

LE NEUROPATIE DIABETICHE DOLOROSE, CASI CLINICI E CRITERI DIAGNOSTICI

PAINFUL DIABETIC NEUROPATHIES, CASES REPORT AND DIAGNOSTIC CRITERIA

Marco Lacerenza

*U.O. di Neurologia e Centro di Medicina del Dolore
Ospedale San Raffaele Turro, Milano*

RIASSUNTO

La neuropatia diabetica dolorosa è un modello per lo studio dell'efficacia dei farmaci nel dolore neuropatico.

Il diabete mellito causa, attraverso diversi meccanismi fisiopatologici, differenti quadri

di neuropatie diabetiche dolorose.

In questo lavoro, prendendo spunto da due casi clinici di dolore neuropatico associato a diabete mellito, esamineremo i criteri clinici e neurofisiologici per porre una corretta diagnosi.

Il diabete mellito può causare differenti quadri di neuropatia diabetica dolorosa anche nel singolo paziente. Diversi tipi di dolore possono originare da diverse condizioni di sofferenza nervosa con meccanismi fisiopatologici distinti.

Una valutazione completa e approfondita degli aspetti clinici e neurofisiologici del danno nervoso può avvicinare il clinico alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti guidandolo verso strategie razionali di trattamento.

Parole chiave

diabete, neuropatia diabetica dolorosa, dolore neuropatico

SUMMARY

Painful diabetic neuropathy is a model for the investigation of drug's efficacy in neuropathic pain. Diabetes, through multiple pathophysiological mechanisms causes several painful neuropathies. In this paper

two clinical cases of painful diabetic neuropathic conditions are described and clinical and neurophysiological criteria to make the correct diagnosis are examined. Diabetes causes different painful diabetic neuropathies, at times even in

a single patient. Different types of pains may originate from different nerve injuries, and harbour different pathophysiological mechanisms.

A comprehensive and accurate evaluation of clinical and neurophysiological abnormalities in painful diabetic neuropathies provides insight on the pathophysiological mechanism and directs the clinician towards rational treatment strategies.

Key words

diabetes, painful diabetic neuropathy, neuropathic pain

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una delle patologie croniche più diffuse nel mondo. La neuropatia diabetica rappresenta la complicanza neurologica più comune nel diabete mellito e la causa di neuropatia periferica più frequente nel mondo occidentale.¹

Uno studio epidemiologico statunitense² ha evidenziato che una sofferenza del sistema nervoso periferico è presente in circa i due terzi dei pazienti diabetici. In questo studio sono stati riscontrati segni oggettivi di neuropatia periferica nel 66% dei pazienti affetti da diabete mellito insulino dipendente e nel 59% dei pazienti con diabete mellito insulino indipendente.

Nell'ultima decade numerosi studi hanno approfondito l'argomento delle cause specifiche che determinano la sofferenza del sistema nervoso periferico nel paziente diabetico. Le ipotesi fisiopatologiche più accreditate sono riassunte dal recente lavoro di Sinnerich et al.³

Metabolica-microvascolare-ipossica
(polineuropatia simmetrica, neuropatia vegetativa).

Infiammatoria immuno-mediata
(radicolo-plessopatia lombosacrale, neuropatia multifocale, radicolopatia toracica dolorosa, neuropatie craniali, neuropatia cachettica).

Compressione o da insulto ripetitivo
(nervo mediano al polso, nervo ulnare al gomito, nervo sciatico popliteo esterno al capitello della fibula).

Da complicanze del diabete
(neuropatia da chetoacidosi, da insufficienza renale cronica, da macroangiopatia).

In relazione al trattamento
(neurite insulिनica).

Il paziente con diabete mellito con il progredire dell'età e della durata del diabete, più frequentemente lamenta dolore.

Uno studio epidemiologico documenta che il dolore agli arti inferiori, d'etiologia non specificata, è presente nell'11,6% dei pazienti diabetici insulino dipendenti e nel 32,1% nei non insulino dipendenti⁴.

Un altro studio su una popolazione di diabetici ospedalizzati documenta che il 25% dei pazienti lamenta un dolore cronico rispetto a una popolazione di controllo in cui il dolore era presente nel 15%⁵.

La sofferenza del sistema nervoso periferico nei pazienti con diabete mellito è tra le cause più frequenti di dolore cronico anche fortemente invalidante.

Il panorama del trattamento del dolore neuropatico si è molto arricchito negli ultimi anni per l'introduzione di nuove molecole testate in studi clinici randomizzati e controllati, su due modelli di dolore neuropatico: la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia postherpetica.

Come si vedrà tuttavia, non esiste una neuropatia diabetica dolorosa bensì diverse forme di neuropatie associate al diabete mellito in cui il dolore, di diversa natura ed intensità, può essere il sintomo cardine del quadro clinico.

La sempre migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti alla sofferenza del sistema nervoso periferico e al dolore genera strategie nuove di trattamento volte al contenimento del danno neurologico e al controllo dei sintomi.

Polineuropatia prevalentemente sensitiva distale e simmetrica

Questa polineuropatia ad esordio subdolo, è la forma più frequente di sofferenza del sistema nervoso periferico in corso di diabete mellito e si accompagna a dolore neuropatico in oltre il 50% dei casi⁶.

Le caratteristiche più comuni di questo dolore sono: dolore urente subcontinuo, superficiale o profondo, dolore crampiforme, talvolta lancinante epidodico associato a sensazione di puntura di spilli.

L'associazione a parestesie e fenomeni allodinici e iperalgesici è frequente e la loro gravità può non essere dipendente dalla severità dei segni neurologici.

Questa polineuropatia evolve nel tempo con un pattern di sofferenza delle fibre nervose in relazione alla loro lunghezza, pertanto i sintomi e i segni (parestesie formicolanti, disestesie e dolore) iniziano ai piedi e, quando raggiungono il terzo prossimale della gamba, possono coinvolgere le dita delle mani realizzando la tipica distribuzione "a calza e guanto". Le fibre motorie sono coinvolte nella sofferenza solo negli stadi più avanzati della malattia e di solito la perdita di forza non è invalidante.

