

SINDROME DEL TUNNEL CARPALE: I NUOVI APPROCCI DI CURA.

PDF INTERATTIVO



**56 PAGINE
7 INTERVISTE
6 ARTICOLI**

Malattie del sistema nervoso periferico: inquadramento clinico e diagnostico

Prof. Giorgio Cruccu - Ordinario di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

Le malattie del sistema nervoso periferico vanno distinte dalle neuropatie (come solitamente vengono definite) perché vi sono evidenze che l'efficacia di alcuni farmaci, in particolare della L-acetilcarnitina (LAC), si manifesta anche nelle cervico-brachialgie e nelle lombosciatalgie e, comunque, in dolori associati alla colonna.

1) La definizione di sistema nervoso periferico

Un primo aspetto da chiarire è la definizione esatta di sistema nervoso periferico (SNP). Classicamente il SNP è costituito dall'insieme dei nervi spinali e cranici e i nervi spinali originano dove si fondono le radici ventrali e dorsali cioè nei forami di coniugazione della colonna, mentre il sistema nervoso centrale (SNC) comprende il midollo e l'encefalo.

La definizione classica di nervo periferico inizia in corrispondenza dell'uscita dal forame di coniugazione e il nervo centrale inizia dal midollo. Il territorio intermedio comprende il ganglio, le radici ventrali e le radici dorsali che hanno una maggiore difficoltà di classificazione.

Da un punto di vista anatomico possiamo considerare che la fibra sensitiva che entra nel corno dorsale è ancora un afferente primario, quindi funzionalmente lo possiamo attribuire al periferico, nella radice ventrale invece si trovano gli assoni e i motoneuroni delle corna anteriori che sono certamente del sistema nervoso centrale.

2) Aspetti clinici e diagnostici

a) La protrusione discale e i suoi effetti

Questo comporta anche il fatto che se noi abbiamo una protrusione discale che si impegna verso il forame e comprime la radice spinale lo fa in un tratto compreso tra il midollo e il ganglio (Figura 1). Quindi se si produce un processo che arriva alla degenerazione, quest'ultima sarà centripeta, cioè andrà verso il midollo.

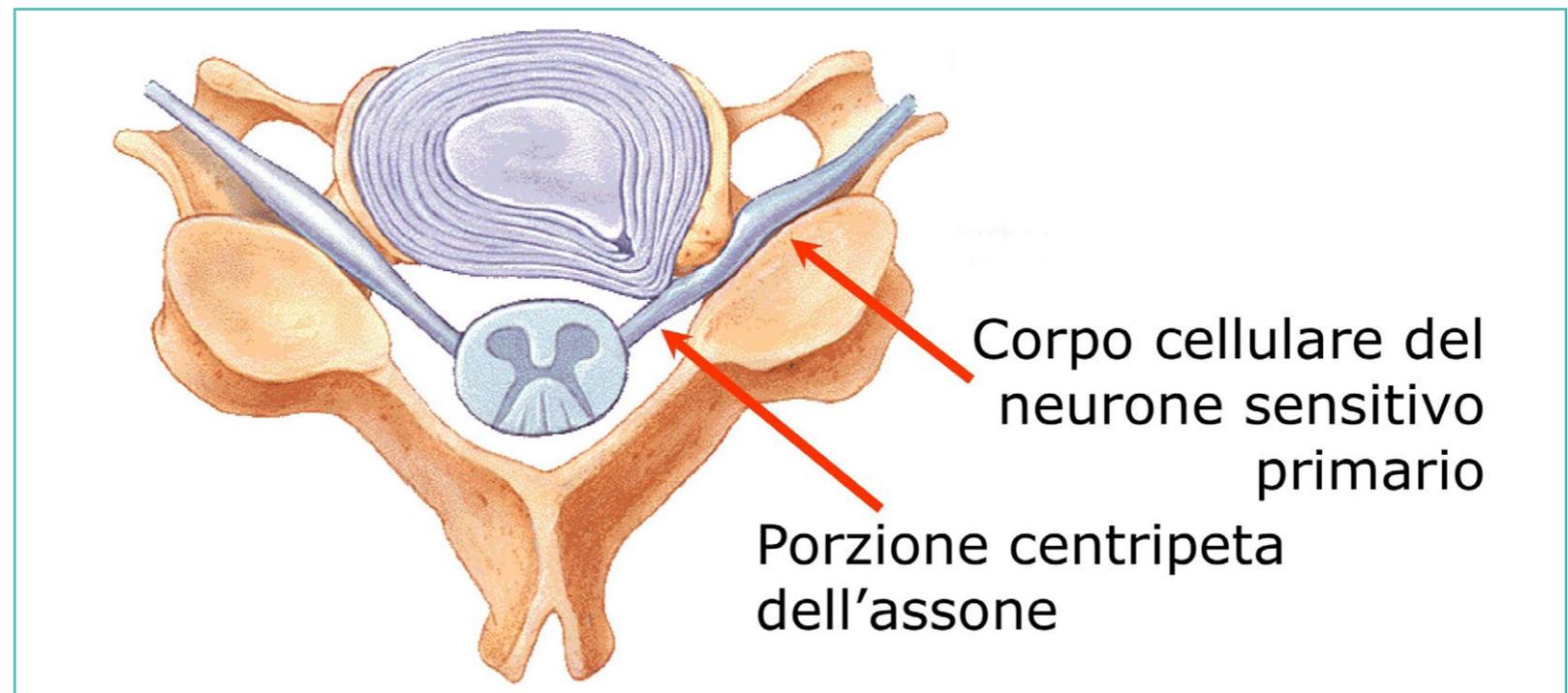


Fig.1 - Danno nervoso centripeto causato da una protrusione discale che comprime la radice spinale di un neurone sensitivo primario.

Mentre se si ha una lesione a valle del corpo cellulare si produrrà una degenerazione walleriana che va verso la periferia. Questo comporta una situazione che per un neurofisiologo è molto vantaggiosa perché consente molto rapidamente di distinguere se un dolore è radicolare o nervoso: nel caso in cui il paziente abbia un deficit sensitivo in una certa area, si effettua un potenziale evocato che può essere somatosensoriale o laser che se alterato conferma la presenza di un disturbo. Inoltre, misurando anche i potenziali periferici, nel caso di un danno a un nervo vi è stata la degenerazione distale e si vedono i potenziali ridotti o assenti, mentre se il danno è radicolare, questi devono essere perfettamente normali pur avendo il paziente potenziali evocati alterati e un disturbo sensitivo nello stesso territorio. Quindi si tratta un grosso vantaggio dal punto di vista diagnostico.

Diverso è il discorso se la protrusione discale si ha a livello cervicale, dove le radici sono corte in quanto durante la crescita ma man mano il midollo risale perché è attaccato all'encefalo e non cresce tanto quanto crescono le ossa, quindi si sviluppano delle lunghissime radici lombari. Quando se abbiamo una protrusione discale a livello lombosacrale, se si osserva una sezione sagittale (a sinistra) è molto facile vedere il canale e quindi le protrusioni, ma capire da una sezione trasversale (a destra) se questo corrisponde realmente all'impegno di una radice o di un'altra non è facile.

Mentre a livello cervicale la radice esce sopra, a livello lombare la radice esce sotto. Tra L5 e S1 deve uscire per forza la radice L5. Se io ho una protrusione del disco tra L5 e S1 o questa è impegnata molto lateralmente e riesce ad andare addosso al ganglio o alla radice di L5, oppure nel 90% dei casi se vi è una protrusione tra L5 e S1 - che è la più frequente sede di protrusione perché sono le 'lettere' più grosse che arrivano al massimo di carico - sarà interessata la radice S1. È interessata più facilmente la radice L5 invece quando la protrusione è tra L4 e L5

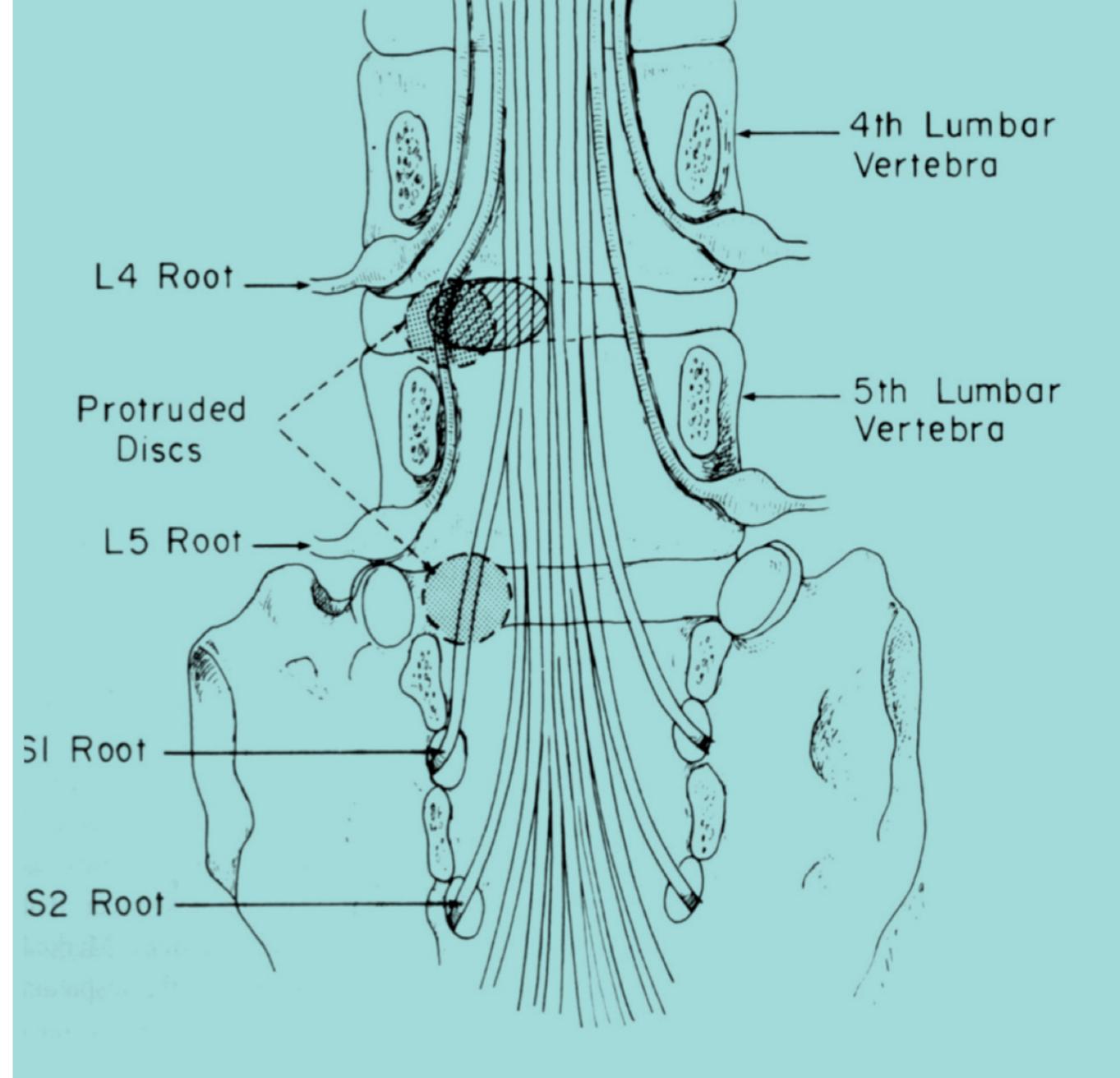


Fig. 2 – Schema anatomico della localizzazione delle radici spinali L4, L5, S1 e S2 e dei corrispondenti forami intervertebrali di uscita a livelli della colonna vertebrale sacro-spinale.

perché la protrusione paramediana potrà impegnare S1 e S2 (e se fosse enorme potrebbe dare la sindrome dalla cauda perché comprime tutte le radici) ma se è lateralizzata più facilmente potrà impegnare L5, laddove la radice L4 è sempre troppo più in alto (Figura 2).

b) La distribuzione dei dermatomeri e l'esame obiettivo neurologico

Occorre dunque sempre vedere – per via della distribuzione dermatomerica - che relazione c'è tra l'area in cui il paziente afferma di sentire dolore rispetto alle obiettività riscontrate facendo l'esame neurologico. Ripensando alla classica mappa con la figura con la distribuzione dei dermatomeri, va ricordato che si parte da S5, S4, S3, posti attorno all'ano, e poi ci sono tutti i dermatomeri che si allargano e cominciano a scendere verso la gamba da S1 (questo S2 non ce l'ha). S1 percorre la superficie posteriore del gluteo e della coscia e va a finire sulla parte laterale della pianta del piede. Nella realtà questi territori non sono rispettati perché ci sono enormi variabilità individuali. Il consiglio è allora quello di guardare gli stessi territori dove potrebbe comparire il deficit sensitivo.

Per L4 occorre vedere il ginocchio e la superficie mediale della gamba, proprio sopra il piatto tibiale, dove c'è il nervo safeno, quindi sulla superficie antero-mediale della gamba. Per L5, i territori più sicuri sono la superficie laterale della gamba e il dorso del piede. Per S1, il bordo esterno del piede e la pianta del piede. Nella fig.6 non sono rappresentate le radici prossimali, questo perché dalla visita clinica è molto difficile riuscire a capire bene, e distinguere per esempio una coxoartrosi da una radice prossimale. Vi sono anche altri piccoli nervi che complicano ulteriormente il quadro.

Possiamo essere sicuri solo quando c'è un dolore proiettato dalle radici inferiori e soprattutto se siamo confortati dalla mancanza di qualche riflesso oppure da deficit di forza o da atrofia muscolare. La cosa importante da ricordare è che per esaminare S1 si chiede al paziente di mettersi sulle punte dei piedi, per L5 si chiede di fare una dorsiflessione del piede mentre per

esaminare L4 si chiede al paziente di fare un'estensione della gamba sulla coscia. Andare oltre è difficile ma naturalmente può essere di aiuto un'elettromiografia (EMG) che permette di vedere sia se c'è effettivamente una riorganizzazione delle unità motorie di segni neurogeni a distribuzione radicolare, ma soprattutto l'EMG è importante in quanto può far vedere la presenza o meno di attività da denervazione in atto. Quest'ultimo caso, caratterizzato dalla perdita di fibre motorie in un preciso territorio, è molto importante perché se la risonanza magnetica conferma una protrusione discale che si impegna esattamente su quella radice, allora il paziente è candidato per la chirurgia, se non vi è possibilità di gestirlo in altro modo (a volte rientrano, come è noto).

La composizione del nervo periferico e le sue alterazioni patologiche

La composizione del nervo periferico è importante per capire le neuropatie. Questo perché esistono diverse tipologie di neuropatia, per esempio ischemiche, infiltrative o di altro tipo e comunque anche i tessuti connettivali esercitano un'importanza notevole. Bisogna pensare che ci sono delle guaine connettivali generali che coprono tutto il nervo, come l'epinervio, e altre guaine connettivali sui singoli fascicoli che sono il perinervio, e all'interno dei fascicoli ci sono altre guaine, ossia una trabecolatura di sostegno che protegge e separa le fibre nervose, denominata endonervio. Ci sono poi i vasi: ogni vaso a una sua arteria, arteriola, che poi penetra dentro il nervo superando l'endonervio e poi distribuendosi con i capillari o vasa nervorum all'interno dei fascicoli. Ci sono anche i nervi nervorum che ci danno l'informazione della condizione di quel tratto del nervo (Figura 3).

