

DUREREA NEUROPATĂ – PARTICULARITĂȚI FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE. DIRECȚII TERAPEUTICE

Neuropathic pain – physiological and physiopathological features. Therapeutic trends

Conf. Univ. Dr. Daniela Motoc¹, Asist. Univ. Dr. Nicoleta Clarisa Turtoi¹,
Cercet. Științ. Gr. I. Dr. Dan Riga², Cercet. Științ. Gr. I. Dr. Sorin Riga²

¹Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”, Arad

²Spitalul Clinic de Psihiatrie „Al. Obregia”, București

REZUMAT

Pentru foarte mulți pacienți, durerea neuropată (neuropatică) este o realitate zilnică tulburătoare care influențează fiecare aspect al vieții. Cercetările din domeniul durerii neuropate s-au amplificat în ultimii ani, fapt care a dus la o cunoaștere mai aprofundată a mecanismelor complexe implicate în apariția și evoluția ei. Pe lângă modificările cunoscute care se petrec la nivelul nervului periferic după o leziune, precum sensibilizarea periferică/centrală, generarea de impulsuri ectopice, pierderea controlului inhibitor, există modificări fiziopatologice specifice fiecărei afecțiuni însoțite de neuropatie. Această lucrare este o trecere în revistă a ultimelor date disponibile în literatura de specialitate, cu un accent pe polineuropatia periferică dureroasă. Am inclus și unele măsuri farmacologice și non-farmacologice menite să asigure un management superior al durerii neuropate.

Cuvinte cheie: durere, neuropatie, fiziologie și fiziopatologie, polineuropatii periferice, direcții terapeutice

ABSTRACT

For many patients that suffer from it, neuropathic pain is a daily daunting reality that has an impact on every aspect of life. Research in the area has considerably amassed during the last years, increasing our knowledge of the intimate mechanisms involved in coming out and evolution of neuropathic pain. Besides the well-known basic changes that occur in the peripheral nerve after injury, such as peripheral/central sensitization, ectopic impulses, loss of inhibitory control, there are also pathophysiological changes specific to each illness that is accompanied by neuropathy. This paper is a review of the latest data in the literature on the matter, with an emphasis on painful peripheral polyneuropathy. We have also explored new directions regarding pharmacological and non-pharmacological measures meant to provide better management of neuropathic pain.

Key words: pain, neuropathy, physiology and physiopathology, peripheral polyneuropathies, therapeutic trends

INTRODUCERE

Durerea este cel mai obișnuit simptom ce determină pacientul să se adreseze medicului, fiind universal percepută ca un semnal al bolii (2). Durerea neuropată (neuropatică) este o durere spontană sau evocată (hiperalgezie, alodinie, hiperpatie)

ce se poate datora afectării sistemului nervos periferic/central prin boli erododegenerative, compresie, secționare, infiltrare, inflamație, ischemie, dezechilibre metabolice și carentiale sau factori toxici și medicamentoși (20). La originea durerii stau leziuni traumatiche sau de altă etiologie cu impact asupra nervilor periferici, a rădăcinilor

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. Daniela Motoc, Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”, Str. Feleacului, Nr. 1, Arad

e-mail: motocdana2005@yahoo.com

posterioare, a măduvei spinării sau a unor regiuni cerebrale. De la început, se remarcă discordanța dintre manifestarea durerii și leziunea observabilă, durerea persistând luni sau ani după vindecarea leziunii.

Durerea neuropată este dificil de tratat, mulți pacienți acuzând durere refractară la medicația uzuală. În studii clinice randomizate s-a observat că doar 50% dintre pacienți înregistrează o ameliorare a durerii după administrarea de agenți terapeutici, iar această ameliorare este cel mai adesea doar parțială. Durerea neuropată, ca subtip de durere cronică, are un impact major asupra calității vieții pacientului, însoțindu-se de tulburări de somn, apetit diminuat, pierdere în greutate, afectare cognitivă, limitarea activităților zilnice, creșterea gradului de dependență, accentuarea tulburărilor anxioase și depresive, izolare socială (23). Aceasta deoarece la om, pe lângă dimensiunea somatică, dată de relația cu o leziune generatoare, durerea în general și cea neuropată în special includ și dimensiunea vegetativă și cea psihică.

