

Identificazione del dolore neuropatico in ambito clinico: una guida per i medici

- **Andreas C. Themistocleous, MBBCh, PhD**, Nuffield Department of Clinical Neuroscience, University of Oxford, Oxford, UK.
- **Annina Schmid, PhD, MManipTher, MMACP**, Nuffield Department of Clinical Neuroscience, University of Oxford, Oxford, UK.
- **Eva Sierra-Silvestre, PhD**, Nuffield Department of Clinical Neuroscience, University of Oxford, Oxford, UK.
- **Xavier Moisset, MD, PhD**, Neuro-Dol, Inserm/Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France.
- **Sandra Sif Gylfadottir, MD, PhD**, Danish Pain Research Center, Department of Clinical Medicine, Aarhus University and Department of Neurology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark.
- **Joel Fundaun, DPT, DPhil**, Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.
- **Daniella M Menichella, MD, PhD**, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, USA.

Importanza della diagnosi del dolore neuropatico

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definisce il dolore neuropatico come dolore causato da una lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale [7]. Questa definizione distingue il dolore neuropatico dal dolore nocicettivo derivante da lesioni tissutali o infiammazioni. L'identificazione accurata del dolore neuropatico nella pratica clinica è essenziale perché influenza direttamente la diagnosi, la scelta del trattamento, la prognosi e l'educazione del paziente. Il dolore neuropatico rimane spesso sottovalutato o classificato erroneamente, soprattutto quando coesiste con il dolore nocicettivo [3].

Approccio alla diagnosi

L'identificazione del dolore neuropatico si basa su un'attenta integrazione dell'anamnesi e dell'esame obiettivo del paziente, supportata da indagini diagnostiche quando appropriato [3]. Il Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) della IASP ha proposto un sistema di classificazione per migliorare la chiarezza e la coerenza diagnostica [4]. Il sistema di classificazione si applica quando l'anamnesi suggerisce un dolore derivante da

una patologia neurologica piuttosto che da un danno tissutale non neurologico. Integra le caratteristiche dei sintomi, la plausibilità neuroanatomica, i risultati dell'esame obiettivo e i test di conferma. Come la maggior parte delle linee guida cliniche, anche questo quadro di riferimento presenta alcune limitazioni, ma offre un approccio utile per aumentare la certezza nell'identificazione o nell'esclusione del dolore neuropatico. Le linee guida sono concepite per informare la pratica clinica, non per sostituirla, e le loro raccomandazioni devono essere interpretate tenendo conto del giudizio clinico e del contesto individuale del paziente.

Per raggiungere il primo livello di certezza diagnostica per un *possibile dolore neuropatico*, devono essere soddisfatti due criteri. In primo luogo, deve esserci un'anamnesi che suggerisca una lesione o malattia rilevanti a carico del sistema nervoso somatosensoriale. Ciò può includere eventi chiaramente identificabili come herpes zoster, lesioni nervose traumatiche o lesioni del midollo spinale, in cui il dolore si sviluppa immediatamente o entro poche settimane. Al contrario, condizioni come la polineuropatia diabetica possono provocare dolore solo dopo un lungo periodo di latenza. Sebbene l'intervallo tra l'insorgenza della lesione e il dolore sia variabile, una stretta correlazione temporale rafforza la probabilità diagnostica. In alcune patologie, il dolore o i sintomi sensoriali rappresentano l'unica manifestazione, come si osserva nella nevralgia del trigemino.

Oltre all'evoluzione temporale, è necessario considerare anche le caratteristiche dei sintomi. I sintomi caratteristici includono dolore bruciante, lancinante, pungente o simile a una scossa elettrica, spesso accompagnato da formicolio e sensazione di aghi. Si verificano sia dolore spontaneo che fenomeni evocati. I sintomi sensoriali positivi includono parestesia/disestesia (sensazione alterata non dolorosa/dolorosa come il formicolio) e allodinia (dolore evocato da stimoli normalmente non dolorosi); i sintomi negativi includono intorpidimento o perdita di sensibilità. La combinazione di molteplici caratteristiche aumenta la probabilità diagnostica. Strumenti di screening come DN4 [2], painDETECT [6] o LANSS [1] possono aiutare nell'identificazione, ma dovrebbero integrare, non sostituire, la valutazione clinica.

In secondo luogo, la distribuzione del dolore deve essere neuroanatomicamente plausibile (tenendo conto della variabilità dei dermatomeri e della diffusione extraterritoriale) e coerente con la sede sospetta della patologia all'interno del sistema nervoso somatosensoriale. Il dolore neuropatico si conforma in linea generale a distribuzioni riconosciute. Esempi includono il dolore irradiato che segue approssimativamente le distribuzioni dermatomeriche nella radicolopatia dolorosa, i territori dei nervi periferici nelle neuropatie focali, una distribuzione "a guanto e calza" dipendente dalla lunghezza delle fibre nervose coinvolte nella polineuropatia o schemi centrali in seguito a ictus o lesioni del midollo spinale [5]. Il dolore al di fuori dei confini neuroanatomici riconoscibili riduce la probabilità diagnostica di dolore neuropatico, sebbene si verificano presentazioni atipiche.

Il livello successivo di certezza, il *probabile dolore neuropatico*, richiede un esame neurologico mirato che dimostri anomalie sensoriali all'interno di una distribuzione plausibile. Il confronto dell'area dolorosa con un sito di riferimento non doloroso può rivelare una perdita di sensibilità al tatto leggero, alla puntura di spillo, alle vibrazioni o alla temperatura. Possono verificarsi anche fenomeni di guadagno sensoriale, tra cui allodinia o iperalgesia. A seconda della localizzazione della lesione, i segni motori o autonomici possono accompagnare i reperti sensitivi.

