Brescia 19-11-2010

Caso clinico. Il dolore neuropatico in un paziente affetto da demenza

Simone Franzoni

Gruppo Ricerca Geriatrica – Brescia

Istituto Clinico Città di Brescia

Complessità…..

- Diagnosi dolore neuropatico
- Report paziente demente
- Terapia antalgica specifica

Casi clinici molto rari

CASO CLINICO

87 anni, F

- Nubile, scolarità elementare, casalinga
- Vive con aiuto “continuo” dei nipoti
- Motivo del ricovero (MdF):
  - recidiva sincope ndd con trauma cranico non commotivo (’08, ’09);
  - peggioramento cammino con cadute
  - disturbi cognitivi e comportamentali (da 8 mesi: apatia, aggressività, affaccendamento, iperfagia)
  - prurito con lesioni da grattamento dorso e arti (dolore)
- Sintesi anamnestica: 3° ricoveri in 3 anni in FKT per migliorare sicurezza cammino.

DIAGNOSI INGRESSO IN UO MEDICINA

- Sincopi recidivanti ndd
- Diabete mellito tipo 2 in fase di complicanze:
  - insufficienza renale cronica moderato-severa
  - retinopatia con ipovisus (laserterapia ’05)
  - polineuropatia sensitivo-motoria arti inferiori
  - amputazione III dito piede destro per osteomielite (’07)
- Ipertensione arteriosa sistemica III grado a rischio cardiovascolare molto elevato
- Arteriopatia obliterante arti inferiori (Fontaine III)
- Obesità moderata; dislipidemia IIb; colelitiasi
- Anemia lieve da disordine cronico
- Ernia jatale con esofagite da reflusso (’06); gastrite cronica
- Disturbo dell’equilibrio / andatura a genesi mista con cadute ricorrenti

ES.OBIETTIVO

- Discromie cutanee gambe con edemi declivi >dx; iposfigmia pedidie
- Nervi cranici:normali; pupille isocoriche, isocicliche, normoreagenti allo stimolo luminoso; normoacusia
- Motilità e tono muscolare: prove di forza segmentaria normali; sequenze motorie e movimenti alternati indenni; lieve ipertono plastico
- Sensibilità: normale sensibilità superficiale e profonda (?)
- Andatura e postura: Romberg+, deambulazione insicura (ausilio)
- Funzione cerebellare: prova indice-naso normale; adiadococinesia assente
- ROT: ridotti arti sup., assenti arti inf.
- Babinski assente
- Riflessi primitivi: glabellare +, Muso e palmo-mentoniero assente

Assessment multidimensionale

- Mini Mental State Examination 15/30
- Geriatric Depression Scale 7/15
- Scala Tinetti E=8 + A=6 Tot.= 14/28
- BADL 2/6 funzioni perse
- IADL 8/8 funzioni perse

Peso corporeo (Kg) 92

Body Mass Index (18.5-24.9) ***36.8***

Press.art.sistemica (mmHg) 150/70

Esami di laboratorio (ingresso – dimissione)

Globuli rosi (4.1-5.1milioni/mm3)		3.6	3.6s
Hb (12-16 g/dl)	10.7	10.9	
Hct (37-47%)	32	32	
MCV (82-96 fl)	88	87	
Reticolociti (2-20‰)		18	
Piastrine (150-450 mila/mm3)		322	374
Globuli bianchi (4-10mila/mm3)		7.4	7.7
Formula leucocitaria:			
• neutrofili (40-75%)	63	58	
• eosinofili (0-5%)		5	6
• basofili (0-2%)	0	2	
• infociti (20-50%)		25	26
• monociti (2-12%)		7	7
VES (1-12 mm/ora)		8	4
PCR (<0.5 mg/dl)	1.5		
Proteine totali (6-8 g/dl)	6.2		
albumina (>3.5 g/dl)		2.8	2.8
•alfa1 (1.5-5%)	2.6	2.9	
•alfa2 (6-12%)	17.5	17.5	
•beta (7-14%)	15.2	14.8	
•gamma (11-21%)		19.8	20.2

Esami di laboratorio (ingresso – dimissione)

Glucosio (65-110 mg/dl)	326	147	
Hg glicata (< 7%)	11		
Urea (18-50 mg/dl)		88	97
Creatinina (0.5-1.1 mg/dl)	2.3	2.6	
Clereance creatinina(ml/min)		24	
Colesterolo (<200 mg/dl)	250		
HDL (40-85 mg/dl)		45	
Trigliceridi (40-200 mg/dl)	162		
Sodio (130-146 mmol/l)	137	140	
Potassio (3.7-5.4 mmol/l)	5.5	3.8	
Cloro (95-110 mmol/l)		104	107
AST (1-35 U/l)	16	15	
ALT (5-35 U/l)	18	15	
gamma-GT (5-35 U/l)		61	61
Bilirubina totale (0.1-1 mg/dl)		0.2	0.1
Fibrinogeno (180-350 mg/dl)		618	
Ferro (50-150 ug/dl)		46	
Transferrina (200-360 mg/dl)		195	
Ferritina (8-140 ng/dl)		76	
TSH (0.27-4.2 uU/ml)		1.1	

Es.urine: proteine (< 20 mg/dl) 265 Hb (< 10 ul) 25

Beta2 microglobulina (<2.4mg/l) 7.2 leucociti +++ eritrociti ++

Procedure diagnostiche

- ECG: bradicardia sinusale, 58 bpm. iPQ120ms. QRS di basso voltaggio. Asse elettrico -20°. Normale progressione onda R nelle precordiali. Onda T negativa aVL.

- Test ipotensione ortostatica: non patologico
- ECG Holter 24 h: non patologico
- ECODOPPLER TSA TSA: aterosclerosi senza stenosi emodinamicamente significative

- TC encefalo: esito ischemico (5 mm) capsula interna sx posteriormente. Modica atrofia cortico-sottocorticale più evidente all'insula con modico allargamento solchi periencefalici e cavità ventricolari. (Precedente 2006 solo lieve atrofia)
- Valutazione neuropsicologica: deficit mnesici ed attenzione (sostenuta e selettiva) e aprassia (costruttiva, ideomotoria e buccofaciale). Rispetto alla valutazione precedente ('09), lieve peggioramento prassia costruttiva.

- EAB venoso: pH 7.35; HCO3 23.0 mmol/l; BE -1.4mmol/l.

- Consulenza dermatologica: lesioni erosivo-crostose da grattamento arti inferiori e addome con aree di impetiginizzazione. Gentalyn1 applicazione per 7 sere; Zirtec1 compressa dopo cena. Controllo marker neoplastici (alfa-feto e CEA).

- ENG arti inferiori: alterata funzionalità assonale compatibile con neuropatia diabetica (in peggioramento rispetto ultimo eseguito nel 2009)

Decorso clinico

- Non alterazioni cardiovascolari
- Modificata terapia insulinica con migliore controllo dei valori glicemici.
- Sospeso ACE-inibitore per iperpotassiemia. Utile controllo funzione renale e Hb per eventuale eritropoietina

- In base all'anamnesi, TC encefalo e valutazione neuropsicologica, il deterioramento cognitivo è da imputare alla copresenza di encefalopatia degenerativa e vascolare.
- Per l'età, la patologia gastroesofagea, comorbilità e polifarmacologia non si utilizzato inibitori colinesterasi.
- Durante la degenza assenti disturbi di comportamento (disturbo adattamento domestico ?)
- Persiste dolore gambe

TERAPIA ALLA DIMISSIONE

- APIDRA 20 U colazione, 12 U pranzo e cena
- LANTUS 15 U alle ore 20
- MOTILIUM 1 cucchiaio prima di pranzo e cena
- LANSOPRAZOLO 30 1 compressa dopo cena
- TICLOPIDINA 1 compressa dopo colazione e cena
- CATAPRESAN TTS2 1 cerotto ogni martedì
- LASIX 25 1 compressa dopo colazione e pranzo
- AMLODIPINA 10 1 compressa dopo cena
- MONOKET R50 1 compressa dopo colazione
- CONCOR 10 1/2 compressa dopo colazione
- ZIRTEC 1 compressa dopo cena

(nessuna terapia dolore neuropatico)

Dopo 1 settimana visita ambulatoriale per dolore piedi……

Diagnosi:

polineuropatia sensitivo-motoria arti inferiori

con

dolore neuropatico

Dopo 3 mesi visita ambulatoriale per controllo dolore piedi……

GABAPENTIN 300 MG	1 C X 3
AMITRIPTILINA (1GOCCIA=2 MG) GOCCE	8
DULOXETINA 30 MG	1 C

DOLORE NEUROPATICO:
causato da danno o disfunzione neuronale

"Pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system" International Association for the Study of Pain (IASP)

Raro, ma severo .....

15-20% fra tutti i tipi di dolore nell'anziano

Fra tutti i tipi di dolore neuropatico (centrale e periferico)

prevale il dolore neuropatico periferico diabetico

NP aumentano con età (raddoppio dai 65 anni vs 85 anni)

TIPOLOGIA DOLORE NEUROPATICO

Sede :

1) Centrale

- talamo-corticale (post-ischemico, sclerosi multipla)
- spinale (sclerosi multipla, mielolesi)

2) Periferico (neuropatie piccole, grandi fibre o miste)

