



Ente Ospedaliero Cantonale

# Il Dolore in Neurologia

Dr.ssa Giorgia Melli

Neurocentro della Svizzera Italiana

# Dolore: definizione

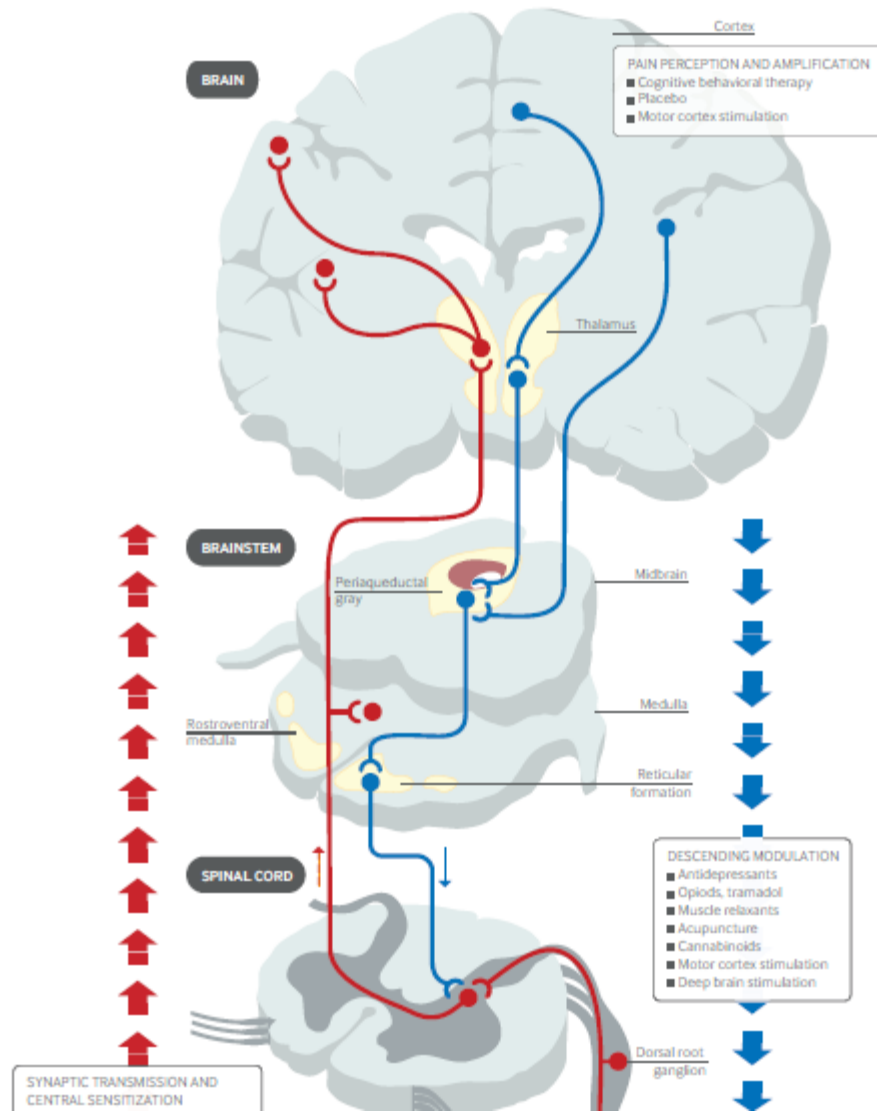
Il dolore è una risposta fisiologica e adattativa di **allerta** verso uno stimolo di **pericolo** potenzialmente dannoso per l'organismo.

Ma quando si **cronicizza**, cessa la sua funzione protettiva e diviene una **malattia**.