Non è raro in questo tipo di polineuropatia il coinvolgimento del sistema nervoso vegetativo con anidrosi a partenza dai piedi, alve alterante, alterazioni del ritmo cardiaco e impotenza.

In questo tipo di sofferenza del sistema nervoso periferico, il dolore, anche se non rappresenta il disturbo più importante, spesso dura a lungo e a volte tende a peggiorare col passare degli anni.

Neuropatia da iperglicemia

Questa forma di neuropatia può manifestarsi con l'esordio del diabete mellito.

Il paziente può lamentare parestesie formicolanti, disestesie e dolore alle estremità degli arti che regrediscono con un adeguato controllo della glicemia. Nel passato questa sintomatologia era attribuita a una neuropatia da iperglicemia detta anche neuropatia funzionale per il rapido recedere dei disturbi sensitivi⁷.

Neuropatia diabetica cachettica⁸ o neuropatia diabetica dolorosa acuta⁹

Questa forma di neuropatia può manifestarsi in corso di diabete mellito di primo o secondo tipo e il dolore, di severa intensità, è il sintomo cardine della malattia.

Il maschio è più colpito, e il gravissimo dolore continuo bruciante, associato a fenomeni allodinici e iperalgesici, può non associarsi ad altri segni neuropatici.

I sintomi colpiscono inizialmente i piedi con successiva estensione agli arti inferiori, al tronco e alle mani, con esacerbazioni notturne.

I pazienti possono descrivere inoltre episodi di dolori lancinanti di forte intensità e relativamente breve durata (secondi-minuti), localizzati più spesso agli arti inferiori, che si sovrappongono al dolore urente di fondo.

Non è stata per ora evidenziata una chiara relazione con altre complicanze associate al diabete mellito. Gli altri segni cardine di questa condizione sono: grave calo ponderale (fino a 60% del peso iniziale), depressione e remissione spontanea dei sintomi a partire dall'aumento di peso, che

avviene quasi sempre entro l'anno dall'esordio. Con il miglioramento del controllo glicemico che avviene mediante l'introduzione di insulina in infusione, è stato osservato un progressivo incremento ponderale seguito da una riduzione del dolore.^{9,10} All'esordio questi pazienti possono presentare solo sintomi sensitivi positivi e una assenza dei riflessi osteotendinei (ROT) achillei senza grossolani deficit sensitivi o perdita di forza. Anche l'esame elettromiografico-elettroencefalografico (EMG-ENG) può risultare normale o lievemente patologico. Più facilmente si osservano alterazioni all'esame quantitativo delle sensibilità termiche (QTT), che esplora selettivamente la funzione delle fibre nervose di piccolo calibro (fibre C per il caldo e dolore, fibre A δ per il freddo).

Neuropatia diabetica acuta dolorosa precipitata dallo stretto controllo glicemico o neurite insulinica^{11,12}

I sintomi neuropatici possono essere simili a quelli descritti nella precedente forma di neuropatia, anche se regrediscono più rapidamente con uno stretto controllo metabolico e non si associano a calo ponderale o depressione.

La biopsia nervosa nel caso descritto da Llewelyn et al.¹² mostra una neuropatia cronica senza segni di degenerazione assonale acuta. Pertanto è stato ipotizzato che il controllo glicemico avesse innescato un'accelerazione del processo di rigenerazione fibrale che si estrinseca con fenomeni sensitivi positivi e dolore.

Con la maturazione degli sprouting nervosi il dolore regredisce progressivamente in qualche mese.

Neuropatia delle fibre di piccolo calibro

In questa forma di neuropatia il dolore neuropatico può essere il sintomo più importante ed associarsi a iperalgesia/allodinia, deficit sensitivo distale più severo a carico delle sensibilità veicolate dalle fibre di piccolo calibro¹³ e disturbi vegetativi (impotenza, anidrosi distale agli arti inferiori, ipotensione ortostatica, edemi declivi, diarrea, ecc.). Gli studi clinico-patologici documentano un danno prevalente a carico delle fibre di piccolo calibro mieliniche e amieliniche.^{6, 15}

Si deve ricordare tuttavia che il sintomo dolore è frequente ma non sempre presente. La storia naturale di questi pazienti è che il dolore dopo alcuni mesi tende a regredire per lasciare spazio a sintomi neurologici deficitari.

Radiocolo-plessopatia lombosacrale diabetica

L'esordio di queste forme di sofferenza del sistema nervoso periferico è solitamente acuto e spesso associato a dolore severo che precede di molti giorni l'amiotrofia.

Il dolore, solitamente profondo, bruciante, lancinante, talvolta crampiforme, può essere più severo di notte e coinvolgere la radice dell'arto inferiore. Talvolta si associa ad altri sintomi e segni sensitivi positivi e/o negativi che compaiono a distanza dall'esordio doloroso. Di solito questa patologia colpisce soggetti con diabete mellito di tipo II, con età superiore ai 50 anni, e non sembra essere in relazione con la durata del diabete mellito^{16,17}.

Il danno sulle componenti nervose prossimali dell'arto inferiore è più

frequente rispetto a quelle distali ma spesso evolve, in qualche mese, coinvolgendo parti inizialmente non affette e anche l'arto controlaterale³. La metà circa dei pazienti, durante il corso di questa patologia, sviluppa nuovi sintomi vegetativi come ipotensione ortostatica, alterazioni vescicali, del tratto gastroenterico e disturbi della sfera sessuale.¹⁸

Spesso i sintomi, dopo mesi dall'esordio, lentamente regrediscono, e compare un recupero motorio che dipende dall'entità del danno iniziale ed è spesso incompleto. Diversi lavori hanno documentato la presenza di una sofferenza nervosa focale di tipo infiammatorio-microvascolitica¹⁸⁻²¹

che è spesso multifocale e si localizza nelle radici, nel plesso o nei tronchi nervosi prossimali. Per questo motivo negli ultimi anni sono stati proposti per questi pazienti trattamenti con steroidi, plasma-feresi e immunoglobuline per via endovenosa ad alte dosi con risultati incoraggianti.^{17,21}

Il dolore, nella fase acuta, potrebbe dipendere dall'attivazione diretta di terminazioni nocicettive nel connettivo perifibrile conseguente alla lesione microvascolitica-ischemica. Per questo motivo lo steroide²¹, eventualmente associato a un oppiaceo potrebbe essere la terapia di prima scelta.

