Dolore nociplastico: caratteristiche fisiopatologiche e implicazioni cliniche

Prof.ssa Alessandra Graziottin

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

Commento a:

Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu I, Malfliet A, Coppieters I, De Baets L, Leysen L, Roose E, Clark J, Voogt L, Huysmans E.

Nociplastic pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future

J Clin Med. 2021 Jul 21;10(15):3203. doi: 10.3390/jcm10153203

Illustrare i criteri di classificazione e diagnosi con cui la International Association for the Study of Pain (IASP) ha, nel 2021, introdotto il concetto di **dolore nociplastico** muscolo-scheletrico, integrando e potenziando quello di dolore da sensibilizzazione centrale messo a punto nel 2014: è questo l'obiettivo dell'articolo di Jo Nijs e collaboratori, pubblicato sul Journal of Clinical Medicine pochi mesi dopo le rinnovate linee guida.

I nuovi criteri, in particolare, vengono incontro all'esigenza dei medici di classificare rapidamente i pazienti affetti da dolore cronico in funzione del rispettivo **fenotipo del dolore**.

Nonostante questo sforzo di razionalizzazione, la varietà di termini e criteri accumulatisi negli anni può creare disorientamento. L'articolo si pone quindi **tre obiettivi**:

- 1) fornire una panoramica di tutto ciò che ha preceduto, nel tempo, il concetto di dolore nociplastico;
- 2) confrontare i criteri diagnostici del dolore nociplastico (IASP 2021) con quelli relativi al dolore da sensibilizzazione centrale (IASP 2014);
- 3) individuare alcune aree chiave su cui in futuro si dovrà lavorare.

In sintesi, si può dire che il concetto di dolore nociplastico, e i criteri che lo illustrano, sono sostanzialmente in linea con le indicazioni del 2014, ma al tempo stesso sono più robusti, più onnicomprensivi, meglio definiti e con un miglior potenziale rispetto alla pratica clinica dei decenni a venire. Inoltre, per la succitata attenzione alla fenotipizzazione del dolore, le linee guida 2021 rappresentano un passo avanti fondamentale **verso verso una medicina di precisione, anche nei confronti del dolore**.

Analizziamo meglio **il significato dei tre concetti chiave** utilizzati da questo importante articolo:

- sensibilizzazione centrale;
- dolore nociplastico;
- fenotipizzazione del dolore.

Solo una loro corretta comprensione consente infatti di apprezzare pienamente:

- la coerenza profonda del lavoro svolto dalla IASP nel corso degli ultimi anni;
- il suo coraggioso e innovativo sguardo sul futuro;
- il suo decisivo contributo alla costruzione di una medicina davvero di precisione (che non può prescindere dalle variabili non genetiche che modellano il fenotipo del singolo paziente).

Sensibilizzazione centrale (SC)

Iniziamo dal concetto protagonista delle linee guida del 2014, e punto di partenza del lavoro speculativo che ha portato ai nuovi criteri formulati nel 2021.

La **SC** è caratterizzata da un'alterazione della trasmissione degli stimoli dalla periferia ai centri nervosi superiori. Inizialmente è innescata da una lesione tissutale, da una patologia o da uno stress che sensibilizza i nocicettori, configurandosi come un'impennata della reattività dei neuroni nocicettivi centrali a input afferenti normali o sottosoglia. Questo incremento di reattività è una risposta adattativa che ha il compito di proteggerci da un danno in atto o potenziale. Tuttavia, se gli stimoli nocicettivi sono intensi, duraturi e ripetuti, i neuroni centrali possono rimanere sensibilizzati anche dopo la cessazione dello stimolo che li ha attivati, generando fenomeni come l'iperalgia secondaria (un'aumentata risposta a stimoli dolorosi al di fuori della zona di lesione), l'allodinia (una risposta a stimoli normalmente non dolorosi) e l'allargamento del campo recettoriale. Tutto questo si traduce in **un quadro clinico** caratterizzato da:

- dolore discontinuo, non prevedibile, sproporzionato rispetto all'entità della lesione e non coerente con la sua localizzazione (diffuso, con distribuzione variabile, spesso bilaterale);
- irritabilità, iperalgesia e persistenza del dolore dopo la cessazione dello stimolo (after-sensation);
- disestesie di varia natura;
- ipersensibilità a luce, suoni, stimoli tattici o termici;
- affidabilità degli esami clinici molto bassa;
- assente o insufficiente risposta ai FANS;
- sintomi non algici (debolezza muscolare, deficit di attenzione, disturbi del sonno);
- emozioni negative, crollo della self-efficacy, credenze errate, comportamenti di evitamento, paura del movimento, catastrofizzazione.