L'interpretazione richiede il contesto clinico. Alcune condizioni di dolore neuropatico sono episodiche e le anomalie sensoriali potrebbero non essere rilevabili durante la valutazione. La sensibilizzazione centrale può inoltre estendere l'iperalgesia o l'allodinia oltre la sede della lesione, riducendo la specificità anatomica. Sebbene i segni sensoriali positivi, come l'iperalgesia, siano meno predittivi per il dolore neuropatico, possono comunque rappresentare le caratteristiche sensoriali predominanti in alcune condizioni neuropatiche. Al contrario, i reperti sensoriali in condizioni non neuropatiche, siano essi positivi o negativi, generalmente mancano di una distribuzione neuroanatomica coerente e di riproducibilità.

L'esame sensoriale presenta dei limiti. I clinici non possono valutare in modo affidabile la funzione sensoriale somatica o viscerale profonda; pertanto, in tali condizioni è raramente possibile raggiungere la certezza oltre il "possibile" dolore neuropatico. Tuttavia, anomalie sensoriali riproducibili all'interno di una plausibile distribuzione neuroanatomica forniscono un forte supporto per la probabilità di dolore neuropatico.

Il livello di certezza più elevato, ovvero la *diagnosi certa di dolore neuropatico*, richiede una conferma diagnostica. Esempi includono: test di conduzione nervosa che possono dimostrare un rallentamento focale nella sindrome del tunnel carpale; una biopsia cutanea che mostri una ridotta densità di fibre nervose intraepidermiche nella neuropatia delle piccole fibre; o una risonanza magnetica che mostri lesioni demielinizzanti nella sclerosi multipla. Non sempre è necessario eseguire test approfonditi. L'indagine dovrebbe invece basarsi sul ragionamento clinico e valutare se i risultati possano influenzare la gestione del paziente. In contesti con risorse limitate, i medici potrebbero non avere accesso a test diagnostici e, di solito, una diagnosi di probabile dolore neuropatico è sufficiente per iniziare il trattamento.

Diverse cause di dolore cronico possono coesistere

Il dolore neuropatico si presenta frequentemente insieme al dolore nocicettivo, dando luogo a quadri clinici misti. Esempi comuni includono il dolore lombare con dolore neuropatico agli arti inferiori nella radicolopatia dolorosa e il dolore oncologico, che causa anche dolore neuropatico a causa della compressione o infiltrazione nervosa. In queste situazioni, molteplici meccanismi del dolore possono contribuire al quadro sintomatologico complessivo ed è necessario un approccio multidisciplinare per una gestione ottimale.

Conclusione

L'identificazione del dolore neuropatico nella pratica clinica richiede un'attenta valutazione dell'anamnesi, dei sintomi sensitivi, dei risultati dell'esame neurologico e delle evidenze di patologia a carico del sistema nervoso somatosensoriale. L'applicazione di principi diagnostici e criteri di classificazione consolidati consente di distinguere tra dolore neuropatico e non neuropatico, di riconoscere le presentazioni dolorose miste e di selezionare le strategie terapeutiche più appropriate. Il dolore neuropatico non dovrebbe essere considerato una diagnosi binaria, bensì uno spettro di certezza diagnostica, che riflette l'intrinseca complessità e incertezza della valutazione clinica del dolore. Una migliore identificazione del dolore neuropatico contribuisce in ultima analisi a migliori risultati per il paziente e a un uso più efficiente delle risorse sanitarie.

Risorsa complementare

È disponibile un video sui principi chiave dell'identificazione del dolore neuropatico e per illustrare l'approccio di classificazione NeuPSIG nella pratica clinica:

https://www.youtube.com/watch?v=mVxA_8U4ekE.

Dichiarazioni

ACT è supportato da una borsa di studio MRC Clinician Scientist Fellowship (MR/Z504075/1) ed è membro del consorzio PAINSTORM, finanziato da MRC/Versus Arthritis, che fa parte dell'Advanced Pain Discovery Platform (MR/W002388/1).

ABS è supportato da una borsa di studio Wellcome Trust Clinical Career Development Fellowship (222101/Z/20/Z).

ESS è supportato dal Wellcome Trust [222101/Z/20/Z].

JS è supportato dal National Institute on Drug Abuse (NIH) nell'ambito del progetto (T32DA035165).

DMM è supportata dai progetti NIH R01 NS104295-01 e NIH R01 AR.

Bibliografia

1. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92(1-2):147-157.
2. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1-2):29-36.

3. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. Nature Reviews Disease Primers 2017;3(1):17002.
4. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice ASC, Serra J, Smith BH, Treede R-D, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain 2016;157(8):1599-1606.
5. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. Physiol Rev 2021;101(1):259-301.
6. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006;22(10):1911-1920.
7. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. Pain 2011;152(10):2204-2205.

Tradotto in italiano da:

Lorenza Saini, Comunicazione e Relazioni esterne, Responsabile organizzativo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, Roma

Revisione a cura di: Daniele Battelli, Responsabile UOS Medicina del Dolore, Cure Palliative e Hospice, Istituto per la Sicurezza Sociale - Repubblica di San Marino, Presidente Associazione Sammarinese per lo Studio del Dolore