Neuropatie periferiche e dolore cronico neuropatico: come curarli?

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:
Watson JC, Dyck PJ.
Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management
Mayo Clin Proc. 2015 Jul; 90 (7): 940-51. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.004

Introduzione

Le neuropatie periferiche sono **patologie croniche** del sistema nervoso periferico, associate a neuroinfiammazione del sistema nervoso centrale.

La Mayo Clinic, uno degli istituti di ricerca più autorevoli degli Stati Uniti, ha pubblicato delle **nuove linee guida** per il loro trattamento.

La **prevalenza** delle neuropatie periferiche nella popolazione generale è pari al 2,4%, ma sale fino all'8% nella popolazione di età superiore ai 55 anni.

Cause di neuropatie periferiche e dolore neuropatico associato

Le cause principali di neuropatie periferiche sono:

- il diabete;
- la chemioterapia e la radioterapia;
- l'ictus;
- le carenze vitaminiche croniche;
- la celiachia;
- le tireopatie;
- l'abuso di alcol;
- le radicolopatie di tipo compressivo (es. lombosciatalgia, cervicobrachialgia);
- le sindromi canalicolari (es. sindrome del tunnel carpale, neuropatia del pudendo);
- la vulvodinia e altre forme di dolore pelvico cronico sono classificate come neuropatie periferiche, in ambito ginecologico.

Importante: la genesi può essere **multifattoriale**. Per esempio, il danno alle terminazioni nervose e la neuroinfiammazione associata possono essere causati dalla chemioterapia ed essere peggiorati dal diabete, da carenze vitaminiche, anche associate alla celiachia, dall'alcol o da fattori di tipo immunoallergico. Ogni combinazione è possibile nella realtà clinica del singolo paziente, uomo o donna che sia. E' quindi essenziale **un'accurata diagnosi differenziale** dei potenziali fattori causali, da un lato, per ridurre i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento associati, dall'altro, per iniziare una cura possibilmente etiologica e non solo sintomatica del dolore, senza arrendersi anche a diagnosi già fatte sull' "incurabilità" del dolore, per il quale si possono trovare terapie soddisfacenti proprio ripartendo da una diagnosi accurata della multifattorialità.

Sintomi associati alle neuropatie periferiche

Le neuropatie periferiche si manifestano con **sintomi sensoriali**: dolore associato a parestesie, bruciore, intorpidimento. Spesso possono associarsi **sintomi da deficit motorio** (debolezza muscolare) e **autonomico** (problemi vascolari, riduzione della funzionalità dei vari organi in base ai nervi colpiti).

Il **trattamento** della neuropatia periferica ha un duplice obiettivo:

- contrastare questi sintomi;
- prevenirne la progressione.

Come trattare il dolore da neuropatia periferica e neuropatico

Il Protocollo proposto dalla Mayo Clinic si basa sulle evidenze di letteratura e sulle principali Consensus Internazionali, in base a cui il trattamento della neuropatia periferica deve innanzitutto essere **multimodale**. Questo significa che, per ottenere efficacia clinica, è necessario **associare più principi attivi**. L'approccio multimodale consente di ottenere **una maggiore efficacia** e contemporaneamente **una migliore tollerabilità** del trattamento, perché i singoli principi attivi vengono impiegati a **dosaggi inferiori** rispetto ai quelli necessari in monosomministrazione.

Nel Protocollo si raccomandano trattamenti di prima linea, che dovrebbero essere impiegati come prima scelta e in associazione fra loro, e trattamenti di seconda e terza linea, utili nel caso in cui i trattamenti di prima linea falliscano o siano controindicati.