Dolore neuropatico putativo

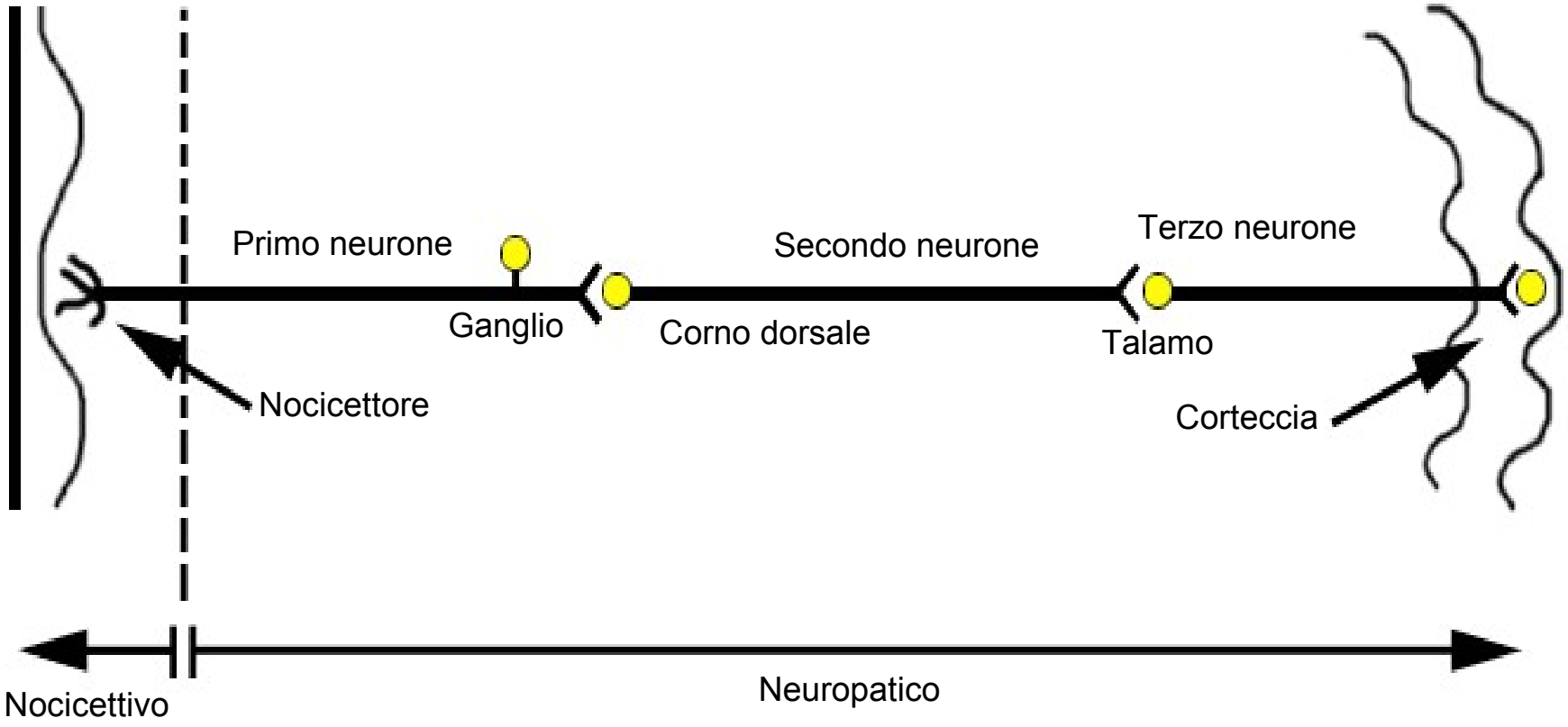
- Sindromi :

  dolore atipico faciale, fibromialgia, sindrome della bocca bruciante, colon irritabile, vulvodinia e cistite interstiziale

- Caratterizzati da una sintomatologia che si presume da lesione nervosa, ma di cui però non è ancora dimostrata la presenza (teorie discordanti)

Dolore Nocicettivo

Recettori dolore svolgono il compito di segnalare al centro che tessuti circostanti sono esposti a danno

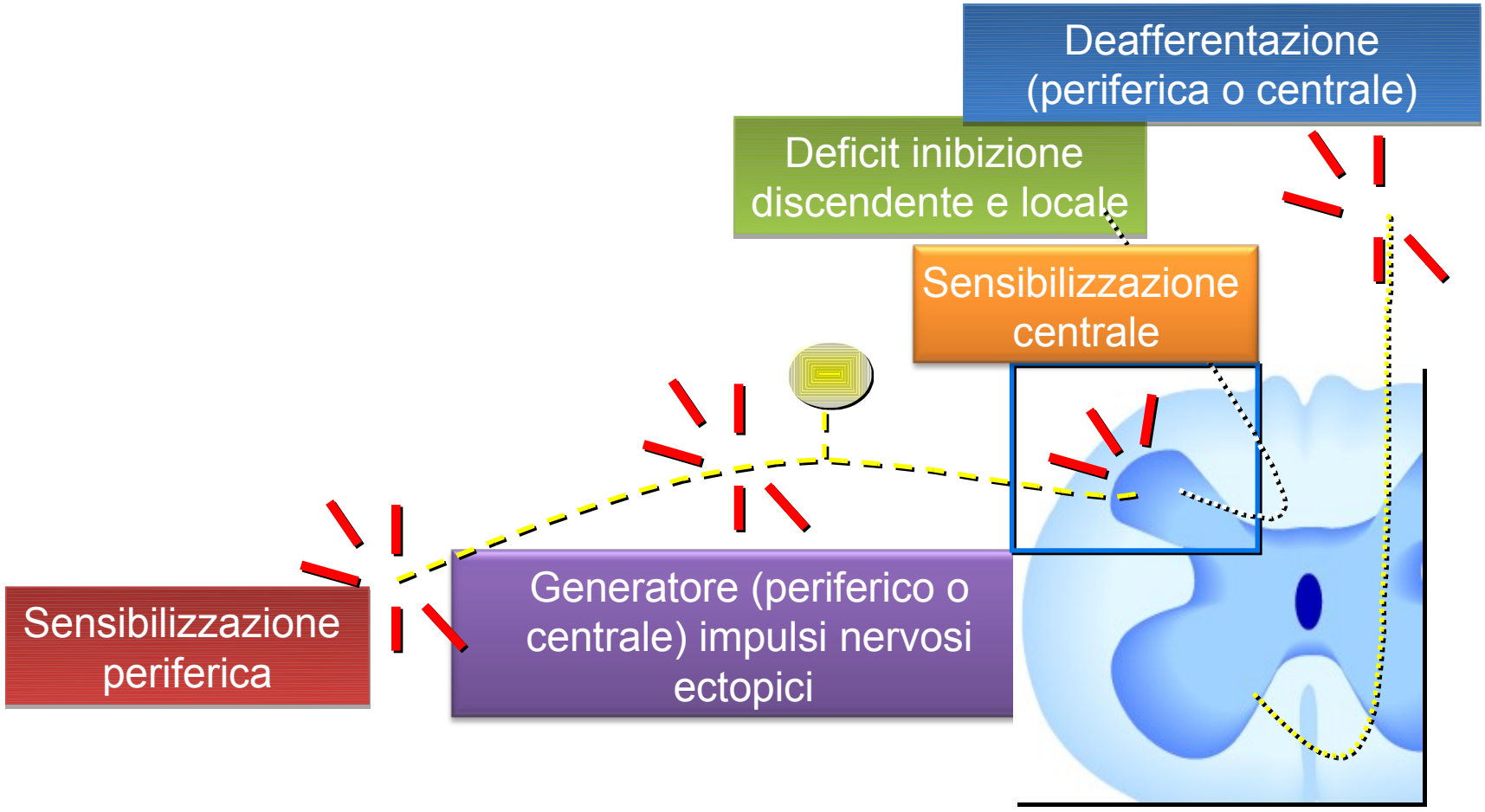


Dolore Neuropatico

Lesione sistema nervoso provoca attività abnorme direttamente lungo vie periferiche o centrali che trasmettono il dolore

Dolore neuropatico:

meccanismi fisiopatogenetici



Diagnosi clinica differenziale

Dolore nocicettivo

Diminuisce nel tempo dal momento dell'insulto

Elevata sensibilità a FANS e oppioidi

Dolore neuropatico

Persiste per periodi prolungati indipendentemente dal processo di guarigione

Spiacevolezza/dolore

Non risponde a FANS e oppioidi

Dolore neuropatico: associato a…..

- Dolore spontaneo
- Allodinia= stimolo che normalmente non provoca dolore viene percepito come doloroso
- Iperalgesia= aumentata sensibilità dolorifica
- Ipoalgesia= ridotta sensibilità dolorifica

- Disestesia= sensazioni abnormi sulla cute, come se si sperimentasse una sensazione di dolore sordo, pungente, bruciante o tagliente
- Parestesie= percezione soggettiva di un'alterazione della sensibilità, che può essere ridotta o aumentata, o più spesso caratterizzata da formicolii o punture di spillo

- Ipoestesia= ridotta sensibilità tattile
- Iperestesia= aumentata sensibilità tattile, pressoria, dolorifica

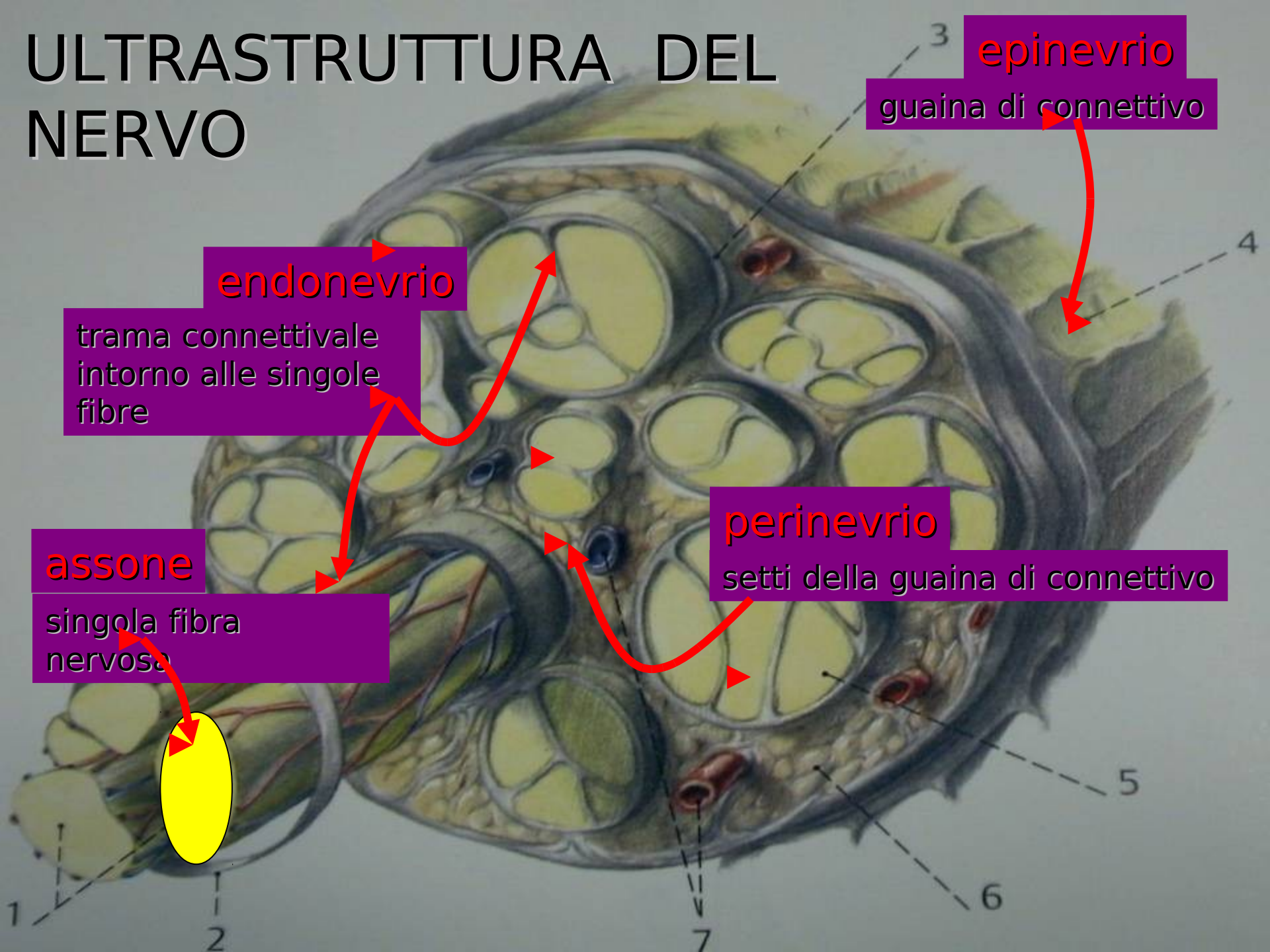
DOLORE CENTRALE POST ICTUS

- **8-10% presenta dolore in seguito all'ischemia**
- **Nessun fattore predittivo**
- **18% con disturbi sensitivi post-ictus presenta anche dolore omolaterale**

