

Ao6

Sebbene la stesura del libro sia stata fatta con la massima accuratezza e ogni sforzo sia stato fatto per assicurare l'esattezza e l'attualità dei farmaci e dei dosaggi ivi indicati, l'autore e l'editore non possono essere ritenuti responsabili di eventuali inesattezze, errori od omissioni o dei risultati ottenuti dall'utilizzo delle informazioni contenute in questo libro. L'utilizzo di tali informazioni è responsabilità professionale del medico. La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia.

I lettori dovranno quindi verificare le informazioni presso altri fonti. In particolare si consiglia al lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei singoli farmaci per verificare personalmente se le indicazioni, i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo.

L'autore ha compiuto ogni sforzo per ottenere e citare le fonti esatte delle informazioni e delle illustrazioni. Tenendo, però, in considerazione la possibilità di errore umano è a disposizione per rimediare a eventuali involontarie omissioni o errori nei riferimenti citati.

Martino Busa

Dolore neuropatico periferico in Medicina Generale

Inquadramento diagnostico–terapeutico

Prefazione di

Adriana Mascaro





Aracne editrice

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

Copyright © MMXX
Gioacchino Onorati editore S.r.l. — unipersonale

www.gioacchinoonoratieditore.it
info@gioacchinoonoratieditore.it

via Vittorio Veneto, 20
00020 Canterano (RM)
(06) 45551463

ISBN 978-88-255-3509-9

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: luglio 2020

- 7 *Prefazione*
di ADRIANA MASCARO
- 11 *Presentazione*
- 13 *Introduzione*
- 17 *Capitolo I*
Definizione del dolore neuropatico
- 19 *Capitolo II*
Epidemiologia
- 25 *Capitolo III*
Eziologia del dolore neuropatico periferico
3.1. Neuropatia periferica diabetica dolorosa, 28 — 3.2. Nevralgia post-sterpetica, 30 — 3.3. Radicolopatia lombo-sacrale, 33 — 3.4. Dolore neuropatico post-chirurgico, 34 — 3.5. Dolore neuropatico associato all'infezione da HIV, 35 — 3.6. Nevralgia del trigemino, 37 — 3.7. Sindrome del tunnel carpale, 40 — 3.8 Radicolopatia cervicale, 42
- 45 *Capitolo IV*
Meccanismi fisiopatologici del dolore neuropatico
4.1. Attività nervosa ectopica e sensibilizzazione dei nocicettori, 46 — 4.2. Sensibilizzazione centrale, 50 — 4.3. Disinibizione della nocicezione, 53 — 4.4. Dolore mantenuto dal simpatico, 54 — 4.5. Deafferentazione: iperattività del secondo neurone spinale, 56

57 Capitolo V

Sintomi e segni di dolore neuropatico

63 Capitolo VI

Come riconoscere un dolore neuropatico in ambulatorio

6.1. La valutazione “bedside” del paziente con dolore in medicina generale, 64 — 6.2. I questionari del dolore neuropatico, 68 — 6.3. Test diagnostici, 70

75 Capitolo VII

Trattamento farmacologico del dolore neuropatico

7.1. $\alpha_2\delta$ ligandi del canale del calcio, 79 — 7.2. Antidepressivi, 81 — 7.3. Analgesici topici, 86 — 7.4. Oppioidi, 88 — 7.5. Terapia di combinazione, 90

93 Capitolo VIII

Come applicare la Nota 4 Aifa

8.1. Nevralgia postterpetica, 95 — 8.2. Radicolopatia da compressione, 95 — 8.3. Neuropatia focale, 96 — 8.4. Polineuropatie, 97

99 Conclusioni

101 Bibliografia

123 Appendice

Prefazione

di ADRIANA MASCARO*

Questo testo di Martino Bussa è indirizzato ai medici di medicina generale che si trovano in prima linea a gestire la maggior parte dei pazienti con dolore cronico, che non è più un sintomo ma una malattia insopportabile difficile da gestire; modifica le abitudini di vita, riduce l'autonomia fisica, rende disabili, ed è causa di enormi costi sanitari. Sono circa 13 milioni le persone che soffrono di dolore cronico nel nostro Paese.

