



CORSO SUPERIORE SIFO IN FARMACIA CLINICA

Edizione 2017-2018 I anno

Catania, dal 17 al 19 ottobre 2017

FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE ASSOCIATO ALLA CLINICA

SERGIO CHISARI

Resp. U.O di Terapia del Dolore

Az. Policlinico Vittorio Emauele

CATANIA



In un lontano passato la trasmissione del dolore era ipotizzata in modo estremamente semplificato, ridotta, in pratica, ad un collegamento diretto tra l'area periferica stimolata ed il cervello

....le cose in realtà sono assai più complesse....

**“Una spiacevole esperienza sensoriale ed
emozionale associata ad un reale
o potenziale danno ai tessuti
o riferita in tali termini” (IASP 1979)**

**Non si tratta di una semplice percezione ma di una complessa
esperienza sensoriale che si concretizza in una *“emozione”***



Dalla definizione della IASP emergono due punti fondamentali:

i) Il dolore può insorgere anche quando il

Danno tissutale non è presente

ii) Il dolore è correlato con lo

Stato psicologico soggettivo

“Dolore”

non è una semplice relazione stimolo-risposta



L'elaborazione delle afferenze periferiche è soggetta a influenze dinamiche che possono alterare la relazione tra informazioni in ingresso e uscita

NOCICEZIONE

TRASDUZIONE

TRASMISSIONE

CONDUZIONE

PERCEZIONE

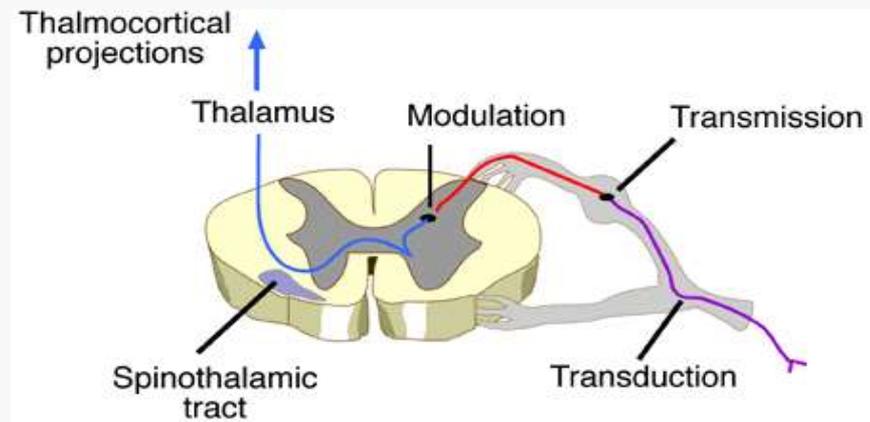
Ciò che accade è soggettivo, e risente di molti fattori, tra cui la durata dello stimolo nocicettivo e la componente psicosociale

■ **TRASDUZIONE:** lo stimolo viene convertito, a livello delle specifiche terminazioni nervose sensitive o nocicettori, in attività elettrica

■ **TRASMISSIONE:** l'impulso elettrico raggiunge il cervello via nervi sensitivi(periferia-midollo), rete di neuroni di connessione(midollo-tronco encefalo-talamo) e via talamo corticale.

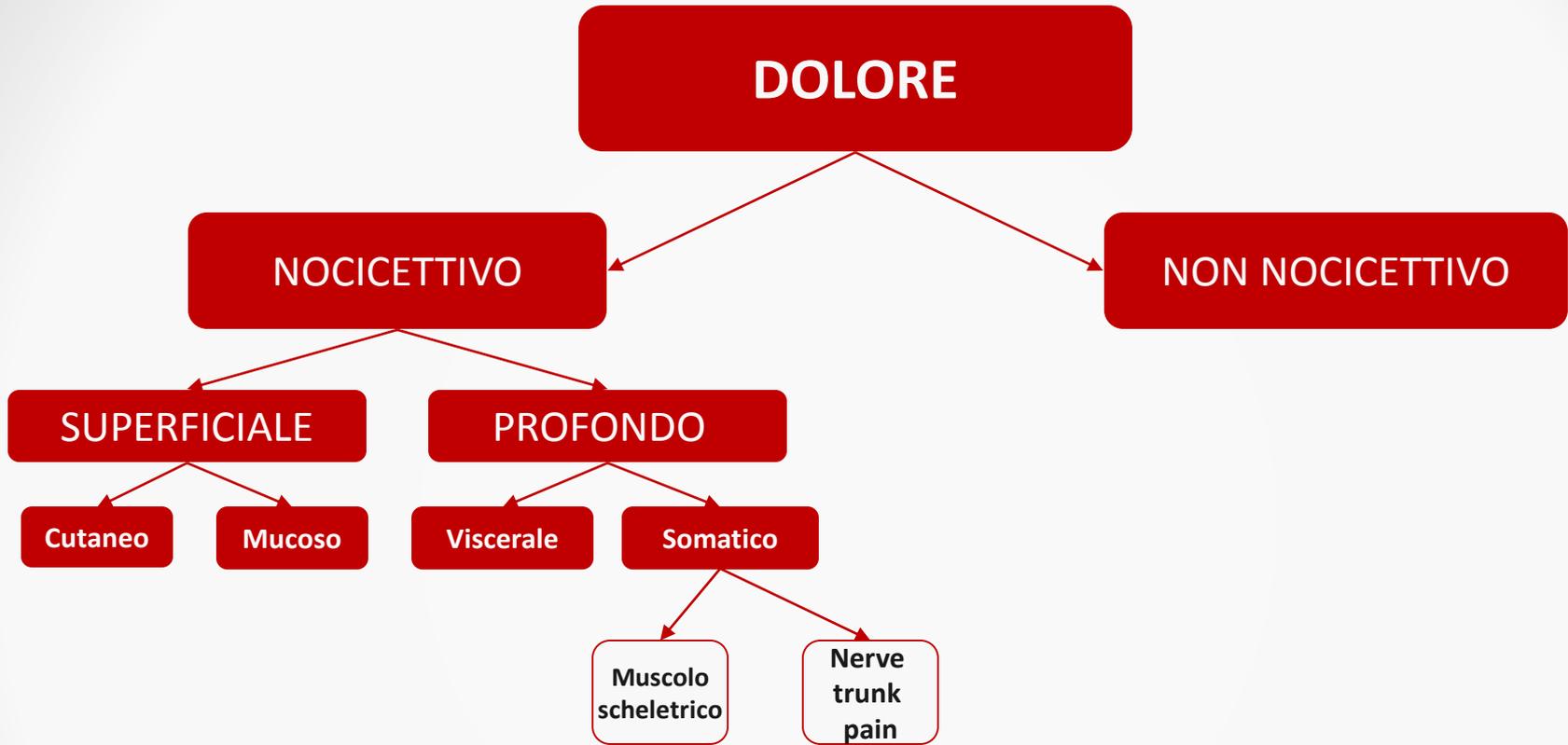
■ **MODULAZIONE:**

■ **PERCEZIONE:**



Classificazione del dolore

- **Secondo la durata**
 - Es. dolore acuto, persistente, cronico
- **Secondo la patogenesi**
 - Es. dolore tessutale, neurogeno , psicogeno
- **Secondo il sito di origine**
 - Es. dolore addominale, dolore dell'arto...
- **Secondo la causa**
 - Es. dolore da cancro ...