Dolore nociplastico (DNP)

La IASP lo definisce come «un dolore che deriva da un'alterata nocicezione senza la chiara evidenza di un'attuale o persistente attivazione dei nocicettori o di una lesione del sistema somatosensoriale». Esso non deriva quindi né da un comprovato danno tissutale né da una lesione del sistema somatosensoriale, **ma da un'alterazione funzionale del sistema somatosensoriale stesso.**

In particolare, il DNP è caratterizzato da:

- cronicità (> 3 mesi);
- distribuzione regionale;
- iperalgesia o allodinia;
- sensibilità ai suoni, alla luce e agli odori;
- disturbi del sonno, con frequenti risvegli notturni;
- ansia e depressione;
- affaticamento e problemi cognitivi;
- un certo grado di dipendenza da emozioni negative, credenze, isolamento sociale;
- una ridotta risposta alle terapie mirate ai fattori periferici tessutali, come gli antinfiammatori, gli oppioidi, la chirurgia o le iniezioni antalgiche periferiche.

Il dolore nociplastico può svilupparsi quando un dolore acuto nocicettivo perdura oltre i tempi fisiologici di guarigione tissutale, principalmente per due motivi:

- **un'alterazione dell'inibizione discendente**, ossia dei meccanismi del sistema nervoso centrale che filtrano e bloccano la progressione degli input nocicettivi provenienti dalla periferia;
- **una sensibilizzazione centrale**, ossia un'accresciuta reattività dei neuroni nocicettivi centrali agli input afferenti normali o sottosoglia.

Inoltre il DNP:

- può comparire in forma isolata, come nella fibromialgia o nella cefalea tensiva, o in combinazione con il dolore nocicettivo e il dolore neuropatico, come nell'endometriosi;
- risente in misura notevole delle **disbiosi intestinali**;
- è coinvolto nello sviluppo e nella modulazione del dolore post-operatorio e del dolore neuropatico;
- è condizionato dagli **stili di vita**: per esempio l'attività fisica aerobica moderata, come una camminata mattutina di 45 minuti fuori casa, alla luce naturale, può ridurlo attraverso l'intervento di molteplici fattori periferici e centrali.

Fenotipizzazione del dolore (FD)

Il **fenotipo** è l'insieme delle caratteristiche manifeste di un organismo: morfologia, sviluppo, proprietà, comportamento. Per **genotipo** si intende invece il patrimonio genetico dell'individuo.

Le caratteristiche fenotipiche dell'organismo dipendono certamente dall'assetto genetico, ma non ne sono una passiva conseguenza: il fenotipo è in realtà il risultato dell'incontro fra il genotipo e l'ambiente (**da questa consapevolezza è nata l'epigenetica**). L'espressione genica può infatti essere influenzata dall'interazione fra i geni e i loro prodotti (come gli ormoni), da fattori ambientali (inquinamento), dagli stili di vita (alimentazione, attività fisica, assunzione di alcol e droghe, abitudini di fumo) e da eventi casuali. Di conseguenza, organismi con uno stesso genotipo non necessariamente presentano un uguale fenotipo, e organismi che manifestano uno stesso fenotipo non necessariamente presentano lo stesso patrimonio genetico.

Recentemente, il concetto di fenotipo è stato introdotto anche in ambito clinico pratico, per descrivere **l'insieme delle caratteristiche individuali in grado di influenzare la risposta a una determinata terapia**. Inquadrare correttamente il fenotipo clinico di un paziente è fondamentale per prevedere con un ragionevole grado di probabilità la reazione a un trattamento e di conseguenza, per elaborare terapie realmente a misura del singolo paziente: **uno dei presupposti della medicina di precisione**.

Uno degli esempi più rappresentativi di questo approccio è la **fenotipizzazione del dolore** che, a partire dalla grande varietà delle risposte alle terapie antalgiche, mira all'identificazione delle caratteristiche che rendono una persona "responder" o "non responder" alle terapie stesse.

In sintesi

In questa breve panoramica spiccano con chiarezza i concetti che, in rete fra loro, hanno ispirato il lavoro della IASP e il progresso dalle linee guida del 2014 a quelle del 2021:

- **sensibilizzazione centrale** come fattore predisponente all'insorgenza del **dolore nociplastico**;
- **manifestazioni cliniche** del tutto comuni fra SC e DNP;

- ruolo dei **fattori ambientali e comportamentali** nel determinare gli scostamenti tra fenotipo e genotipo, e la conseguente necessità di **una medicina del dolore personalizzata** o, come si preferisce dire oggi, di precisione.