DEFINIȚIE ȘI CARACTERISTICI

Definiție

IASP (International Association for the Study of Pain) definește durerea neuropată drept „durere cauzată de o boală sau leziune a sistemului nervos periferic sau central și de disfuncția sistemului nervos.” Inițial, durerea neuropată făcea referire doar la neuropatiile periferice, iar durerea centrală la acele leziuni ale sistemului nervos central asociate cu durere. Durerea neurogenă cuprinde actualmente ambele cauze, periferică și centrală.

Trăsături clinice ale durerii neuropate

Adesea, pacienților le este greu să descrie durerea neuropată deoarece este o experiență dureroasă specială. Totuși, acest tip de durere relevă o serie de particularități evidențiate în Tabelul 1.

În plus, ea prezintă o serie de caracteristici la pacientul în vârstă (17).

Clasificare

În cadrul neuropatiilor periferice dureroase distingem două mari categorii de neuropatii: localizate și difuze. Dintre cele *localizate*, cele mai frecvente tipuri sunt: sindroamele de încarcerare, sindromul dureros regional complex, nevralgia posttraumatică, post-herpetică, neuropatia ischemică. Neuropatiile *difuze* (numite și polineuropatii) includ următoarele etiologii: diabetică, amiloidă, alcoolică, paraneoplazică, infecțioasă, inflamatorie, alergică, vasculară, carențială, toxică, medicamen-toasă, erododegenerativă, prin agenți fizici, în boli de colagen, în boli hematologice (1).

Un loc aparte, ca diagnostic diferențial, îl ocupă algoneurodistrofia (3), afecțiune caracterizată prin impotența funcțională dureroasă a membrului superior sau inferior, însoțită de tulburări vasomotorii și trofice, determinate de diferiți factori etiologici, dar prin mecanism patogenetic unic, comun, care afectează reglarea simpatică a circulației membrelor și care are ca substrat histopatologic osteoporoza în diverse grade.

ASPECTE DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Dintre evenimentele fiziopatologice responsabile de producerea durerii neuropate amintim: sensibilizarea periferică, generarea de impulsuri ectopice, pierderea controlului inhibitor, sensibilizarea centrală, reorganizarea centrală (12, 13). Durerea neuropată ia naștere datorită unor mecanisme diferite comparativ cu cele implicate în durerea nociceptivă. Există puncte diferite care generează impulsuri dureroase independent de acțiunea vreunui stimul. O explicație pentru generarea de impulsuri ectopice este expresia canalelor de sodiu anormale. La nivelul neuronilor senzitivi primari lezați apare o sensibilitate chimică anormală, îndeosebi legată de catecolamine. În plus, modificările degenerative și regenerative de la nivelul măduvei spinării pot duce la o conectivitate aberantă ireversibilă.

TABELUL 1. Particularități ale durerii neuropate

Caracteristici	Arsură, înjunghiere, durere fulgerătoare, lacinantă, electrică
Localizare	Slab localizată, adesea difuză
Intensitate	Frecvent paroxistică
Debut	Imediat sau tardiv după leziune
Factori amplificatori	Emoții, oboseală
Arie afectată	Afectarea senzorială respectă, de obicei, distribuția anatomică
Fenomene asociate	Alodinie, hiperalgezie, hiperpatie
Alte modificări	Fenomene vasomotorii și sudomotorii, rar modificări distrofice

În decursul anilor, atenția cercetătorilor s-a îndreptat spre mecanismul de producere al durerii cronice, mai ales asupra sensibilizării centrale ce urmează leziunii nervoase. O serie de mediatori, inclusiv ATP, GABA, glutamat, oxid nitric, prostaglandine și substanța P declanșează modificări la nivelul sistemului nervos central care se soldează cu alterări permanente ale procesării sinaptice (4).