Dolore Nocicettivo

Deriva dall'attivazione di neuroni afferenti di 1° ordine che rispondono a stimoli nocivi

- Dolore correlato con il grado di danno tissutale
- Descritto come pungente, compressivo,trafiggente, pulsante
- Sottotipi:
 - **Somatico**: correlato all'attivazione dei neuroni somatici afferenti
 - **Viscerale**: correlato all'attivazione dei neuroni viscerali afferenti

Caratteristiche del Dolore Somatico

- **Origine**
 - Cute, muscoli, articolazioni, ossa, legamenti – (dolore muscolo-scheletrico);
“nerve trunk pain”
- **Recettori attivati**
 - Caldo, freddo, vibrazione, tensione (muscolari), infiammazione , e carenza di ossigeno (crampi muscolari ischemici).
- **Caratteristiche**
 - Come una pugnalata e ben localizzato, può essere riprodotto toccando o muovendo l’area o il tessuto interessato.
- **Trattamento utile**
 - Può rispondere al Paracetamolo, Oppioidi Deboli o Forti , FANS.

Dolore da danno muscolare organico (ischemico)

Dolore muscolare durante l'attività fisica:

1. Relativamente frequente
2. Dipende da difettosa irrorazione sanguigna
3. Recede dopo secondi o minuti e adeguato riposo (claudicatio int., angina p.)
4. Sostanze indicate:
istamina, acetilcolina, serotonina, bradichinina, adenosina, ecc.

Dolore da danno muscolare organico (non ischemico)

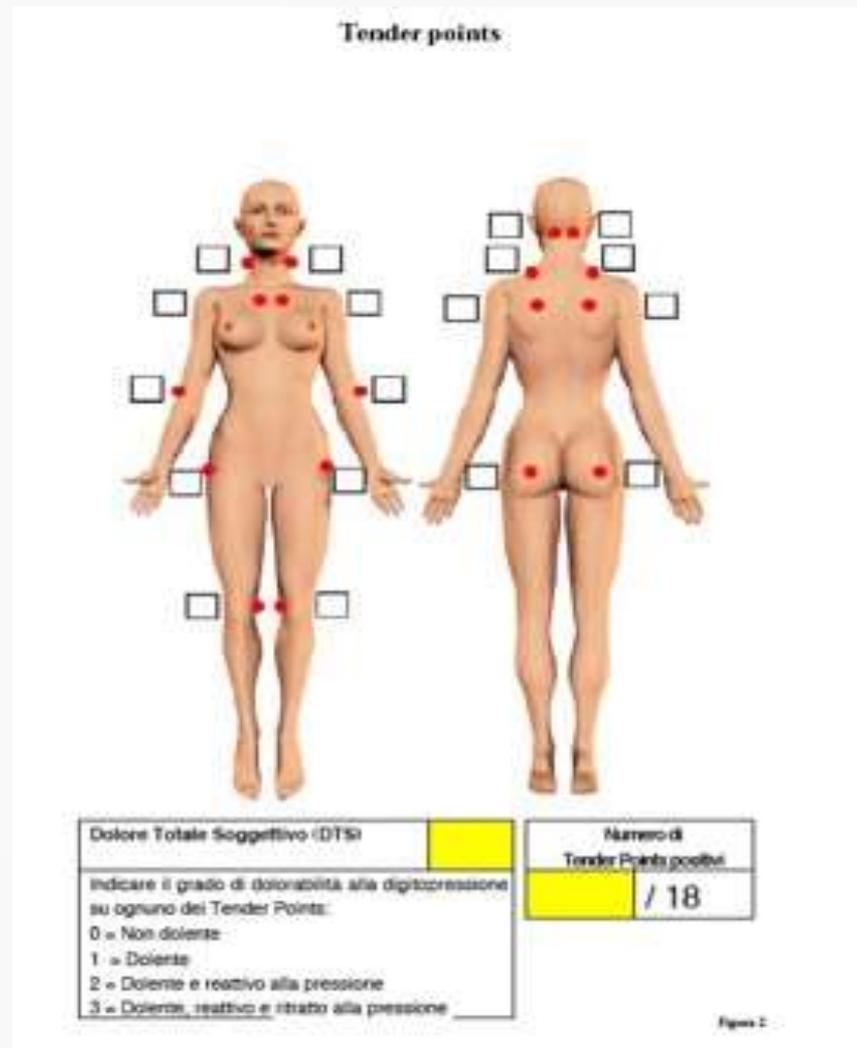
1. Il più frequente
2. Esordio dopo 8 ore con massima intensità a 24-48 ore
3. Causato da attività fisica in muscolo poco allenato, o da danno diretto (processi infettivi, reumatici, traumatici, ecc)
4. Accumulo di metaboliti come acido lattico e macromolecole come Migratory inb. Factor (MIF e MAF), Inib. Proliferazione linfocitaria (LIF) ed irritazione dei nocicettori

il dolore è mal localizzabile, sordo, aggravato dall'attività fisica e a volte dall'immobilità

Dolore da danno muscolare funzionale

- Tender Points

Dolenzia spontanea e spiccata alla pressione, patognomonici nelle sindromi fibromialgiche (11 punti su 18)



Fisiopatologia del dolore osseo

Fibre afferenti sensitive mieliniche A δ e A β
Fibre afferenti sensitive amieliniche C
Fibre efferenti simpatiche (vasocostrittrici)

Nocicettori: {
periostio
compatta
spongiosa

Fisiopatologia del dolore osseo

CAUSE

Aumento di pressione endocanalare: ematomi, osteomieliti, tumori

Danno del periosteo: fratture traumatiche e/o patologiche

Nel tumore osseo, le cause di dolore sono:

- Crescita tumorale e fratture conseguenti
- Rimaneggiamento osteolitico-osteoblastico con produzione locale di prostaglandine e metaboliti algogeni

Fisiopatologia del dolore articolare

Il dolore origina dalle varie strutture che formano l'articolazione:

- **Tessuti articolari:** capsula, sinovia, menischi e legamenti
- **Tessuti non articolari:** osso, cartilagine, legamenti, borse mucose e vasi
- Meccanocettori A β per i normali movimenti e stimoli pressori innocui
- Meccanocettori A δ e fibre C per gli stimoli pressori e movimenti che oltrepassano i limiti della mobilità articolare

Dolore Viscerale

- **Origine**
 - Organi interni delle principali cavità corporee - torace (cuore e polmoni), addome (fegato, reni, milza, intestino), pelvi (vescica, ovaio).
- **Recettori attivati**
 - Nocicettori per la distensione, infiammazione e deprivazione di ossigeno (ischemia).
- **Caratteristiche**
 - Scarsamente localizzato, avvertito come un vago dolore profondo, può essere continuo (fegato, reni) o di tipo colico (organi cavi) .
- **Trattamento utile**
 - Risponde bene agli Oppioidi .