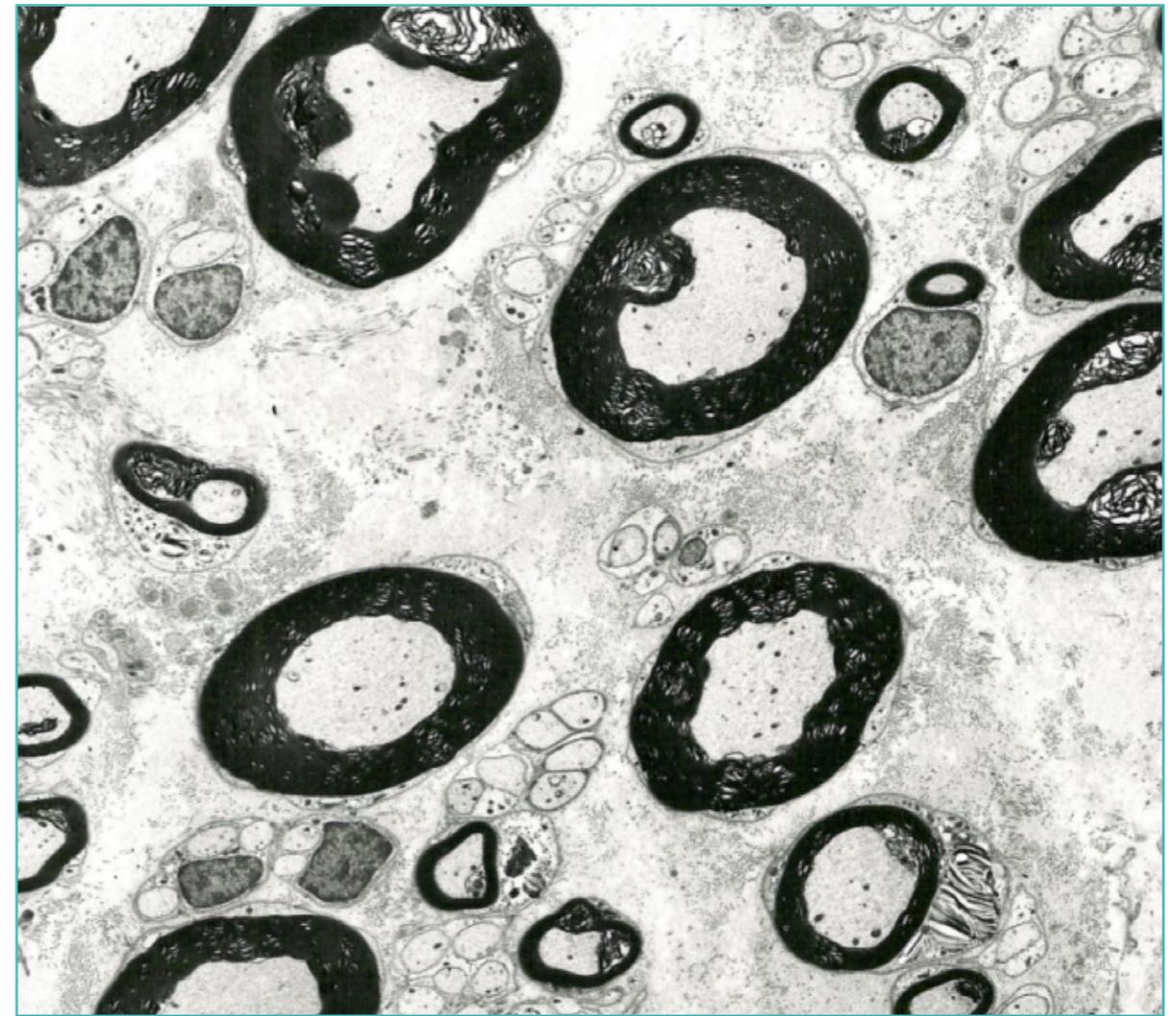
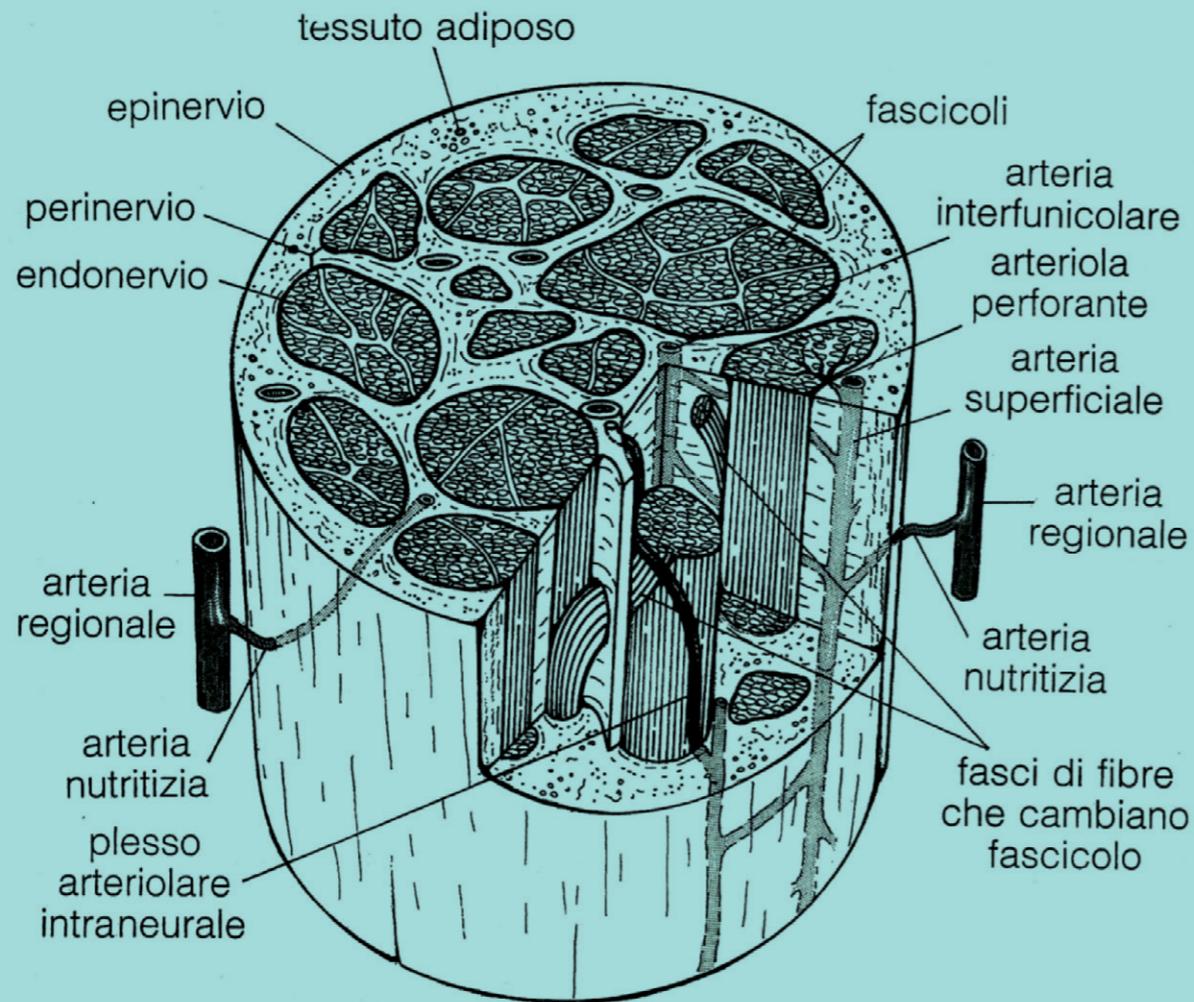


Fig. 3 – Composizione del nervo periferico.

a) I nervi nervorum

I nervi nervorum sono causa del fenomeno per cui spesso all'inizio di una paralisi facciale di Bell o a frigore, molte volte i pazienti riferiscono un dolore sopra la mastoide dietro l'orecchio, dove il neurologo pensa al canale del facciale, ovvero al punto in cui il virus si è moltiplicato, ha prodotto l'edema, e schiaccia il canale facciale. Quindi abbiamo un dolore originato dai nervi nervorum del facciale. Un altro esempio è dato dalla neurite ottica retrobulbare che può essere isolata o in corso di sclerosi multipla: in questo caso la sofferenza è dentro il nervo ottico che non ha al suo interno fibre somatosensoriali, però ha un sistema di nervi nervorum che ci deve segnalare come sta quel nervo e siccome c'è l'infiammazione provoca dolore dietro o la-

Fig. 4 – Alterazioni delle fibre nervose in presenza di lesione neuronale periferica (sezione in microscopia elettronica).

teralmente alla tempia. Questi non sono esattamente dolori periferici ma, per l'appunto, dolori trasmessi dai nervi nervorum.

b) Le alterazioni anatomopatologiche delle fibre nervose nelle neuropatie

Nella figura 4 si osservano le fibre nervose di un nostro paziente con una neuropatia da lesione più prossimale e si possono notare i pacchetti di fibre C, un grande nucleo di cellula di Schwann vicino alla fibra delta, gli assoni amielinici più chiari e le fibre A beta. Qui c'è il side nota uno smielinamento della mielina verso l'interno, perché è come se ci fosse un inizio di una degenerazione "walleriana": è come se ci fosse stato un taglio a

monte e quindi tutto quello che c'è sotto comincia a degenerare. In questo paziente c'era una degenerazione che partiva da più in alto. Si può vedere che lo slamellamento comincia all'interno. Alcuni concetti sui tipi di modifiche anatomopatologiche o patologiche che possono avvenire nelle neuropatie sono illustrati nella Figura 5.

- La prima e più classica è la **degenerazione walleriana**. Questa si può verificare per esempio in caso di un incidente stradale, che genera una fortissima compressione, e un danno a livello del braccio per esempio. La degenerazione walleriana è l'esito di tutte le neuropatie meccaniche o compressive o traumatiche o post-chirurgiche. Un'altra tipologia di demielinizzazione è quella segmentaria. A questo proposito vanno sottolineate due cose. La prima è che esistono neuropatie in cui patisce solo la guaina mielinica, mentre la seconda è che esistono neuropatie in cui un singolo tratto di nervo che viene offeso. Quindi il paziente può avere disturbi apparentemente identici a quelli che avrebbe se il nervo fosse stato tagliato, se si produce un blocco di conduzione. Un neurofisiologo può trovare una caduta di velocità ma anche segni di blocco. Questo perché quando il segnale arriva in quel punto perde la conduzione e non prosegue oltre.
- Abbiamo quindi una **assonopatia distale**, si tratta delle classiche polineuropatie bilaterali simmetriche, in cui c'è una sofferenza generale del neurone, soffre anche un po' il corpo cellulare. Il problema principale è che il neurone, per qualche tipo di difetto energetico, non riesce a far funzionare il flusso assoplasmatico, che è indispensabile per diverse ragioni: è infatti indispensabile che i prodotti del lavoro del corpo cellulare, come i neurotrasmettitori, e tutte le sostanze energetiche, siano trasportate lungo tutta la fibra nervosa. Viceversa, anche fattori che esistono in periferia, come il Nerve Growth Factor, devono essere trasportati al corpo cellulare. In questi

casi tanto più è lunga la fibra, e tanto più grossa è la fibra, e quindi maggiore la richiesta metabolica, tanto maggiore sarà lo sviluppo della perdita di funzione. Di solito in questo caso il paziente comincia ad avere disturbi alla punta del piede e pian piano da quelli si risale; ci sarà anche una degenerazione degli assoni che va dalla periferia verso il centro.

- Infine, ci sono le **neuronopatie** in cui è primitivamente colpito il corpo cellulare. Anche qui abbiamo una sofferenza che si manifesta prima nei territori più lontani, ma non è lunghezza-dipendente. Mentre nelle neuropatie lunghezza-dipendenti ho assonopatie distali (sono proprio i nervi più lunghi che cominciano a soffrire) con interessamento contemporaneo delle estremità dei nervi, ma anche dei nervi corti. Quindi possiamo avere più facilmente sugli intercostali per esempio l'area di anestesia che si sviluppa al centro del torace e piano piano aumenta, oppure possono essere i nervi cranici che manifestano la loro alterazione.

c) Il meccanismo fisiopatologico della reinnervazione

Quello della reinnervazione è un discorso che si lega con i germogli (sprouts) di rigenerazione che sono così micidiali perché tendono a diventare produttori di dolore spontaneo, vista la ricchezza di canali ionici "cattivi" (perché stanno aperti troppo lungo e lasciano entrare troppi cationi e quindi provocano una forte depolarizzazione del neurone, attivandolo molto più del dovuto), come quelli del sodio.

1) La reinnervazione collaterale

Nella reinnervazione collaterale (Fig.10) si ha un motoneurone che muore e degenera quando le fibre muscolari perdono il bottone presinaptico della placca neuromuscolare, dalla fibra muscolare o dalla parte post-sinaptica di questa giunzione vengono emessi dei fattori topici che provocano immediatamente i germogli provenienti dalle fibre nervose sane. Quindi

2 gg inizio degenerazione a valle
3-9 gg ineccitabilità a valle (CMAP assente)
14 gg degenerazione totale (fibrillazioni)

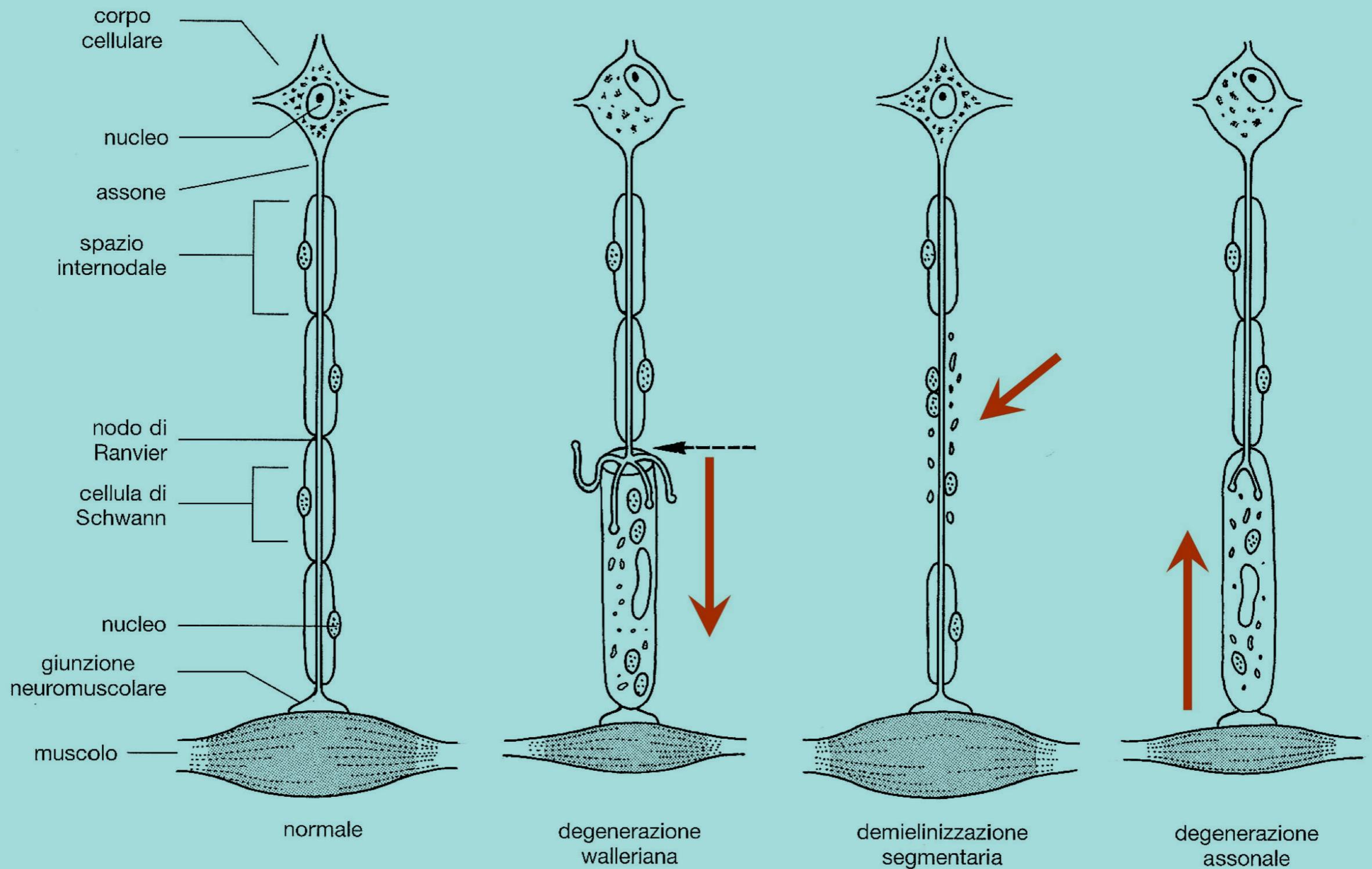


Fig.5 - Modifiche anatomopatologiche o patologiche che possono avvenire nelle neuropatie.

si parla di un sistema molto 'astuto' in cui i neuroni che sono sani provvedono immediatamente a fornire fibre collaterali mirate a reinnervare la fibra muscolare abbandonata e quindi impedirne la degenerazione e poi l'atrofia.