Multe dintre modificările neuronale și biochimice de la nivelul cornului posterior al măduvei spinării observate în durerea neuropată sunt în parte inițiate de activitatea celulelor din sistemul imunitar, cu participarea celulelor gliale (5, 22). Situațiile care activează și/sau perpetuează activarea neuronilor senzitivi primari și a neuronilor din cornul posterior al măduvei spinării implică și activarea nevrogliilor adiacente. Ca răspuns la numeroasele căi de activare celulară care intră în acțiune în durerea neuropată, celulele gliale sunt activate și eliberează citokine inflamatorii: IL-1 β , TNF- α și IL-6, care participă la semnalizarea dureroasă patologică.

Acești mediatori proinflamatori stimulează axonii și corpul celular ai neuronilor primari senzitivi să genereze activitate ectopică sau spontană care poate avea drept urmare durerea neuropată. Leziunile nervoase periferice induc și modificări fenotipice la nivelul neuronilor primari senzitivi din ganglionul rădăcinii dorsale (28), multe dintre acestea promovând durerea neuropată. Activitatea spontană de la nivelul aferențelor primare induce și sensibilizare centrală, responsabilă de persistența durerii neuropate și de răspândirea ei în afara zonei lezate, fapt observat în durerea contralaterală.

Un alt factor care contribuie la electrogeneza ectopică este tulburarea transportului de molecule. Cea mai importantă modificare de acest fel este acumularea sau depleția de molecule cu rol în excitabilitate în situsurile generatoare de impulsuri ectopice. Un rol aparte îl joacă acumularea de canale de Na⁺.

Un al treilea proces care contribuie la electrogeneza ectopică este modificarea cineticii canalelor ionice. De exemplu, o mărire a timpului mediu de deschidere a unui canal ionic poate avea același efect asupra excitabilității precum creșterea numărului de canale ionice prezente. Citokinele proinflamatorii și alți mediatori implicați în neuropatie pot afecta cinetica acestor canale ionice. De exemplu, fosforilarea moleculelor canalelor de Na⁺ AMPc-dependență reduce influxul de Na⁺, iar defosforilarea îl readuce la nivelul normal. Deoarece anumiți hormoni, factori trofici, citokine, prostaglandine pot activa proteinkinazele, aceștia au capacitatea de a altera excitabilitatea fundamentală a

aferențelor, nu doar de a depolariza și excita terminațiile senzitive.

Este clar stabilit rolul astrocitelor în modularea comunicării sinaptice (15) din sistemul nervos central și într-o serie de evenimente care afectează direct sau indirect influxul nervos. În contextul durerii neuropate, astrocitele manifestă o expresie amplificată a GFAP (proteina acidă glială fibrilară) în măduva spinării după anumite leziuni nervoase care se soldează cu hipersensibilizare. Se consideră că această amplificare și hipertrofia astrocitelor reprezintă o activare aberantă ce duce la mecanisme adaptative defectuoase și la exprimarea mediatorilor algici, cum ar fi citokinele și chemokinele, care pot sensibiliza neuronii.

Au fost propuse cel puțin două mecanisme care ar sta la baza mecanismului de dezinhibiție sinaptică ce survine după leziunea de nerv periferic: diminuarea transmisiei sinaptice GABAergice la nivelul măduvei spinării și activarea microgliei spinale – element cheie în apariția durerii neuropate după leziuni nervoase periferice.

În durerea neuropată, plasticitatea neuronilor măduvei spinării (16) stă la baza perpetuării semnalizării neuronale aberante care duce la amplificarea nocicepției în absența unui stimul (sensibilizare centrală). Astrocitele contribuie la această plasticitate sinaptică prin mai multe mecanisme: control excelent al concentrațiilor sinaptice de glutamat, eliberarea unor gliotransmițători – D-serină, ATP și glutamat – care pot modifica direct excitabilitatea neuronală, secretarea unor factori care modifică microclimatul sinaptic și orientează creșterea axonală și prin comunicare intercelulară cu neuronii prin interacțiuni specifice receptor-ligand. Pentru ca semnalizarea excitatorie eficientă să se poată produce la nivelul sistemului nervos, nivelul sinaptic de glutamat trebuie controlat strict, funcție la îndeplinirea căreia se consideră că astrocitele joacă un rol important prin îndepărtarea glutamatului sinaptic prin transportori specifici dependenți de sodiu. Folosind modul durerii neuropate prin constricție, Sung et al. (25) au demonstrat că acești transportori sunt scăzuți deja în a șaptea zi după producerea leziunii de nerv periferic. S-a demonstrat că inhibiția farmacologică a transportorilor de glutamat și de glutamat-aspartat determină apariția unui comportament nociceptiv spontan care poate fi ameliorat prin administrarea de antagoniști ai NMDA.