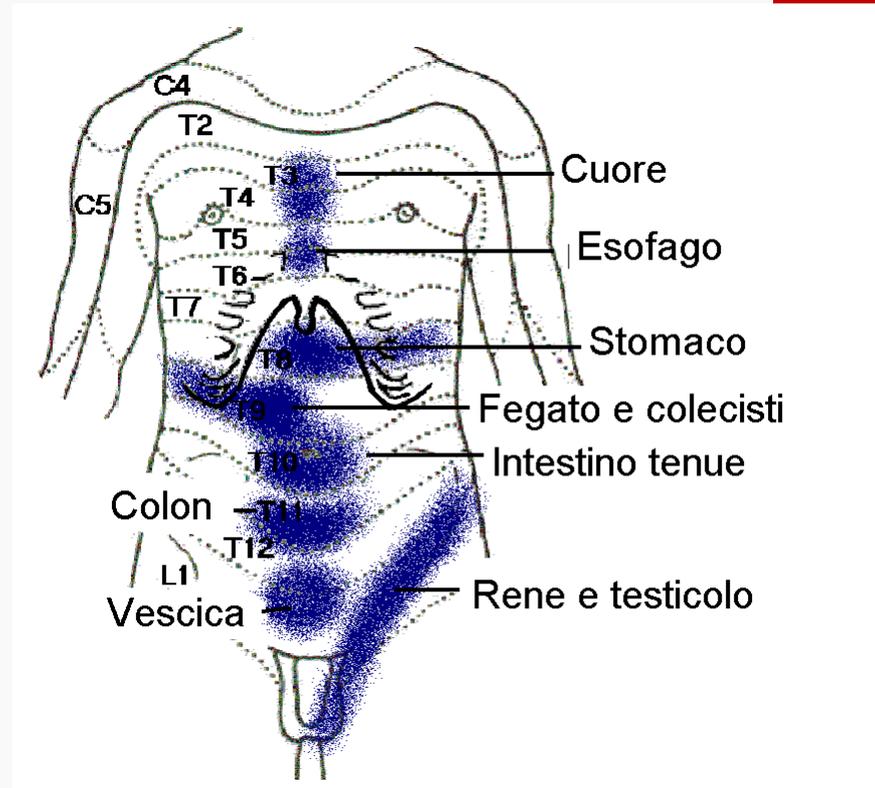
Dolore viscerale vero

...varia da una metaestesia ad un dolore mal localizzato...

...è avvertito profondamente nella sede del viscere...

...è accompagnato da fenomeni neurovegetativi (nausea, sudorazione, vomito, pallore cutaneo)...

...è avvertito quasi sempre in prossimità della linea mediana (perché, con poche eccezioni, i visceri hanno un'innervazione bilaterale) in una posizione approssimativamente corrispondente a quella del viscere (in "sede epicritica")



DOLORE

NON NOCICETTIVO

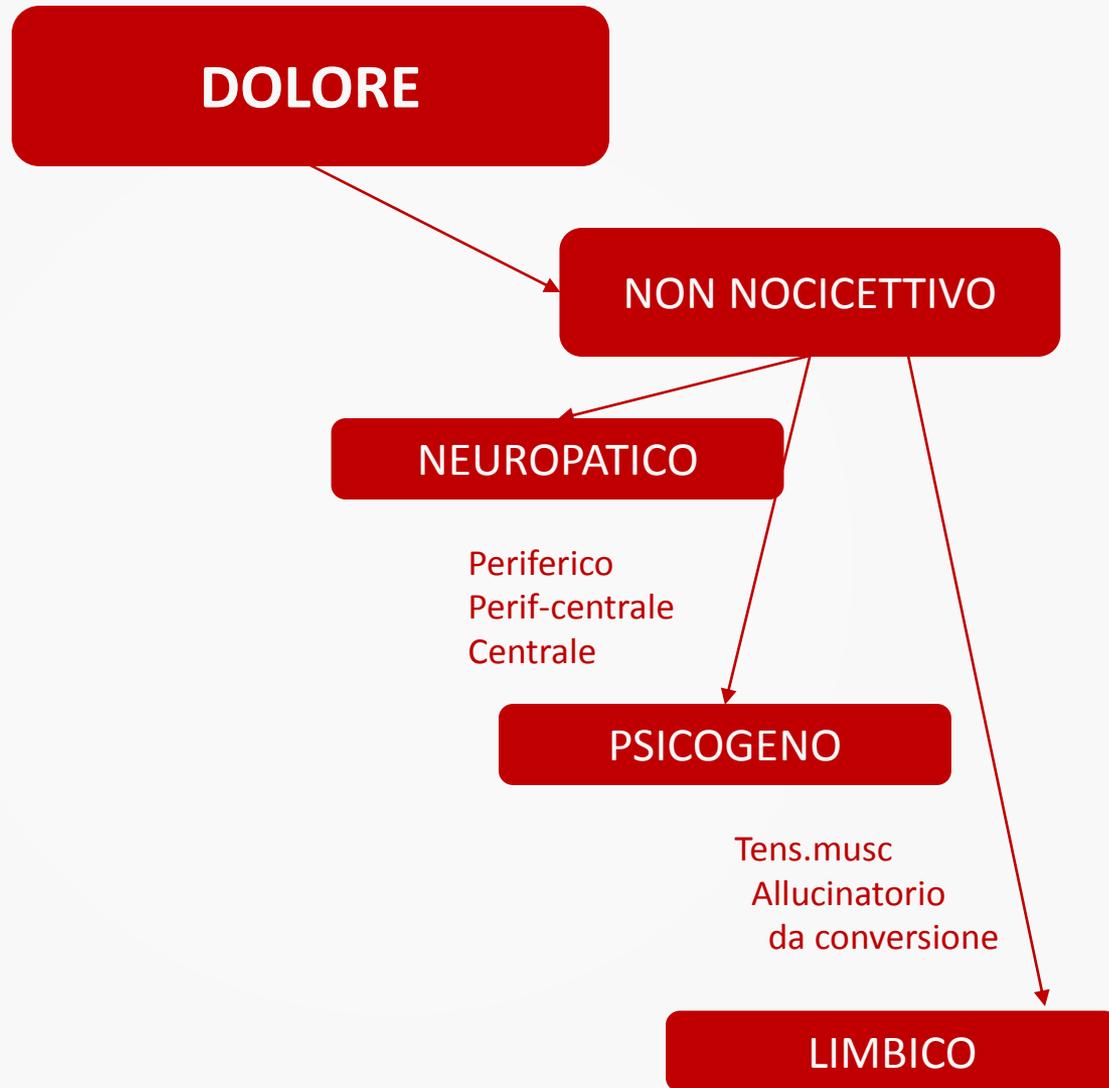
NEUROPATICO

Periferico
Perif-centrale
Centrale

PSICOGENO

Tens.musc
Allucinatorio
da conversione

LIMBICO



DOLORE NEUROGENO

Qualsiasi dolore che origina dal tessuto nervoso

Dolore Neuropatico

quello che origina nelle vie nocicettive afferenti al SNC ed è dovuto ad una lesione nelle stesse fibre nervose

- **Recettori attivati**

Nessun recettore specifico – scariche nervose di elementi instabili in maniera inappropriata, random e disordinata

- **Caratteristiche**

Spesso descritto come lancinante, urente, etc

Associato a segni di malfunzionamento nervoso come :ipersensibilità (al tatto, vibrazione, caldo-freddo), debolezza, intorpidimento

- **Trattamento**

Solo parzialmente al paracetamolo, FANS, oppioidi. Più sensibile agli Anti-depressivi, Anti-convulsivanti, Anti-aritmici, e Antagonisti NMDA, Capsaicina topica.