Esistono diversi tipi di dolore:

1) **Nocicettivo** → **somatico** localizzato  
→ **viscerale** diffuso

2) **Neuropatico**



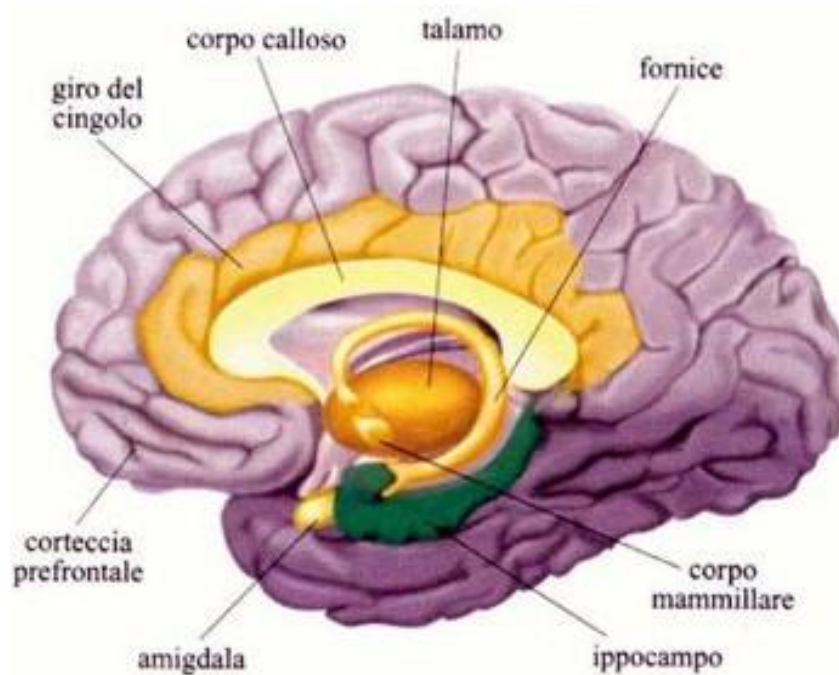
Trasmissione + Modulazione -



[Cohen SP, BMJ2014]

# Dolore: aspetti emozionali e psicologici

- I neuroni spinali trasmettono al **Talamo** (tratto spino-talamico) che fa da connettore verso la **Corteccia**:



# Dolore: aspetti emozionali e psicologici

- i. Cingolo Anteriore** (ansia, anticipazione/attenzione al dolore)
- ii. Insula** (aspetti affettivi del dolore: risposte emotive negative)
- iii. Corteccia Prefrontale** (decision making, processi integrativi)
- iv. Nucleus accumbens** (placebo analgesia)
- v. Amigdala, ippocampo** (memoria, affettività, paura)

# Dolore neuropatico: definizione

## PRIMA

«Dolore causato da una lesione o **disfunzione** primaria del **sistema nervoso**» [IASP 1997]

## ADESSO

«Dolore originato da una diretta conseguenza di una lesione/**malattia** del **sistema nervoso somatosensitivo**» [IASP 2008]

# Altri tipi di dolore che **NON** sono dolore neuropatico

## **Dolore Nocicettivo**

Dolore originato dalla attivazione delle afferenze nocicettive da stimoli potenzialmente/realmente dannosi per i tessuti (*dolore fisiologico*)

## **Dolore muscoloscheletrico**

Dolore associato a spasticità, rigidità, distonia ect mediato cioè dalla attivazione di afferenze nocicettive nei muscoli/tendini

## **Fibromyalgia?**

## **Complex regional pain syndrome type 1?**

# Dolore Neuropatico

- Prevalenza: **6.9-10%** della popolazione generale

**25-50%** delle visite per dolore

- In continuo aumento per:

- Invecchiamento della popolazione
- Aumento dell'obesità/diabete
- Aumento della sopravvivenza dei pazienti neoplastici in chemiotp



# Dolore Neuropatico vs Nocicettivo

- **Prognosi peggiore:** maggiore rischio di conversione a dolore cronico
- Maggiore **refrattarietà** ai farmaci antidolorofici
- Alta comorbidità con: **depressione, ansia, disturbi del sonno**

# Dolore Neuropatico: problemi e sfide

- Sottostimato e non curato adeguatamente
- Paziente non si sente creduto
- Alta variabilità inter-soggetto nella risposta ai farmaci
- Fisiopatologia complessa

# Dolore Neuropatico: Classificazione Eziologica

- **Periferica** (polineuropatia diabetica)
- **Nevralgia post-herpetica**
- **Nevralgia trigeminale**
- **Dolore neuropatico centrale** (ictus, Sclerosi Multipla)

# Dolore Neuropatico: diagramma diagnostico

**Possibile:** -la distribuzione neuroanatomica del dolore è plausibile  
-storia di lesione/malattia del SN

Test confermativi:

- 1) Esame neurologico mostra segni sensitivi positivi o negativi in un territorio nervoso
- 2) Test strumentale conferma una lesione del SN compatibile con il dolore neuropatico cioè:
  - I. ENMG o biopsia cute mostra lesione del SN periferico
  - II. RM cerebrale/midollo mostra lesione del SN centrale

Nessuno: non confermato

1) & 2)= Dolore Neuropatico **Certo**

1) o 2)= Dolore Neuropatico **Probabile**

# Caratteristiche del dolore neuropatico

## Soggettivamente:

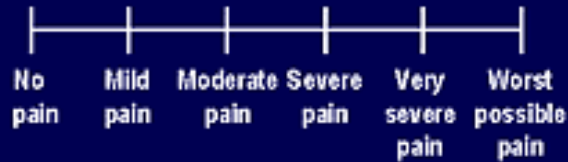
- I. Bruciante
- II. Parestesico
- III. Parossistico
- IV. Lancinante
- V. Come una scarica elettrica
- VI. Costrittivo
- VII. Puntorio

## Segni clinici obiettivi:

- I. **Allodinia:** dolore provocato da uno stimolo non doloroso (meccanico/termico)
- II. **Iperalgesia:** risposta esagerata ad uno stimolo doloroso

# Pain Assessment Scales

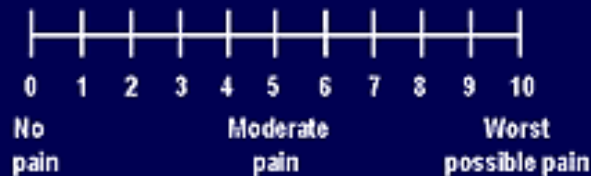
## Verbal Pain Intensity Scale



## Visual Analog Scale



## 0-10 Numeric Pain Intensity Scale



## "Faces" Scale



1. Portenoy RK, Kanner RM, eds. *Pain Management: Theory and Practice*. 1996:8-10.
2. Wong DL. *Waley and Wong's Essentials of Pediatric Nursing 5<sup>th</sup> ed*. 1997:1215-1216.
3. McCaffery M, Pasero C. *Pain: Clinical Manual*. Mosby, Inc. 1999:16.

**Screening:** questionari per distinguere il dolore neuropatico dal non neuropatico

*-Douleur Neuropatique en 4 questions (DN 4): 83% sen. 90% spec.*

7 items riguardano i sintomi e 3 riguardano segni clinici

**Quantificazione:**

*-The Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI):* per valutare gli effetti delle terapie negli trials clinici