- **Dolore non è mai presente se non ci sono disturbi della sensibilità**
- **Costante o intermittente, sempre omolaterale rispetto al disturbo sensitivo**
- **Lesioni talamiche, soprattutto ai nuclei ventropostero laterale, intralaminari e ventropostero mediale (aree irrorate dalle arterie talamo genicolate e talamo perforanti che possono andare incontro ad occlusione o a microaneurismi. Più frequente art.cerebrale posteriore con interessamento talamico e sistema limbico)**
- **Talamo viene lesionato risulta ipoattivo e ciò correla con insorgenza del dolore in seguito all'ictus**
- **Lesioni extratalamiche: spesso con ridotta correlazione anatomica**

- Insorge in media 1 mese dopo evento acuto e si accompagna spesso ad ansia e depressione
- Danno post-ictus mediato da: lesione stessa, squilibrio neurotrasmettitori e induzione apoptosi
- Aumento astrociti, aumentata permeabilità barriera emato-encefalica ed alterazione architettura neuronale. A livello dell'unità neuronale ischemia determina produzione di radicali liberi e neurotrasmettitori eccitotossici (glutammato) che determinano danno acuto e apoptosi e inibizione, a lungo andare, delle vie discendenti di controllo della sensibilità dolorifica
- Terapia risulta spesso inefficace o solo parzialmente efficace
- Farmaci più attivi: amitriptilina, lamotrigina

ULTRASTRUTTURA DEL NERVO



Dolore neuropatico periferico

- Sottodiagnosticato, sottotrattato e con poco successo
- Difficile da descrivere perchè diverso dal dolore conosciuto (non ha memoria di questo dolore)
- No vantaggio biologico (ruolo protettivo dolore nocicettivo)
- Acuto / Cronico con fluttuazioni imprevedibili
- Stabilità qualitativa sintomi nel tempo / paziente
  (urente, bruciore, tagliente, scossa elettrica, stilettata)
- Riduzione fino a scomparsa negli anni (correlata diminuzione sensibilità e perdita fibre nervose)

Dolore neuropatico periferico

Gravi ripercussioni tono umore, insonnia, astenia, rischio caduta, disabilità

No correlazione fra dolore e gravità lesione EMG

ENG e alterazioni sensibilità non correlano con dolore

ENG non serve per valutare dolore, ma per definire origine neuropatia

Cause neuropatie periferiche

- Diabete mellito 1 e 2 tipo
- Alcolismo
- Carenza vit.B 6-12 e tiamina
- Infettiva (erpetiva, HIV, epatite B e C, citomegalovirus, micoplasma, brucellosi)

- Infiammatoria (sind. Guillain Barrè)
- Farmaci (chemioterapici)
- Paraneoplastica (carcinoma broncogeno, renale, linfoma, mieloma multiplo)
- Compressive
- Uremia, porfiria, gammopatia monoclonale
- Malattie autoimmuni (connettiviti, artrite reumatoide)
- Ereditarie (mal.Charcot Marie–Tooth)

SN periferico
Invecchiamento fisiologico
NO cambiamento funzione
(< sensibilità vibratoria e ROT Achilleo)

Neuropatie compressive

- Mediano al polso (tunnel carpale)
- Ulnare al gomito (tunnel cubitale) o al polso
- Radiale al braccio (paralisi del sabato sera) = polso cadente
- Femorale - anca
- Femoro cutaneo laterale della coscia - meralgia parestesica
- Peroneale al capitello fibula = piede cadente
- Tibiale alla caviglia (tunnel tarsale)

Neuropatia Diabetica

Molteplicità QC

Più comune complicanze a lungo termine del diabete mellito

50% diabetici (tipo 1 o 2) ha neuropatia diabetica (intolleranza glucidica)

50% delle neuropatie diabetiche comporta dolore

50% asintomatica (sintomi no strumento screening)

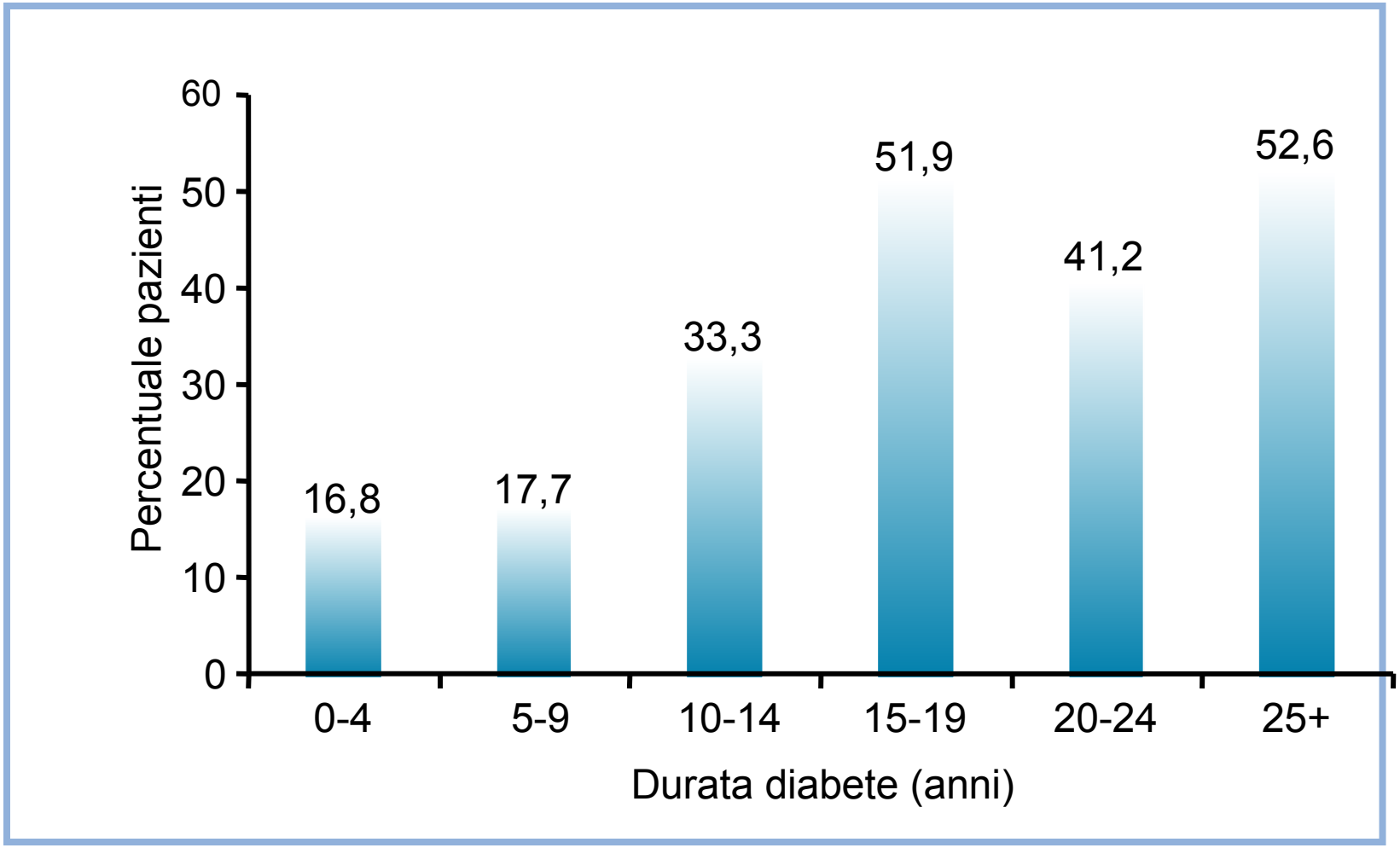
10-20% severi sintomi sensoriali

spesso associata a N autonomica

complicanze severe (ulcere piedi, amputazione)
10% neuropatie periferiche nei pazienti diabetici è altra origine

"Diabetic neuropathy is a descriptive term meaning a demonstrable disorder, either clinically evident or subclinical, that occurs in the setting of diabetes mellitus without other causes for peripheral neuropathy.
The neuropathic disorder includes manifestations in the somatic and/or autonomic parts of the peripheral nervous system"

Prevalenza di Polineuropatia Distale secondo la durata del diabete di tipo 2



Neuropatia Diabetica

QC:

- molteplici per numerosità, composizione fibre, estensione lesione (dermatologici, urologici, gastroenterologici, cardiologici)
- prevalente simmetrica e distale
- sintomi intermittenti, a riposo, più accentuati di notte
- positivi e/o negativi (ridotta risposta stimoli: intorpidimento, “sentire i piedi morti”)
- componente autonomica: sensazione cute calda e secca (in assenza AOAI), calli aree appoggio, deformità piedi
- dolore
- instabilità posturale (alterazione sensibilità propriocettiva e funzione muscolare) con Romberg + e aumento rischio cadute

ENG o test quantitativi hanno valore prognostico per ulcere e mortalità

(*A disease characterized as a progressive loss of nerve fibers leading to sensation loss, foot ulceration, amputation* WHO definition)