Dopo poco tempo il dolore può acquisire caratteristiche squisitamente neuropatiche, con proiezione dei sintomi spontanei ed evocati nel territorio cutaneo corrispondente al danno nervoso.

Il dolore e la sofferenza del sistema nervoso periferico possono manifestarsi in modo isolato o plurisegmentario a livello toraco-addominale

definendo la radicolopatia o troncopatia toracica multipla dolorosa associata a diabete. Un paziente nella V o VI decade può presentare l'esordio acuto di grave dolore addominale o toracico, talvolta concomitante a calo ponderale.

Questo quadro clinico può suggerire ricerche approfondite nel sospetto di una neoplasia maligna.

La diagnosi di radicolopatia toracica dolorosa diventa però molto probabile quando questi disturbi si manifestano in un diabetico che lamenta cedimento focale della parete addominale, deficit sensitivi e/o iperalgesia/allodinia a più o meno chiara distribuzione radicolare toraco-addominale.

Nella nostra esperienza clinica, tipica di questa condizione è la migrazione del dolore e dei disturbi sensitivi da un lato all'altro del torace o dell'addome, anche in dermatomeri differenti. La patologia si autolimita, e in due-sei mesi di solito si osserva una remissione dei sintomi ed un recupero funzionale.

L'EMG della muscolatura paraspinale nel corrispondente territorio paraspinale, intercostale o addominale può rendere evidente la presenza di denervazione in fase attiva. La lesione può colpire la radice in toto o isolatamente i rami dorsali o ventrali del nervo spinale dando luogo a bizzarre alterazioni sensitive. L'esame clinico e quantitativo delle sensibilità può supportare la diagnosi.

È verosimile l'ipotesi che queste neuropatie multifocali siano l'espressione di un danno vasculitico/ischemico secondario ad occlusioni multiple dei vasa nervorum; in alternativa si può immaginare una parcellare sofferenza

infiammatoria/ immunomediata fascicolare nel contesto delle radici o tronchi nervosi.²²⁻²⁴

Neuropatia diabetica multifocale

Più raramente nella pratica clinica il paziente diabetico è colpito da neuropatie singole o multifocali, sensitivo-motorie, subacute, molto invalidanti, localizzate prevalente agli arti inferiori distalmente, talvolta anche prossimalmente, al tronco o agli arti superiori²².

Il dolore, anche di severa entità, nella sede di lesione del tronco nervoso o proiettato con sintomi positivi spontanei ed evocati, è spesso, insieme al deficit di forza, il sintomo d'apertura del quadro clinico. Anche in questi casi l'ipotesi microvascolitica immuno-mediata è la più supportata dagli studi bioptici; per questo motivo la scuola francese ritiene che la radicoloplessopatia lombosacrale, toracica o cervico brachiale nel paziente diabetico siano varianti della neuropatia diabetica multifocale.²²

Analogo meccanismo fisiopatologico è ipotizzato per giustificare il dolore periorbitario che nel 50% dei casi anticipa e si associa alla neuropatia oftalmoplegica secondaria a lesione dei nervi oculomotori. In questi casi più raramente si osserva un deficit sensitivo nel territorio della I o II branca del trigemino che fa pensare quindi ad un suo diretto interessamento ischemico a livello del seno cavernoso.

Un recente studio clinico radiologico²⁵ ha evidenziato la presenza di lesioni mesencefaliche in concomitanza con la comparsa di oftalmoplegia. In questi casi la presenza di dolore sarebbe giustificata dalla sofferenza

Tabella 1
Proprietà fondamentali di alcuni farmaci utilizzati nella terapia del dolore neuropatico nel diabete mellito

| <i>Classe di farmaci</i> | <i>Molecole più utilizzate</i> | <i>Meccanismo d'azione</i> |
|--|--|--|
| Antidepressivi triciclici ^{34,35} | Amitriptilina - Imipramina - Clomipramina Nortriptilina - Desipramina | Inibizione non selettiva reuptake monoamine indirettamente sul sistema oppioide, canali Na ⁺ , effetto anticolinergico centrale |
| Nuovi Farmaci Antidepressivi SNRI ^{36,37} | Venlafaxina Duloxetina | Inibizione reuptake 5HT e a più alto dosaggio di NA Inibizione bilanciata del reuptake di 5HT e NA |
| FAE ³⁸ | Carbamazepina - Fenitoina - Ac. Valproico | Canali Na ⁺ - Canali Na ⁺ - GABA ⁺ , Canali K ⁺ |
| Nuovi FAE ^{38,39,40,41} | Gabapentin - Pregabalin Lamotrigina Oxcarbazepina | Canali Ca ⁺⁺ , Glu ↓, GABA ⁺ Canali Na ⁺ , Glu ↓ Canali Na ⁺ |
| Anestetici locali ⁴² | Lidocaina | Canali Na ⁺ , NMDA |
| Antiaritmici ⁴³ | Mexiletina | Canali Na ⁺ |
| Oppioidi minori ^{44,45} | Ossicodone Tramadol | R. per oppiacei Solo tramadol: Inib. reuptake 5HT, pro5HT |
| Oppioidi maggiori | Morfina - Metadone - Fentanyl Buprenorfina - Meperidina - Pentazocina | R per oppiacei Agonisti e agonisti-antagonisti |
| Benzodiazepine | Clonazepam | Azione GABA. Azione oppioide mediata |