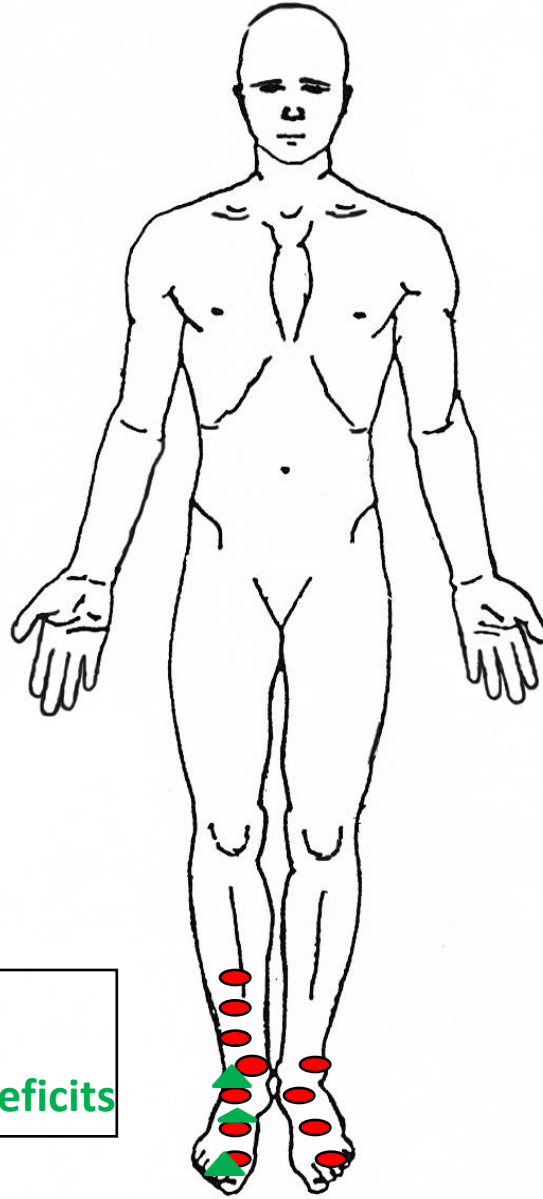
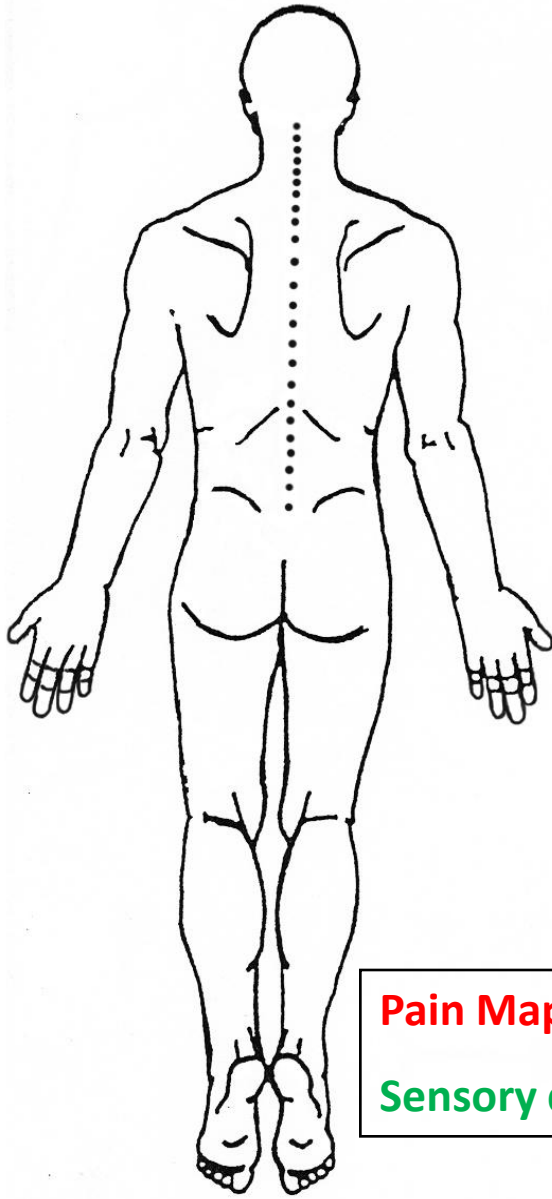
*-Short form-McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ):* valuta anche gli aspetti emozionali

# Esame neurologico-algologico

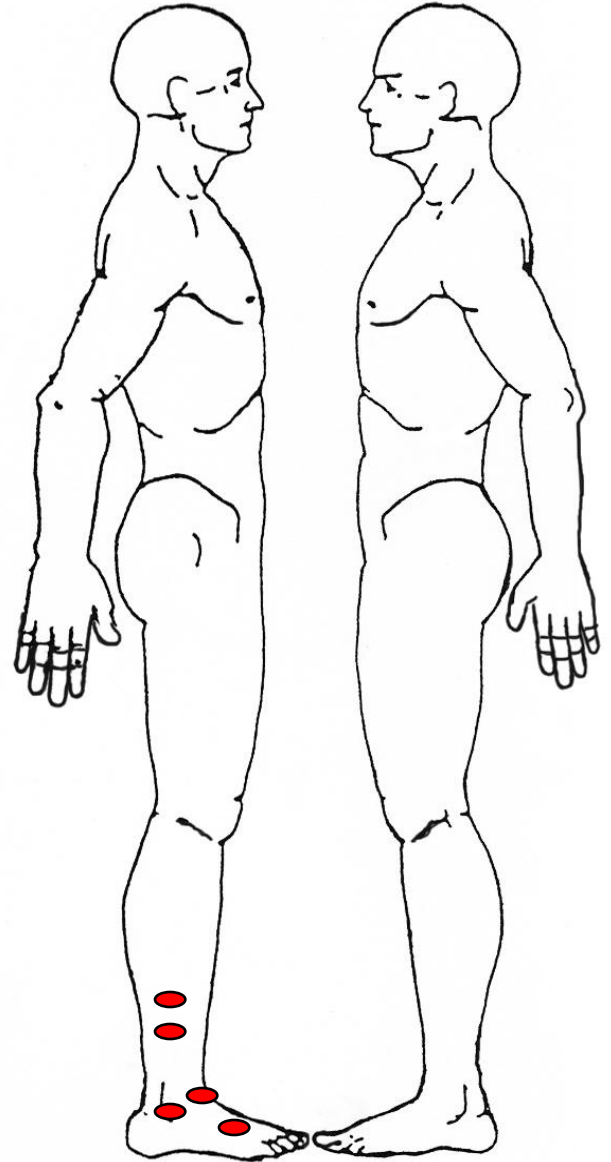
Colore, trofismo, sudorazione, temperatura nelle aree di dolore