Nerve trunk pain

' il dolore prodotto dalla attivazione dei nerva-nervorum,

DOLORE NEUROPATICO

- *Classificato in base alla localizzazione del pain generator*
 - Dolore neuropatico periferico
 - Dolore neuropatico periferico centrale
 - Dolore neuropatico centrale

Dolore neuropatico periferico

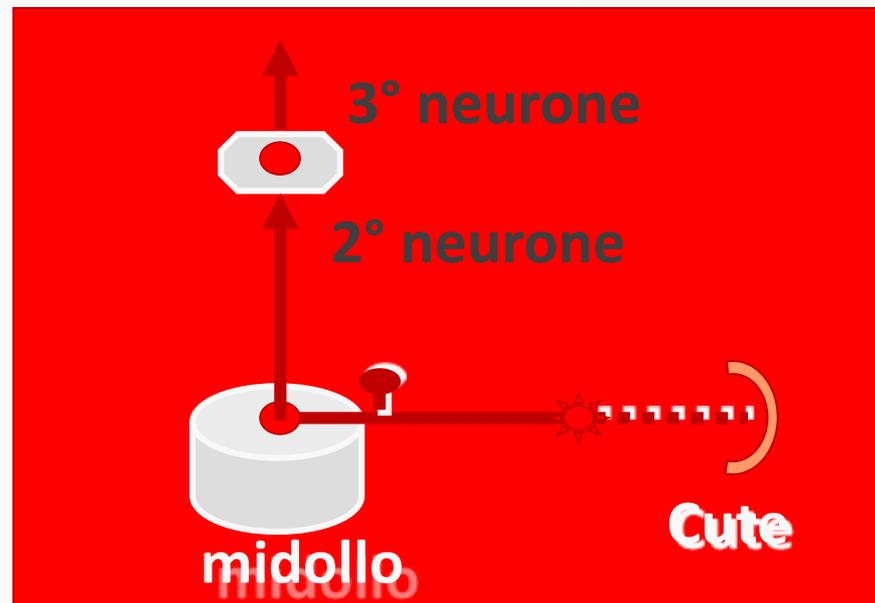
Dolore dovuto ad una qualsiasi lesione presente a qualsiasi livello tra le terminazioni libere ed il ganglio della radice dorsale

- **Da sensibilizzazione dei nocicettori**

Da neuroma

Da dismielinosi

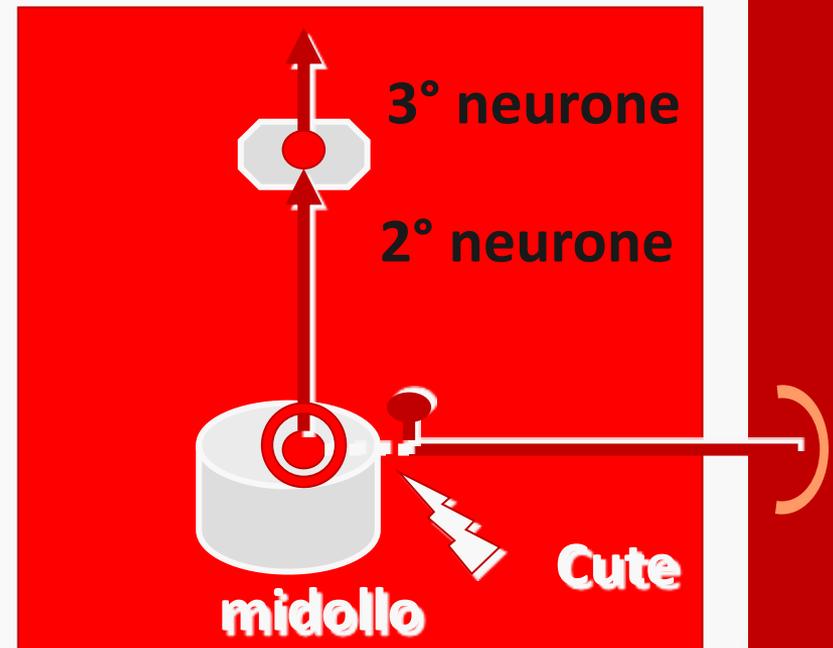
È usualmente causato da un danno focale nervoso periferico o da un danno diffuso (polineuropatia).



Dolore neuropatico periferico centrale

E' quello dovuto ad una lesione determinatasi tra il ganglio della radice dorsale ed il rispettivo terminale centrale (dolore da deafferentazione).

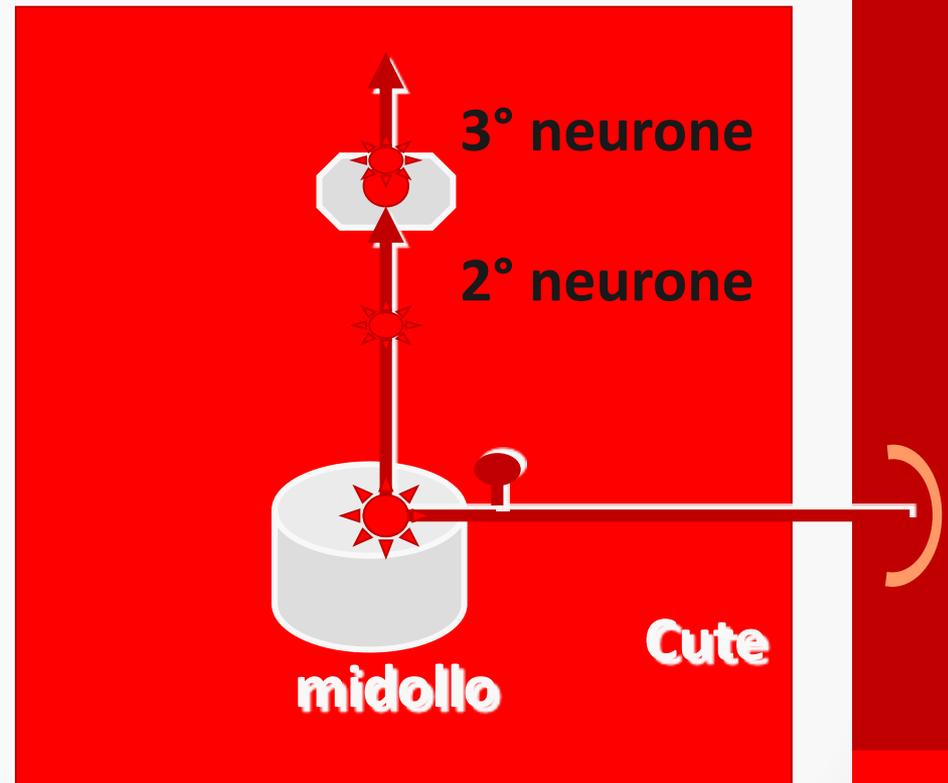
Si definisce periferico-centrale perché la lesione è periferica (nel 1° neurone) e l'intimo meccanismo patogenetico è centrale.