Particularități fiziopatologice ale neuropatiilor periferice dureroase

Polineuropatiile reprezintă afecțiuni ale sistemului nervos periferic. Diagnosticul de polineuropatie

este de obicei ușor de stabilit, date fiind simptomele pe care le generează, motorii specifice, senzoriale și uneori vegetative. Deși există polineuropatii nedureroase, cum ar fi insensibilitatea congenitală la durere cu anhidroză, boala Tangier (reducere severă de HDL), ataxia Friedreich sau chiar neuropatia din insuficiența renală cronică, o arie mult mai largă de afecțiuni o alcătuiesc neuropatiile dureroase, care cunosc o varietate de etiologii și mecanisme de producere (Tabelul 2). Pentru a ilustra pleiada de fenomene fiziopatologice implicate în diferite tipuri de polineuropatie, vom analiza câteva exemple.

Neuropatia diabetică. Studiile arată că aproximativ 34% dintre diabetici prezintă neuropatie diabetică, iar prevalența neuropatiei diabetice cronice dureroase este de aproximativ 20%. Prevalența crește cu vârsta, atingând aproximativ 44% în rândul populației diabetice peste 70 de ani (19). Un factor care contribuie la frecvența crescută a polineuropatiei diabetice este controlul defectuos al glicemiei. Neuropatia diabetică se caracterizează prin parestezie, dureri profunde spontane, electrice.

Etiologia și mecanismul de producere a polineuropatiei diabetice sunt complexe, multifactoriale. Are loc o acumulare de sorbitol și fructoză și o depleție de NADPH care limitează capacitatea nervului de a folosi specii reactive de oxigen și de a produce NO. Hiperglicemia însăși este implicată în exacerbările dureroase, inducând formarea de produși finali de glicare ce promovează generarea de radicali liberi toxici și contribuie la disfuncții structurale. Amplificarea căii aldoreductazei duce la o creștere a activității proteinkinazei C, urmată de vasoconstricție și ischemia nervului. Observarea unui nivel crescut al complexelor imune circulante și a limfocitelor T activate, precum și a autoanticorpilor împotriva nervului vag sau a ganglionilor simpatici reprezintă un argument pentru un tip de neuropatie mediată imun. La pacienți cu neuropatie diabetică proximală dureroasă s-a observat o

inflamație mediată imun cu perivasculită, depozite endoteliale și intramurale de IgM și complement activat (8).

În neuropatia diabetică este, de asemenea, incriminată diminuarea suportului neurotrofic prin NGF (7) care reglează apărarea de stresul oxidativ. Se relevă rolul leziunilor mitocondriale care duc la eliberarea de citocromi, activarea caspazelor și inducerea apoptozei.

Fibrele senzitive subțiri și fibrele autonome sunt implicate timpuriu în neuropatia diabetică. Densitatea anormală a fibrelor C la nivelul epidermei este corelată cu pragul de detecție al căldurii. În neuropatie, capacitatea de regenerare a fibrelor cutanate C este redusă.

Neuropatia din amiloidoză. În amiloidoza primară, 10% dintre pacienți au ca primă manifestare neuropatia periferică. Rolul patogen al amiloidului în neuropatia amiloidă nu este încă pe deplin înțeles, dar este implicată cu siguranță presiunea mecanică exercitată de depozitele de amiloid asupra rădăcinii nervului periferic, a nervului însuși sau a ganglionului rădăcinii dorsale. Nu există dovezi care să susțină o potențială acțiune neurotoxică a amiloidului însuși. Microscopia electronică furnizează unele informații (18), precum existența modificărilor membranare cu creșterea spațiului intercelular și pierderea de desmozomi, care ar putea avea un impact asupra funcției celulare. De asemenea, prezența fibrilelor de amiloid în vezicule observate la nivelul macrofagelor indică o fagocitoză inefficientă.

