. Sempre in campo sperimentale, nei paesi ove è consentito l'uso di

cannabinoidi a uso terapeutico, sono numerosi i casi clinici di pazienti, affetti da dolore neuropatico, che hanno riportato giovamento con l'uso di questi composti sull'iperalgia, sull'allodinia e sull'ansia e la depressione associate.

Alla risoluzione di questi problemi e all'identificazione di nuovi farmaci e nuove tecniche dovranno rivolgersi i futuri *trials*.

Bibliografia di riferimento

- Antosia RE, Lyn E. Orthopedic injuries: *Hand*. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. *Rosen's Emergency Medicine*. Mosby St Louis, 2002, 529.
- Attai N, Nicholson B, Serra J. New directions in neuropathic pain: focusing treatment on symptoms and mechanisms. London, 2000.
- Attai N, Gruccu G, Haanpaa M *et al*. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European J Neurol* 2006; 13: 1153-69.
- Baillie JK, Power I, Tesfaye S *et al*. Morphine, Gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 2650-51.
- Baron R, Jänig W. Complex regional pain syndromes- how do we escape the diagnostic trap? *Lancet* 2004; 364:1739-41.
- Bates JA, Nathan PW. Transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. *Anaesthesia* 1980; 35: 817-822.
- Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug. *Lancet* 1962; 1: 839-840.
- Boivie J. *Central pain*. In: McMahon SB, Koltzenburg M eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Elsevier, London, 2006, pp. 1057-74.
- Bonezzi C, De Martini L. Aspetti Clinici nel Dolore Neuropatico Periferico. *Contro il dolore* 2002; 1: 29-51.
- Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 1992; 327: 614-619.
- Capsaicin Study Group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes care* 1992; 15(2): 159-165.
- Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92.
- Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes IASP task Force on cancer Pain. *Pain* 1999; 82: 263-274.
- Carlsson CPO, Sjolund BH. Acupuncture and subtypes of chronic pain: assessment of long term results. *Clin J Pain* 1994; 10: 290-295.
- Deffois A, Fage D, Carter C. Inhibition of synaptosomal veratridine-induced sodium influx by antidepressant and neuroleptics used in chronic pain. *Neurosci Letter* 1996; 220: 117-120.
- Dyck PJ, Larson TS, O'Brien PC *et al*. Patterns of quantitative sensation testing of hypoesthesia and hyperalgia are predictive of diabetic polyneuropathy: a study of three cohorts. Nerve growth factor study group. *Diabetes Care* 2000; 23: 510-517.
- Edwards L. *Dermatology in Emergency Medicine*. New York, 1997.
- Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB *et al*. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-65.
- Elias WJ, Burchiel KJ. Microvascular decompression. *Clin J Pain* 2002; 18: 35-41.
- Eriksson MBE, Sjolund BH, Sundberg G. Pain relief from peripheral conditioning stimulation in patients with chronic facial pain. *J Neurosurg* 1984; 61: 149-155.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D *et al*. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34.
- Gonzalez GR. Post-herpes simplex type 1 neuralgia simulating post-herpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 320-323.
- Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. *Am J Med* 1999; 107(2b): 2-8.
- Harati Y. Diabetic peripheral neuropathies. *Ann Intern Med* 1987; 107: 546-559.
- Hargus NJ, Patel MK. Voltage-gated Na⁺ channels in neuropathic