Legenda. SNRI: inibitori del re-uptake di serotonina e noradrenalina. FAE: farmaci antiepilettici. Os: per via orale. P: parenterale (sottocutanea, intramuscolare, endovenosa). E: epidurale. S: subaracnoidea. T: topica. Tr: transdermica, 5HT: serotonina. NA noradrenalina. Glu: glutammato. Modificato da⁴⁶

| <i>Via di somministrazione</i> | <i>Principali effetti collaterali</i> |
|--|---|
| Os - Os - OS, P Os | Secchezza delle fauci, stipsi, ponderale, ritenzione urinaria, aritmie, ansia, sedazione |
| Os Os | Nausea, cefalea, fauci, ansia, secchezza delle fauci, ansia, sedazione, insonnia |
| Os - Os, P - Os, P | Ipotensione, depressione, conduzione cardiaca iposodiemia, nausea, vomito atassia, confusione, pancitopenia |
| Os Os Os | Sonnolenza, capogiri, ritenzione idrica, ponderale Capogiri, diplopia, atassia, rash cutanei Sonnolenza, vertigini, iposodiemia |
| P, E, S, I, T, Tr | Ipotensione, aritmie, confusione, crisi epilettiche, depressione respiratoria |
| Os, P | Nausea, diarrea, sonnolenza, capogiro, ipotensione, aritmie |
| Os, P | Nausea, capogiri, sedazione, cefalea |
| Os, P, E, S, I - Os - Os, P, Tr Os. P - Os. P - Os. P | Depressione respiratoria e del circolo, nausea, stipsi, ritenzione urinaria, sedazione, euforia, dipendenza fisica |
| Os | Sedazione, vertigini, amnesia, ipotensione, potenziamento effetto depressivo respiratorio degli oppiacei |

associata della via trigemino-talamica o dei nuclei trigeminali nel tronco encefalico.

Tra le mononeuropatie singole o multiple, più o meno associate a dolore e disturbi sensitivi, si distinguono nervi e sedi di lesione che fanno supporre una particolare suscettibilità del nervo diabetico all'intrappolamento. Infatti, più spesso sono coinvolti il mediano al polso e l'ulnare al gomito, il peroneo comune al capitello della fibula, il radiale al solco spirale dell'omero, il tibiale posteriore nel tunnel tarsale e il femorocutaneo laterale all'inguine. Spesso si osserva nella pratica clinica che nonostante la presenza di un chiaro rallentamento focale il paziente non lamenta sintomi sensitivi.

Neuropatia sensitiva dolorosa associata ad alterata tolleranza al glucosio

Negli ultimi anni la ricerca clinica si è concentrata sulla prevenzione del diabete mellito e sullo studio della neuropatia che si manifesta precocemente nel paziente con intolleranza al glucosio.^{26,27}

Studi recenti, su popolazioni con neuropatia sensitiva idiopatica, hanno messo in evidenza che il 35- 50% dei pazienti, e tra questi in modo particolare quelli con dolore, hanno un'alterata tolleranza al glucosio.^{28,29}

La condizione di alterata tolleranza al glucosio viene definita da una glicemia basale compresa tra 110 mg/dl e 126 mg/dl e da un test da carico con 75 gr. di glucosio con valori di glicemia dopo due ore tra 140-199 mg/dl.^{30,31}

Questa neuropatia colpisce inizialmente le fibre di piccolo calibro e si

manifesta con dolore neuropatico e disturbi sensitivi positivi e negativi a prevalente espressione agli arti inferiori.²⁷ In questi pazienti gli esami elettroencefalografico ed elettromiografico possono essere ancora normali ma lo studio clinico e strumentale (esame quantitativo delle sensibilità termiche) delle sensibilità veicolate dalle fibre di piccolo calibro di solito conferma la diagnosi. Nei casi dubbi la diagnosi può essere confermata mediante biopsia cutanea. Questa tecnica poco invasiva permette di visualizzare, con metodi immunoistochimici, le differenti fibre nervose intraepidermiche e quindi calcolare il gradiente di perdita fibrale distalmente e prossimamente agli arti inferiori.^{27,32} Diversi studi hanno documentato che la gravità della neuropatia dipende dalla durata e dall'entità dello scompenso metabolico, pertanto un aggressivo controllo metabolico può arrestare la progressione anche del danno sul sistema nervoso periferico.^{29,33}

APPROCCIO SCHEMATICO AL TRATTAMENTO DELLE NEUROPATIE DIABETICHE DOLOROSE

Trattamento non specifico del dolore nelle neuropatie diabetiche

- Miglioramento del controllo metabolico.
- Fisiocinesiterapia.
- Tecniche di rilassamento e rassicurazione.
- Metodi cognitivo-comportamentali.
- Neurolisi in sede di intrappolamento nervoso.

Trattamento farmacologico

Nella cura farmacologica del dolore neuropatico nel paziente diabetico non esiste un algoritmo unico di trattamento. Negli ultimi tempi anche steroidi, immunomodulatori e immunoglobuline per via endovenosa ad alte dosi sono stati proposti, con interessanti risultati, come terapia eziologica in alcune delle forme di neuropatia sopradescritte.^{17,21}

Per la gestione del sintomo dolore il compito del terapeuta resta quello di impostare un trattamento personalizzato che si attenga alle seguenti regole fondamentali:

- valutare comorbidità per utilizzare le stesse molecole per scopi diversi; ad esempio scegliere un antidepressivo come prima scelta in un paziente depresso;
- indagare gli ipotetici meccanismi fisiopatologici alla base del dolore;
- impostare il trattamento con il neuromodulatore più specifico in relazione all'ipotetico meccanismo fisiopatologico;
- somministrare la terapia scelta in modo utile (modulando la posologia e i tempi in funzione della costituzione e dell'età del paziente, delle sue esperienze pregresse con farmaci analoghi, dei farmaci concomitanti) in monoterapia;
- se efficace ma insufficiente la monoterapia, per il mancato raggiungimento del sufficiente beneficio o per la comparsa di effetti collaterali, passare ad una polifarmacoterapia razionale;
- scegliere farmaci con azione sinergica;
- escludere farmaci dagli effetti simili;
- valutare l'interazione tra molecole;
- evitare farmaci effetti collaterali potenzialmente nocivi per il paziente;

ad esempio evitare farmaci che incrementano l'appetito in pazienti obesi.