È chiaro che se si taglia un grosso nervo prossimalmente sarà molto difficile poter utilizzare questo tipo di sistema ma nelle patologie comuni in cui i neuroni soffrono un po' alla volta oppure su territori più distali, questo sistema protegge moltissimo il muscolo, in attesa che arrivi la reinnervazione centrale che è quella più corretta. Perché nella reinnervazione collaterale, l'alternanza delle fibre muscolari appartenenti allo stesso motoneurone dentro a un muscolo si perde, si producono dei blocchi potenti dell'unità motoria che, su un muscolo grosso come il quadricipite o il gluteo hanno una relativa importanza (perché sono muscoli che devono sviluppare forza ma non fare movimenti fini), ma su unità muscolari piccole che devono fare movimenti finissimi possono dare problemi.

È un sistema che però deve essere transitorio, perché altrimenti il motoneurone le cui collaterali distali continuano a diffondersi in fibre muscolari una dietro l'altra, diventano unità motorie giganti e cominciano ad affaticarsi (perché il corpo cellulare non ce la fa) e quindi poi si manifesta il fenomeno post polio, noto nei soggetti con poliomelite.

II) La reinnervazione centrale

Il fenomeno di reinnervazione riguarda anche le fibre sensitive. Quindi anche le fibre sensitive hanno collaterali e recettori che corrispondono a un unico primo neurone sensitivo e quindi entrambi fenomeni di rigenerazione avvengono anche sul fronte sensitivo. Se si rimuove la causa di lesione dovrebbe però ritornare la reinnervazione centrale. Nel caso, per esempio, di un trauma ascellare in cui si è sviluppato un ematoma che ha schiacciato tantissimo il nervo, nel momento in cui l'ematoma

si è riassorbito, il nervo viene decompresso e a quel punto dai corpi cellulari parte il processo della reinnervazione. Questo sarebbe il processo di reinnervazione più corretto.

Il problema della reinnervazione centrale è che questa funzionerà tanto meglio o tanto peggio quanto più le guide connettivali sono risparmiate. Per esempio, un tempo gli ortopedici per la lesione del perone mettevano un gambaleto gessato che di solito comprimeva meccanicamente il nervo peroneo localizzato sopra il capitello peroneo. Tale compressione nella maggior parte dei casi produceva una paralisi della nociflessione. Quando il gesso veniva tolto il paziente aveva il piede cadente e un'andatura steppante. In quel caso la compressione non tranciava nessuna guaina connettivale, quindi quando veniva tolto il gesso partiva il processo di reinnervazione (alla velocità di 1 mm al giorno) ripartiva fisiologicamente evitando fenomeni di complicazione assonica e il recupero era assicurato (anche grazie la fisioterapia). Se invece la lesione è traumatica e ha tranciato completamente il nervo (per esempio da un pezzo di vetro o da una lamina dell'automobile in un incidente stradale), anche una volta rimosse le cause del danno, a meno che non sia stato fatto un intervento di neurorafia o rabbocco dei capi nervosi, i germogli discendenti non trovano spazio dove andare e si forma quasi sicuramente un neuroma, come quella da amputazione. Ci si trova pertanto di fronte a dolore neuropatico molto grave oltre al permanere del disturbo sensomotorio. Quindi entrambi i pazienti di cui abbiamo parlato hanno lo stesso tipo di deficit, ma a seconda della condizione a monte noi potremmo prevedere se ci sarà un buon risultato oppure no. Tanto è vero che quando si cominciano a vedere dei segni di rigenerazione del nervo si traggono informazioni utili tramite la semeiotica (con percussioni lungo il percorso del nervo: quando il soggetto sente una piccola scossa vuol dire che le fibre nervose di rigenerazione sono arrivate fino a quel punto) oppure mediante l'EMG (se si ricomincia a vedere attività).

3) La classificazione e la sintomatologia delle neuropatie

Le neuropatie possono essere classificate in vari modi. È importante ricordarsi la diversità tra assonali e demielinizzanti: nelle prime soffrono e degenerano solo gli assoni, nelle seconde soffrono inizialmente la guaina mielinica e gli assoni non degenerano, quindi non c'è interruzione anatomica, e questo cambia molto la condizione (Tabella 1).

È anche molto importante ricordarsi la diversità tra forme focali e diffuse. Nelle focali il danno riguarda un segmento di nervo. Nelle forme diffuse invece tutti i neuroni periferici sono coinvolti, anche se alcuni tipi cominciano prima di altri e sono bilaterali e simmetriche. Pertanto, nelle forme focali va precisato che non viene coinvolto un nervo o tre nervi non simmetrici, ma è un tratto del nervo che deve essere interessato. Il meccani-

simo fisiopatogenetico che lo provoca è completamente diverso da quello della neuropatia diffusa. Lo consiglio di utilizzare la classificazione fisiopatologica che divide le neuropatie in focali e diffuse (Tabella 2).

Tra le focali le più frequenti che sono quelle meccaniche (che la maggior parte dei neurologi chiamerebbe – come riportato nella maggior parte dei libri – “compressive”, una definizione che però non comprende le forme più frequenti, ossia quelle traumatiche e le post-chirurgiche), cioè quelle nelle quali c'è in generale un danno al nervo di tipo meccanico. Ci sono poi le neuropatie focali infiltrative, le neuronopatie (unica categoria che ha sia forme focali che diffuse) e le ischemiche (importantissime). Tra le neuropatie diffuse, ci sono le assonopatie distali, che sono la classica neuropatia diabetica classica e tutte quelle lunghezza-dipendenti, le mielinopatie come la Guillaine-Barré e di nuovo un gruppo di neuronopatie.

Classificazioni delle neuropatie

1. **Mononeuropatie:** il danno riguarda un solo nervo

Multineuropatie: il danno coinvolge più nervi asimmetrici

Polineuropatie: il danno è bilaterale e simmetrico

2. **Focali:** il danno riguarda un segmento di nervo

Diffuse: tutti i neuroni periferici sono coinvolti

3. **Assonali:** soffrono e degenerano gli assoni

Demielinizzanti: soffre la guaina mielinica e inizialmente gli assoni non degenerano

Classificazione fisiopatogenetica delle neuropatie

FOCALI

Meccaniche

Infiltrative

Neuronopatie

Ischemiche

DIFFUSE

Assonopatie distali

Mielinopatie

Neuronopatie

Tab. 1 – Classificazione delle neuropatie.

Tab.2 – Classificazione fisiopatogenetica delle neuropatie.

Riguardo alla sintomatologia delle neuropatie, se sono interessati dei nervi misti ci saranno disturbi motori, disturbi sensitivi e riduzione o scomparsa dei riflessi tendinei. È invece meno frequente (a differenza dei primi tre sintomi) vedere gli ultimi due sintomi: atassia e movimenti involontari, e disturbi vegetativi. La distribuzione dei disturbi è variabile. Nelle mononeuropatie e nelle multineuropatie la sintomatologia è localizzata nel territorio di distribuzione dei nervi affetti. Nelle polineuropatie i disturbi sono bilaterali e simmetrici fin dall'esordio.

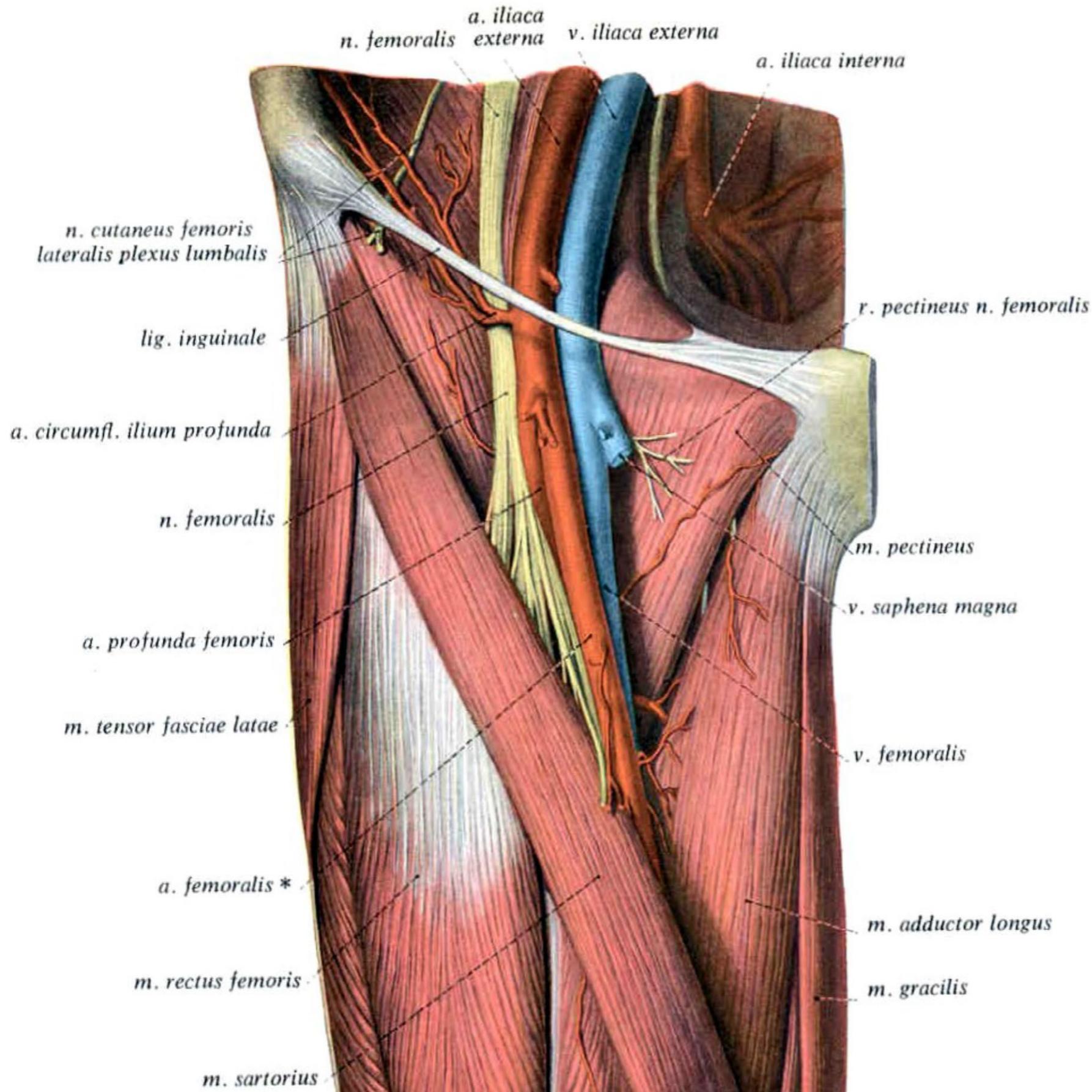
In alcune forme di neuropatia diabetica il primo sintomo di cui si accorge il paziente è proprio l'atassia, perché non sentendo bene il terreno sotto i piedi, ha un'atassia sensitiva nella quale l'input che proviene dai recettori dell'alluce, dal tendine del piede, dalla lunghezza dei muscoli, dalla sensazione di quanto la cute sia schiacciata, quindi dalla chiarezza dell'appoggio del piede, e l'insieme di queste cose provocano il fatto che al cervelletto manca un'informazione fondamentale. Sono infatti pazienti che siccome mantengono nel cervelletto l'input vestibolare e visivo che per l'uomo è più importante, camminano anche decentemente. Però se si fanno chiudere gli occhi a questi pazienti cadono a terra. Hanno poi quindi disturbi vegetativi perché la neuropatia può interessare anche le fibre amieliniche e quindi tutto il sistema afferente ed efferente collegato al sistema vegetativo. Se si taglia un nervo, si potrebbe dipingere esattamente il suo territorio di innervazione controllando la sudorazione in quanto se si taglia un nervo sicuramente non c'è più sudore a valle. Esistono varie tecniche, un tempo si spennellavano i pazienti di blu cobalto e li si faceva sudare mettendoli sotto tante coperte e facendo bere loro un'elevata quantità di tè caldo. Il paziente cominciava a sudare ma rimaneva un'area ben precisa dove non cambiava colore perché non aveva studiato in quella zona. Oggi ci sono sistemi meno "artigianali" ma il concetto rimane.

a) Le neuropatie meccaniche

Le neuropatie meccaniche rappresentano le neuropatie da intrappolamento. Sono coinvolti traumi, compressioni e intrappolamenti. Forse la più nota delle neuropatie da intrappolamento è costituita dalla sindrome del tunnel carpale [che sarà oggetto di specifico approfondimento nel capitolo successivo (NdC)] ma anche l'intrappolamento del nervo ulnare al canale olecranic.

Vi è però un'altra neuropatia da intrappolamento che molti non neurologi magari non ricordano più, denominata meralgia parestesica. È una sindrome dolorosa, con dolore neuropatico, abbastanza curiosa perché c'è un piccolissimo nervo, chiamato femoro-cutaneo laterale della coscia (Figura 6), che attraversa una strettoia fisiologica nel passaggio sotto il legamento inguinale, e che in alcuni individui predisposti, per aumento di volume dell'addome e/o compressione locale o patologie reumatologiche, va incontro a una neuropatia da intrappolamento. Più in dettaglio, quando è stirato il nervo cutaneo femorale laterale della coscia produce una sintomatologia sulla superficie antero-laterale dei due terzi prossimale della coscia, cioè risparmia il ginocchio e non è mai né mediale né posteriore, ed è caratterizzato da fenomeni neuropatici tipici come scosse, sensazione di bruciore, fino a parestesie se il danno progredisce. Di solito è provocato da una compressione, che può essere di natura neoplastica, per esempio dovuta a un tumore della pelvi con necessità di eseguire un'ecografia, o può essere di natura comune, per esempio legata alla gravidanza verso il termine, o presentarsi negli uomini anziani caratterizzata da "ventre della birra" (con la cintura messa sotto il ventre dilatato che va a schiacciare la pelvi).