Danno cerebrale, danno midollare, phantom pain, postherpetic neuralgia, avulsione radicolare

Dolore neuropatico centrale

E' quello dovuto ad una lesione determinatasi a livello del SNC ovverossia ad un livello compreso tra il corno dorsale del midollo spinale fino alla corteccia



Dolore Idiopatico e Psicogenico

Dolore Idiopatico

- **Esiste in assenza di una patologia identificabile di tipo fisico o psicologico che potrebbe giustificare il dolore**
- **Poco comune in pazienti con malattia progressiva**

Dolore Psicogenico

- **Presenta evidenza di un predominante contributo psicologica e può essere definito con una specifica diagnosi psichiatrica**

Dolore psicogeno

Dolore psicosomatico (Muscle tension pain)



E' quello dovuto ad una anomala interpretazione di messaggi percettivi normalmente avviati e condotti.

Dolore psicogeno propriamente detto

Conversion pain

Hallucinatory pain

- **Dolore da tensione muscolare :**

Dolore virtualmente continuo in qualsiasi parte del corpo provocato da cause emotive che provocano l'eccessivo impegno di certi muscoli con conseguente contrazione protratta o spasmo

- **Dolore da Conversione:**

Dolore specificamente attribuibile allo stato mentale, emotivo o alla personalità del paziente in assenza di cause organiche, deliri o meccanismi tensivi. La presenza di fattori psicologici è dimostrata da: Esistenza di correlazione temporale tra inizio del dolore e conflitto emotivo. Il dolore permette al paziente di evitare certe attività a lui sgradite o di ottenere un aiuto da persone a lui vicine

- **Dolore allucinatorio:**

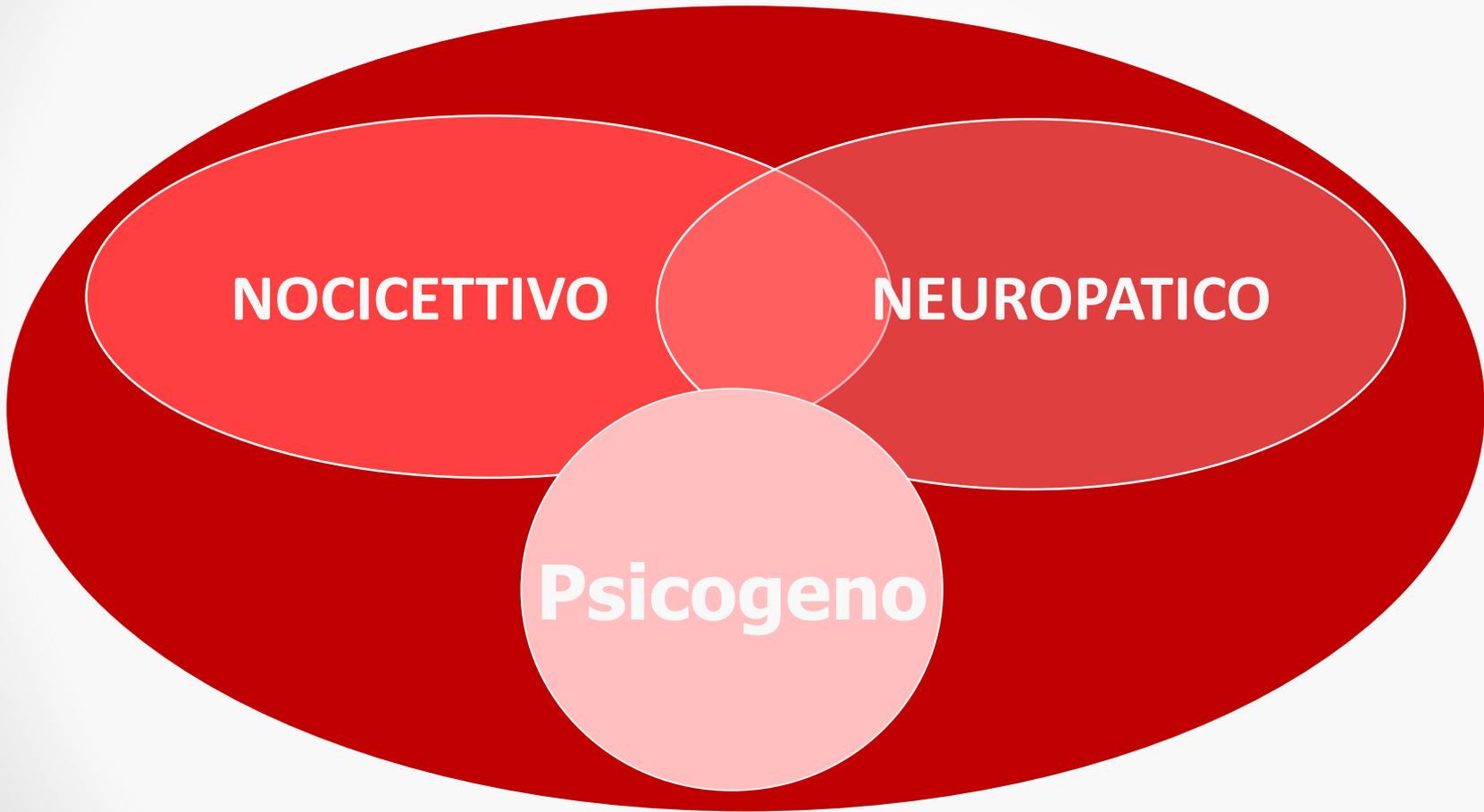
Dolore di origine psicologica attribuito dal paziente ad una particolare causa delirante. Es. paziente che attribuisce un dolore al capo causato dalla corona di spine che indossa (delirio messianico)

Loeser JDF, Butler SH, Chapman CR et al. *Bonica's Management of Pain*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins; 2001:19-21.

Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994.

Portenoy RK, Kanner RM, eds. *Pain Management: Theory and Practice*. Philadelphia, PA: FA Davis Company; 1996:11.

Dolore Misto



Il dolore cronico:

- *persiste per più di 6 mesi*
- *Può perdere il rapporto con un evento causale*
- *diventa una patologia a se stante*
- *ha intensità non sempre correlabile con la causa*
- *perde la sua funzione di avvertimento e protezione*
- *è una particolare sfida terapeutica*

...distinzione necessaria...:

➤ *Dolore cronico:*

sindrome autonoma; risposta da maladattamento al Dolore;
persistente e continuo.