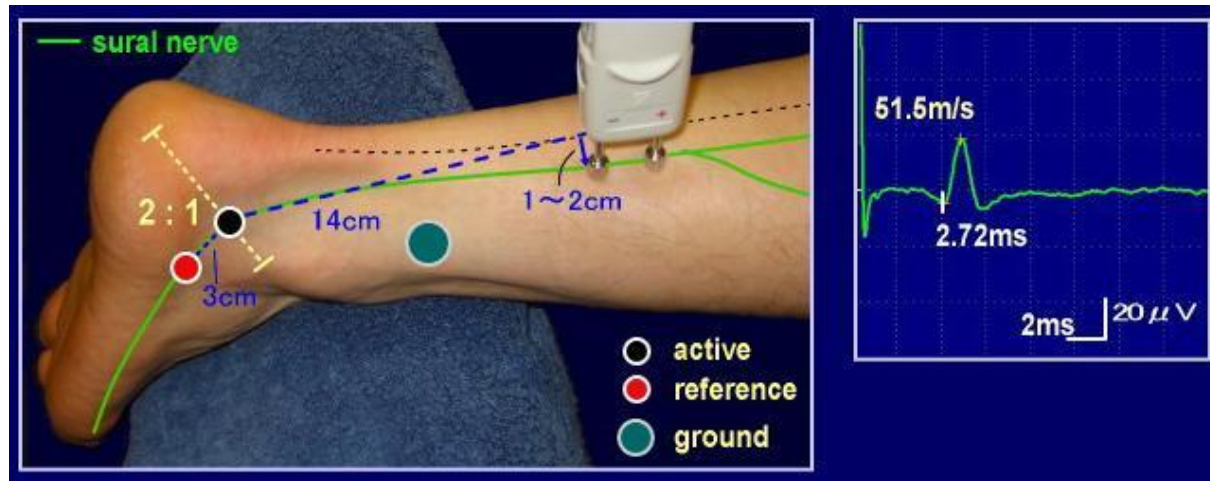


**Pain Map**  
**Sensory deficits**



# Esame Elettrodiagnostico I

- Neurografie:** 1) Distribuzione generalizzata simmetrica vs focale, multipla asimmetrica
- 2) Demielinizzante vs assonale vs mista
- 3) Fibre coinvolte motorie e/o sensitive e/o autonome; **large fibers**



# Esame Elettrodiagnostico II

**EMG:** denervazione in pattern radicolare vs polineuropatico  
N.B: esame **complementare** alle neurografie



**Potenziali Evocati Somatosensoriali:** analisi della via sensitiva dalla periferia alla cortex (**lesioni centrali e MS**)

N.B: fibre di grosso calibro

# QST

**QST Quantitative Sensory Test** : test psicofisico (indispensabile cooperazione del paziente) con determinazione delle soglie per stimoli meccanici, termici e dolorosi