Trattamenti di prima linea:

1) Farmaci anticonvulsivanti

- gabapentin (da 300 a 3600 mg/die)
- pregabalin (da 150 a 60 mg/die)

2) Farmaci antidepressivi

- amitriptilina/nortriptilina (da 10 a 100 mg/die)
- duloxetina (da 20 a 60 mg/die)

3) Integratori

- acido alfa-lipoico (600 mg/die)
- acetil-carnitina (3000 mg/die)

4) Farmaci locali

- lidocaina topica
- capsaicina topica

Trattamenti di seconda linea:

1) Farmaci antidepressivi

- venlafaxina (75-375 mg/die)

2) Farmaci oppioidi sintetici

- tramadolo (50-400mg/die)

Trattamenti di terza linea:

1) Farmaci oppioidi

- tapentadolo (150-300 mg/die)
- oppioidi vari

Discussione

Fra i trattamenti di prima linea proposti dalle linee guida della Mayo Clinic, vi sono farmaci di grande efficacia e maneggevolezza, come il gabapentin e l'amitriptilina, soprattutto se le dosi vengono aumentate con progressiva gradualità, e la riduzione effettuata con altrettanta gradualità e attenzione.

Tra gli integratori, un interesse particolare suscita l'**acido alfa-lipoico** (ALA), per diverse ragioni: per la solidità delle evidenze scientifiche, in particolare nel trattamento della neuropatia diabetica; per l'ottimo profilo di tollerabilità; e per il fatto che, a differenza degli altri farmaci analgesici indicati, è l'unico ad agire direttamente sull'infiammazione del nervo, intervenendo sui meccanismi che contribuiscono alla progressione del danno nervoso. L'ALA ha un effetto "preventivo/protettivo" sul nervo ed è dunque importante tenerlo in considerazione nel trattamento della neuropatia per curare la patologia che sostiene il dolore e non solo il sintomo dolore. L'effetto diretto sul nervo si osserva anche attraverso gli effetti positivi che l'ALA può avere sui sintomi associati al dolore (parestesie, debolezza muscolare, problemi funzionali). Importante è tenere presente che gli effetti dell'ALA sul dolore si osservano in modo significativo dopo due settimane di trattamento, proprio perché non si tratta di un sintomatico, per cui è importante mantenere una buona costanza nell'assunzione del principio attivo.

L'articolo della Mayo Clinic non nomina la **palmitoiletanolamide** (PEA), principio attivo efficace nel ridurre la degranulazione dei mastociti, e quindi l'infiammazione periferica e centrale che contribuisce al dolore neuropatico, perché il farmaco non è ancora disponibile negli USA.

Conclusioni

Il punto chiave è che la terapia del dolore associato a neuropatie periferiche e neuropatico deve essere **multimodale**, ossia richiede di associare più principi attivi, con una strategia e una scelta di farmaci e integratori che procede dai più maneggevoli e "agili" a quelli, come gli oppiacei, da utilizzare con estrema cautela e solo dopo il fallimento delle terapie di prima e seconda linea, dati gli elevati problemi di dipendenza fisica e psicologica che possono causare.

I farmaci di prima linea sono quelli che **utilizzo da anni** nella terapia della vulvodinia, della sindrome della vescica dolorosa, dell'endometriosi, del dolore pelvico cronico, delle neuropatie dolorose iatrogene genitali e pelviche, post chemioterapia, radioterapia o chirurgia (Graziottin et Al 2015; Lukasiewicz e Graziottin 2015), con molta soddisfazione delle pazienti anche per i risultati clinici ottenuti. Questo documento della Mayo Clinic conforta la scelta terapeutica e dà alle pazienti un ulteriore motivo di sicurezza e di serenità nel seguire le terapie, a volte necessariamente complesse, proprio perché multimodali.

Bibliografia essenziale

Graziottin A. Gambini D. Bertolasi L.
Genital and sexual pain in women
in: Vodusek D. Boller F. (Eds), Neurology of Sexual and Bladder Disorders (Handbook of Clinical Neurology, Volume 130, 3rd Series), Elsevier, 2015, p. 395-412

Lukasiewicz M.E. Graziottin A.
Women' sexuality after gynecologic cancers
in: Studd J. Seang L.T. Chervenak F.A. (Eds), Current Progress in Obstetrics and Gynaecology, Vol. 2, Second Edition, Kothari Medical, Mumbai, 2015 (in press)

Watson JC, Dyck PJ.
Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management
Mayo Clin Proc. 2015 Jul; 90 (7): 940-51. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.004