Comporta l'instaurarsi di depressione, ansia ed altri stimoli emotivi,
con pesante impatto sulla vita di relazione e sugli aspetti psicologici e
sociali caratteristici della persona.

➤ *Dolore globale:*

dolore cronico presente nelle patologie
degenerative, neurologiche, oncologiche, specie nelle fasi avanzate di
malattia.

E' inteso come sofferenza personale fisica, psicologica e sociale.

Sensibilizzazione periferica

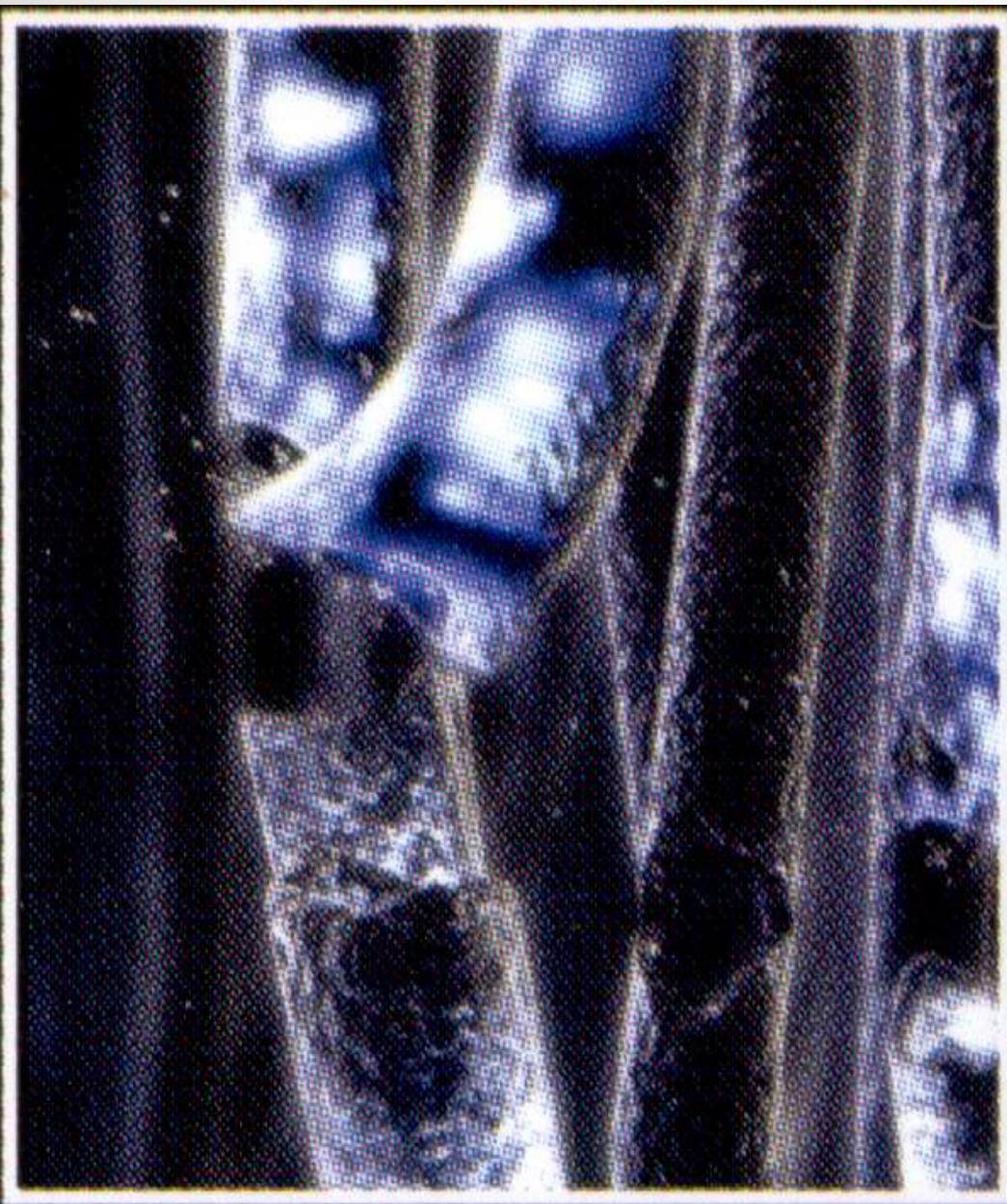
Gli **agenti proinfiammatori possono** determinare a livello recettoriale:

- **Riduzione** della soglia di attivazione neuronale
- **Aumento** di intensità di risposta agli stimoli per riduzione del tempo di latenza o aumento degli impulsi
- **Apertura di canali ionici** con modificazione della permeabilità di membrana
- **Sviluppo di "attività spontanea"** con impulsi a bassa frequenza.
- **Presenza di attività residua** (scariche a stimolo cessato)
- **Comparsa di messaggeri intracellulari** : incremento della sintesi di nuovi neurotrasmettitori ed alterazione dell'espressione genica

Incremento della sensibilità dei neuroni sensoriali

Modificazione della trasmissione del dolore





Il Dolore Neuropatico

Ha origine in seguito a un danno del sistema nervoso periferico o centrale.

Eziologia:

- Completa o parziale sezione delle fibre nervose.
- Compressione Nervosa.
- Infiltrazione / Infezione.
- Inflamrazione.
- Eziologia Ischemica.

In prossimità dei neuroni sensoriali danneggiati si osserva un accumulo di Sodio intracellulare in grado di generare Potenziali di Azione

Ectopic activity



I terminali del neuroma sono nocicettori ipersensibili a:

- stimoli meccanici,
- alla distorsione della fibra
- agli ioni potassio extracellulare
- all'ischemia
- alla stimolazione simpatica.

Ipereccitabilità dei Nocicettori

NOCICEZIONE ECTOPICA

Sensibilizzazione centrale

I neuroni sensoriali di II ordine, che ricevono impulsi da fibre nocicettive, sviluppano:

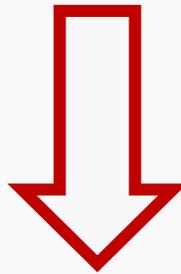
Eccitabilità di membrana: mutamenti nella membrana; influenza sulle correnti eccitatorie post-sinaptiche.

Riduzione nella soglia di attivazione neuronale → l'attivazione del II° neurone NS attraverso afferenze anche non nocicettive a bassa soglia

Mutamenti fenotipici comparsa di nuovi neurotrasmettitori e neuromodulatori o recettori nei neuroni spinali o sovraspinali.