Un trattamento antalgico efficace deve agire sulle cause del dolore e sui meccanismi di generazione; farmaci come gli oppioidi, che esercitano la loro azione a livello presinaptico, possono modulare il messaggio nocicettivo e non certo le disestesie dolorose condotte da vie non nocicettive; farmaci che agiscono sui canali del calcio assumono invece un ruolo importante quando si instaurano i meccanismi della sensibilizzazione spinale. Pertanto, il Medico di Medicina Generale (MMG) deve essere in grado di effettuare una diagnosi del tipo di dolore: nocicettivo da attivazione dei nocicettori presenti nei tessuti somato-viscerali oppure neuropatico da lesione o malattia del sistema somatosensoriale. Solo così potrà attuare una scelta farmacologica adeguata, orientata al meccanismo

* Docente di Terapia del Dolore, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

fisiopatologico. Ma ci sono anche sindromi dolorose complesse che non danno quadri chiari dei due tipi di dolore, con forme diverse in base alla diversa sovrapposizione e interferenza tra i due processi patogenetici. In questo sforzo diagnostico, differenziare il dolore neuropatico da quello nocicettivo non è sempre semplice. Il MMG deve essere in grado di raccogliere informazioni sui meccanismi patogenetici coinvolti, effettuare un'accurata valutazione clinica e successivamente inviare i pazienti agli specialisti: sono necessarie, infatti, ulteriori e sofisticate indagini diagnostiche per la conferma diagnostica. Comunque, molto deve essere ancora fatto con la ricerca per verificare i complessi meccanismi di generazione del dolore e la loro relazione con i sintomi.

La cultura del diritto a non soffrire inutilmente si è affermata in ritardo nel nostro Paese. Sergio Zavoli nel suo mirabile libro «Il dolore inutile» ha scritto:

Se penso che nel nostro Paese la questione del dolore è venuta al pettine da così poco tempo ne traggio una grande amarezza. L'indolenza scientifica, la lentezza burocratica, il moralismo: quanti ammalati, quale moltitudine hanno penalizzato?

Le cause sono state le barriere culturali, la mancanza di conoscenze e di spazio dedicato alle tematiche del dolore nei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia con inadeguata formazione dei medici. Per molti anni una corretta formazione sanitaria è stata affidata solo a quei pochi esperti che se ne sono occupati per passione. Poi, con gli anni, la ricerca e gli studi sono andati avanti e agli inizi degli anni 2000, con Umberto Veronesi, Ministro della Salute, la legislazione sugli oppiacei è stata modificata per una più facile prescrizione; è stato progettato l'Ospedale senza Dolore per ridurre la sofferenza dei malati ospedalizzati; è stata prospettata l'idea di rete con un modello di H (ospedale), H (home-casa), H (hospice). Fi-

nalmente, nel 2010 è stata emanata la legge n. 38 che “tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore”.

L'invecchiamento demografico pone una delle sfide più complesse che il nostro Paese e l'Europa si trovano ad affrontare; è dunque necessario garantire una gestione adeguata del dolore, oltre che ai pazienti oncologici, anche ai pazienti cronici e con varie patologie degenerative, che spesso provocano gravi sofferenze. A otto anni dalla pubblicazione della legge 38/2010, però, persistono «forti disomogeneità regionali sulle caratteristiche e sulla tipologia dell'assistenza offerta nei vari setting assistenziali», come si legge nel Rapporto al Parlamento sullo stato di attuazione della legge n. 38/2010 nel triennio 2015-2017. Inoltre, la terapia del dolore e le cure palliative non rientrano tra gli insegnamenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia. Questa legge ha trovato attuazione solo nell'istituzione di Master di I e II livello. Pertanto è necessario introdurre l'insegnamento della terapia del dolore e delle cure palliative nei corsi di laurea sanitari e nelle scuole di specializzazione. La lotta contro la sofferenza inutile riguarda infatti la necessità di dare dignità a ogni essere umano in ogni istante della propria esistenza.