Fig. 6 – Meralgia paresthetica, neuropatia da intrappolamento del nervo femoro-cutaneo laterale della coscia.



b) Le neuropatie infiltrative

Tra le neuropatie infiltrative (distinte in tumorali, lepromatose, amiloidotiche e attiniche) le uniche realmente di interesse medico generale sono quelle attiniche, cioè post-radiazioni. Bisogna ricordarsi che al giorno d'oggi non si effettuano più terapie radianti massive come in passato, ma queste neuropatie si sviluppano anche a distanza di anni perché il processo di reazione fibrosa e di compressione anche dall'interno (per moltiplicazione anche del connettivo intraneurale) richiede tempo e quindi si trovano pazienti colpiti dopo anni. Di solito si tratta di plessopatie, perché i tumori che venivano irradiati stando più verso l'apice polmonare o più verso la fossa iliaca determinavano un'elevata frequenza di irradiazione del plesso brachiale o di quello lombosacrale. È dunque importante controllare bene l'anamnesi perché il paziente non collega la terapia radiante a questo dolore, mentre si ricorda invece più spesso della polineuropatia prodotta dalla chemioterapia.

c) Le neuropatie ischemiche

Le neuropatie ischemiche possono avvenire più raramente per l'occlusione di un vaso che assicura l'apporto ematico a un lungo tratto di nervo, più frequentemente per oc-

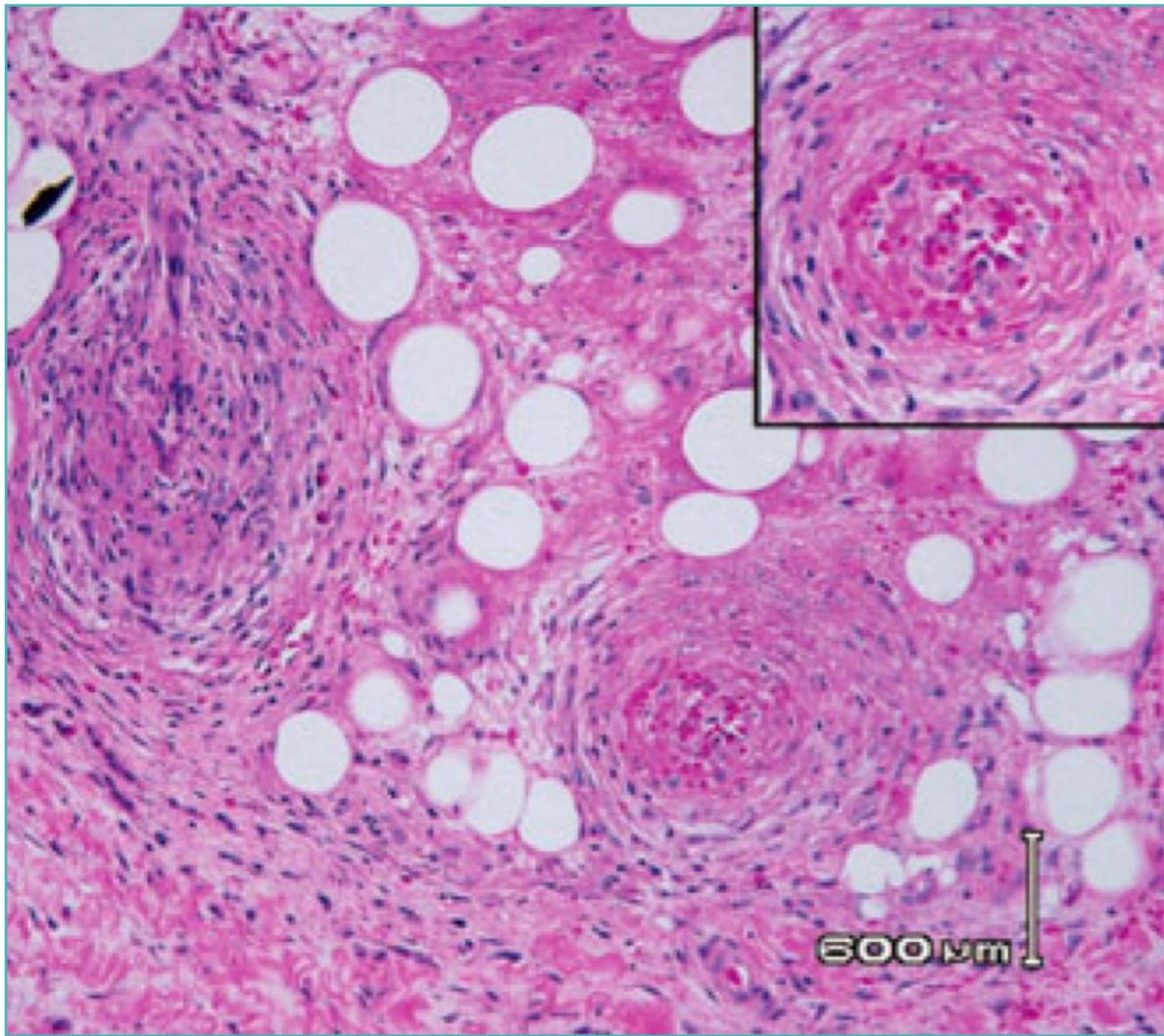


Fig. 7 – Neuropatia infiltrativa vasculitica.

clusioni multiple delle arteriole che penetrano il nervo e dei vasa nervorum (Figura 7).

Le patologie che provocano neuropatie ischemiche sono elencate sotto.

CONNETTIVITI:

- Sclerodermia
- Vasculiti isolate o sistemiche
- Sjögren
- Lupus,
- Altre forme

DIABETE:

- Microangiopatia diabetica

Il coinvolgimento riguarda soprattutto piccoli vasi e piccole arterie. È chiaro che in caso di una lesione traumatica dell'arteria femorale certamente non funzioneranno nemmeno le fibre nervose, in un quadro generale di perdita di funzione, e non si tratta di quello che intendiamo per neuropatia ischemica. Le neuropatie ischemiche sono invece quelle delle arteriole o dei vasa nervorum o dei capillari che producono danni focali causati dalle ischemie.

Due i tipi più importanti. La prima è la microangiopatia diabetica, che è un processo più uniforme e che spesso riguarda proprio i capillari, con una distribuzione più simmetrico distale. Fenomeni un po' più violenti caratterizzano invece le vasculiti, soprattutto in corso di connettivite, in cui si possono osservare manifestazioni molto importanti non neurologiche. Spesso i neurologi fanno diagnosi di connettivite in pazienti che si presentano con una neuropatia focale, ma misurando gli autoanticorpi si verifica appunto che il paziente ha una connettivite.

d) Le neuronopatie

Il danno riguarda la cellula di origine delle fibre nervose periferiche. L'assone va incontro a degenerazione walleriana. Si distinguono forme focali (sensitive o motorie), quali quella da Herpes zoster e da poliomielite, e forme diffuse, come la neuropatia paraneoplastica e alcune neuropatie genetiche.

1) Le forme focali

Vi sono in realtà numerose forme focali. La più paradigmatica delle forme motorie è comunque la poliomielite: il poliovirus entra nei motoneuroni a caso, non ha nessuna simmetria, era più frequente agli arti inferiori, ma si riconosce subito perché i muscoli atrofici sono irregolari.

Sul fronte sensitivo va citato l'Herpes zoster, che in realtà tutti, anche se non ci sono state manifestazioni cutanee, portiamo dentro di noi perché tutti siamo stati in contatto con la varicella. In condizioni di immunosoppressione (stress, età avanzata, etc.), questo virus si moltiplica, sempre da un lato solo, la zona tipicamente colpita è quella toracica sottomammaria, o in alternativa la parte oftalmica del trigemino. Il virus replicandosi va poi attraverso i microtubuli del flusso assoplasmatico sia verso il midollo sia verso la periferia. Quando arriva alla cute produce il tipico rash cutaneo e il paziente riferisce il bruciore. Poi si evolve in vescicole, crosticine ecc., ma la discromia è tipica, ed è disposta perfettamente secondo uno o due dermatomeri, pertanto si riconosce sempre facilmente e può dare luogo alla nevralgia post-herpetica.

II) Le forme diffuse

Invece le forme diffuse sono in alcuni casi, non tutti, neuropatie genetiche, con presenza per esempio di piede cavo e dita a martello. È importante ricordarsi che le forme paraneoplastiche sono delle neuronopatie. Spesso l'oncologo chiede al neurologo se si è di fronte a un paziente con una polineuropatia assonale causata dalla chemioterapia o se si tratta di una forma paraneoplastica causata dal fatto che il tumore è troppo vivace, dovendo insomma decidere se dimezzare o raddoppiare la chemioterapia. Per il neurologo non è facile riuscire a distinguere le due forme, non fosse per il fatto che di solito nelle forme paraneoplastiche si accompagna il disturbo di placca neuromuscolare in cui c'è il fenomeno pseudomiastenico. Nella miastenia si ha un difetto sul recettore post-sinaptico dell'acetilcolina e dopo alcuni stimoli non si registra più risposta. Nei pazienti con forme paraneoplastiche c'è invece la difficoltà di far uscire il neurotrasmettitore nella fessura sinaptica. In questi pazienti si assiste a un fenomeno curioso: se prima di fare la stimolazione si fa fare esercizio al paziente, poi lo stimolo elettrico fa migliorare il rilascio del

neurotrasmettitore e non si osserva quel tipo di caduta che si osservava nell'altra forma.

e) Le assonopatie distali

Le assonopatie distali consistono in un difetto dei meccanismi di trasporto assonale. La porzione distale dell'assone, più lontana dal centro trofico, degenera, e il danno risale progressivamente. Sono colpiti per primi gli assoni più lunghi e quelli di maggior diametro che hanno una richiesta metabolica maggiore. L'assonopatia è il meccanismo responsabile delle **polineuropatie carenziali, diabetica, tossiche**. Le assonopatie distali sono dunque caratterizzate dal fatto che c'è una sofferenza dell'intero neurone per un qualche tipo di deficit energetico. La causa di quest'ultimo in genere si riconduce a tre possibili categorie.

I) Le polineuropatie carenziali

La prima si basa sul fatto che manca qualcosa di essenziale, quindi sono le forme carenziali, dovute a un deficit di qualunque vitamina. Si tratta di situazioni comunissime in condizioni di guerra o estreme, come nelle persone che vivevano nei sommergibili, che non assumevano frutta e verdura per lunghi periodi. Al giorno d'oggi tali carenze di vitamine si trovano nell'alcolismo: la neuropatia alcolica è una causa dei danni dell'alcol non direttamente sulle fibre nervose (fa più danni al cervello) ma attraverso il meccanismo di danno della mucosa gastrica che rende molto più difficoltoso l'assorbimento del complesso B in generale, e in particolare della tiamina e della B12. Conseguentemente si possono sviluppare queste polineuropatie. Possono anche verificarsi dei malassorbimenti, disturbi dell'alimentazione che una volta erano secondari a patologie che impongono limitazioni alimentari, come la celiachia, o le alimentazioni squilibrate, come quelle dei vegani. Le neuropatie sono condizioni in cui c'è la sofferenza primitiva e si comincia dalla sofferenza del corpo cellulare.

II) Le polineuropatie diabetiche

È noto che il diabete comporta una forma di polineuropatia simmetrica distale che tipicamente può interessare tutti i tipi di fibre. Ci sono anche delle forme anche selettive delle fibre piccole. Sono dovute a difetto dei meccanismi di trasporto as-soplasmatico. La porzione distale dell'assone, più lontana dal centro trofico, degenera, e il danno risale progressivamente. Sono colpiti per primi gli assoni più lunghi e quelli di maggior diametro che hanno una richiesta metabolica maggiore. Nelle assonopatie simmetrico-distali il disturbo sensitivo è disposto a "calza" o a "calza e guanto".

Si distinguono tre forme cliniche:

- Polineuropatia sensori-motoria
- Polineuropatia delle piccole fibre
- Polineuropatia disautonomica

Dal punto di vista sintomatologico generale, quando è prevalente l'interessamento di fibre grandi, i disturbi sono:

- Riflessi osteo-tendinei deboli/assenti
- Possibili deficit di forza distali
- Deficit sensibilità profonde (tattile epicritica, senso di posizione e movimento, vibratoria) / possibile allodinia
- Atassia
- Possibile deficit termodolorifico / possibile iperalgesia
- Dolori crampiformi

Se invece sono prevalentemente interessate le fibre piccole, i sintomi sono:

- Riflessi normali
- Forza normale
- Sensibilità profonde normali
- Deficit termodolorifico
- Dolore urente / possibile allodinia
- Disturbi genito-urinari
- Ipotensione ortostatica

III) Le mononeuropatie ischemiche diabetiche

Nella microangiopatia diabetica (Fig.16) non c'è il processo infiammatorio della vasculite, ma i capillari tendono a patire questa proliferazione quindi tendono a essere sempre più chiusi. Sembra quasi un processo arteriosclerotico più che una vasculite. Nella mononeuropatia dell'oculomotore si hanno dolore e strabismo mentre la pupilla è risparmiata. Nella mononeuropatia del femorale si hanno dolore nel territorio safeno e deficit di forza del quadricipite.

IV) Radicolo- o multiradicolo-neuropatie

Nel caso presentato in Figura 8 si direbbe che il paziente ha un'ernia addominale oppure, se fosse una donna, un tumore

Radicolo- o Multiradicolo-neuropatie

Radicolopatia toracica →
(d.d. con zoster sine herpette)

Multiradicolopatie toraco-addominali →
(possibile meccanismo disimmune)

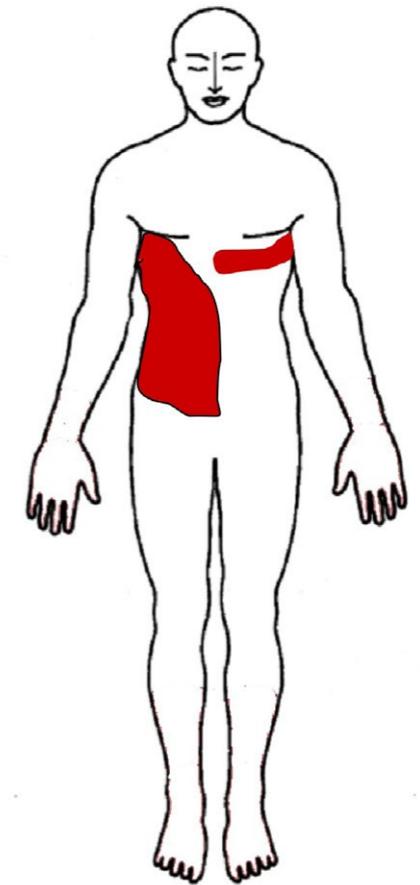


Fig. 8 – Esempi di territori di distribuzione di radicolo- e multiradicolo-neuropatie.

benigno dell'ovaio (come un cistoma ovarico). In realtà è una forma di diabete con sofferenza radicolare, ma probabilmente immunomediata, dei motoneuroni che si occupano dei muscoli dell'addome di quel lato. Facendo un EMG si evidenzia una serie di fibrillazioni. Si tratta anche di un processo abbastanza rapido. Da notare anche la radicolopatia toracica che entra in diagnosi differenziale con zoster sine herpette.

f) Le mielinopatie

Le mielinopatie consistono in una perdita della guaina mielinica. L'assone resta integro, ma la velocità di conduzione diminuisce fino al blocco. Se il danno è focale la sintomatologia è confinata al territorio distale del nervo coinvolto.