Altri trattamenti utilizzati nel controllo del dolore associato alle neuropatie in corso di diabete

- L-acetil-carnitina.⁴⁷
- Acido alfa lipoico.⁴⁸
- Steroidi.¹⁷
- Immunomodulatori.¹⁷
- Immunoglobuline per via endovenosa ad alte dosi.¹⁷
- Clonidina transdermica.⁴⁹
- Capsaicina topica.⁵⁰
- Fattori di crescita.⁵⁰
- TENS.
- Neurostimolazione midollare.⁵¹

PAZIENTI E METODI

Caso clinico 1

Paziente di sesso femminile di 53 anni, 158 cm 56 Kg, degente in Medicina-Diabetologia.

Motivo del ricovero: dolore severo e scompenso metabolico in diabete mellito di tipo 1.

Circa quattro mesi prima comparsa di dolore sordo, profondo, continuo, bruciante e a scossa elettrica superficiale ai piedi, più grave a destra, associato a disturbi sensitivi positivi (fastidio allo sfregamento, formicolio) e negativi (ipoestesia per il tatto) nella stessa sede associato a episodico arrossamento cutaneo e tumefazione ai piedi. Due mesi dopo esordio acuto: di nuovo grave dolore con analoghe caratteristiche esteso dal dorso dalla scapola alla regione glutea e, più grave, in regione addominale a destra. Negli ultimi due mesi calo ponderale di 5 kg.

Durante la visita riferisce: dolore spontaneo di intensità 7,3/10 VAS, con una media nelle ultime 72 ore di 6,5/10 VAS. Con riposo ↓ 5,6/10 VAS con attività fisiche/intellettive stressanti e di sera/notte ↑ sino a 9,3/10 VAS.

Lo sfregamento della cute è gravemente doloroso alla regione dell'addome destro, fastidioso-doloroso alla regione anteriore delle caviglie. Si associa episodico arrossamento della cute ai piedi, nelle ore serali, e sensazione di distensione addominale a destra con le esacerbazioni del dolore.

L'umore è buono, pur con discreta preoccupazione per le proprie condizioni di salute e le limitazioni imposte dal dolore alla sua attività di casalinga. Le attività fisiche sono parzialmente limitate dal dolore ma anche dalle importanti fluttuazioni dei valori glicemici. Attività intellettive e sociali ridotte anche in conseguenza al grave dolore.

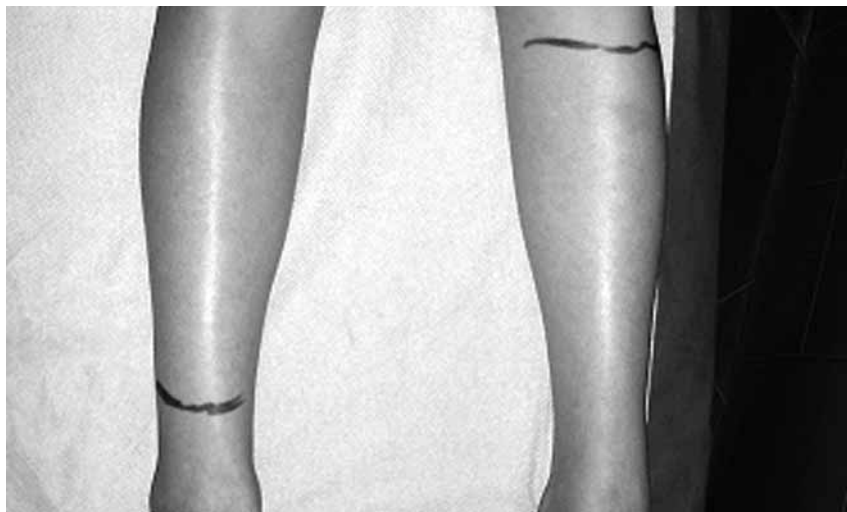
All'esame algologico: sfumato incremento della temperatura cutanea all'avampiede, bilateralmente; allodinia meccanica dinamica e iperalgesia alla puntura nei dermatomeri D7 - D11 a destra (*figura 1*); disestesia per lo stimolo meccanico dinamico alla regione anteriore della caviglie, estendentisi a sinistra al terzo superiore della faccia anteriore della gamba (*figura 2*); allodinia meccanica statica (per pressione continua) alle gambe dal terzo superiore caudalmente, bilateralmente.

All'esame neurologico: dubbia, incostante deviazione a sinistra dell'ombelico come da ipostenia dei muscoli della parete addominale destra; riflessi addominali assenti bilateralmente; iporefflessia achillea bilaterale; ipoestesia panmodale a tutto l'emisoma ed

Figura 1
Delimitazione dell'area di allodinia meccanica dinamica e iperalgesia alla puntura



Figura 2
Le linee scure rappresentano il limite superiore delle aree di disestesia per lo stimolo meccanico dinamico agli arti inferiori



emivolto destro, più grave (anestesia per stimoli termici) alla regione addominale compresa tra i dermatomeri D7 e D11 a destra, meno grave agli stessi dermatomeri al fianco.

All'esame EMG-ENG: nella norma i parametri di conduzione nervosa testati agli arti inferiori e superiori. Non segni di denervazione nei muscoli esplorati agli arti inferiori. Diffusi segni di denervazione in atto in tutti i muscoli paraspinali esplorati da T3 a S1 bilateralmente.

All'esame teletermografico (TTG): inversione del pattern termico disto prossimale alla pianta dei piedi conseguente al rilascio antidromico di sostanza P dalle terminazioni nocicettoriali sofferenti e "irritate" (*figura 3*). Esame quantitativo delle sensibilità termiche: marcata ipoestesia per gli stimoli caldi alle gambe e ai piedi, più evidente nelle sedi distali. Grave ipoestesia/anestesia per tutte le modalità anche nelle sedi addominali esaminate, in particolare a destra (*figura 4*, dove le due colonne affiancate rappresentano le soglie di percezione a sinistra e a destra e *figura 5*, dove ogni colonna rappresenta una rampa di stimolazione termica).