**N.B.:** non distingue tra lesione centrale e periferica

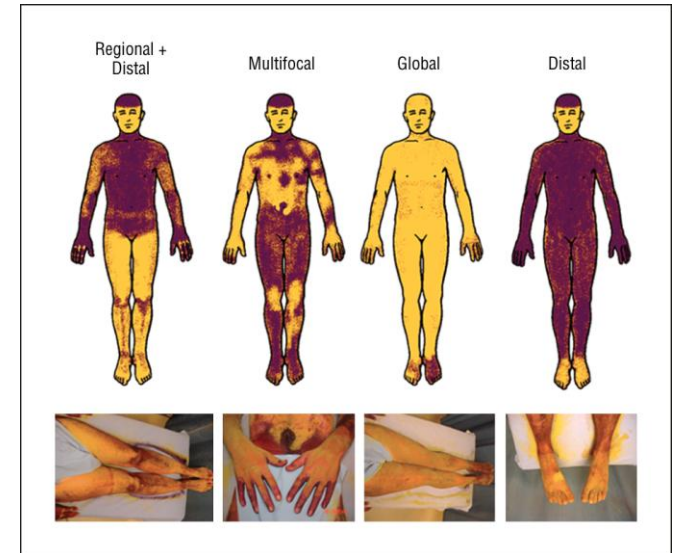
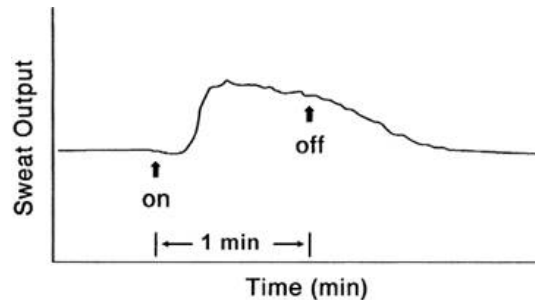


# Test autonomici

**QSART (quantitative sudomotor axon reflex test):** unmyelinated postganglionic sudomotor axons

**TST (thermoregulatory sweat test):** entire efferent sympathetic cholinergic pathway  
Non distingue tra centrale e periferico

**SSR (sympathetic skin response):** change in voltage response on skin surface due to sudomotor activity and change in skin resistance



**Cardiovagal and Adrenergic functions:**

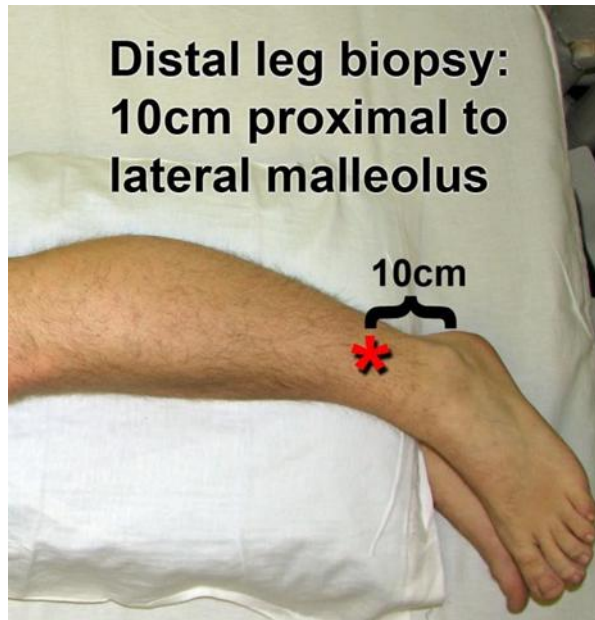
**HR, BP, Deep breathing** (heart parasympathetic innervation), **Valsalva** (heart parasymp and symp innervation) and **Head-up Tilt** (symp)

# Biopsia di cute

1. E' facile da eseguire, nessun effetto avverso, quasi indolore
2. Consente lo studio delle piccole fibre sensitive amieliniche C e A $\delta$ , non studiabili con esame ENMG
3. E' il **gold standard** per la diagnosi di **neuropatia delle piccole fibre sensitive (small fiber neuropathy)**
4. **Follow-up biopsies** possono essere fatte per la progressione della malattia e per valutare risposta a trattamento

# Biopsia di cute

- Biopsie di cute (3 mm) vengono prelevate a un sito distale e uno prossimale:



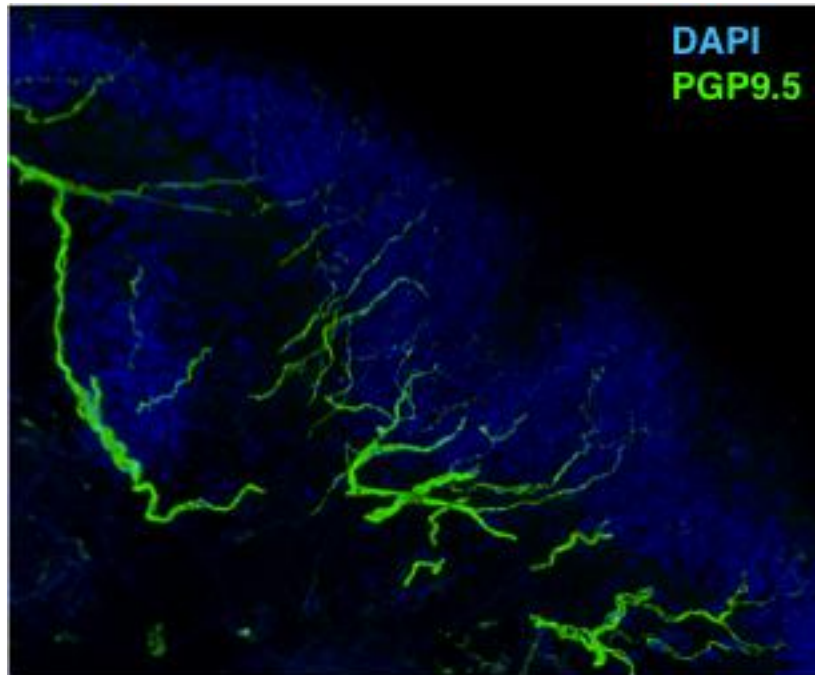
# Biopsia di cute

## Intraepidermal Nerve Fiber Density (IENFD)

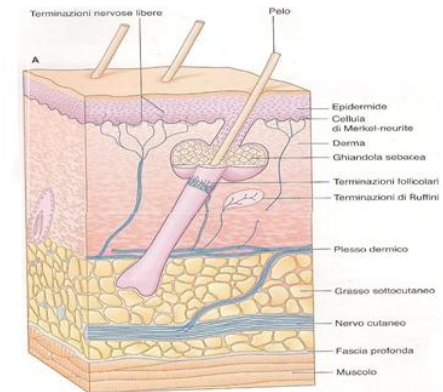
- Numero di fibre nervose sensitive amieliniche PGP9.5 positive per mm di epidermide

	Age (years)					
	18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	>70
Female	11.9 (11.1–12.7)	11.4 (10.8–12.0)	10.8 (10.3–11.4)	10.3 (9.8–10.8)	9.8 (9.2–10.3)	9.2 (8.5–9.9)
Male	10.9 (10.1–11.6)	10.3 (9.7–11.0)	9.8 (9.3–10.3)	9.3 (8.8–9.8)	8.7 (8.2–9.3)	8.2 (7.5–8.9)

Cutoffs are referred to the midpoint of each decade and their 95% CIs (in parentheses) are reported for male and female.



[European J Neurol 2015]



[Immunofluorescence from LBN-EOC Lab]





Ente Ospedaliero Cantonale

Neurocentro della Svizzera Italiana  
Istituto di Neuroscienze Cliniche  
Clinica di Neurologia