Attivazione e incremento dei recettori NMDA

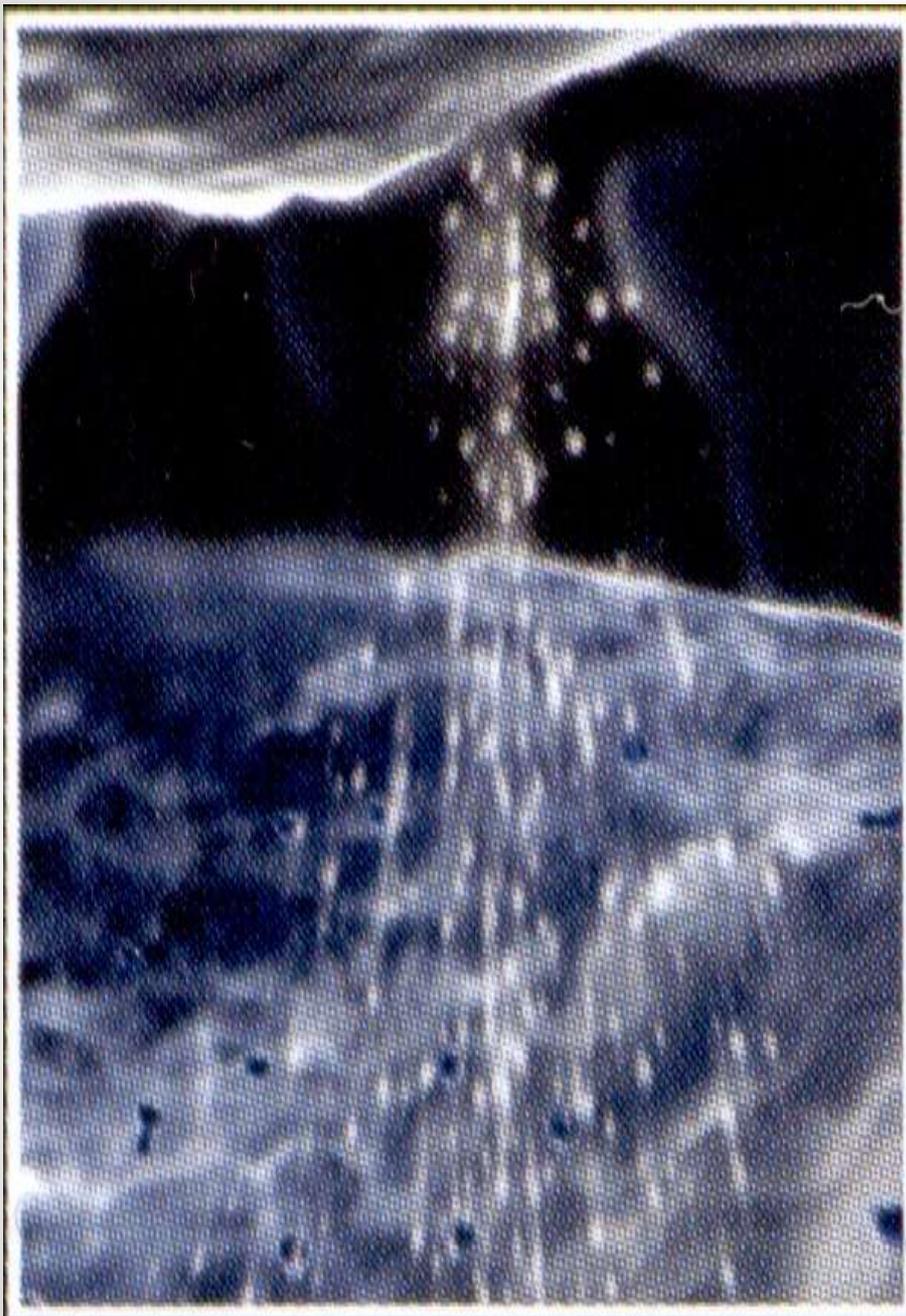


Riorganizzazioni morfologiche: indotte da stimoli come lo *sprouting* dei terminali delle afferenze primarie dopo lesione nervosa o dopo morte cellulare (ampliamento delle lamine di Rexed, ampliamento dell'area di eccitabilità a livello limbico)

La sensibilizzazione centrale permane per molto tempo dopo il trauma per la persistenza nelle corna dorsali di modificazioni biochimiche e strutturali



Espressione del protooncogene c-FOS e del gene che codifica per il TNF α)



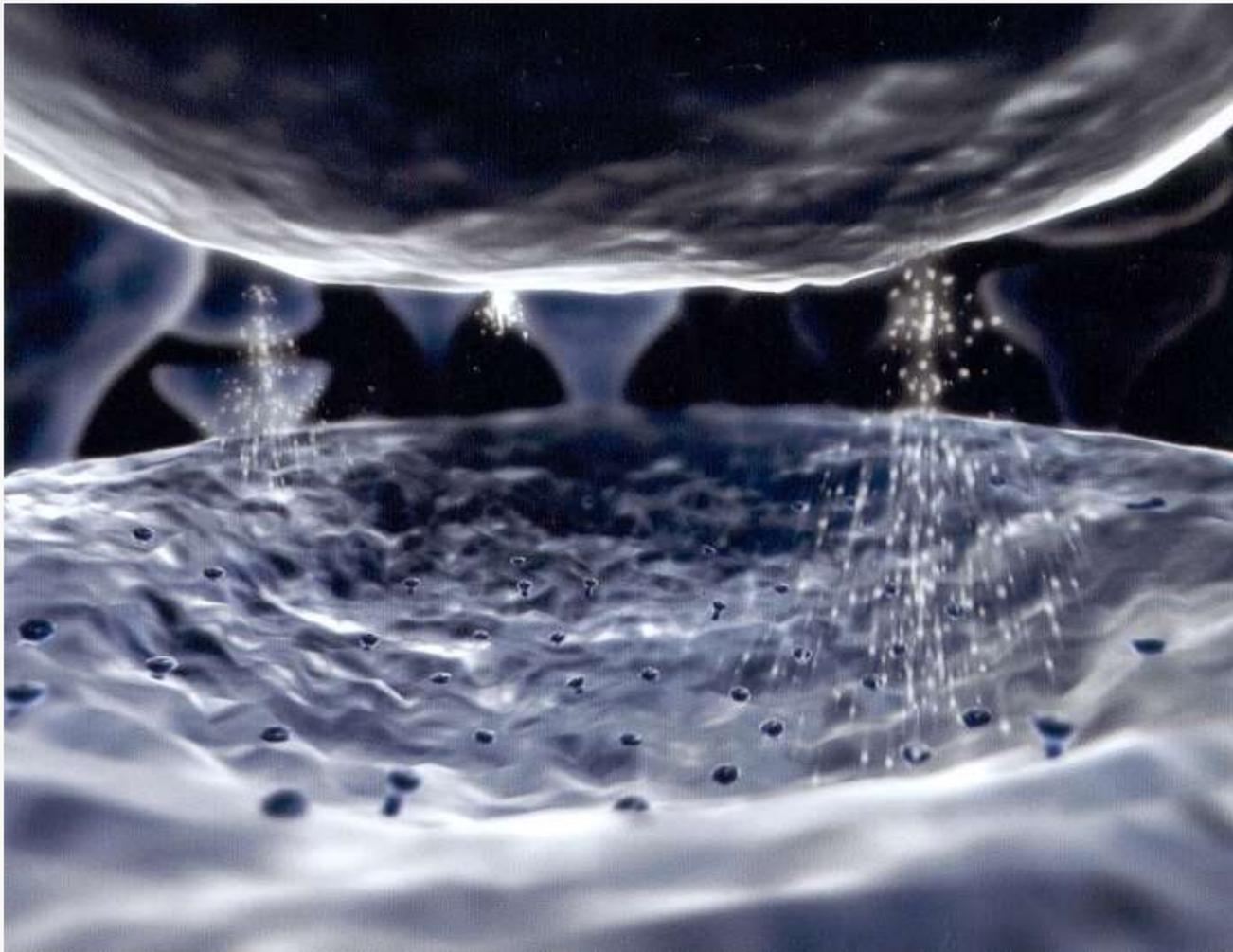
A livello delle sinapsi si osserva un prolungato rilascio di **Glutammato** , il quale legandosi ai propri recettori **N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type glutamate receptors**, determina l'apertura prolungata di canali ionici post-sinaptici.