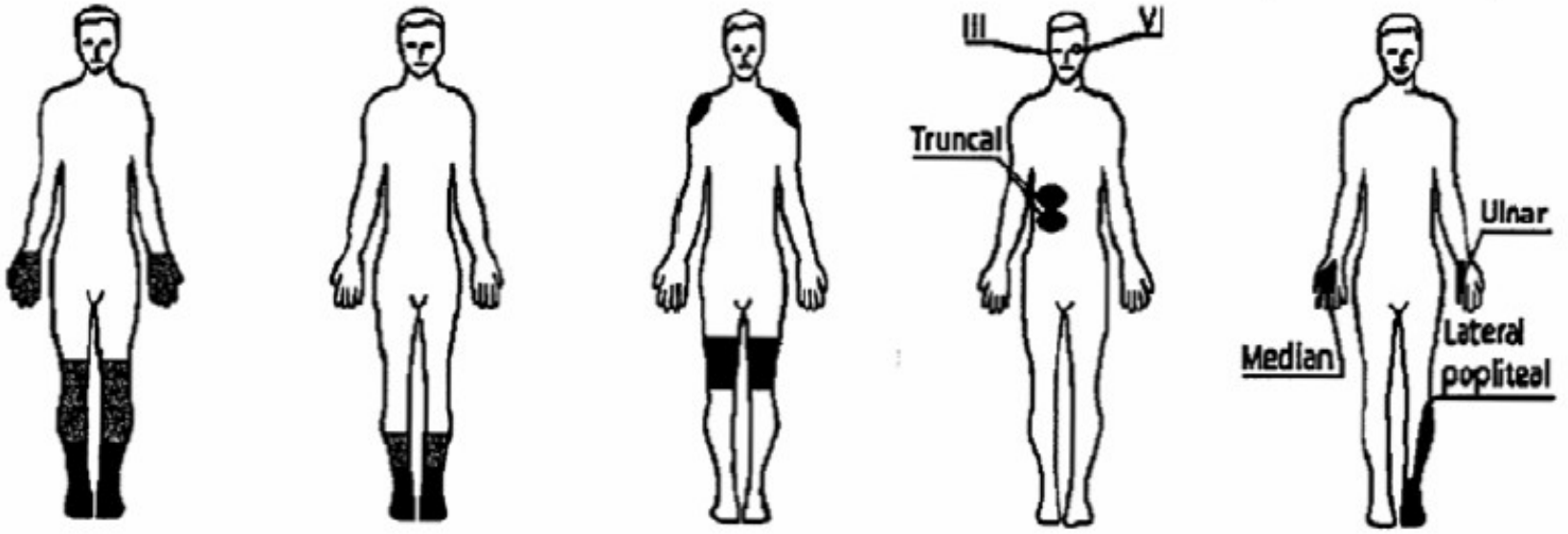
Classificazione QC neuropatia diabetica

- Polineuropatia simmetrica distale (>80%)
  (sensitiva, motoria, mista, autonomica)

- Neuropatia simmetrica prossimale:
  a) craniale
  b) truncale (radicolopatia)
  c) mononeuropatia o neuropatia dei plessi
  d) mononeuropatie multiple
  e) neuropatie da intrappolamento (STC)

- Neuropatia asimmetrica

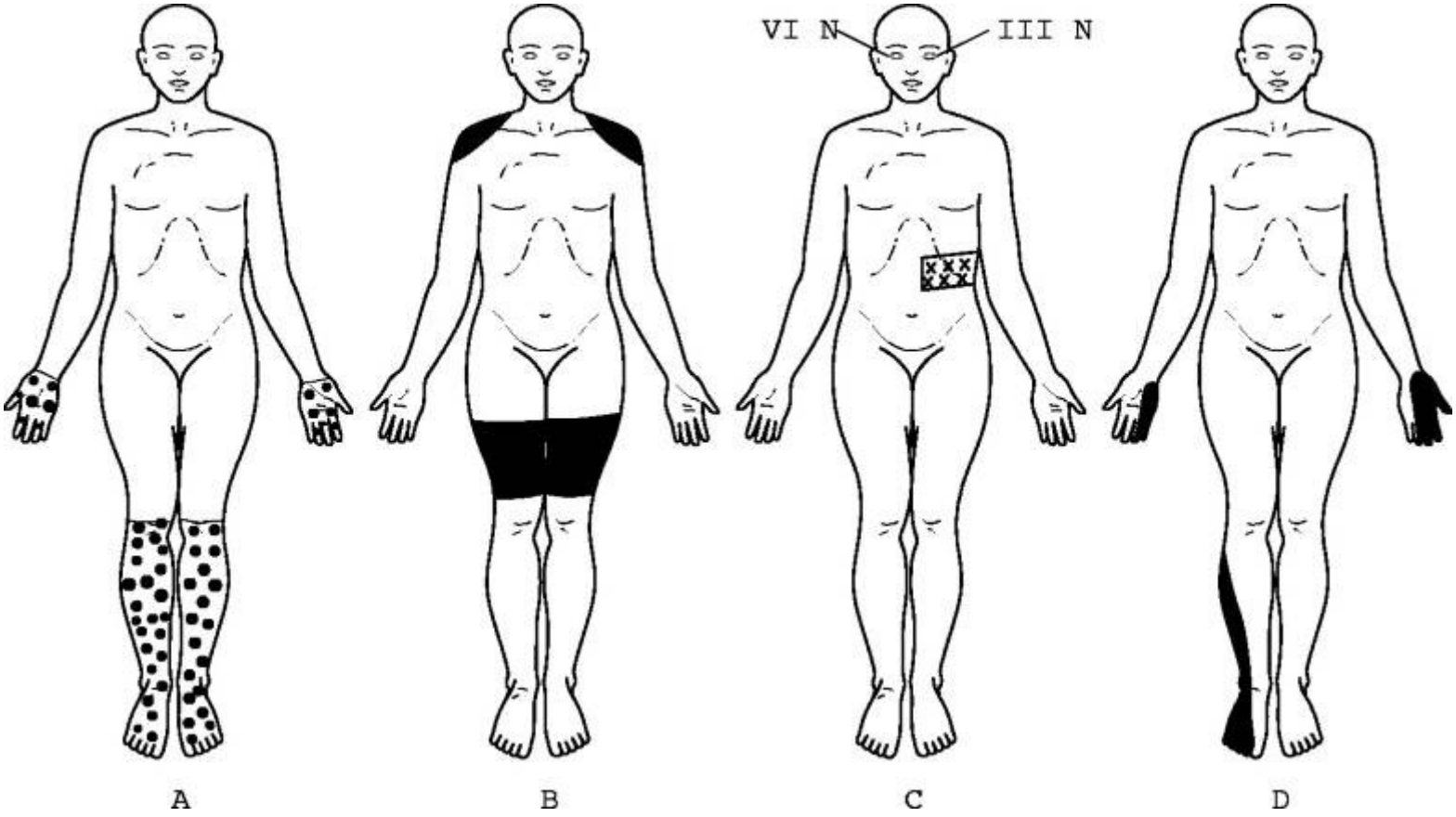
Dyck PJB, Sinnreich M. Diabetic Neuropathies. *Continuum* 2003;9:19–34



Large fiber Neuropathy	Small fiber Neuropathy	Proximal motor Neuropathy	Acute mono Neuropathies	Pressure Palsies
Sensory loss: 0→ +++ (Touch, vibration) Pain: + → +++ Tendon reflex: N → ↓↓↓ Motor deficit 0 → +++	Sensory loss: 0 → + (thermal , allodynia) Pain: + → +++ Tendon reflex: N → ↓ Motor deficit: 0	Sensory loss: 0 → + Pain: + → +++ Tendon reflex: ↓↓ Proximal Motor deficit: + → +++	Sensory loss: 0 → + Pain: + → +++ Tendon reflex: N Motor deficit: + → +++	Sensory loss in Nerve distribution: + → +++ Pain: + → ++ Tendon reflex: N Motor deficit: + → +++

Diagramma schematico dei vari tipi di neuropatia diabetica

(A)Neuropatia periferica simmetrica distale
(B)Neuropatia prossimale
(C)Mononeuropatie (nervi cranici, tronchi periferici)
(D)Nononeuropatie multiple



Bansal, V et al. Postgrad Med J 2006;82:95-100

Mononeuropatie ischemiche

Mononeuropatia dell'oculomotore

(dolore, strabismo, pupilla risparmiata)

Mononeuropatia del femorale

(dolore nel territorio safeno,
deficit di forza del quadricipite)

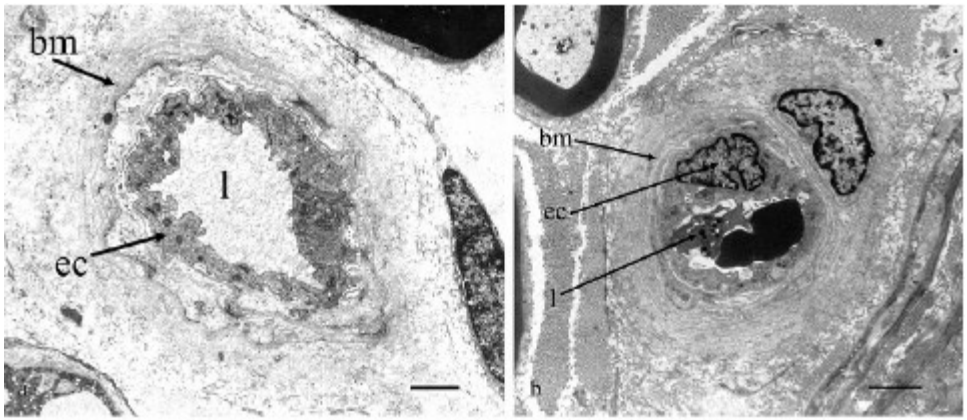
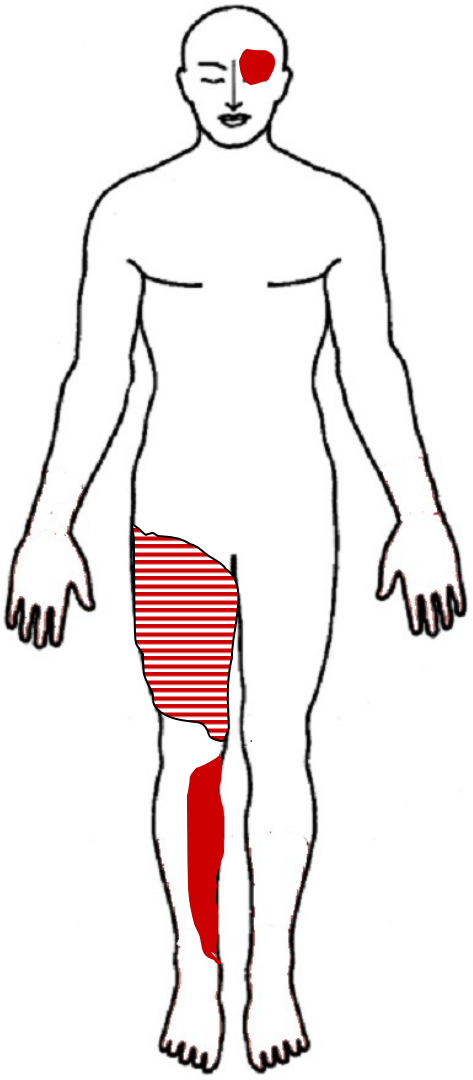