- pain. *Expert Opin Invest Drugs* 2007; 16: 635-646.
- Hoyt SB, London C, Gorin D *et al.* Discovery of a novel class of benzazepino-
ne Na₁.7 blockers: Potential treatments for neuropathic pain. *Bioorganic
& Medical Chemistry Letters* 2007; 17: 4630-34.
- International Association for the Study of Pain Subcommittee on Tax-
onomy. Classification of chronic pain. Description of chronic
pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986; suppl
3: 1-226.
- Jadad AR, Caroll D, Glynn CJ *et al.* Intravenous regional sympathe-
tic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a
systematic review and a randomized, double-blind crossover
study. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 13-20.
- Jensen PG, Larson JR. Management of Painful Diabetic Neuropathy. *Drugs
& Aging* 2001; 18(10): 737-749.
- Martin LA, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: mecha-
nisms, syndromes, and clinical controversies. *J pain Symp Ma-
nage* 1997; 14: 99-117.
- Max MB, Culnana M, Schafer SC *et al.* Amitriptyline relieves diabe-
tic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*
1987; 37: 589-596.
- Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC *et al.* Efficacy of desipramine
in painful diabetic neuropathy: a placebo controlled trial. *Pain*
1991; 45: 3-9.
- McCleane GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic
pain: a randomized double-blinded, placebo controlled,
crossover study. *Anesth Analg* 1999; 89: 985-988.
- Ochoa J, Torebjork HE. Paresthesiae from ectopic impulse genera-
tion in human sensory nerves. *Brain* 1980; 103: 835-854.
- Otto M, Bak S, Back FW *et al.* Pain phenomena and possible mecha-
nisms in patients with painful polyneuropathy. *Pain* 2003; 101:
187-192.
- Pfeifer MA, Ross DR, Schrage JP *et al.* A highly successful and novel
model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neu-
ropathy. *Diabetes Care* 1993; 16(8): 1103-15.
- Polis MA, Haile-Mariam T. Infectious diseases: Viruses. In: Marx JA,
Hockberger RS, Walls RM. *Rosen's Emergency Medicine*. Mosby
St Louis, 2002, 1820.
- Portenoy RK, Kanner RM. *Neuropathic Pain*. In: *Pain Management:
Theory and Practice*. FA Davis Company, Philadelphia 1996.
- Roberts DM, Stallard TC. Emergency Department evaluation and
treatment of knee and leg injury. *Emerg Med Clin North Am* 2000;
18: 67-84.
- Rogers JN, Valley MA. Reflex sympathetic dystrophy. *Clin Podiatr
Med Surg* 1994; 11: 73.
- Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand*
1999; suppl 173: 7-11.
- Siddall PJ, Cousins MJ. Spine pain mechanisms. *Spine* 1997; 22: 98-104.
- Siegfried J. Long-term results of electrical stimulation in the treatment
of pain by implanted electrodes. In: Ricci, Visentini eds. *Pain The-
rapy*. Elsevier, Amsterdam, 1983, pp. 463-475.
- Smith AG, Russell J, Feldman EL *et al.* Lifestyle intervention for pre-
diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1294-99.
- Svensden KB, Jensen TS, Bach FW. The cannabinoid dronabidol re-
duces central pain in multiple sclerosis. A randomised double
blind placebo controlled cross-over trial. *British Medical Journal*
2004; 329: 253-261.
- Taylor RS. Epidemiology of Refractory Neuropathic Pain. *Pain Prac-
tice* 2006; 6: 22-26.
- Tountas AA, Noguchi A. Treatment of post-traumatic reflex sympathe-
tic dystrophy (RSDS) with intravenous blocks of a mixture
of corticosteroid and lidocaine: a retrospective review of 17 con-
secutive cases. *J Orthop* 1991; 5: 412.
- Verdugo RJ, Ochoa JL. Sympathetically maintained pain. Phentolami-
ne block questions the concept. *Neurology* 1994; 44: 1003-10.
- Watson CP, Evans RJ, Watt VR. Post-herpetic neuralgia and topical
capsaicin. *Pain* 1988; 33: 333-340.
- Wessely P. Il Dolore Neuropatico. Sintomatologia, Diagnosi e Tera-
pia. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2003.
- Willis JD Jr. Hyperalgesia and allodynia. Raven Press, New York,
1992.
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, me-
chanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
- Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Numikko TJ *et al.* Lamotrigine
(lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a dou-
ble-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-
230.
- Zuniga RE, Perera S, Abram SE. Intrathecal Baclofen: A useful agent
in the treatment of well-established complex regional pain
syndrome. *Req Anesth Pain Med* 2002; 27: 90-93.

ABSTRACT

Neuropathic pain is the expression of a dysfunction or primary lesion of a nerve in the peripheral or central nervous system, or both, rather than the biological signal transmitted by the nerve following peripheral nociceptor activation. It represents about 20% of all painful syndromes, with an estimated prevalence of 1.5%, however is actual incidence is hard to pinpoint due to the difficulties encountered in distinguishing it from chronic pain, of which it represents a significant percentage, on account of the not infrequent concurrence of conditions. It is crucial to recognise the variety of symptoms with which it can present: these can be negative and positive and, in turn, motor, sensitive and autonomic. In public health terms, it is important to emphasise that the diagnosis of

neuropathic pain does not in most cases require sophisticated procedures and does not therefore weigh on health expenditure. In clinical practice, a validated scale (the LANSS is mentioned) is useful for identifying patients presenting neuropathic pain symptoms. Therapy is based on three categories of medication: tricyclic antidepressants, anti-epileptics and opioids at high doses: neuropathic pain has a bad reputation for often resisting common therapeutic approaches and responding less well than nociceptor pain to monotherapy. Therapeutic strategies are all the more adequate the more they are based on symptoms and therefore on the pain generation mechanisms, although the recommendations are dictated more by expert opinions than double-blind randomised trials.