Risposta al trattamento antalgico

Gabapentin 3200 mg/die, iniziato circa due mesi prima, a dosaggio inferiore e considerato insufficiente. Spinto fino all'attuale posologia risulta ben tollerato e associato a discreto ma non sufficiente controllo analgesico. Si è associato tramadolo SR fino a 150 mg/die, + desipramina 50/die con buon controllo finale del dolore. Indometacina o ketorolac im o tramadolo 100 mg im/ev al bisogno, in tutti i casi con soddisfacente risposta analgesica.

Commento:

Dolore neuropatico subacuto al tronco (in particolare regione addominale destra) e distalmente agli arti inferiori, conseguenti a estesa radicolopatia dorso-lombare, più grave alle radici da D7 a D11 a destra, e a severa polineuropatia sensitiva selettiva per le fibre nervose di piccolo calibro. Emisindrome sensitiva deficitaria facio-brachio-crurale destra di lieve entità come da possibile sofferenza encefalica emisferica sinistra.

Caso clinico 2

Paziente di sesso femminile di 26 anni, 170 cm, 58 kg affetta da diabete mellito insulino dipendente da otto anni. Circa cinque mesi prima della visita, esordio subacuto di dolore in entrambi i piedi e le gambe divenuto da circa due mesi molto severo e inva-

lidante. La paziente descrive il dolore come un calore/bruciore associato a sensazioni di stiramento e morsa a livello dei piedi, delle gambe e più raramente a livello delle cosce. La stima del dolore globale alla VAS è di 8/10; anche se la paziente racconta di un dolore stabile nell'arco della giornata, stimato come 4-5/10, a cui si sovrappongono episodi di peggioramento. La paziente riferisce che durante il giorno non è in grado di portare le calze e che al momento di indossare le scarpe il dolore peggiora per poi lentamente tornare al livello basale. Anche il cammino o la stazione eretta peggiorano il dolore nei primi minuti per poi risultare meno disturbanti. Questi fenomeni, negli ultimi mesi, hanno limitato la vita sociale della ragazza e le sue normali attività di lavoro di commessa in un

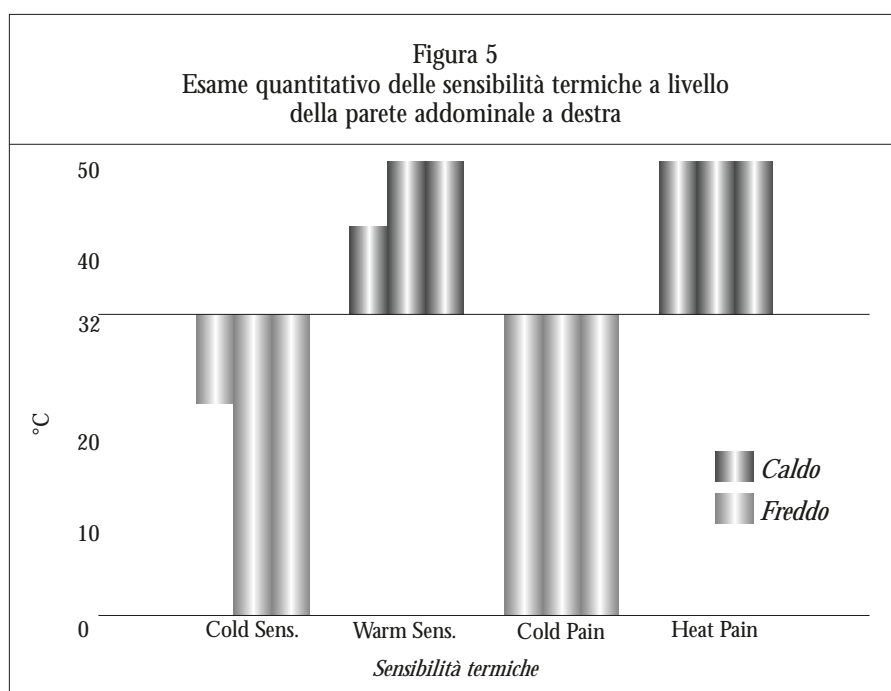
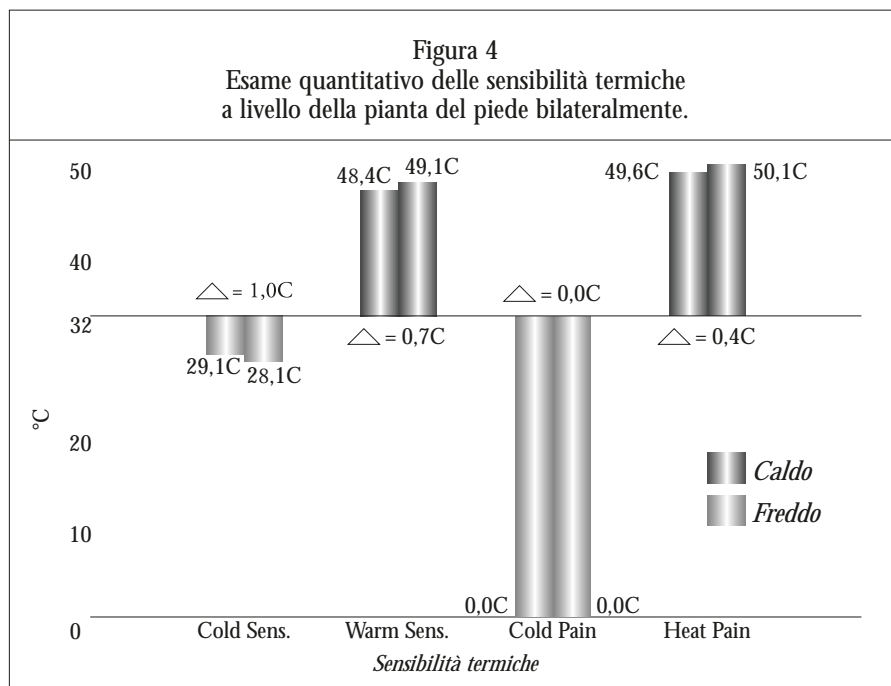
Figura 3.
Esame teletermografico della pianta dei piedi



supermercato generando una deflessione del tono dell'umore e una perdita dell'appetito. Riferisce a questo proposito un calo ponderale del 10% del peso corporeo nell'ultimo mese. Durante la sera e in particolare la notte il bruciore agli arti inferiori peggiora e lo sfregamento leggero con lenzuola o coperte è percepito come fastidioso formicolio o addirittura vero e proprio dolore che ostacola l'addormentamento.