Presentazione

di FRANCESCO MAGLIOZZO¹

Ho accolto con piacere l'invito del Dott. Martino Bussa a redigere una presentazione a questo Suo ennesimo lavoro, che ho avuto l'onore e l'onore di leggere durante la sua meticolosa stesura. Dalla lettura di questo libro emerge a chiare lettere la grande conoscenza che Martino Bussa ha di questo universo sconfinato che è il dolore. La conoscenza dei meccanismi neurofisiologici del dolore per i medici avviene durante il corso degli studi universitari e tale rimane anche per i non specialisti del dolore; lo stesso si può dire a proposito dei farmaci analgesici. Tuttavia, ineluttabilmente le conoscenze sui meccanismi nervosi e sui farmaci del dolore si rinnovano costantemente e anche rapidamente, pertanto mantenere efficacemente la conoscenza del "problema dolore" richiede un aggiornamento continuo e meticoloso.

Il libro di Martino Bussa, anche se non è definito dall'Autore un "trattato" sul dolore, sia per quanto riguarda la fisiopatologia che la terapia, non è nemmeno a mio avviso un "hand-book"; infatti per trattato sta la profonda conoscenza espressa e per manuale la rapida e facile consultazione; in ogni caso risulta essere un manuale esauriente, completo, chiaro e attuale.

1. Presidente Provinciale SIMG, Palermo.

È un'opera che consiglio vivamente ai giovani medici che si avvicinano alla Cura del malato con dolore, ma anche ai medici meno giovani, in quanto sono stati compiuti straordinari progressi nella comprensione dei meccanismi neurofisiologici del dolore, la cui conoscenza è necessaria per la ricerca del *Pain Generator* e la scelta razionale del trattamento farmacologico. È utile rivedere i nuovi approcci terapeutici, alla luce delle conoscenze più attuali e nel rispetto della normativa che regola la prescrizione dei farmaci per il dolore neuropatico.

Concludo questa mia breve presentazione rinnovando i complimenti a Martino Bussa invitandolo, viste le sue doti e capacità di esemplificazione, a produrre altre opere simili per mantenere attuali e aggiornate le nostre conoscenze nello scibile della «medicina» e soprattutto nell'ambito del «problema dolore».

Introduzione

Il dolore neuropatico è ampiamente riconosciuto come una delle sindromi dolorose più difficili da gestire e costituisce una sfida per i medici di medicina generale e gli specialisti in quanto i risultati terapeutici sono spesso insoddisfacenti (van Hecke *et al.*, Pain 2014; Torrance *et al.*, Fam Pract 2007; Binder *et al.*, Dtsch Arztebl Int 2016). Il dolore neuropatico viene di solito associato a ridotta qualità della vita, provoca sofferenza e disabilità in molti pazienti e rappresenta un importante problema di salute pubblica (Freynhagen *et al.*, BMJ 2009; Haanpaa *et al.*, Pain 2011). I pazienti con dolore si presentano comunemente dal medico di medicina generale (MMG) ma la diagnosi e il trattamento del dolore neuropatico possono risultare difficili (Freynhagen *et al.*, BMJ 2009; Magrinelli *et al.*, Pract Neurol 2013). Così, lo *Special Interest Group* sul dolore neuropatico (NeuPSIG) dell'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) ha elaborato le raccomandazioni per la valutazione del dolore neuropatico nell'ambito delle cure primarie (Haanpaa *et al.*, Am J Med 2009), oltre che le linee guida rivolte agli Specialisti del Dolore, ai Neurologi e ai Ricercatori clinici (Haanpaa *et al.*, Pain 2011). I pazienti con dolore cronico di origine prevalentemente neuropatica ottengono un sollievo dal dolore