Le mielinopatie diffuse si distinguono in:

- forme tossinfettive che attaccano le cellule di Schwann (difterite, piombo, disulfiram);
- forme demielinizzanti infiammatorie (Guillain-Barré e CIDP).

La sindrome di Guillain-Barré e la CIDP, in cui il danno demielinizzante è prevalentemente prossimale-radicolare, sono sostenute da un processo autoimmune.

Le forme che hanno meccanismi non infiammatori interessano la cellula di Schwann e non sono dirette all'antigene sulla guaina mielinica.

Guillain e Barré avevano fatto notare che lo slamellamento della guaina mielinica è all'esterno e non all'interno, perché l'errore del sistema immunitario è quello di riconoscere come antigene avverso la guaina mielinica. Quindi questo è il primo danno che si verifica. Quindi nella forma acuta delle patologie demielinizzanti infiammatorie quello che si osserva è una condizione che non porta a degenerazione assonale, però porta a blocchi di conduzione che di solito si risolvono in modo completamente spontaneo. Il neurologo una volta dava il cortisone, ma il cortisone non fa assolutamente niente di utile. In realtà nella maggior parte dei casi c'è la risoluzione completa spontanea. L'unica cosa che ci impiega anni a recuperare sono i riflessi osteo tendinei, ma pazienza. Purtroppo, è obbligatorio tenerli in osservazione fino a che siamo sicuri che non ci sarà un'evoluzione che andrà a interessare anche la muscolatura respiratoria, perché il paziente deve restare in un ambiente in cui ci siano infermieri capaci di farlo respirare intanto che arrivano gli animatori che lo intubano.

Bibliografia

Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*, 2010 Sep;17(9):1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.

Berardelli A, Cruccu G. *La Neurologia della Sapienza*. Società Editrice Esculapio, 2015.

Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*, 2017;6(Suppl 1):35-42. doi: 10.1007/s40122-017-0087-0.

Katona I, Weis J. Diseases of the peripheral nerves. *Handb Clin Neurol*, 2017;145:453-474. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00031-6.

Macchi G. *Malattie del sistema nervoso periferico*. Piccin, 2005.



- Le malattie del sistema nervoso periferiche possono essere estremamente diversificate in virtù delle strutture nervoso interessate e del tipo di processo patologico in atto.
- La diagnostica, in genere, non può prescindere dall'esame obiettivo neurologico, dagli esami elettroencefalografici e da tecniche di imaging come la risonanza magnetica.
- La classificazione delle neuropatie, abbastanza complessa, prevede una distinzione "classica" e una fisiopatogenetica, che in parte si sovrappongono : 1) mononeuropatie, multineuropatie e polineuropatie; 2) forme focali (meccaniche, infiltrative, ischemiche, neuronopatie) e forme diffuse (assonopatie distali, mielinopatie, neuronopatie); 3) forme assonali e forme demielinizzanti.

La sindrome del tunnel carpale: inquadramento generale

Prof. Giorgio Cruccu - Ordinario di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

Prof. Andrea Truini - Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma

La sindrome del tunnel carpale è una delle malattie più comuni e frequenti del sistema nervoso periferico e causa molto frequentemente di dolore.

1) Le strutture anatomiche coinvolte nello sviluppo della sindrome

Si tratta fondamentalmente di una mononeuropatia compressiva dovuta alla compressione del nervo mediano del polso all'interno del canale del carpo che è una struttura in realtà relativamente complessa perché include strutture ossee (le ossa del carpo, per l'appunto) e un legamento trasverso che passa a ponte sulle strutture del carpo. All'interno di questo canale c'è il nervo mediano ma non solo, vi sono i tendini dei muscoli flessori. Occorre poi ricordare che nel tunnel si trovano molte altre strutture anatomiche (Figura 1). Ci sono anche tutti legamenti dei flessori lunghi delle dita. I muscoli dei flessori lun-

ghi delle dita si trovano nella parte prossimale dell'avambraccio, e il muscolo è tanto più prossimale quanto più è distale il segmento da muovere. Questi 'cavi' non possono essere liberi perché se non ci fosse un legamento trasverso che li tiene fissi in posizione, se si volesse fare una leggera flessione distale di un dito, succedrebbe che si alza la pelle con sotto il tendine. Quindi è necessario il legamento trasverso per tenerli in sede. Inoltre, i tendini devono scorrere dentro delle guaine per facilitare il loro passaggio.

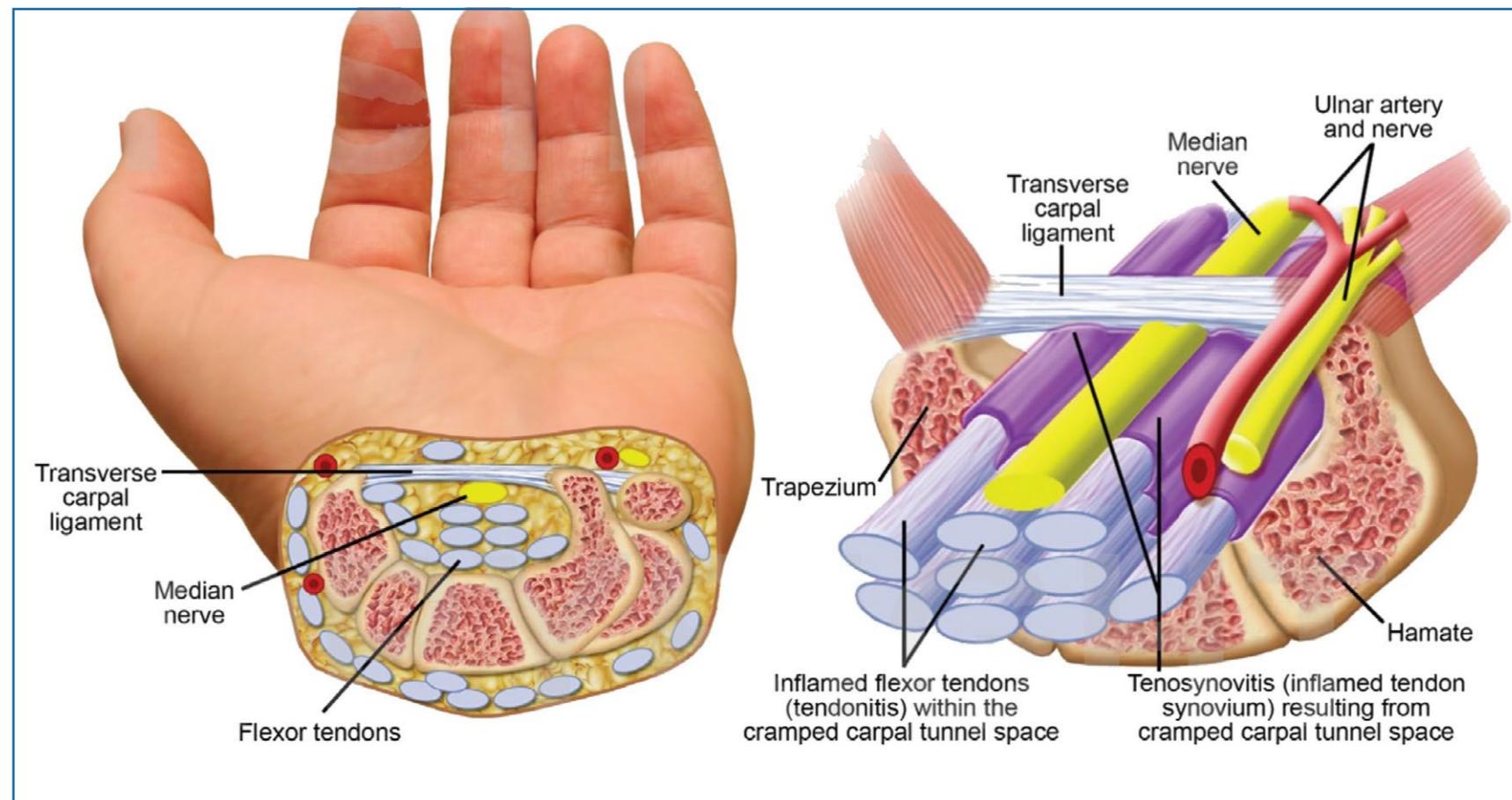


Fig.1 – Strutture anatomiche metacarpali coinvolte nella genesi della sindrome del tunnel carpale.

Quindi il tunnel carpale è una struttura anatomica solo all'apparenza molto banale ma in realtà è molto delicata perché nel corso della vita si possono avere fenomeni patologici o anche para-fisiologici di varia natura che, interessando le varie strutture anatomiche, fanno in modo che questo canale si restringa, riduca il proprio volume, comportando inevitabilmente la compressione del nervo mediano e determinando lo sviluppo della sindrome (Figura 2).

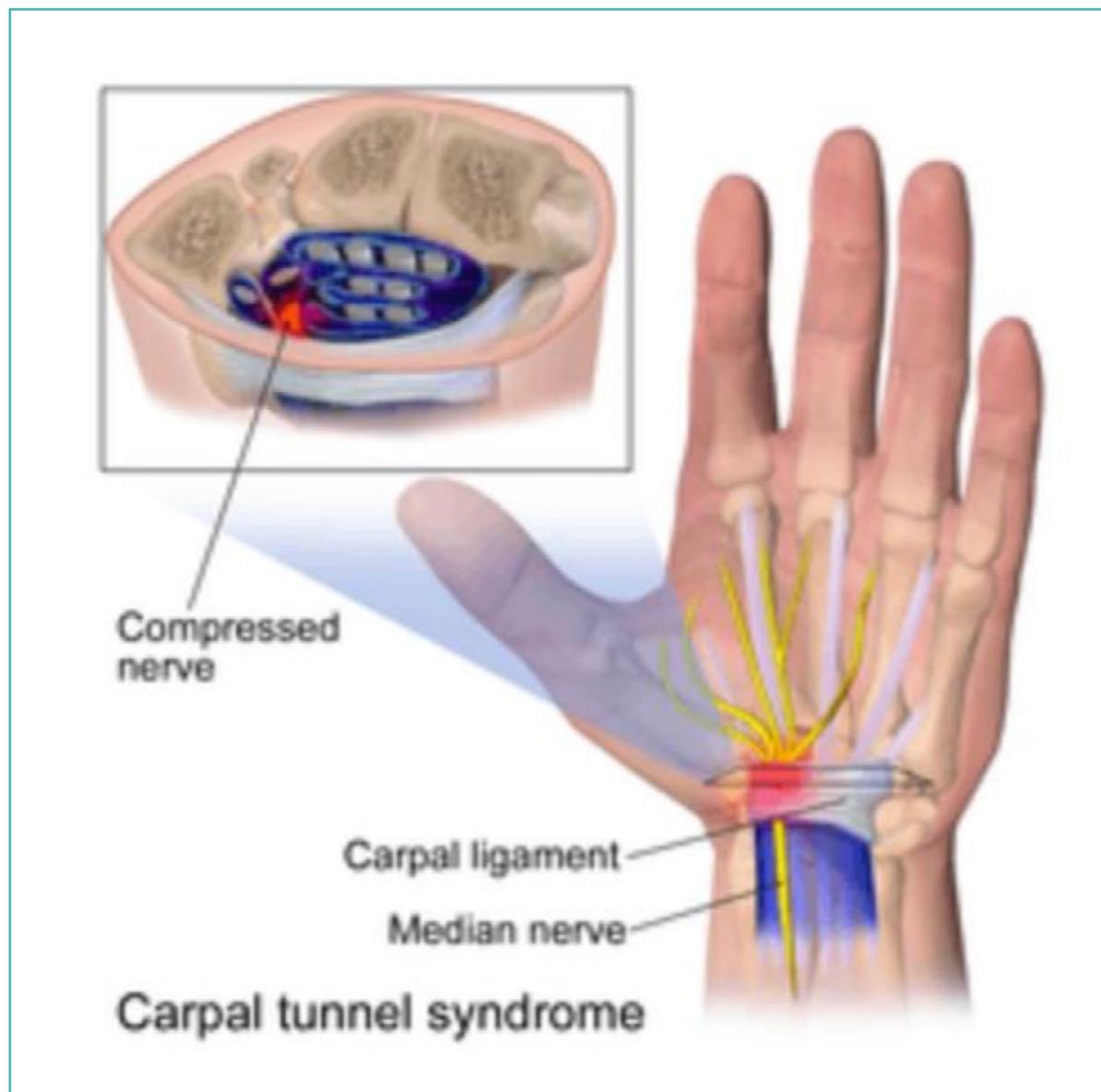


Fig. 2 – Anatomia del tunnel carpale con in evidenza il nervo mediano che passa lo stretto passaggio che condivide con i tendini dei muscoli flessori.



GUARDA IL VIDEO

2) I diversi processi patologici alla base del disturbo

I processi artrosici o artrici, determinando la deformazione delle ossa del capo, possono ulteriormente ridurre lo spazio per il passaggio del nervo nel tunnel. Il coinvolgimento dei tendini e delle guaine dei flessori comporta, inoltre, il rischio di borsiti, tendiniti, processi infiammatori di vario tipo, che pure comportano il restringimento del canale e la riduzione del suo volume, comportando inevitabilmente la compressione del nervo mediano. Va ribadito che la sindrome del tunnel carpale è molto comune nelle persone sanissime ma l'incidenza di questa condizione è vero che aumenta tantissimo, anche di dieci volte, in alcune condizioni patologiche, alcune molto particolari e rare, basti pensare all'acromegalia, dove il meccanismo è dovuto all'ispessimento del legamento trasverso del carpo, con conseguente compressione sul nervo mediano, o l'ipertiroidismo per l'imbibizione del legamento trasverso del carpo e compressione di nuovo del nervo mediano. Anche in alcune specifiche condizioni come il diabete e la gravidanza la sindrome del tunnel carpale è particolarmente frequente.

3) Il diabete e la gravidanza

Il problema dell'associazione tra sindrome del tunnel carpale e diabete consiste nel fatto che nel diabete c'è un danno sistemico a carico del sistema nervoso periferico. Quindi si parte già da una condizione di maggiore fragilità o di vero e proprio danno a carico dei nervi periferici il che rende quindi molto più probabile che in una struttura relativamente piccola con una serie di compressioni ci possa essere un ulteriore danno a carico del nervo. Ci possono essere fenomeni di double transfer: per esempio se un paziente ha un diabete che fa soffrire da anni tutti i neuroni, e che lo ha colpito ai piedi e alla gamba, si potrebbe poi avere sofferenza anche alle mani. Queste fibre nervose dunque soffrono già per la microangiopatia diabetica, per il disturbo del metabolismo del glucosio, ma in più hanno anche un danno meccanico. L'incidenza del tunnel carpale nei diabetici è molto più elevata rispetto ai soggetti normali.

Anche nella gravidanza è molto comune e frequente osservare donne che sanissime che – non tanto in fase iniziale ma nel corso

della gravidanza – manifestano dolori notturni molto invalidanti, anche in questo caso dipendenti dall'imbibizione dei tessuti, quindi questo provoca una riduzione del volume all'interno del canale del carpo. In effetti sappiamo che nelle donne in gravidanza l'incidenza della sindrome del tunnel carpale è molto superiore rispetto alle donne non gravide, legata appunto alla ritenzione idrica.