Boala Fabry. Neuropatia din această boală se prezintă sub formă de durere de tip arsură localizată mai ales la nivelul membrelor inferioare, dar și la mâini și în zona genitală, atât de severă, încât afectează funcția locomotorie. Neuropatia autonomă duce la hipohidroză și anhidroză laterală. Acumularea de glicosfingolipide care caracterizează această boală are loc la nivelul nervului periferic în perineurium, ganglionul rădăcinii dorsale și axoni

TABELUL 2. Clasificarea polineuropatiilor dureroase după mecanismul incriminat

Pierdere selectivă a fibrelor groase	Neuropatia indusă de izoniazidă (hidrazida izonicotinică) Neuropatia din pelagră (carența de vitamina PP și/sau triptofan)
Pierdere selectivă a fibrelor subțiri	Polineuropatia diabetică Neuropatia din amiloidoză Boala Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) Boala Hansen (lepra)
Pierdere neselectivă de fibre nervoase	Neuropatia alcoolică Neuropatia din disproteinemie: Mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenström Neuropatia paraneoplazică: Polineuropatia senzorio-motorie Neuropatia infecțioasă: Herpes, boala Lyme, HIV Neuropatia inflamatorie acută și cronică Vasculita sistemică/focală Neuropatia indusă de medicamente/toxine Polineuropatia nutrițională: Carența cronică de vitamina B ₁ (Beriberi), Hipotiroidism

(9). Se observă o reducere a numărului de fibre nemielinizate și a fibrelor mielinizate subțiri.

Sindromul Guillain-Barré. Cea mai frecventă formă de manifestare a acestei poli-radiculonevrite acute, uneori recidivantă spre cronicizare, o reprezintă poli-neuropatia inflamatorie acută demielinizantă, ce apare în 60-90% dintre cazuri. 5-10% dintre pacienți dezvoltă neuropatii axonale. La baza acestei patologii se află reacția imună a celulelor T și B împotriva mielinei și axolemei nervului periferic (11). Se sugerează faptul că efectele aberante sinergice ale limfocitelor T și B deschid bariera hemato-encefalică, facilitând trecerea anticorpilor circulanți. Deși mecanismul clar de producere a neuropatiei din această boală rămâne încă neelucidat, se ia în calcul denervarea rapidă și masivă care poate fi observată în musculatura afectată. În studii de RMN (10) s-a observat mărirea rădăcinii nervoase, considerată a fi un semn de inflamație. Un aport este adus probabil de expresia crescută a citokinelor în nervii inflamați.

Neuropatia din vasculită este determinată de prinderea vasa nervorum, soldată cu ischemia nervului și cu degenerare axonală. Este considerată, de obicei, o boală autoimună, dar poate apărea și ca urmare a infecției cu diverși patogeni. Unele tipuri de vasculită, precum cea din LES, se asociază cu complexe imune circulante a căror fagocitoză duce la eliberarea de enzime proteolitice, radicali liberi, peptide inflamatorii care contribuie la leziunea peretelui vascular (14).

Boala Lyme (Borrelioza, boala cu 1000 de fețe). *Borrelia burgdorferi*, agentul patogen incriminat în această boală, determină o infecție cronică, persistentă. În stadiul III de boală apare o polineuropatie care se poate datora unui răspuns autoimun secundar sau leziunilor produse de inflamația cronică continuă. Spirocheta poate activa celulele T, inducând producerea de citokine: IL-1, IL-6, TNF (21). Infecția este însoțită de producerea de autoanticorpi față de proteinele axonale, gangliozide, neuroni și componente ale mielinei, al căror rol în leziunile tisulare nu este încă bine definit.

Neuropatia din SIDA îmbracă în 10-30% dintre cazuri forma unei neuropatii senzitive. În mod tipic, simptomele senzoriale sunt limitate la picioare. În dezvoltarea acestui sindrom sunt incriminate atrofia axonală și îngroșarea capilarelor endoneurale. Activarea macrofagelor de la acest nivel duce la producerea excesivă de TNF și de alte citokine. Proteina de înveliș a HIV, Gp120, se leagă de ganglionul rădăcinii dorsale, lezând nervul periferic și, în cadrul modelelor experimentale, producând hiperalgezie. De asemenea, a fost sugerat rolul

potențial al unei infecții retrovirale directe a celulelor ganglionului rădăcinii dorsale, cu degenerare axonală consecutivă cu progresie proximal-distală.