Fig. 5 Electron micrograph of endomeurial capillary from a control subject (a), and a diabetic patient (b) demonstrating basement membrane (*bm*) thickening, endothelial cell (*ec*) hyperplasia and luminal (*l*) narrowing. Bar = 2 μm



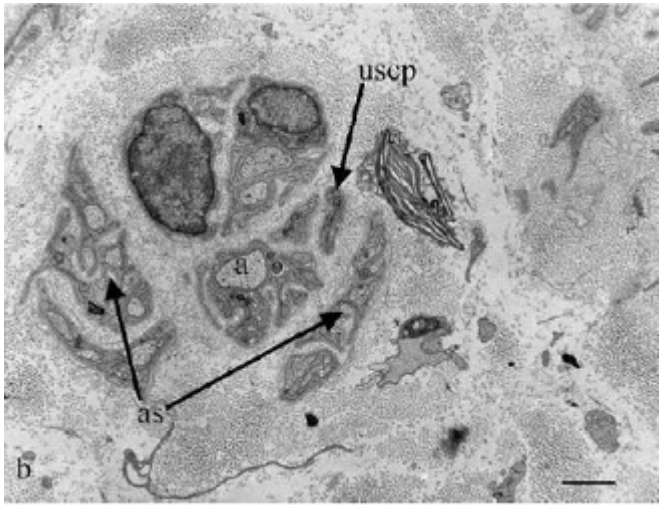
Radicolo - o Multiradicolo-neuropatie

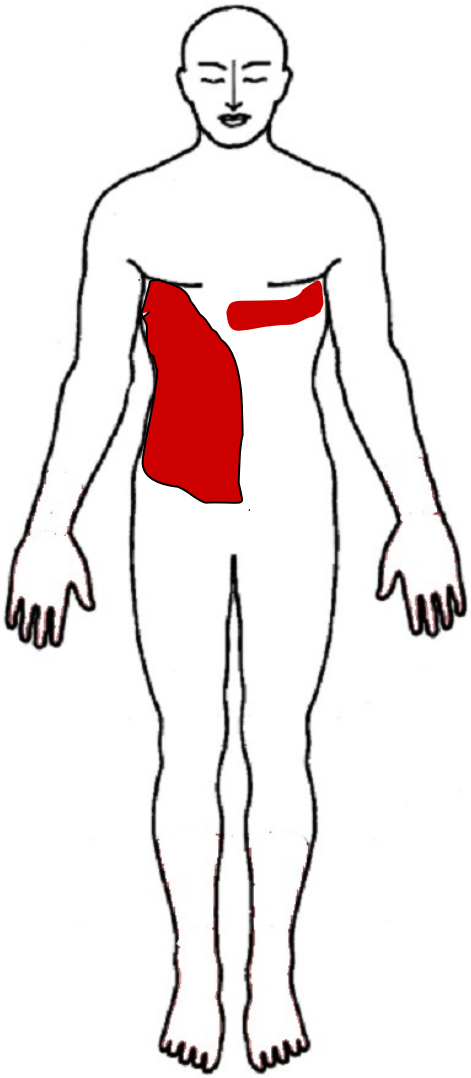
Radicolopatia toracica

(d.d. con zoster sine herpete)

Multiradicolopatie toraco-addominali

(possibile meccanismo disimmune)





Ulcere Neuropatiche

Aspetti clinici:
Di solito indolori, circondate da callo, nei punti di pressione, associate a polsi normosfigmici, possono non essere associate a gangrena.

DIAGNOSI NEUROPATIA DIABETICA CON DOLORE

Per una completa caratterizzazione ND devono essere valutati:

- sintomi con questionario strutturato e validato
- misura quantitativa sensoriale (QST)
- es.neurologico
- funzionalità S.N. autonomico (mediante riflessi CV)
- ENG di almeno 4 nervi degli arti

Strumenti di assessment

Misura dolore:
- Michigan Neuropathy Screening Instrument (15 item)
- Neurophatic Pain Scale
- Neurophatic Pain Symptom Inventory
- McGill Pain Questionnaire

Misura dolore + es.neurologico:
- Neuropathy Diabetic Screening (NDS) (0-10; score >6 HR=6 sviluppo ulcere piedi)
- Toronto Clinical Scoring

Misura quantitativa perdita sensibilità:
- Quantitative Sensory Testing (QST)(utili per definire efficacia terapia nel controllo dolore e altri sintomi)

NDS

		Right	Left
VPT 128 Hz tuning fork; apex of big toe: normal = can distinguish vibrating/not vibrating	Normal = 0; abnormal = 1		
Temperature perception on dorsum of the foot Use tuning fork with beaker of ice/warm water			
Pin prick Apply pin proximal to big toenail just enough to deform the skin; trial pair = sharp, blunt; normal = can distinguish sharp/not sharp			
Achilles reflex	Present = 0 Present with reinforcement = 1 Absent = 2		
	NDS total out of 10		

Table 1—*Toronto Clinical Neuropathy Scoring System*

Symptom scores	Reflex scores	Sensory test scores
Foot	Knee reflexes	Pinprick
Pain	Ankle reflexes	Temperature
Numbness		Light touch
Tingling		Vibration
Weakness		Position
Ataxia		
Upper-limb symptoms		

Sensory testing was performed on the first toe. Symptom scores: present = 1; absent = 0. Reflex scores: absent = 2; reduced = 1, normal = 0. Sensory test score: abnormal = 1. normal = 0. Total scores range from normal = 0 to maximum of 19.

Es.neurologico

(sensibilità tattile, termica, vibratoria; ROT)

- perdita tutte sensibilità a “calzino” (forme gravi anche mani)
- ROT ginocchia e Achilleo ridotti o assenti
- No debolezza muscolare (se segni motori probabile origine non diabetica)

Tests autonomici

- Postural hypotension test (deep breathing, lying-to-standing, standing-to-lying, manovra di Valsalva, hand-grip sustained test)

- Misurazione intervallo QT in ECG a riposo

- Analisi spettrale variazione FC (Heart Rate Variability: HRV) ECG a riposo o ECG Holter

Cardiovascular tests for autonomic neuropathy

Test	Normal	Borderline	Abnormal
Deep breathing * *(beats/min)*	>15	11-15	<10
Valsalva ratio**	>1.2	1.1-1.2	<1.1
Lying to standing***	>1.03	1.01-1.03	<1.0
Systolic blood pressure response to stand up (mm Hg)	<20	20-29	>30

**Hearth rate variation with breathing*

*** Hearth rate variation with forced expiration*

****Hearth rate response to stand up*

Neuropatie tossiche

- Antimicrobici: Metronidazolo, Nitrofurantoina
- Chemioterapia: Cis-Platinum, Vincristina, Taxolo
- Altri farmaci: Fenitoina, Disulfiram, Dapsone
- Tossici ambientali: Esano, tallio, piombo, arsenico
- Alcool (in parte dovuto da carenze nutrizionali: tiamina)

QC

Componente sensitiva (dolore, disestesie, allodinia,…..) ma anche da deficit motorio (ipostenia, ridotta funzionalità motoria)

vincristina e vinblastina

Persistente

Localizzato estremità distali arti sup. (tipicamente non in grado “allacciarsi bottoni”)

platino

Persistente

Sede distale arti superiori e inferiori (tipica sintomatologia “a guanto” e “a calza”)

Taxolo
Reversibile (solo 10% persiste)
Dose-dipendente
Tempo-dipendente (durata del trattamento)

Neuropathic pain refers to pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system

Assessment of neuropathic pain, they may be referring to 2 distinct types:

1) Assessing pain intensity and quality and possibly their treatment induced changes
2) Diagnosing neuropathic (as opposed to non-neuropathic) pain

Need for tools that can measure pain objectively

4 different levels of ‘‘objectivity’’:

(1)Laboratory tests that use quantitative tools and measure an objective response

(2)Quantitative sensory testing, a measure that despite using quantitative, graded stimuli inevitably relies on the patient’s evaluation

(3)Bedside examination, which relies on the physician’s experience and the patient’s ability and willingness to collaborate

(4)Pain questionnaires, tools that depend entirely on the patient

Laboratory Tests for Diagnosing Neuropathic Pain

Large-size, non-nociceptive afferents (do not carry pain) have a lower electrical threshold than small-size, nociceptive afferents.

Unless special techniques are used, electrical stimuli unavoidably also excite large afferents, thus hindering nociceptive signals.

Standard neurophysiological responses to electrical stimuli, such as **nerve conduction studies (NCS)** and **somatosensory-evoked potentials (SEPs)**, can identify, locate, and quantify damage along the peripheral or central sensory pathways, but they do not assess nociceptive pathway function.

Laser stimulators deliver radiant-heat pulses that selectively excite the free nerve endings (Ad and C) in the superficial skin layers.

Late LEPs are the easiest and most reliable neurophysiological tools for assessing nociceptive pathway function and are diagnostically useful in peripheral and central neuropathic pain. In clinical practice, their main limitation is that they are currently available in too few centres .

Ultralate LEPs (related to C-fibre activation) are technically more difficult to record, and few studies have assessed their usefulness in patients with neuropathic pain.

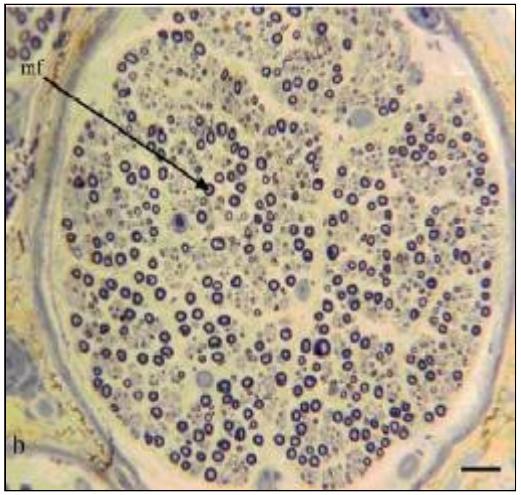
Painful neuropathies typically and preferentially involve small nerve fibres.