4) La sintomatologia

La compressione sul nervo mediano del carpo si manifesterà fondamentalmente con disturbi di sensibilità e, in minor misura e più tardivamente, di forza nel territorio di distribuzione del nervo mediano stesso. Quindi i sintomi più comuni che generalmente le persone lamentano sono un fastidio, un dolore notturno prevalentemente, almeno nelle fasi iniziali, per cui è comune che il paziente si svegli la notte con la mano infastidita e spesso basta solo l'agitare la mano a far migliorare il disturbo di sensibilità. Nel tempo il paziente comincia a notare fasi di sensibilità alla punta delle prime tre dita (Figura 3) per cui racconta tipica-

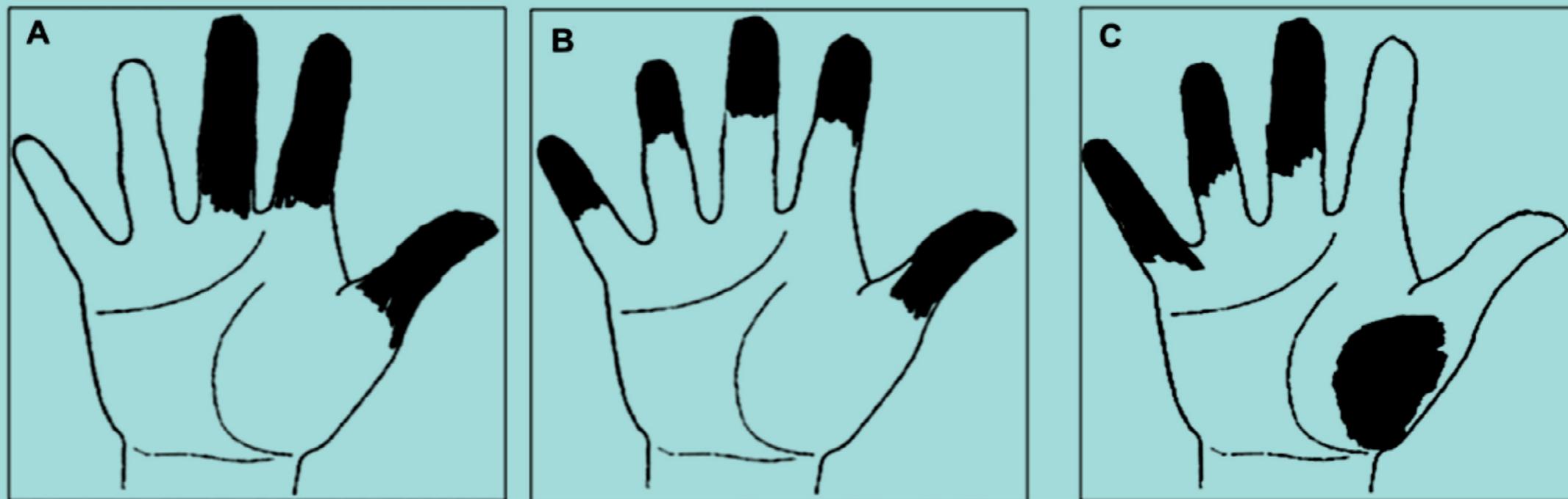


Fig. 3 – Caratteristica distribuzione del dolore nella sindrome del tunnel carpale con interessamento di tre dita e risparmio del palmo della mano.

Zanette et al., Pain 2010



GUARDA IL VIDEO

mente che gli sfuggono i fogli dalle dita, ma non per un disturbo di forza ma proprio perché non riesce più a calibrare bene attraverso la sensibilità quanto premere contro il foglio.

La sindrome si manifesta più spesso nei soggetti femminili ultraquarantenni (ma anche agli uomini trentenni che fanno sforzi come giocare a bowling, muovere ripetutamente il mouse, usare il martello pneumatico, suonare la batteria o le percussioni), con disturbi della sensibilità (dolore, parestesia) e ipostenia che colpiscono le prime 3 dita (pollice, indice e medio) e metà del quarto dito della mano. Nel tempo possono comparire anche disturbi motori più o meno gravi che riguardano i muscoli dell'eminenza tenar di pertinenza del nervo mediano. Tutto questo è molto frequentemente accompagnato da dolore. Il dolore da sindrome del tunnel carpale, secondo molti studi, è una delle condizioni più comuni di dolore neuropatico nella popolazione.

Tali disturbi, che si presentano prevalentemente durante la notte, possono evolvere nei casi più gravi in una progressiva e irre-



versibile perdita della sensibilità alle prime 3 dita e alla mano dal lato volare, seguita da ipo-atrofia dei muscoli della mano (muscoli tenari).

Il paziente avrà difficoltà a eseguire lavori con le dita, come stappare una bottiglia o lavorare a maglia. Nelle fasi iniziali il paziente lamenta parestesie a scossa. Clinicamente il dolore e le parestesie possono essere evocati attraverso la percussione fasica a livello del tunnel carpale (segno di Tinel). Se il paziente lamenta la comparsa di scosse il segno è da considerarsi positivo. Altro segno caratteristico è la manovra di Phalen che consiste nel tenere iperflessi i polsi l'uno contro l'altro per 1 minuto: la comparsa di parestesie è da considerarsi un segno positivo per la sindrome.

5) Le tre principali linee di intervento

Al di là dei farmaci e dell'intervento chirurgico che a volte si rende necessario, esistono in generale esercizi di riabilitazione, norme comportamentali o alimentari che possono essere d'aiuto per questi pazienti. In ogni caso, ci si orienta su tre principali

linee di trattamento: la chirurgia, che va affrontata con un po' di equilibrio nel senso che non può essere considerata come unica opzione per tutti i pazienti, in quanto ci sono relativamente lievi o moderate molto fluttuanti nel corso del tempo e su cui si può prendere tanto tempo e spesso evitare l'intervento chirurgico; il trattamento farmacologico, molto ben tollerato, con un bilancio benefici/rischi assolutamente in favore dei benefici ma l'approccio più comunemente utilizzato è costituito dagli atteggiamenti di salvaguardia del polso, e in particolar modo l'intervento effettuato più frequentemente consiste dall'impiego di splint notturni, ovvero tutori che bloccano il polso in leggerissima estensione durante la notte che permettono un certo grado di riduzione dei fenomeni compressivi a livello del polso e del canale del carpo (Figura 4).



Fig. 4 – Esempio di splint, tutore rigido per il polso che allevia il dolore della sindrome del tunnel carpale.

Bibliografia

- Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA*, 1999;282(2):153-8.
- Burton C, Chesterton LS, Davenport G. Diagnosing and managing carpal tunnel syndrome in primary care. *Br J Gen Pract*, 2014;64(622):262-3. doi: 10.3399/bjgp14X679903.
- Devor M. Pathophysiology of nerve injury. *Handb Clin Neurol*, 2006;81:261-IV. doi: 10.1016/S0072-9752(06)80023-0.
- Katz JN, Simmons BP. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med*, 2002;346(23):1807-12.
- Osterman M, Ilyas AM, Matzon JL. Carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Orthop Clin North Am*, 2012;43(4):515-20. doi: 10.1016/j.ocl.2012.07.020.
- Zanette G, Cacciatori C, Tamburin S, et al. Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extraterritorial spread of sensory symptoms. *Pain*, 2010;148(2):227-36. doi: 10.1016/j.pain.2009.10.025.



- La sindrome del tunnel carpale è determinata dalla compressione del nervo mediano nel canale carpale, determinata da processi patologici o para-fisiologici che determinano il restringimento del canale stesso.
- La compressione può essere determinata da osteoartrosi o artrite reumatoide delle ossa carpali, processi a carico dei tendini o delle guaine dei muscoli flessori (tendiniti, borsiti, etc.), ispessimento del legamento trasverso da acromegalia o ipertiroidismo, ritenzione idrica nelle donne in corso di gravidanza e nel diabete per via della sofferenza neuropatica sistemica di base.
- I sintomi rispecchiano la sofferenza del nervo e interessano il suo territorio di distribuzione, quindi principalmente dolori notturni alle prime tre dita della mano, disturbi di sensibilità e, successivamente, possono svilupparsi disturbi di tipo motorio.

Fisiopatologia del dolore in corso di sindrome del tunnel carpale

Prof. Andrea Truini - Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma

Prima di entrare nella specifica trattazione del dolore in corso di sindrome del tunnel carpale, occorre fare una premessa sulle varie tipologie esistenti di dolore.

- Il **dolore neuropatico** è quello causato da una lesione o da una malattia dell'afferenza somatosensoriale. Questo danno produce fenomeni patologici per cui il sistema nervoso segnala un dolore in realtà privo di una noxa patogena ma derivante dal fatto che il sistema nervoso funziona in modo patologico.
- Il **dolore nocicettivo** è il dolore fisiologico, quello cioè causato da uno stimolo esterno che lo evoca (per esempio, una martellata) attraverso il quale il sistema nervoso segnala una noxa patogena potenzialmente lesiva nei confronti dei tessuti.
- Il **dolore misto** – che in realtà non si trova sulla tassonomia IASP (Associazione Internazionale sul Dolore) ma la cui esistenza è sostenuta da molti esperti del settore – consiste in una condizione in grado di produrre contemporaneamente dolore neuropatico e nocicettivo, quale appunto la sindrome del tunnel carpale: in questa vi è una componente nocicettiva con dolore al polso, per esempio da fenomeni infiammatori che avvengono all'interno del canale del carpo (basti pensare alle entesiti che colpiscono i tendini dei flessori con edema e compressione secondaria sul nervo) ma vi è contemporaneamente il danno sul nervo sensitivo mediano che comporta un disturbo doloroso che interesserà prevalentemente le prime tre dita. Un altro esempio comune di dolore misto è dato dall'osteoartrosi della colonna dove si hanno fenomeni infiammatori locali e in più la compressione della radice. Vi è poi in un filone di ricerca relativo alle reazioni ossee da metastasi in cui è evidente che c'è un innesco nocicettivo ma – in tal senso vi sono prove nell'animale – le metastasi producendo una serie di citochine sono in grado di danneggiare direttamente le terminazioni del periostio, per cui si viene a creare una forma di dolore misto.
- Il **dolore nociplastico**, infine, che si trova da pochi mesi nella tassonomia IASP, che per definizione origina in assenza di nocicezione e in assenza di danno dell'afferenza somatosensoriale, quindi non è né nocicettivo né neuropatico. È un tipo di dolore che fa pensare a condizioni come la fibromialgia o all'artrite reumatoide spesso associata alla fibromialgia. Il suffisso “plastico” è molto evocativo di tutti i cambiamenti del sistema nervoso che si verificano nei dolori diffusi (dove si riscontra iperattività del corno posteriore, cambiamenti del funzionamento delle aree corticali, e così via).

1) I meccanismi alla base del dolore nella sindrome del tunnel carpale

a) La visione "classica"

Occorre quindi chiedersi di che natura sia il dolore in corso di sindrome del tunnel carpale. Fino a pochi anni fa si pensava che questo dolore fosse di natura neuropatica per via della compressione del nervo mediano. In realtà ciò non è del tutto vero. Basta considerare l'anatomia del metacarpo, dove passa il nervo mediano ma anche i tendini flessori. Quindi una entesite con gonfiore, edema e aumento della dimensione dei tendini provoca dolore locale di tipo nocicettivo, ma probabilmente contribuisce alla compressione del nervo mediano all'interno di questo canale e, di conseguenza, il manifestarsi del dolore neuropatico.

La spiegazione tradizionale della sindrome del tunnel carpale prevede quindi che il paziente ha dolore nocicettivo a livello del polso e che si ha la distribuzione del dolore nocicettivo da danno dell'afferenza somatosensoriale per compressione del nervo mediano e interessamento del territorio di distribuzione con il classico risparmio del palmo e interessamento delle tre dita. Sebbene si sia portati a pensare che tutto ciò che riguarda l'eziopatogenesi del tunnel carpale sia abbastanza banale, in realtà le condizioni sono più complicate di quello che potrebbe sembrare. Un fenomeno infatti rimane difficile da spiegare.

b) La sensitizzazione periferica

È esperienza comune che il paziente prova anche un dolore che tende a risalire lungo tutto il braccio e alla spalla, con localizzazione molto prossimale spesso studiata con l'elettromiografia. Questo fenomeno in ef-

fetti tende a essere in contrasto con la definizione di dolore neuropatico normalmente nota, in quanto il dolore è presente in una regione non compatibile in termini neuroanatomici (Figura 1).

Se istintivamente questo aspetto può stupire, in realtà è molto chiaro perché il dolore neuropatico si manifesta in quanto, nel momento in cui si verifica un danno alle afferenze somatosensoriali, si ha una perdita di fibre ma le fibre residue e quelle parzialmente danneggiate sviluppano un'iperattività spontanea. Quindi si ha un'attività spontanea a una frequenza tendenzialmente più elevata di quello che si è abituati a vedere per le stimolazioni fisiologiche, assolutamente irregolare e continua. Questo fenomeno, definito come sensitizzazione periferica, fa capire che il danno provoca un fenomeno deficitario ma deter-

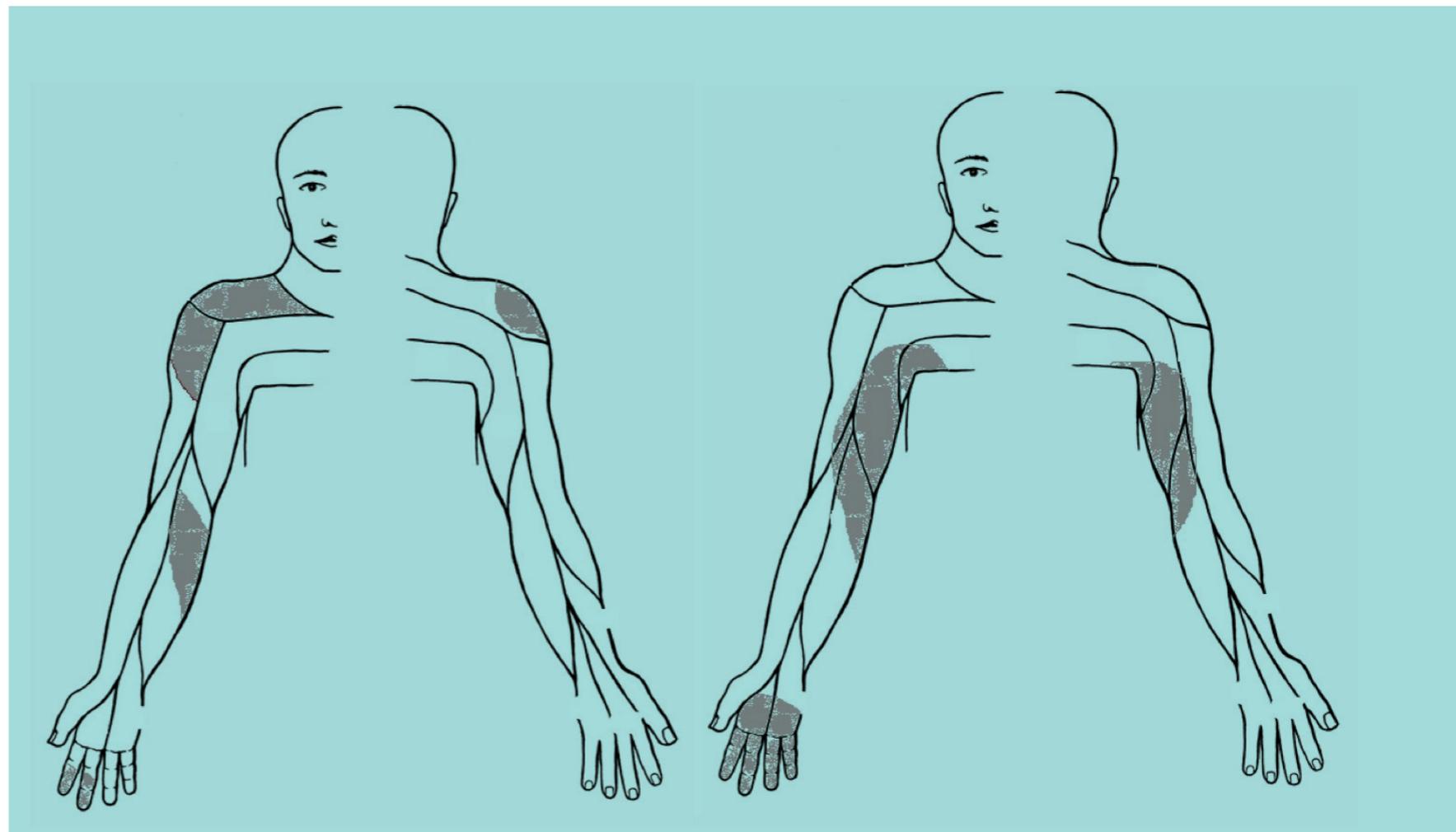


Fig. 1 – Distribuzione del dolore nella sindrome del tunnel carpale in aree anatomiche prossimali.

mina anche fenomeni “positivi” o “negativi” come per esempio sensazione abnormi di bruciore.