Neuropatiile paraneoplazice sunt semnalate la 1,7-5,5% dintre pacienții cu afecțiuni maligne, ca urmare a acțiunii directe a tumorii, în context paraneoplazic sau ca urmare a toxicității crescute a tratamentului. Patogeneza este diferită, în funcție de etiologie. În cele mai multe cazuri, este neclar dacă anticorpii determină direct leziuni neurologice sau dacă factorul principal este activarea celulelor T.

Neuropatia indusă medicamentos este întotdeauna suspectată odată cu debutul simptomelor neuropatiei periferice. Numeroase medicamente pot genera neuropatie, mecanismul prin care aceasta se produce depinzând adesea de tipul medicamentului. Câteva exemple: citostatice (26), Isoniazida (hidrazida izonicotinică), Etambutol, Dapsona (Aczone, Disulone), Gentamicina, Nitrofurantoina (Furadantin, Macrodantin), Amfotericina B (Amphocil, Fungilin), sulfamide (1), Disulfiram (Antalcol, Antabuse), Amiodarona, Cimetidina, Colchicina, săruri de aur, agenți antiretrovirali, Interferon.

Majoritatea neuropatiilor induse medicamentos sunt distale simetrice, cu deficite senzoriale inițiale și pareze simetrice care se instituie tardiv. Adesea, neuropatia apare datorită degenerării axonale primare dependente de doza de medicament administrată, prin reacții toxice sau prin modificări metabolice la nivel neuronal. Amiodarona, de exemplu, penetrează lizozomii și se leagă ireversibil de lipidele polare, având drept consecință lipidoza. Rezultă o degenerare axonală cu demielinizare, incluziuni lizozomale în celulele Schwann, dar și în fibre musculare și la nivelul celulelor endoteliale. Aproximativ 50% dintre pacienții tratați cu Amiodaronă dezvoltă neuropatie. Un alt exemplu sunt alcaloizii Vinca ce determină leziuni axonale. Vincristina poate determina sensibilizarea fibrelor nervoase la stimuli supraliminali.

Neuropatia alcoolică. Cea mai obișnuită cauză de neurotoxicitate a sistemului nervos periferic este etanolul. În alcoolismul cronic se raportează o incidență de 9% a neuropatiei, cauzată mai ales de nutriția improprie (în special deficiența de vitamine din grupul B-B₁, PP, B₂, B₆). Totuși, se pare că alcoolul exercită și un efect neurotoxic direct asupra sistemului nervos periferic. Studii recente demonstrează afectarea predominantă a fibrelor subțiri, fapt care se corelează cu scăderea sensibilității termice care se instalează de timpuriu în evoluția bolii.

Neuropatia din deficiențele vitaminelor din grupul B. Mecanismul prin care neuropatia survine în

aceste deficiențe este diferit și ține de tipul de vitamină B implicată.

În deficitul de vitamină B₁, mecanismul incriminat este degenerarea axonală cu demielinizare segmentară și afectarea neuronilor din cornul anterior și a ganglionului rădăcinii dorsale.

În deficiența de vitamină B₆, apare pierderea de mielină în nervii periferici cu inflamația neuronilor centrali din cortexul motor.

În deficiența de vitamină B₁₂ predominantă este demielinizarea primară. Se suspectează că în cazul deficienței de B₁₂ există o metilare insuficientă a proteinei de bază a mielinei din cauza unei activități scăzute a enzimei metionin-sintetază dependentă de vitamina B₁₂ (24).

STABILIREA DIAGNOSTICULUI

Diagnosticul se bazează pe o anamneză amănunțită orientată spre stabilirea unei posibile etiologii – traumatism, intervenție chirurgicală, infecții, carențe, neoplasme, medicamente administrate –, evaluarea durerii utilizând de scale de evaluare (scala durerii neuropatice, chestionar McGill), examen obiectiv (evaluarea funcțiilor SNC și SNP, a funcțiilor motorie, vegetativă, somatosenzitivă) și teste de diagnostic – electro-miografie, măsurarea vitezei de conducere în nervii periferici (27), rezonanță magnetică nucleară (10).