---

## Biopsia cutanea

---



# Dolore Neuropatico: Terapia

- **Prima linea:**

- **Antidepressivi triciclici:** amitriptyline

- Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (**SNRI**): duloxetina

- Calcium channel alpha-2-delta ligands: **gabapentin** and **pregabalin**

# Dolore Neuropatico: Terapia

- **Second line therapy:**

- **Tramadol:** oppiaceo e SNRI

- **Third-fourth line therapy:**

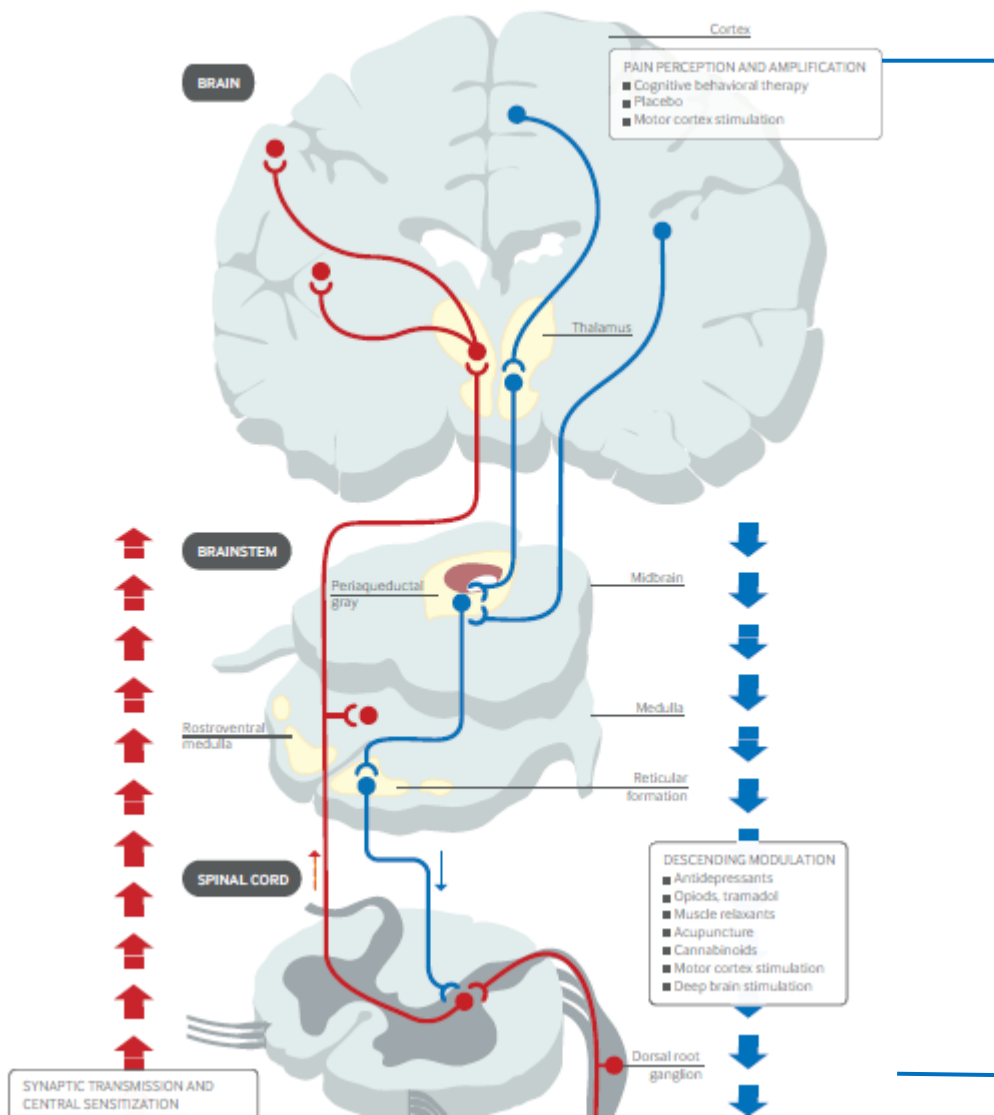
- **Oppiacei** maggiori

- farmaci antiepilettici (carbamazepina, lamotrigina, oxcarbamazepina)

**Agenti topici per il dolore localizzato:** cerotti alla lidocaina, capsaicina

# Dolore Neuropatico: Multi-terapia

- 45% dei pazienti sono trattati con 2 o più farmaci
- maggiore azione analgesica (effetto complementare/di rinforzo)
- maggiore tolleranza
- effetto anche su depressione, ansia, sonno



Conessioni corticali  
Modulazione discendente  
Neuroplasticità

# Dolore Neuropatico: Futuro

## •RM funzionale

-Dolore **evocato** (iperalgnesia, allodinia) è associato con un aumento dell'attività elettrica nel talamo controlaterale, insula, aree somato-sensitive

-Dolore **spontaneo cronico** è associato con una diminuzione dell'attività elettrica nel talamo controlaterale

# Dolore Neuropatico: Futuro

Il dolore neuropatico è una condizione molto complessa e multidimensionale

- 1) Opzioni non farmacologiche per ottimizzare al meglio il trattamento
- 2) Approccio multidisciplinare al dolore cronico (anestesista, neurologo, psichiatra) per non trascurare gli aspetti psicologici/emozionali/socioculturali del dolore
- 3) Ricerca pre-clinica: modelli animali più conformi a studiare gli aspetti psicologici