Nerve biopsy may be unrewarding in the early detection of small-fibre neuropathy because small-fibre assessment is difficult and requires electron microscopy.

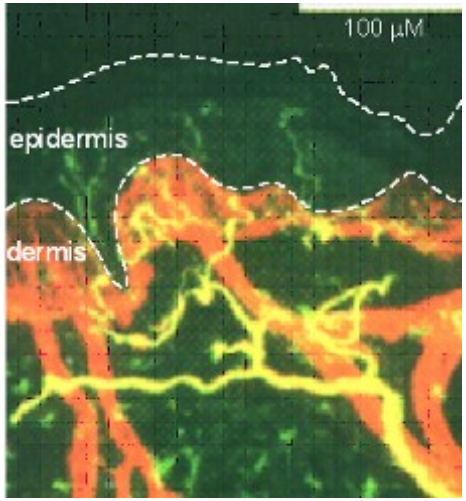
Punch skin biopsy can quantify Ad and C nerve fibres by measuring the density of intra-epidermal nerve fibres (IENF). IENF loss has been shown in various neuropathies characterized by small-fibre axonal loss. Punch skin biopsy is easy to do, minimally invasive, and optimal for follow-up. Despite these advantages, it is useless in central pain and demielinating neuropathy, and is currently available only in few research centres.

Diagnostica strumentale: biopsia

Biopsia nervo surale ed istogramma fibre nervose di vario calibro



Puntato bioptico della cute con misurazione della densità di terminazioni libere



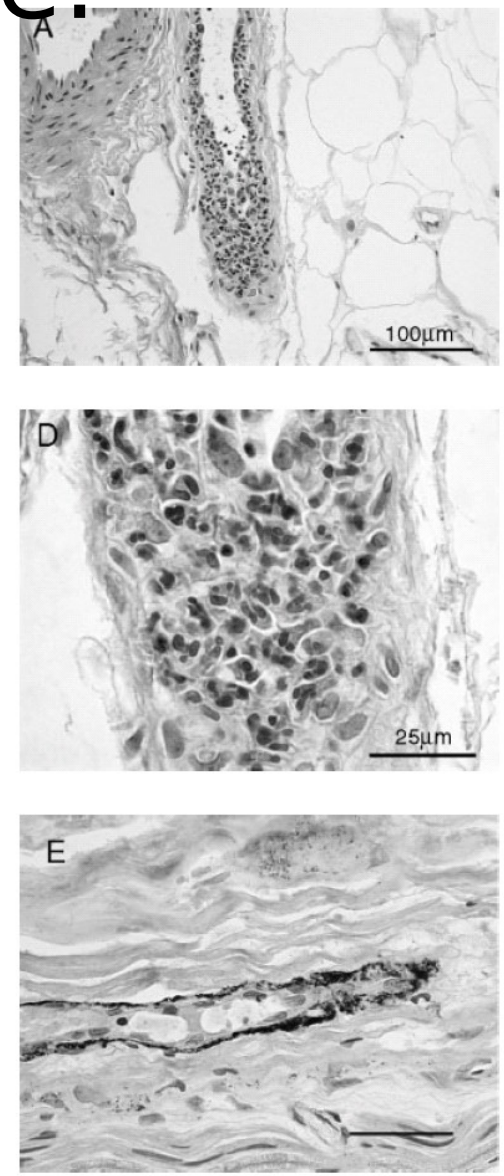


Figure 1 Intermediate femoral cutaneous nerve biopsy from patient with diabetic amyotrophy, showing polymorphonuclear vasculitis (A, D) and complement activation (E) in the early inflammatory phase of the disease. (Reprinted with permission from Kelkar et al.[5])

Quantitative sensory testing (QST)

Analyses perception in response to external stimuli of controlled intensity.

Detection and pain thresholds are determined by applying stimuli to the skin in an ascending and descending order of magnitude.

Mechanical sensitivity for tactile stimuli is measured with plastic filaments that produce graded pressures, such as the von Frey hairs, pinprick sensation with weighted needles,

Vibration sensitivity with an electronic vibrameter.

Thermal perception and thermal pain are measured using a thermode, or other device that operates on the thermoelectric effect.

QST has been used for

1) early diagnosis and follow-up of small-fibre neuropathy that cannot be assessed by standard NCS, and has proved useful in the early diagnosis of diabetic neuropathy.

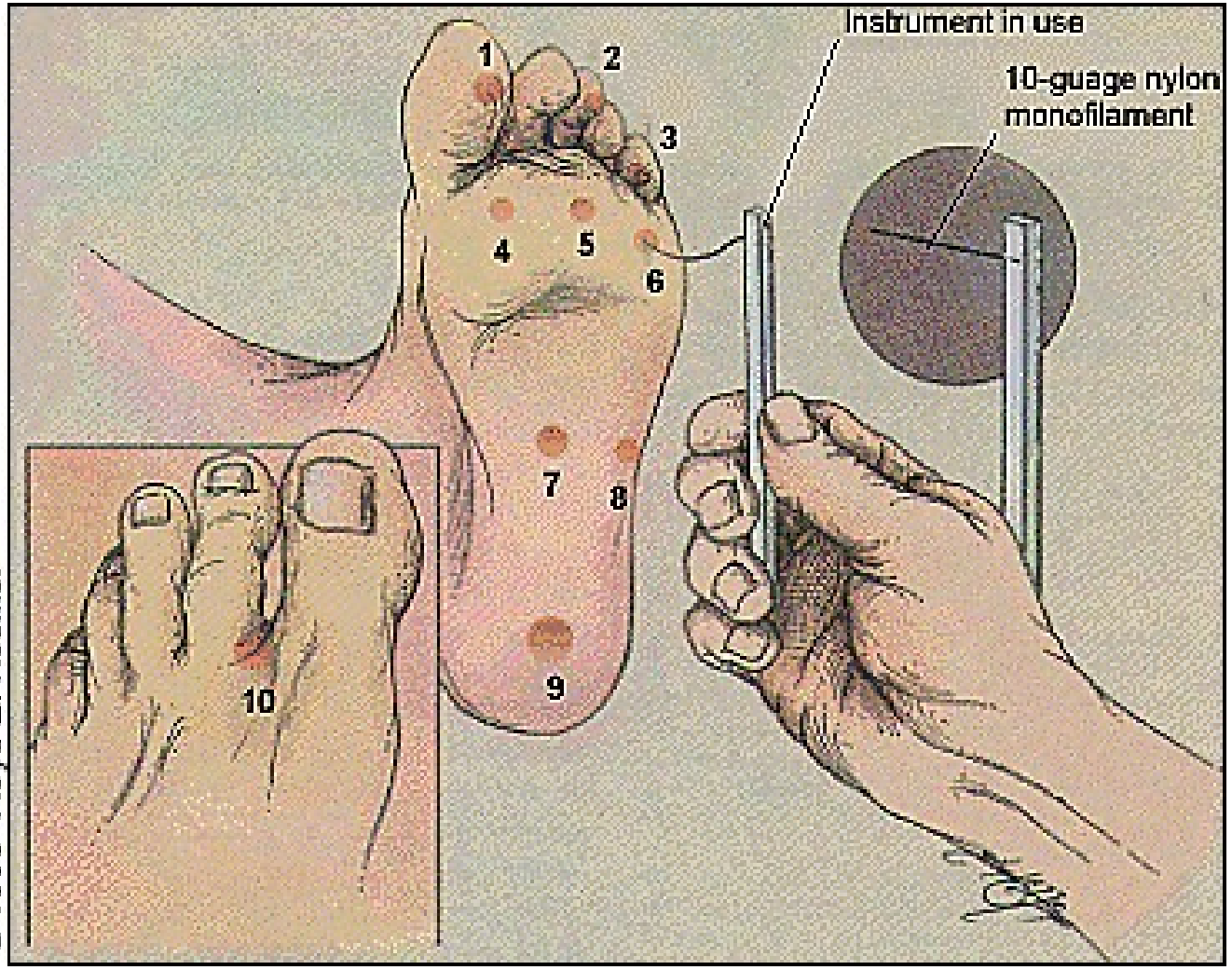
2) quantifying mechanical and thermal allodynia and hyperalgesia in painful neuropathic syndromes

3) pharmacological trials to assess treatment efficacy on provoked pains.

QST abnormalities cannot provide conclusive evidence of neuropathic pain, because QST shows changes also in non-neuropathic pain states, such as rheumatoid arthritis and inflammatory arthromyalgias.

QST is time-consuming and thus difficult to use in clinical practice

Valutazione della sensibilità



Bedside Examination

In patients with neuropathic pain, abnormal sensory findings should be neuroanatomically logical, compatible with a definite lesion site. **Location, quality, and intensity of pain** should be assessed.

Proper assessment requires a clear understanding of the possible types of **negative** (e.g., sensory loss) and **positive** (e.g., pain and paresthesias) symptoms and signs.

Neuropathic pain can be **spontaneous** (stimulus-independent) or elicited by a stimulus (stimulus-dependent or **provoked pain**).

Spontaneous pain is often described as a constant burning sensation, but may also be intermittent or paroxysmal, and includes disesthesias and paresthesias.

Provoked pains (hyperalgesia, allodynia) are elicited by mechanical, thermal, or chemical stimuli.

Neurological examination in suspected neuropathic pain should include **assessment of motor, sensory, and autonomic** phenomena in order to identify all signs of neurological dysfunction.

Sensory disorders should be recorded in detail, preferably on **body sensory maps** (draw the territories where is a sensory disturbance on schematic charts of the body front and back). Although difficult for the non-specialist and time consuming for every body, drawing the sensory abnormality provides valuable information.

Tactile sense is best assessed with a piece of **cotton wool**, pinprick sense with a **wooden cocktail stick**, thermal sense with warm and **cold objects** (e.g., metal thermorollers), and vibration sense with a 128-Hz tuning fork

Pain Questionnaires

Screening tools for distinguishing neuropathic from nociceptive pain:

1) only on interview questions

Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)

ID Pain

Pain DETECT : designed to detect neuropathic pain components in patients with low back pain; it has been validated in about 8,000 patients with low back pain, and reaches about 80% sensitivity and specificity.

2) use both interview questions and physical tests (pinprick and tactile hypoesthesia, pain to light touch)

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) scale

Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4) questionnaire

Standardized Evaluation of Pain (STEP)

achieve higher sensitivity and specificity than the screening tools that use only interview questions (emphasizes the importance of clinical examination). Neither LANSS nor DN4 have been specifically evaluated in patients with low back pain.