Interesant de menționat că, în unele cazuri, durerea neuropată poate apărea atât într-un tip specific de neuropatie periferică, cât și în cea determinată de agentul terapeutic utilizat. De exemplu: neuropatia alcoolică și cea rezultată din tratamentul cu Disulfiram (Antalcol, Antabuse); neuropatia din lepră (Boala Hansen) și cea produsă prin tratamentul împotriva *Mycobacterium leprae* cu Dapsonă (Aczone, Disulone).

DIRECȚII TERAPEUTICE

Algoritmul de tratament al durerii neuropate este complex, cuprinzând mijloace terapeutice diverse, de la anestezie locală, TENS, acupunctură, masaj, blocarea unor plexuri nervoase/rădăcina ganglionului simpatic, până la stimularea centrală, medicamente administrate epidural sau intratecal (anestezice locale, opioizi), medicație administrată sistemic (Tabelul 3), chirurgie decompresivă, neurochirurgie și asistență psihologică, inclusiv programe de management al durerii și terapie comportamentală.

TABELUL 3. Medicație în trepte recomandată pentru tratamentul durerii neuropate (după ghidurile NeuPSIG 2010), (6)

Linia I	Antidepresive triciclice: Amitriptilina Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei: Duloxetin, Venlafaxin Liganzi ai canalului de calciu α - δ : Gabapentin, Pregabalin Lidocaină – administrare topică plasture concentrație 5%
Linia a II-a	Tramadol Analgice opioide
Linia a III-a	Unele antidepresive: Bupropion, Paroxetine Unele antiepileptice: Carbamazepină, Acid Valproic Capsaicină aplicată local în concentrație scăzută (plasture) Antagoniști ai receptorilor NMDA: Dextrometorfan Antiaritmice – blocanți ai canalelor de sodiu: Mexiletină (Mexitil)

Studii recente au demonstrat noi direcții de cercetare în tratamentul și managementul durerii neuropate.

Toxina botulinică și-a dovedit eficacitatea în tratamentul distoniei cervicale, dar se sugerează că ar putea avea un efect analgezic și la pacienții cu durere neuropată.

Plasturele cu capsaicină în concentrație crescută. Actualmente, plasturele cu capsaicină cu concentrație scăzută este inclus în cea de-a treia linie de tratament a durerii neuropate. Rezultate obținute în trialuri de fază II au demonstrat că o singură aplicare a unui plasture cu concentrație crescută este eficace în diminuarea durerii din cea de-a doua săptămână de aplicare, efectul menținându-se pe o perioadă de opt săptămâni. Astfel, plasturele cu concentrație crescută de capsaicină pare a avea un efect superior celui cu concentrație scăzută, care trebuie aplicat o dată sau de două ori pe zi. Totuși, nu se cunosc beneficiile pe termen lung și pot exista unele efecte nedorite precum reacții locale de tip eritem sau denervare epidermică tranzitorie.

CONCLUZII

Durerea neuropată este o durere cronică apărută în lipsa unui stimul actual. Survine de multe ori brusc, este lancinantă, paroxistică, însoțită de modificări la nivelul sistemului nervos periferic și/sau central.

Mecanismele cunoscute ca intervenind în producerea acestui tip de durere sunt diferite de cele implicate în nocicepție, motiv pentru care această durere trebuie tratată individual. Cercetările recente

au arătat că pe lângă mecanismele fiziopatologice cunoscute – sensibilizare centrală/periferică, atrofia transganglionară, reorganizarea centrală – un rol important în producerea durerii neuropate îl joacă generarea ectopică de impulsuri, pierderea controlului inhibitor și plasticitatea de la nivelul măduvei spinării. Atenția se îndreaptă nu doar spre nervul periferic, ci și spre nevroglii, citokine, canale ionice, anticorpi și autoanticorpi ca factori ce

intervin în generarea și perpetuarea durerii neuropate. Sunt deslușite tot mai mult particularitățile fiziopatologice incriminate în durerea neuropată de diverse etiologii, la nivel molecular.