Il meccanismo non si limita a questo, però. È abbastanza intuitivo, infatti, che se c'è un'afferenza con frequenza di scarica abnorme e continua, elevata e non fisiologica, tutto questo tipo di attività andrà a ripercuotersi sul neurone sensitivo di secondo

ordine a livello del midollo spinale. Pertanto, quando vi è un'attività che viaggia lungo l'afferente primario, inevitabilmente quest'ultima andrà a colpire anche il neurone sensitivo di secondo ordine, innescando a sua volta fenomeni di iperattività, i quali si manifestano come un'attività spontanea, nel senso che il secondo neurone viene innescato dall'attività spontanea lungo l'afferente primario e andrà a scaricare spontaneamente.

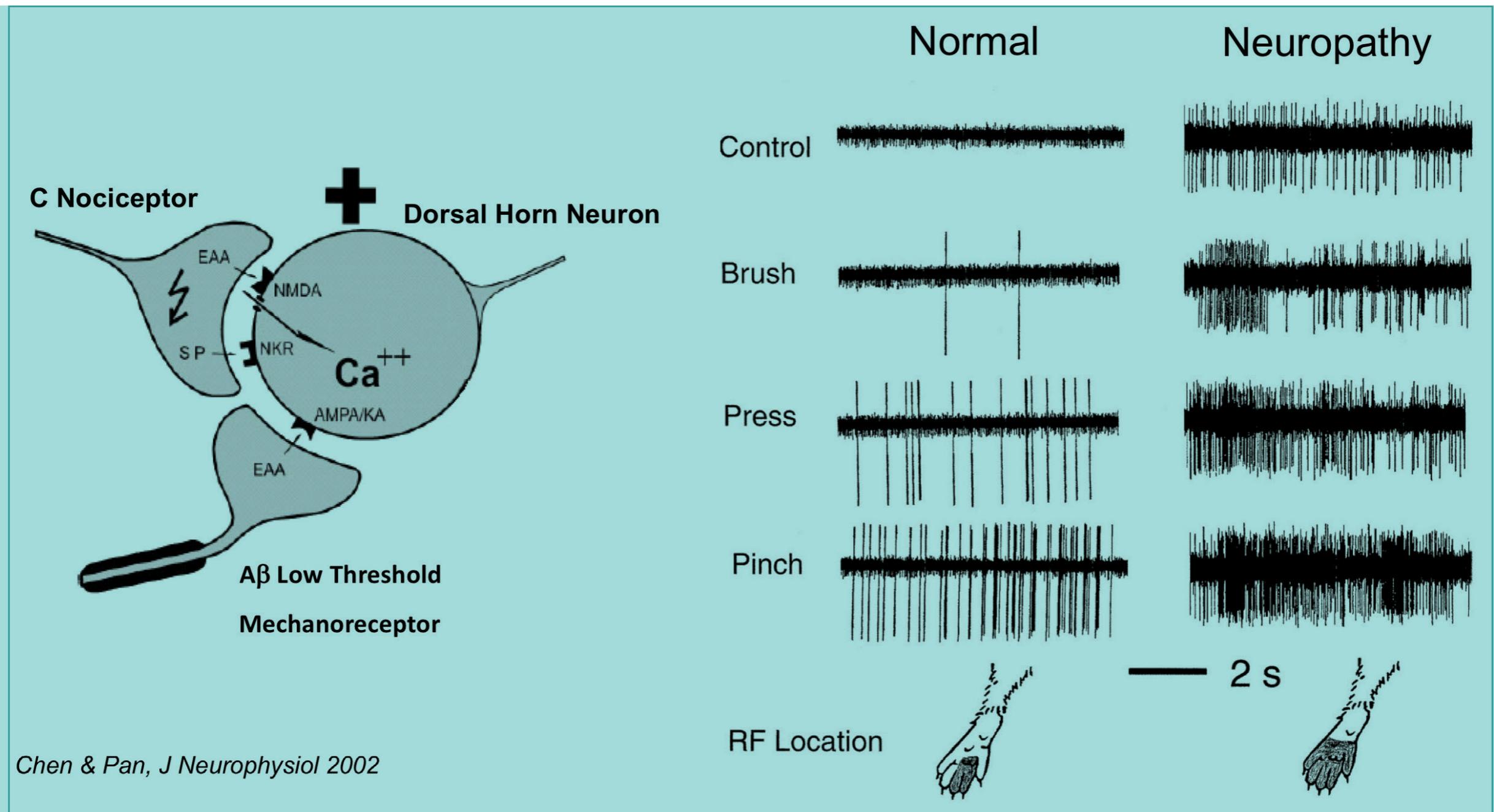


Fig. 2 – Meccanismo della sensitizzazione centrale (registrazione effettuata sul corno posteriore del midollo spinale di ratto). (Brush: sfregamento; press: pressione; pinch: pizzico).

c) La sensitizzazione centrale

Si avrà così un aumento dell'attività per quegli stimoli che fisiologicamente attivano lo stimolo algico (come per esempio un pizzico) ma il soma del neurone di secondo ordine andrà a rispondere anche per stimoli che solitamente non lo attivano, come lo sfregamento leggero del braccio. Questo fenomeno è dipendente dal fatto che la cosiddetta sensitizzazione centrale (Figura 2) si manifesta con un aumento dell'attività spontanea e con un abbassamento della soglia del neurone sensitivo di secondo ordine, abbassamento tale che anche le sinapsi che solitamente sono inefficaci, saranno efficaci per attivarlo. In condizioni normali ci sono dei collaterali che vanno sui neuroni sensitivi di secondo ordine, i quali – quando si verificano fenomeni di sensitizzazione, si attiveranno per stimoli che usualmente non sono in grado di farlo. Ecco perché anche lo sfregamento leggero – che attiva i recettori a bassa soglia sarà in grado di attivare la via dolorifica.

d) La diffusione delle percezioni alterate e il dolore riferito

La sensitizzazione centrale si manifesta anche con un terzo elemento: un aumento del campo ricettivo e una diffusione delle percezioni alterate del dolore anche al di là della regione del nervo leso.

La spiegazione di questi fenomeni deriva da uno studio (Torebjork et al, 1984) fa di stimolazione delta sul nervo mediano mediante una tecnica paragonabile all'elettromiografia attraverso la quale si stimola il nervo mediano, si identifica il tipo di fascicolo nervoso che si sta stimolando e, nel momento in cui si stimolano i fascicoli muscolari, si evocano molto prossimalmente sensazioni dolorose, come di bruciore o pressione, in regioni abbastanza irregolari. Calcolando i tempi di reazione, è verosimile che questo tipo di percezioni siano veicolate da fibre di tipo 3 e tipo 4, quindi fibre delta e fibre C. Pertanto, se si è visto che la sensitizzazione centrale può spiegare il fatto che vi sia questa diffusione dell'area

del dolore, soprattutto a livello della mano, questo tipo di esperimenti dimostra che l'attivazione degli afferenti muscolari sensitivi, dei gruppi 3 e 4, è responsabile del dolore prossimale.

La spiegazione risiede nell'imprecisione dell'afferenza dolorifica. Tutti sanno che quando vi è un infarto del miocardio il dolore è localizzato sul braccio, qualche volta al collo o alla schiena, oppure in caso di colecistite si ha dolore a livello della scapola: si tratta del cosiddetto dolore riferito (Figura 3).

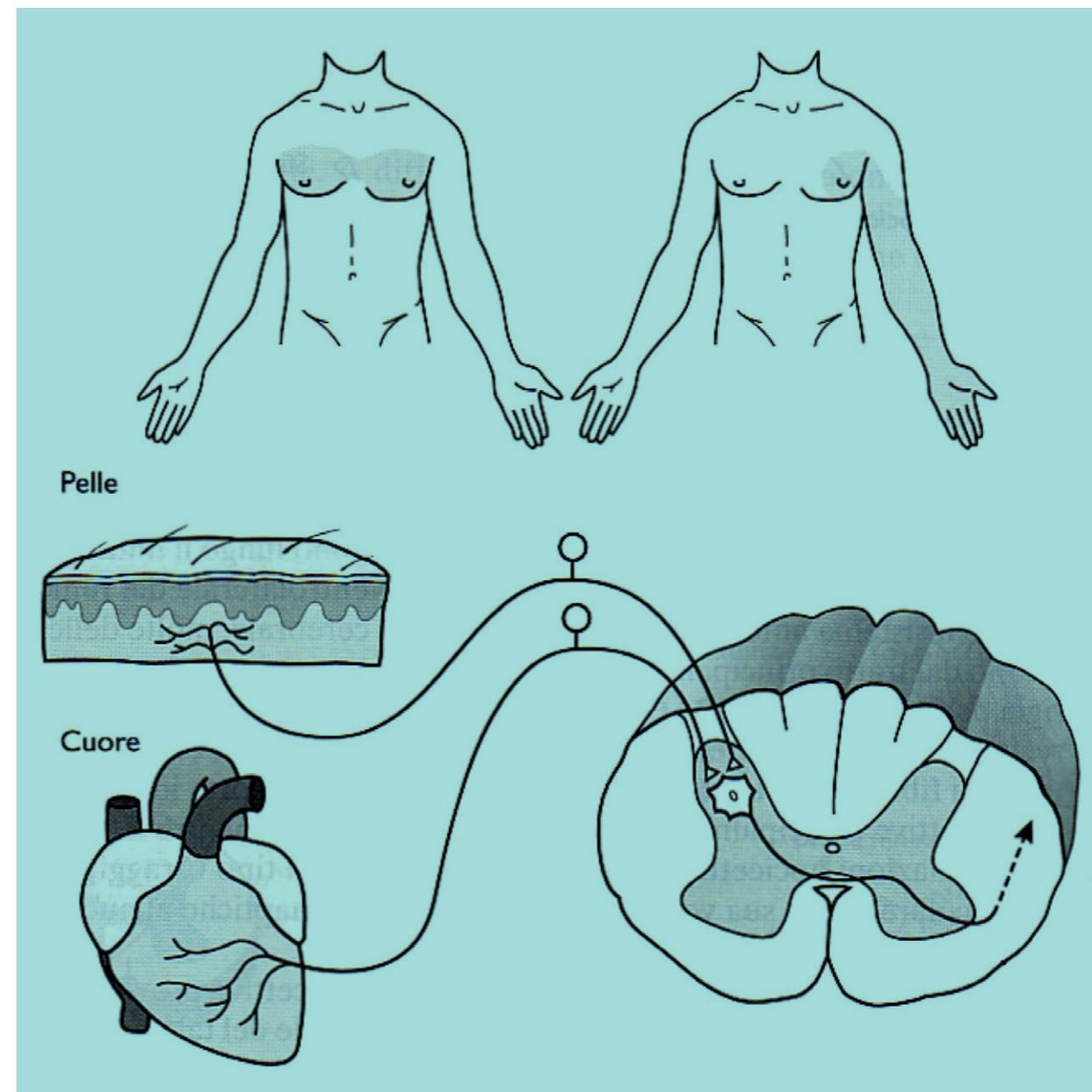


Fig. 3 – Fenomeno del dolore riferito.

Tutto questo riflette l'organizzazione del sistema dolorifico: mentre il sistema tattile predilige la precisione, il sistema dolorifico ha il compito di fare arrivare il messaggio essenziale per la sopravvivenza, prediligendo l'importanza e la quantità dell'informazione. Questo concetto implica un elevato grado di convergenza dell'afferenza, probabilmente soprattutto a livello del corno posteriore. L'ipotesi più accreditata è che più afferenti primari abbiano in condivisione neuroni di secondo ordine del corno posteriore, per cui è come se il sistema nervoso centrale facesse un po' di "confusione" sull'esatta e precisa provenienza della percezione dolorosa.

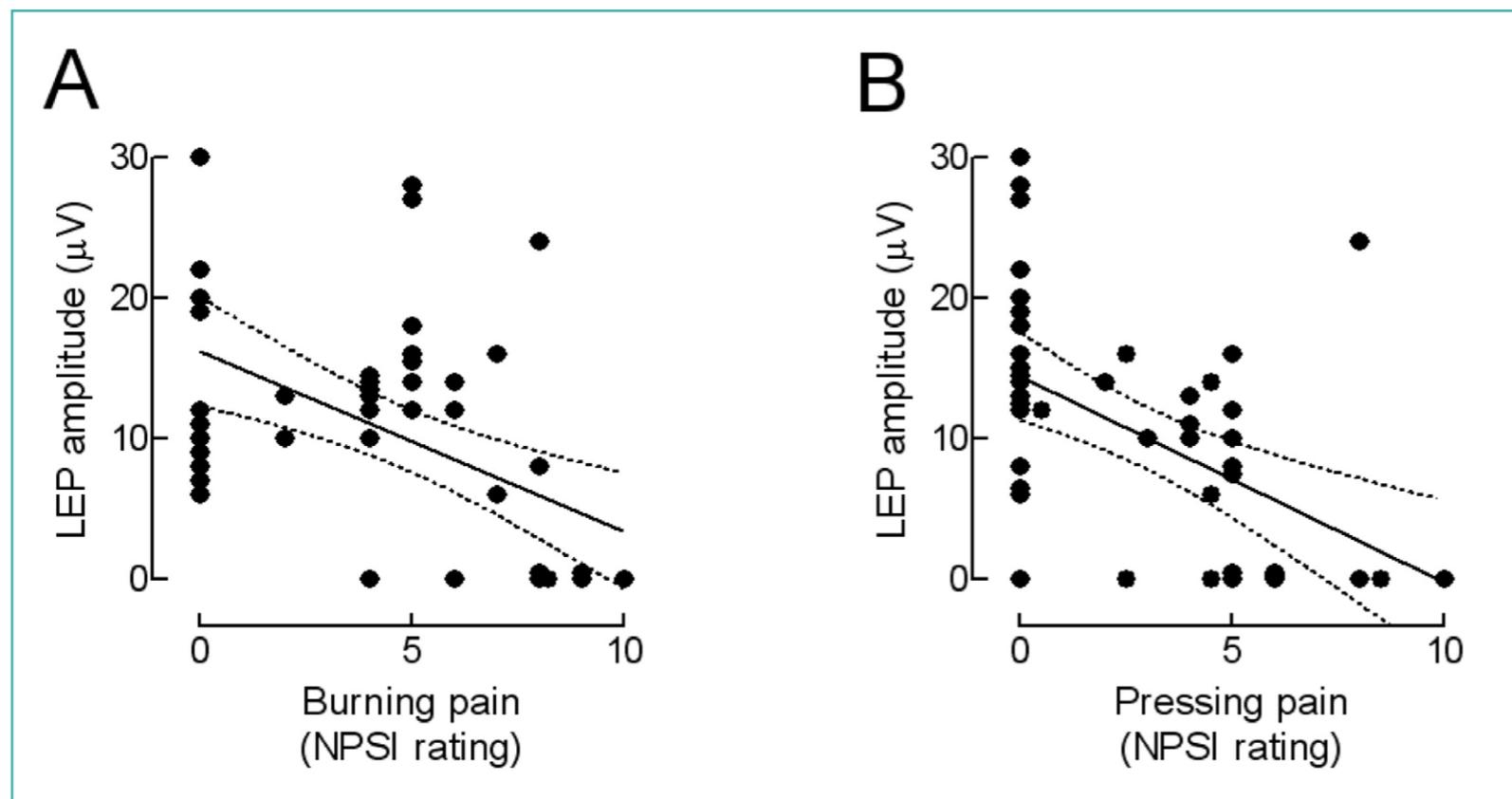
Quanto esposto rende conto della complessità dei meccanismi coinvolti nella percezione del dolore nella sindrome del tunnel carpale. Rimane da chiarire se il danno dell'afferenza dolorifica è in grado di spiegare tutti i sintomi che lamenta il paziente con dolore neuropatico, il quale per l'appunto è un sintomo che si

manifesta con diverse manifestazioni sensitive e con diversi tipi di dolore. Il danno dell'afferenza somatosensoriale deve essere quindi un po' più articolato in più nei vari meccanismi che possono spiegare i diversi tipi di dolore.