Terapia neuropatie feriferiche

Dolore neuropatico è fra forme dolore più difficile da trattare
Molti casi resistenti alla terapia
Efficacia temporanea

Obiettivo ideale: riduzione 50% dolore
Responder: riduzione >30% dolore

Obiettivo secondario: riduzione alterazioni sensoriali associate e conseguenze dolore (es. depressione)

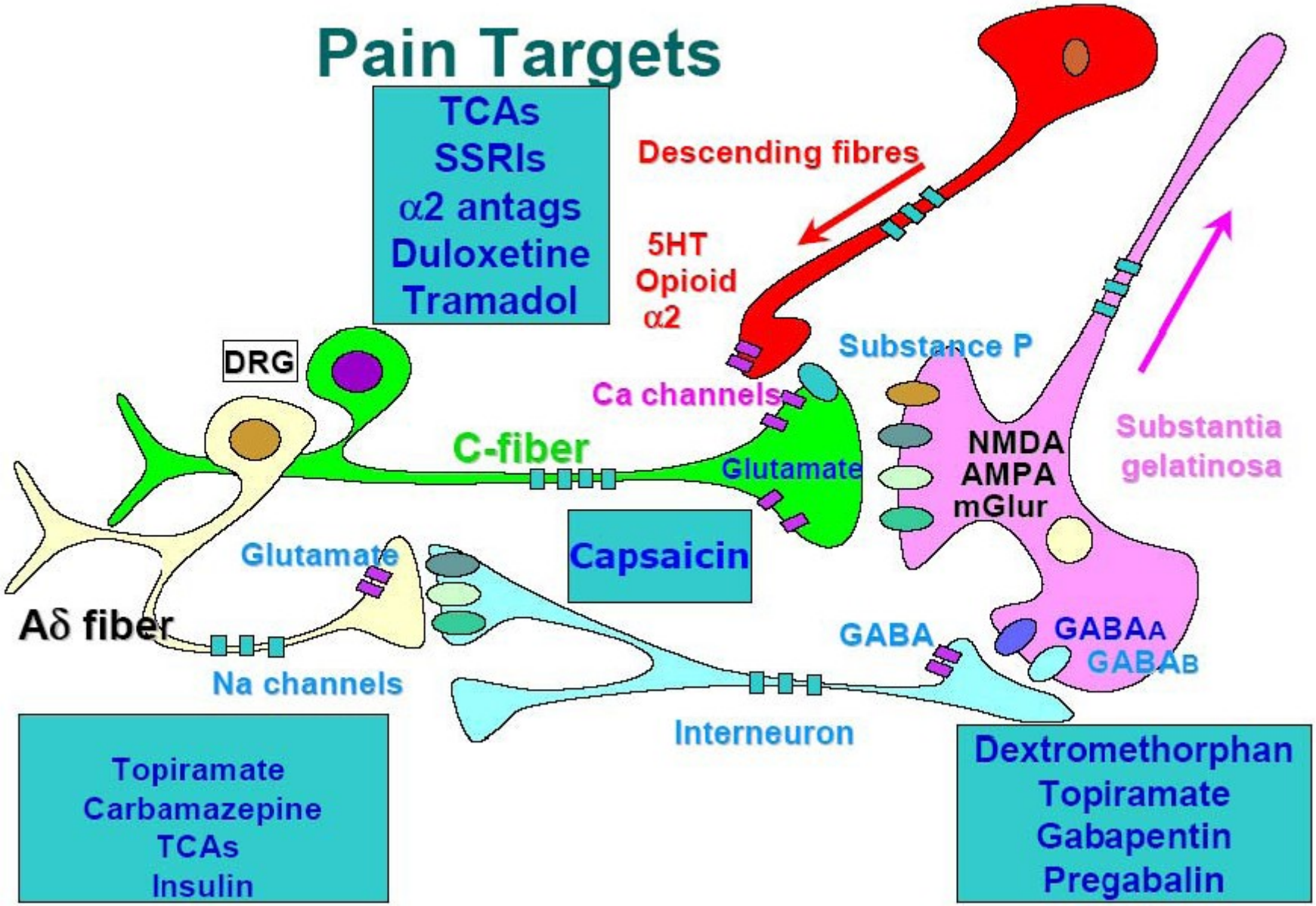
- Non esiste terapia farmacologica di prevenzione
- Ottimale (picco e stabilità) e prolungato (per anni) controllo glicemico riduce progressione neuropatia diabetica (controllo glicemico migliora velocità conduzione), ma non necessariamente dolore
- NO FANS (inefficaci, elevato rischio insuff.renale)

- Scelta farmaci condizionata da comorbilità e specifica tolleranza paziente
- Trattare farmacologicamente anche manifestazioni cliniche N.autonomica (gastroparesi, ipotensione ortostatica, disfunzione erettile)

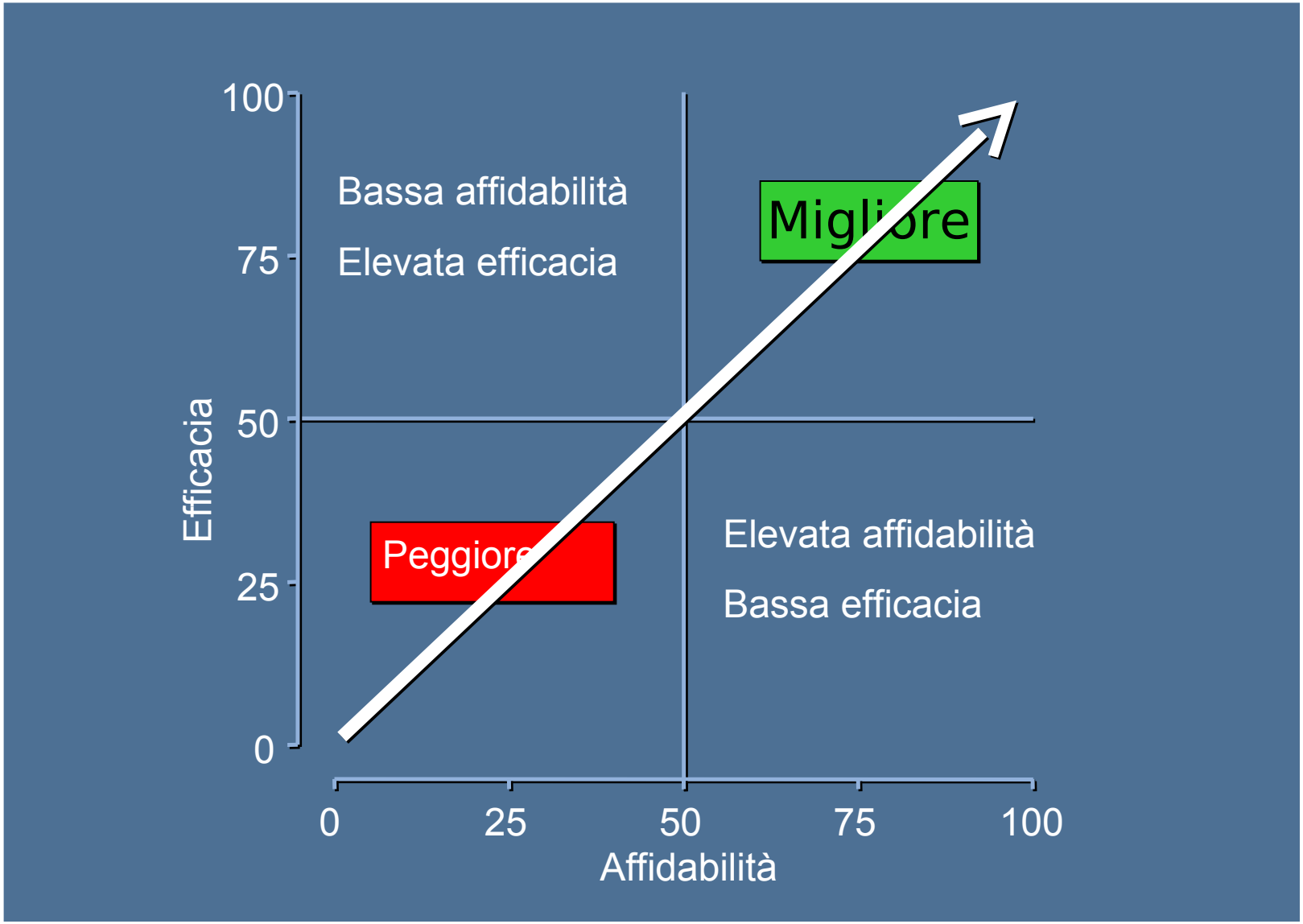
Table 8—*Oral symptomatic therapy of painful neuropathy*

Drug class	Drug	Daily dose (mg)	Side effects	Ref.
Tricyclics	Amitriptyline	25–150	++++	280,281
	Imipramine	25–150	++++	280,281
SSRIs	Paroxitene	40	+++	284
	Citalopram	40	+++	285
Anticonvulsants	Gabapentin	900–1,800	++	290,291
	Lamotrigine	200–400	++	292
	Carbamazepine	Up to 800	+++	289
Antiarrhythmics*	Mexilitene	Up to 450	+++	293,294
Opioids	Tramadol	50–400	+++	295,296
	Oxycodone CR†	10–60	++++	297,298