La paziente ha notato inoltre che un rumore improvviso o particolari condizioni emotive come un'arrabbiatura o una preoccupazione possono peggiorare il dolore. Da un mese circa, la ragazza riferisce un aumentato transito intestinale con episodi di diarrea plurisettimanali.

Agli esami ematici il controllo metabolico era insufficiente con un valore di emoglobina glicata di 10 con vn fino a 6. La paziente appariva molto sofferente, depressa e sfiduciata durante la visita. Gli arti inferiori manifestavano una lieve ipotrofia muscolare, in particolare distalmente. I piedi avevano una cute secca, desquamata e apparivano arrossati e caldi al termotatto se confrontati con il resto del corpo. I tronchi nervosi non erano patologicamente ingrossati. L'esame della stenia agli arti superiori e inferiori, anche se inficiato da un'astenia diffusa poteva essere considerato normale per l'habitus della paziente. I ROT erano presenti e simmetrici anche agli arti inferiori. La stimolazione cutaneo plantare risultava nettamente più dolorosa del previsto ma in flessione bilateralmente. All'esame delle sensibilità si osservava un'allodinia per lo stimolo meccanico dinamico con gradiente disto prossi-



male e livello superiore al terzo superiore della gamba bilateralmente. Ipoestesia per il caldo con medesima distribuzione con brusca comparsa di dolore urente non appena lo stimolo era percepito. Iperalgesia per la puntura di spillo in particolare al dorso dei piedi e alle caviglie, meno severa alla pianta dei piedi dove la stimolazione era percepita con difficoltà. Il freddo era percepito meglio salendo lungo le gambe rispetto alla pianta dei piedi ed era considerato come un sollievo. Vi era una lieve ipopallestesia ai piedi.

All'esame EMG-ENG: modesta riduzione dell'ampiezza dei SAPs agli arti inferiori senza alterazioni delle velocità di conduzione motoria.

All'esame EMG degli arti inferiori: lievi segni di reinnervazione collaterale nei soli muscoli distali degli arti inferiori, senza attività denervativa in atto. Nella norma i muscoli prossimali degli arti inferiori e i muscoli degli arti superiori esplorati.

All'esame teletermografico (TTG) inversione del pattern termico disto prossimale agli arti inferiori.

All'esame quantitativo delle sensibilità termiche: ipoestesia per gli stimoli freddo e caldo agli arti inferiori fino al terzo superiore della gamba con gradiente disto-proximale. Iperalgesia per il caldo che compariva non appena lo stimolo era percepito.

Risposta al trattamento antalgico

Prima della nostra valutazione la paziente era stata trattata con FANS al bisogno e tramadolo fino alla posologia di 150 mg in associazione con gabapentin 900 mg al dì con la comparsa di nausea (per il troppo rapido incremento posologico di tramadolo)

e sedazione che avevano fatto sospendere i trattamenti.

Dopo la nostra valutazione iniziava trattamento con amitriptilina a dosaggio crescente fino a 40 mg die in monosomministrazione serale, con miglioramento del sonno ma insufficiente controllo del dolore, in particolare della componente allodinica. Per questo si iniziava pregabalin fino alla dose di 300 mg x 2 con significativo miglioramento del dolore (stima globale 4/10) e della qualità di vita.

Commento

Le caratteristiche cliniche e neurofisiologiche depongono a favore di una neuropatia delle piccole fibre. Neuropatia nella sua forma pura, fortunatamente non molto frequente nella pratica clinica.

Per l'intensità del dolore e per il coinvolgimento vegetativo spesso associato, può essere veramente invalidante per il paziente e di difficile gestione per il clinico che spesso si deve confrontare con una risposta insufficiente alle terapie.

L'approccio medico dovrebbe essere volto innanzi tutto alla rassicurazione del paziente poiché il dolore tende ad autolimitarsi, nel tempo di pochi mesi.

L'intervento farmacologico deve mirare al controllo del dolore in mono terapia; se il progressivo incremento del singolo farmaco fosse insufficiente l'associazione razionale di farmaci con meccanismi d'azione diversi solitamente riesce a dare sollievo al paziente. Il quadro clinico può sembrare molto simile, soprattutto all'esordio, con la sindrome irritativa nocicettoriale descritta da Ochoa quasi 20 anni fa⁵² come la sindrome

ABC (Angry Back-firing C-nociceptor) conseguente al rilascio antidromico di sostanza P dalle fibre amieliniche che si manifesta con dolore urente, vasodilatazione cutanea, inversione del pattern termico e iperalgesia allodinia.

CONCLUSIONI

Il dolore neuropatico nel paziente diabetico è una realtà che può riconoscere diverse condizioni con meccanismi fisiopatologici distinti. Le varie forme di neuropatia diabetica dolorosa possono modificarsi nel tempo, non solo dal punto di vista clinico e neurofisiologico ma anche dal punto di vista dei meccanismi fisiopatologici sottostanti il dolore. Per esempio, il dolore presente all'esordio di una neuropatia delle piccole fibre con il passare del tempo può recedere, per la perdita delle fibre stesse o per il ripristino della stabilità di membrana recettoriale e/o gangliare dovuta alla risoluzione di un insulto metabolico come l'iperglicemia. Le fastidiose parestesie formicolanti o la sensazione di gonfiore ai piedi (fenomeni sensitivi positivi originanti dalle fibre di largo calibro), dopo qualche tempo, possono trasformarsi in disturbi sensitivi negativi per la perdita delle fibre nervose danneggiate.