meno efficace rispetto ai pazienti con dolore cronico di altra natura e nell'ambito delle cure primarie il dolore neuropatico è spesso sottodiagnosticato e sottotrattato con i farmaci specifici (antidepressivi, antiepilettici) (Torrance *et al.*, Fam Pract 2007; Haanpaa *et al.*, Am J Med 2009). Il Medico di Medicina Generale (MMG) occupa una posizione chiave nella gestione dei pazienti con dolore cronico. In particolare, il MMG deve essere in grado di effettuare una diagnosi del tipo di dolore (neuropatico/nocicettivo), utilizzando semplici strumenti disponibili in ogni studio medico, misurarne l'intensità e l'impatto sulla qualità della vita, registrando in cartella il dato, come previsto dall'Art. 7 della legge 38/2010¹, e impostare una terapia farmacologica adeguata prima di indirizzare il paziente a un centro specialistico per la conferma diagnostica. Inoltre, il nuovo progetto "Ospedale-Territorio senza Dolore" ha spostato il baricentro dell'assistenza al malato con dolore cronico sul territorio, demandando alla struttura ospedaliera la gestione dei casi complessi; coinvolge nel processo assistenziale la figura del Medico di Medicina Generale, nodo fondamentale della Rete di Terapia del Dolore. Il MMG deve essere in grado di dare la prima risposta diagnostica e terapeutica ai bisogni della persona con dolore cronico (Legge 38/2010²; Documento d'intesa sui criteri di accreditamento tra Stato e Regioni del 25 luglio 2012³). Purtroppo la definizione diagnostica del tipo di dolore (neuropatico/nocicettivo) e la scelta in modo razionale dei farmaci analgesici in rapporto alle indicazioni e alle raccomandazioni internazionali costituiscono una delle mag-

1. Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010.

2. *Ibidem*.

3. Documento sui requisiti minimi e le modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore. Rep. n. 151/CSR del 25 luglio 2012.

giori criticità nella gestione del dolore cronico nell'ambito della Medicina Generale.

Questo libro si prefigge di fornire un utile strumento ai Medici di Medicina Generale che si trovano in prima linea nella gestione precoce dei pazienti con dolore cronico.

Definizione di dolore neuropatico

Il dolore è correntemente definito dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) come “un’esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a un danno tissutale, reale o potenziale, o descritta in termini di tale danno” (IASP Subcommittee on Taxonomy, Pain 1979). Dalla definizione della IASP emerge che il dolore ha due componenti essenziali: la dimensione sensoriale e la dimensione affettiva.

La dimensione affettiva del dolore comprende la spiacevolezza dello stimolo doloroso (emozione spiacevole) e le conseguenze secondarie del dolore (*secondary pain affects*), ad esempio l’ansia, la depressione e la sofferenza (Price, Science 2000). Il dolore di solito insorge a seguito dell’attivazione delle terminazioni libere del primo neurone della via spino-talamica prodotta da una lesione tissutale. Il danno tissutale, a seguito di un’inflammazione o di un trauma, causa il rilascio di varie sostanze chimiche che riducono la soglia di attivazione e aumentano la frequenza di scarica dei nocicettori tissutali. Questo tipo di dolore è definito nocicettivo (Stanos *et al.*, Postgrad Med 2016).

Il dolore neuropatico invece “insorge quale conseguenza diretta di una lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale” (Treede *et al.*, Neurology 2008). In particolare, il

dolore neuropatico periferico prende origine da siti ectopici formati in seguito a lesione nervosa assonale o demielinizante. All'origine della lesione nervosa periferica vi possono essere un trauma, un intrappolamento del nervo, uno stato di tossicità, una patologia metabolica, autoimmune, vascolare o ereditaria. Ma ci sono numerose condizioni dolorose che non sono né realmente né completamente neuropatiche. Per esempio, il dolore secondario a cambiamenti neuroplastici del sistema nocicettivo, dovuti a intensa e persistente stimolazione nocicettiva, deve essere differenziato dal dolore neuropatico. Inoltre, è importante osservare che sia il dolore neuropatico che nocicettivo possono coesistere nello stesso paziente. Per esempio, processi nocicettivi e neuropatici possono contribuire al dolore, configurando il quadro di sindrome dolorosa mista. Un esempio è la lombalgia cronica, che comprende una componente nocicettiva che prende origine da muscoli, legamenti e dalla colonna vertebrale, e una componente neuropatica che prende origine dalle radici spinali (dolore neuropatico radicolare) o dalle lesioni degli *sprouting* delle fibre C all'interno di un disco vertebrale degenerato (dolore neuropatico locale) (Freynhagen *et al.*, Curr Pain Headache Rep 2009; Baron *et al.*, Eur J Pain 2016; Haanpaa *et al.*, Am J Med 2009; La Cesa *et al.*, Neurol Sci 2015).