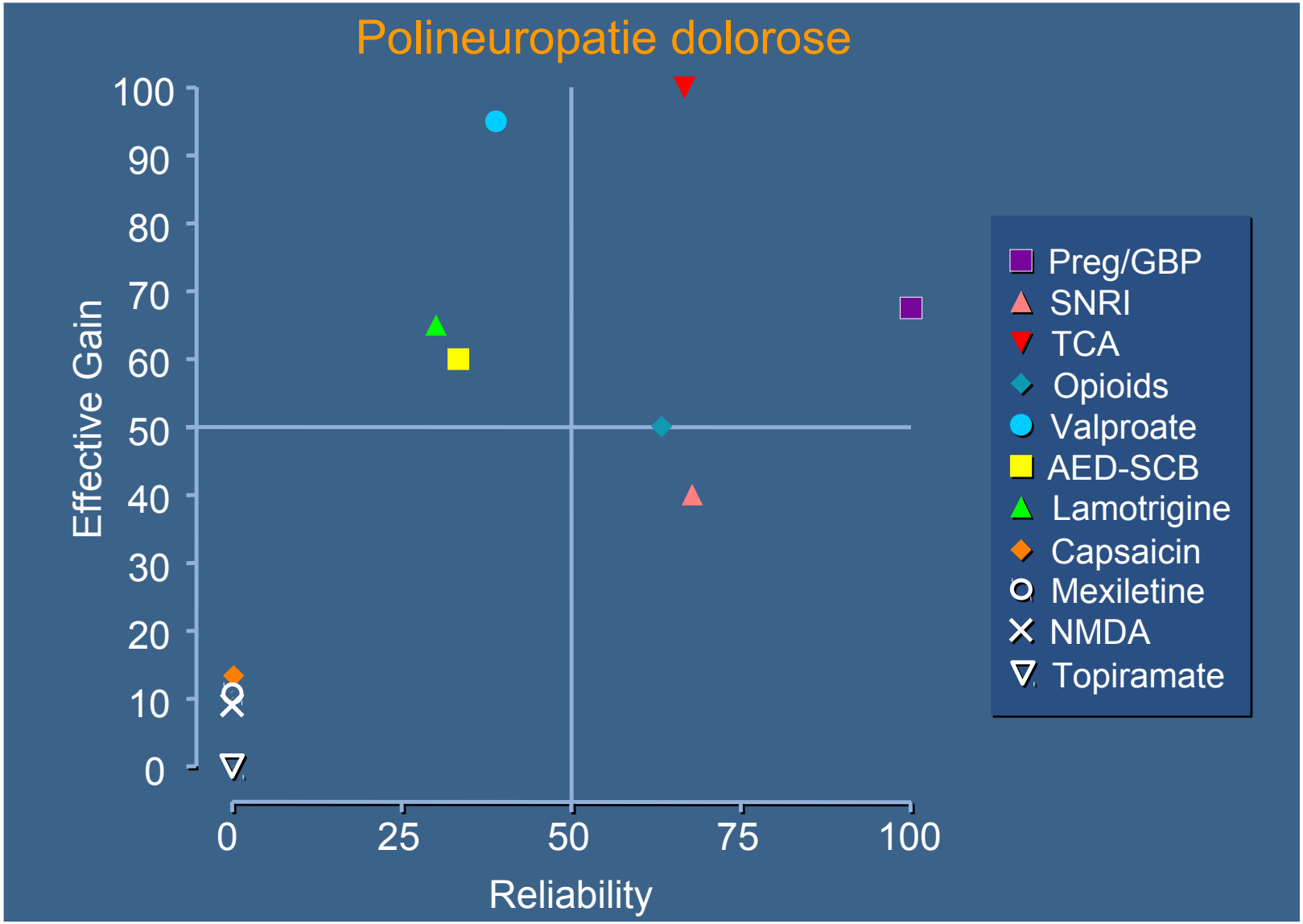
All medications in the table have demonstrated efficacy in randomized controlled studies. *Mexilitene should be used with caution and with regular EKG monitoring; †oxycodone CR may be useful as an add-on therapy in severe symptomatic neuropathy.


Pain Targets
TCAs
SSRIs
α2 antags
Duloxetine
Tramadol
Descending fibres
5HT
Opioid
α2
DRG
Substance P
Ca channels
C-fiber
Glutamate
NMDA
AMPA
mGlur
Substantia gelatinosa
Capsaicin
Glutamate
Aδ fiber
GABA
GABAA
GABAB
Na channels
Interneuron
Topiramate
Carbamazepine
TCAs
Insulin
Dextromethorphan
Topiramate
Gabapentin
Pregabalin

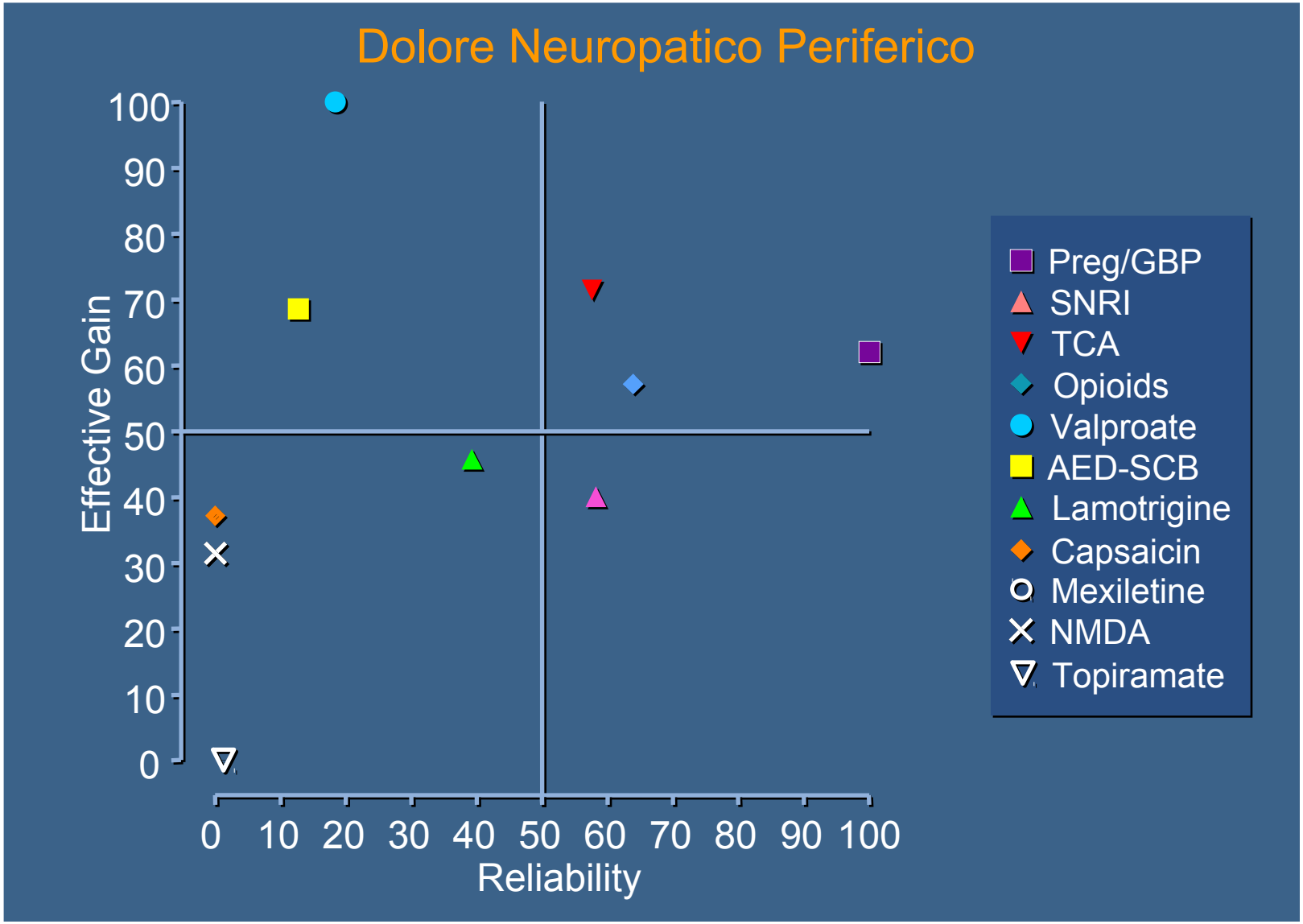
Diagrammi di Affidabilità/Efficacia



Diagrammi di Affidabilità/Efficacia



Diagrammi di Affidabilità/Efficacia



Terapia dolore neuropatico: meccanismo azione

Inibizione canali Na^{+} (triciclici, anestetici locali - lidocaina)

Inibizione canali Ca^{++}

(ketamina e memantina agisce su recettore glutaminergico NMDA: N-metil-D-aspartato inibendo entrata Ca

Antiepilettici azione su canali Ca voltaggio dipendenti inibendo rilascio glutammato dai terminali centrali delle fibre sensitive afferenti al midollo spinale)

Blocco recettori oppioidi MOR (oppioidi)

Potenziamento trasmissione GABAergica

Potenziamento sistemi inibitori discendenti (triciclici, SNRI)

Terapia sintomatica topica e sperimentale dolore neuropatie periferiche

Lidocaina patch 5%

Capsaicina crema (0,075%) 3-4 applicazioni die

(determina desensibilizzazione piccole fibre non mielinizzate epidermide)

Sodio valproato

Memantina e ketamina (NMDA)

Ac.alfa lipoico

Ac.gamma linolenico

Acetilcarnitina

Terapia fisica (TENS, miorilassamento)

Terapie specifiche neuropatie periferiche

Immuno-modulazione

Steroidi: vasculitiche, infiammatorie croniche

Azatioprina: risparmio di steroidi, richiede > 3 mesi per piena efficacia

Methotrexate: dose orale settimanale

Plasma exchange (Guillain Barre) 3-5 giorni

Immunoglobuline ev per neuropatie associate con IgM or IgG proteine, Guillain Barre, infiammatorie croniche (0.4 gm/kg/gg x 5 gg)

Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. Eur J Neurol. 2007 Sep;14(9):952-70.

- Pharmacological relief of neuropathic pain is often insufficient.
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) launched a Task Force to evaluate the evidence for neurostimulation in neuropathic pain and to produce relevant recommendations.
- Electrical neurostimulation is efficacious in chronic neuropathic pain and other neurological diseases.

- One kind of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has transient efficacy in central and peripheral neuropathic pains (level B).
- Motor cortex stimulation (MCS) is efficacious in central post-stroke and facial pain (level C).
- Deep brain stimulation (DBS) should only be performed in experienced centres

- Spinal cord stimulation (SCS) is efficacious in failed back surgery syndrome (FBSS) and complex regional pain syndrome (CRPS) type I (level B recommendation).

- High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) may be better than placebo (level C) although worse than electro-acupuncture (level B).
- Evidence for implanted peripheral stimulations is inadequate.
- TENS and r-TMS are non-invasive and suitable as preliminary or add-on therapies.
- Further controlled trials are warranted for SCS in conditions other than failed back surgery syndrome and CRPS and for MCS and DBS in general. These chronically implanted techniques provide satisfactory pain relief in many patients, including those resistant to medication or other means.

CONCLUSIONI

- CC: cura dolore è un outcome
- Specificità dolore neuropatico (raro, multiforme, difficile da riferire e diagnosticare)
- Dolore neuropatico multiforme
- Bisogna fare diagnosi perché terapia specifica

- Neuropatie perifieriche associato a …… segno positivo (allodinia)
- Criteri diagnostici
- Diagnosi dolore neuropatico nella demenza avanzata

(dolore => polineuropatia
polineuropatia => dolore)