Il dolore acuto, profondo, crampiforme della fase iniziale della neuropatia asimmetrica dell'arto inferiore o della neuropatia multifocale è un dolore nocicettivo focale da attivazione dei nervi nervorum cui può far seguito o associarsi un dolore neuropatico tipico, proiettato nel territorio cutaneo

d'innervazione del tronco nervoso sofferente.

In un secondo tempo, risolto il danno focale infiammatorio, il dolore e i meccanismi che lo sostengono, possono trasformarsi in una perdita di sensibilità nei territori dei tronchi nervosi lesi.

Nel paziente con una lunga storia di diabete spesso si osservano danni sovrapposti del sistema nervoso periferico; una neuropatia simmetrica prevalentemente sensitiva agli arti inferiori si può associare a lesioni focali di tronchi nervosi prossimali degli arti o toracici e a neuropatie da intrappolamento.

L'ascolto del paziente e l'attenta valutazione clinica e neurofisiologica migliorano la comprensione delle differenti componenti del dolore. L'impiego di strategie terapeutiche più mirate ai differenti meccanismi sottostanti può risultare in trattamenti più specifici ed efficaci che migliorano il dolore e la qualità di vita del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lacerenza M, Marchettini P. Il punto su Neuropatie diabetiche dolorose. In *Excerpta Medica, Dolore Neuropatico, Neuropatia diabetica* 2005; 2: 4-15.
- 2) Dyck PJ et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817-824.
- 3) Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist* 2005; 11(2): 63-79.
- 4) Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F, and the Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1992; 6: 49-57.
- 5) Chan AW, Mac Farlane IA, Bowsher DR et al. Chronic pain in patients with diabetes mellitus: comparison with a non-diabetic population. *The pain Clinic* 1990; 3: 147-159.
- 6) Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, Ropert A, Guglielmi JM, Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol*. 2002; 249(5): 569-75.
- 7) Jordan WR and Randall LO. Neuropathy in diabetes. *Arch. Int.Med* 1936; 57: 417.
- 8) Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 1974; 23: 418-423.
- 9) Archer AG et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psich* 1983; 46: 491-499.
- 10) Boulton AJ, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982; 5(4): 386-90.
- 11) Caravati CM. Insulin neuritis: a case report. *Va. Med. Mon.* 1933; 59: 745-746.
- 12) Llewelyn JG et al. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycaemic control. *Acta Neuropathol* 1986; 72: 157-163.
- 13) Heimans JJ et al. Large and small nerve fiber function in painful diabetic neuropathy. *J Neurol Scien* 1986; 74: 1-9.
- 14) Brown MJ, Martin JR, Asbury AK. Painful diabetic neuropathy. A morphometric study. *Arch Neurol* 1976; 33(3):164-71.
- 15) Said G et al. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. *Brain* 1983; 106: 791-807.
- 16) Garland HT Diabetic amyotrophy. *Br Med J* 1955; 2: 1287-1290.
- 17) Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002; 25(4): 477-91.
- 18) Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999; 10; 53(9): 2113-21.
- 19) Raff MC and Asbury AK. Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1968; 279: 17.
- 20) Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulounguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1994;35(5):559-69.
- 21) Kelkar P, Masood M, Parry GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology* 2000; 12:55(1):83-8.
- 22) Said G, Lacroix C, Lozeron P, Ropert A, Plante V, Adams D. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 2003;126(Pt 2):376-85.
- 23) Kikta DG et al. Thoracic root pain in diabetes: the spectrum of clinical and electromyographic findings. *Ann Neurol* 1982; 11: 80-85.
- 24) Steward JD. Diabetic truncal neuropathy: topography of the sensory deficit. *Ann Neurol* 1989; 25: 233-238.
- 25) Hopf HC and Gutmann L. Diabetic third nerve palsy: evidence for a mesencephalic lesion. *Neurology* 1990; 40: 1041.
- 26) Russell JW, Feldman EL. Impaired glucose tolerance does it cause neuropathy? *Muscle Nerve*. 2001; 24(9): 1109-12.
- 27) Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003; 60(1): 108-11.
- 28) Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001; 24(9):1229-31. Comment in: *Muscle Nerve* 2001;24(9):1109-12.
- 29) Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001; 24(9): 1225-8.
- 30) Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- 31) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
- 32) Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 2001; 13; 57(9): 1701-4.
- 33) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and

Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-98.

34) McQuay H, Tramer MR, Nye BA, et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-27.

35) Max MB et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.

36) Rowbotham 2004 Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110(3):697-706. Erratum in: *Pain*. 2005;113(1-2):248.

37) Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1411-20.

38) McQuay H, Carrol D, Jadad AR, et al: Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *Br Med J* 1995; 311: 1047-52.

39) Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004; 110(3):628-38.

40) Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: A randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57(3):505-9.

41) Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2004; 20(3):174-8.

42) Kastrup J et al. Intravenous lidocaine infusion—a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain* 1987; 28: 69-75.

43) Dejgard A et al. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 2/9: 9-11.

44) Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50(6):1842-6. Comment in: *Neurology* 1999;12:52(6):1301.

45) Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2003;105(1-2):71-8.

46) Lacerenza M. e Torta R. Terapia antalgica in Depressione e Dolore. Riccardo Torta e Marco Lacerenza eds. dalla collana: La depressione nelle malattie neurologiche, Utet periodici, Torino 2002.

47) De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neu-

ropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D*. 2002; 3(4): 223-31.

48) Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004; 21(2): 114-21.

49) Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain* 1995; 60: 267-74.

50) Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006; 2:269-81.

51) Daousi C, Benbow SJ, MacFarlane IA. Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 2005; 22: 393-8.

52) Ochoa J L. The newly recognized painful ABC syndrome: thermographic aspects. *Thermology* 1986; 2: 65-107.

Si ringrazia il dr. Fabio Formaglio per aver messo a disposizione i dati clinici del paziente numero 1. Si ringraziano per la collaborazione i dottori Paolo Marchettini, Eliana Mauri e Claudio Marangoni.