Questo determina un aumento della concentrazione di Calcio e Nodio nelle fibre post-sinaptiche e di conseguenza si assiste ad una eccitazione prolungata dei Nocicettori.

Il **Wind -up** causa ,quindi, cambiamenti a lungo-termine nei neuroni nocicettivi che diventano **iperereccebili** cioè **rispondono anche a stimoli a bassa soglia** .

Ciò determina :

Central Sensitization.



L'ipereccitabilità indotta dal **wind-up** causa una **maggiore percezione del dolore**, cosicché anche **stimoli deboli** causano sensazioni spiacevoli. Si può percepire anche **dolore spontaneo** che presenta un' **aumentata area di estensione**

CRONICIZZAZIONE: Dolore CRONICO

Dolore ancor **più diffuso e continuo**
Compromissione della salute **psico-fisica** del paziente
Viene meno la **proporzionalità** tra gravità della lesione e l'intensità del dolore

PLASTICITÀ STRUTTURALE

Patologie (esempi)
Low back pain, osteoartrosi, fibromialgia, cervicobrachialgia, radiculopatie, ernia discale, stenosi del canale vertebrale^{1,2}



DAL DOLORE SINTOMO AL DOLORE MALATTIA

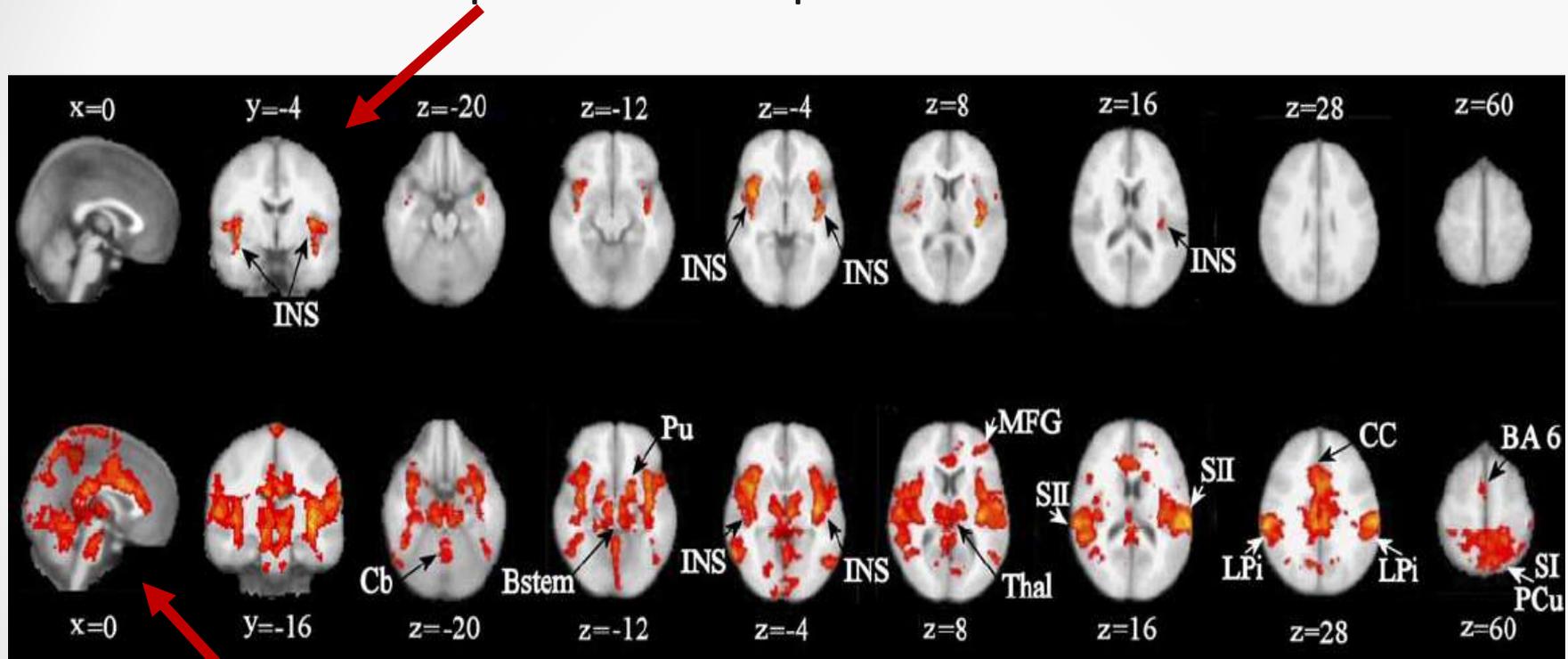
*Il dolore perde la sua caratteristica di sintomo utile al
paziente e al medico.*

*L'insorgenza è graduale con andamento ricorrente,
subcontinuo.*

*Il Dolore - Malattia, che si identifica con il dolore cronico,
perdura mesi o anni e induce spesso sindromi ansiose e/o
depressive".*

FMRI nella Sensibilizzazione Centrale

Solo dolore puntorio vs. riposo



Dolore puntorio nell'area di iperalgesia secondaria vs. riposo

... In conclusione...

- Nel dolore *cronico* , il sistema nervoso si rimodella continuamente come risposta a ripetuti stimoli dolorosi
 - I nervi diventano ipersensibili al dolore
 - I nervi diventano resistenti al sistema antinocicettivo
- Se non trattato, gli stimoli dolorosi continuano anche dopo la risoluzione del danno
- Gli impulsi dolorosi cronici si indovano nel SNC

Memorizzazione del dolore



Condizionanti per la cronicizzazione

- Ambiente sociale
- Situazione occupazionale
- Situazione familiare o privata

Cause Cronicizzazione del dolore

- Patologia acuta non adeguatamente trattata
- Patologia cronica non adeguatamente trattata
- Patologia cronica per la quale non vi sono adeguati strumenti di trattamento

Egli (il Medico) può essere giustificato per non essere capace di guarire il suo paziente ma non per aver trascurato di alleviare le sofferenze che accompagnano la malattia

E.D. Pellegrino 1982