Cunoașterea aprofundată a acestor mecanisme aduce cu sine speranța unui management superior al durerii neuropate, a cărei analgezie este, de cele mai multe ori, doar un deziderat.

BIBLIOGRAFIE

1. **Aşgian B, Stamatoiu I, eds.** – Neuropatii periferice (mono- și polineuropatii). București, RO: Ed. Medicală, 1984.
2. **Basbaum A, Bushnell MC** – Science of pain. Amsterdam, NL: Elsevier, 2009.
3. **Degeratu C** – Algo-neuro-distrofia. București, RO: Ed. Medicală, 1983.
4. **DeLeo JA, Tawfik VL, LaCroix-Fralish ML** – The tetrapartite synapse: path to CNS sensitization and chronic pain. *Pain* 2006; 122:17–21.
5. **DeLeo JA, Sorkin LS, Watkins LR, eds.** – Immune and Glial Regulation of Pain. Seattle, WA: IASP Press, 2007.
6. **Dworkin RH et al.** – Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update, *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3, suppl):3-14.
7. **Faradji V, Sotelo J.** – Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1990; 81:402–406.
8. **Feldman EL, Russell JW, Sullivan KA, Golovoy D.** – New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12:553–563.
9. **Gadoth N, Sandbank U.** – Involvement of dorsal root ganglia in Fabry's disease. *J Med Genet* 1983; 20:309–312.
10. **Gorson KC, Ropper AH, Muriello MA, Blair R.** – Prospective evaluation of MRI lumbosacral nerve root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 47:813–817.
11. **Hartung HP, Toyka KV, JW G.** Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, pp. 294–306. In Antel J, Birnbaum G, Hartung HP, eds. *Clinical Neuro-immunology*. Boston, MA: Blackwell, 1998.
12. **Inoue K, Koizumi S, Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y.** – Signaling of ATP receptors in glia-neuron interaction and pain. *Life Sci* 2003; 74: 189–97.
13. **Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ.** – Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003; 26:696–705.
14. **Kissel JT, Riethman JL, Omerza J, Rammohan KW, Mendell JR.** – Peripheral nerve vasculitis: Immune characterization of the vascular lesions. *Ann Neurol* 1989; 25:291–297.
15. **Malcangio M, ed.** – Synaptic Plasticity in Pain, Berlin, DE: Springer, 2009.
16. **Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ.** – Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22:6724–6731.
17. **Motoc D, ed.** – Durerea cronică la pacientul vârstnic. Aspecte clinice și terapeutice. Arad, RO: Vasile Goldiș University Press, 2010.
18. **Nakagawa S.** – Ultrastructural investigation of amyloidosis. Pathogenesis of systemic amyloidosis. *Appl Pathol* 1984; 2:328–340.
19. **Said G.** – Diabetic Neuropathy. *Adv St Med* 2001; 1:11:458.
20. **Scadding J.** – Neuropathic Pain, *ACNR* 2003; 3:1-5.
21. **Schäfers M, Neukirchen S, Sommer C.** – Borrelia neuropathy: Histologic and immunohistochemical characterization. *J Peripher Nerve Syst* 2001; in press.
22. **Scholz J, Woolf CJ.** – The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007; 10:1361–1368.
23. **Sommer C, ed.** – Pain in Peripheral Nerve Diseases. Pain Headache, vol 13. Basel, CH: Karger, 2001.
24. **Sponne IE, Gaire D, Stabler SP, Drosch S, Barbe FM, Allen RH, Lambert DA, Nicolas JP.** – Inhibition of vitamin B12 metabolism by OH-cobalamin c-lactam in rat oligodendrocytes in culture: A model for studying neuropathy due to vitamin B12 deficiency. *Neurosci Lett* 2000; 288:191–194.
25. **Sung B, Lim G, Mao J.** – Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. *J Neurosci* 2003; 23:2899–2910.
26. **Topp KS, Tanner KD, Levine JD.** – Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Comp Neurol* 2000; 424:563–576.
27. **Vasilescu C.** – Viteza de conducere în nervii periferici în condiții normale și patologice. București, RO:Ed. Academiei Române, 1975.
28. **Xiao H. S. et al.** – Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99:8360–8365.