2) Le acquisizioni più recenti sulla patogenesi

a) Nuove conoscenze dall'impiego dei potenziali evocati laser

Un nostro studio (Truini et al., Pain 2009) è stato disegnato per dare informazioni sui meccanismi alla base dei diversi tipi di dolore, che sono stati 'dissezionati' (per esempio bruciore, a scossa, allodinia al freddo, etc.). Con il Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), un questionario autosomministrato, si è quindi misurata l'intensità dei diversi tipi di dolore (bruciante, a scossa, etc.). Abbiamo fatto una serie di indagini elettrofisiologiche per studiare le fibre beta di conduzione non nocicettive e la registrazione dei potenziali evocati laser (leps) per lo studio delle fibre nervose termodolorifiche con potenziali evocati laser.



Quanto si è visto è che nei pazienti con la mano con dolore da sindrome del tunnel carpale c'è un danno dall'afferenza termodolorifica misurata con il potenziale evocato laser, mentre le altre risposte erano più o meno comparabili, tra mano con dolore e senza dolore. Svolgendo analisi più dirette sui vari sintomi, si è trovata una buona associazione tra entità del danno dell'afferenza termodolorifica misurata con potenziale evocato laser e l'intensità di dolore come bruciore o dolore compressivo a livello della mano (Figura 4). In generale abbiamo dunque osservato una forte associazione tra danno dell'afferenza dolorifica e dolore spontaneo.

Fig. 4 - Associazione tra dolore di tipo bruciante e compressivo a livello della mano (Truini et al, 2009).

b) L'aumento degli sprouts di rigenerazione a livello cutaneo

Per indagare che cosa succede nella fibra per scatenare il dolore costante, anni dopo abbiamo condotto uno studio in pazienti con neuropatia dolorosa da diabete (Galosi et al, Eur J Pain 2018). Lo studio ha utilizzato varie misure, prevalentemente la biopsia della cute per misurare la densità per millimetro lineare di innervazione epidermica. In questo caso, tra i vari marcatori utilizzabili quali gli anticorpi policlonali anti-Protein-Gene-Product 9.5 (PGP 9.5) che evidenzia tutte le fibre nervose, abbiamo impiegato il GAP43 (Growth Associated Protein 43) che è un marcatore specifico degli sprouts ('germogli') di rigenerazione il quale ha evidenziato un'innervazione molto più ricca nei pazienti con dolore bruciante. Confrontando quindi l'innervazione intraepidermica complessiva abbiamo rilevato che non vi sono sostanziali differenze tra chi ha il dolore bruciante e chi non ce l'ha. Quella che è più marcata ed evidente è invece la differenza nel tipo di innervazione, cioè i pazienti che hanno il dolore da bruciore hanno un aumento degli sprouts di rigenerazione nella pelle (Figura 5).

Quindi c'è una forte associazione tra il danno dell'afferenza dolorifica e il dolore da bruciore. Da un'analisi più approfondita, questa associazione sembra essere correlata soprattutto con questi sprouts di rigenerazione che provengono dall'afferenza dolorifica danneggiata: un dato coerente con la biologia se si pensa a come sono fatti gli stessi sprouts di rigenerazione.

c) I cambiamenti nell'espressione dei canali per il sodio voltaggio-dipendenti

Il fenomeno della sensitizzazione periferica riflette necessariamente un cambiamento delle proprietà bioelettriche del nervo. A un certo punto l'afferente dolorifico danneggiato comincia a essere spontaneamente iperattivo e questa iperattività si fonda soprattutto sul cambiamento dei canali del sodio voltaggio-dipendenti a livello del nervo periferico.

In uno studio condotto su ratti con neuropatia diabetica (Hong et al, J Biol Chem, 2004) si è visto che alcuni tipi di canale del sodio/

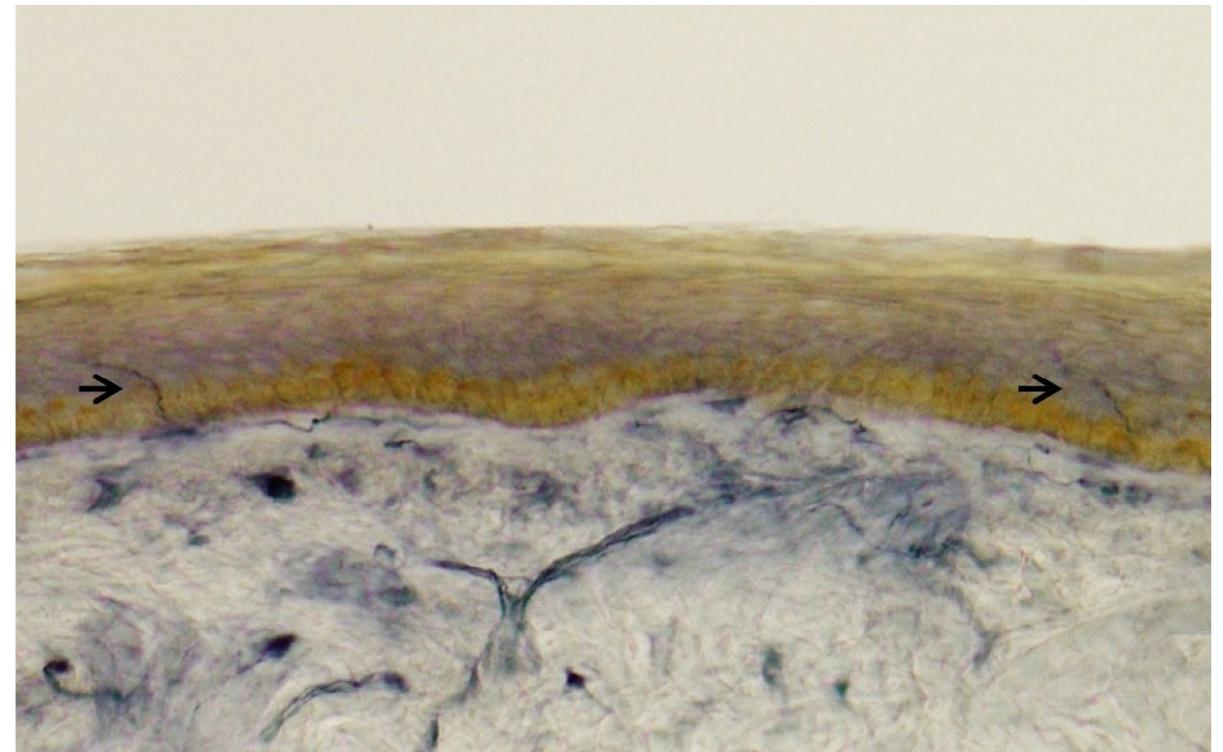
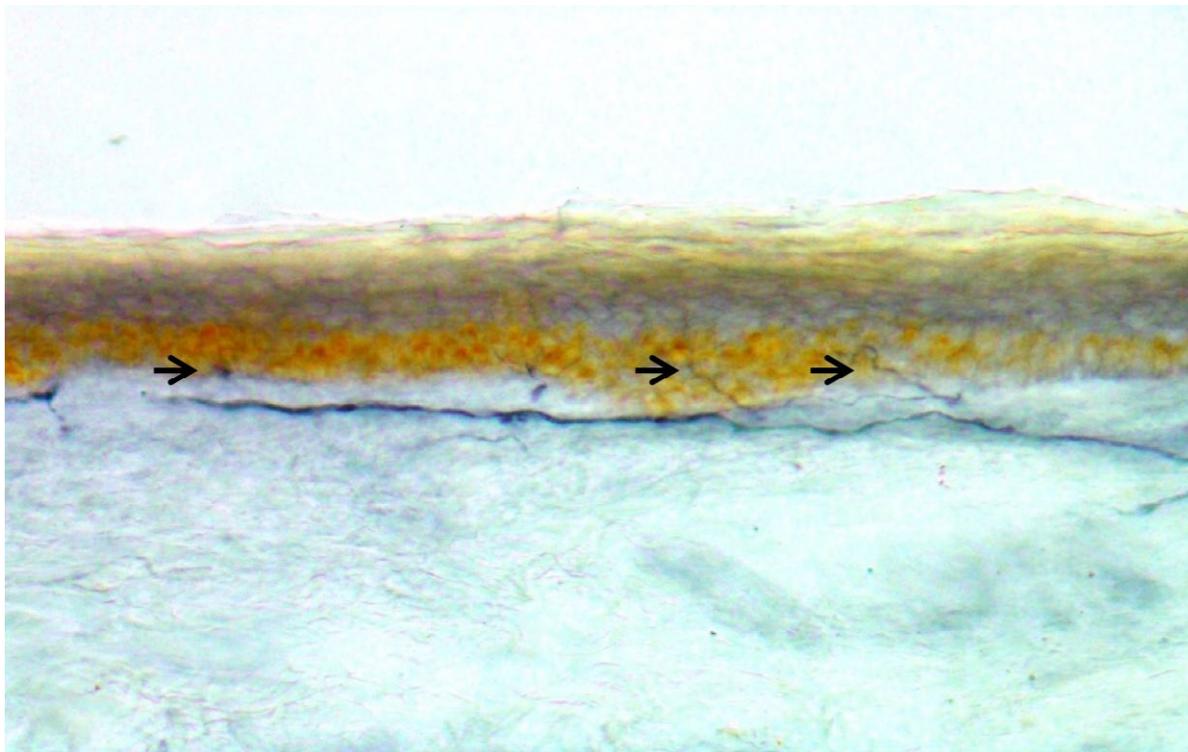


Fig. 5 – Sprouts di rigenerazione a livello epidermico osservati mediante biopsia cutanea in soggetti con dolore bruciante. Le strutture nervose appaiono nettamente più numerose mediante marcatura con GAP 43 (a sinistra) rispetto a PGP 9.5 (a destra).

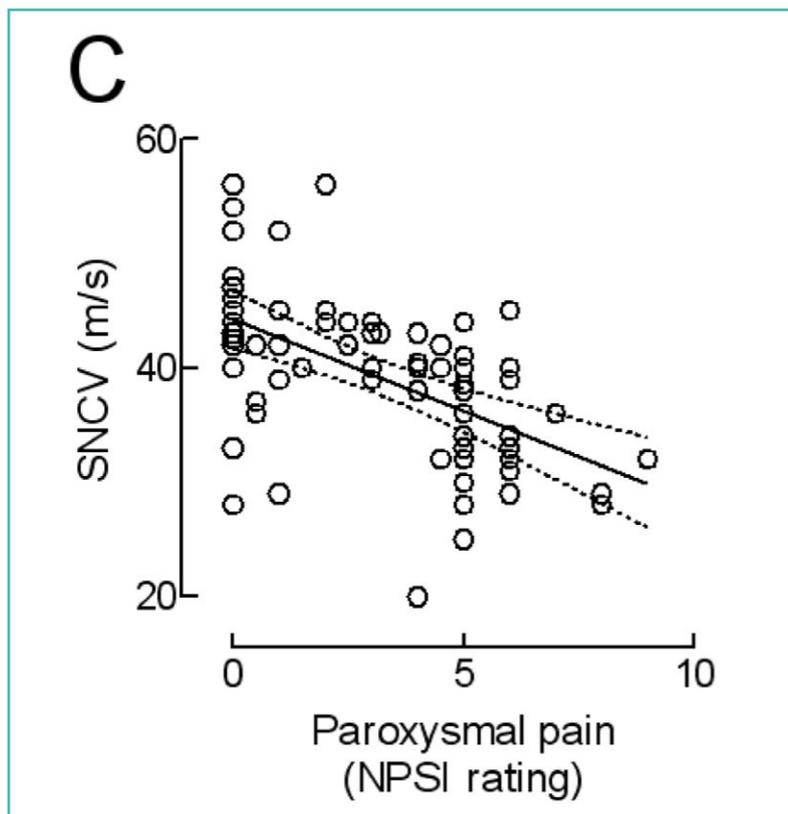


Fig.6 – Correlazione tra velocità di conduzione sensitiva (SNCV) e dolore parossistico nei pazienti con sindrome del tunnel carpale (Truini et al, Pain 2009).

voltaggio dipendenti (come il Nav1.3 e il Nav1.7) tendono ad aumentare moltissimo rispetto ai ratti di controllo. Quindi si ha un danno al nervo periferico, un danno sul sistema dolorifico, un

cambiamento dell'espressione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, i quali hanno un tempo di apertura molto maggiore rispetto a quelli sani e una conduttanza complessiva molto più profonda rispetto al controllo.

Quindi, successivamente al danno al nervo periferico, c'è un cambiamento delle proprietà bioelettriche dell'afferente dolorifico che passa per il cambiamento dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Questi canali sono espressi molto ragionevolmente soprattutto negli sprouts di rigenerazione, strutture del nervo periferico spontaneamente molto attive perché appunto in fase di rigenerazione. Ricapitolando, il dolore spontaneo (soprattutto il dolore da bruciore) passa prevalentemente per l'attività spontanea che origina negli sprouts di rigenerazione perché queste sono strutture nervose dotate di un'iperattività fisiologica. Alcune delle poche dimostrazioni di questo sono gli studi di microneurografia tramite la quale si registra l'attività

del singolo afferente dolorifico. Questi studi dimostrano che nel paziente con dolore bruciante in corso di polineuropatia c'è un'iperattività spontanea degli afferenti amielinici. Ci dobbiamo quindi aspettare, soprattutto nelle neuropatie distali, che il dolore bruciante sia dovuto all'iperattività spontanea che origina negli sprouts di rigenerazione.

d) Il dolore parossistico e i fenomeni di compressione e demielinizzazione focale

Va detto che se il dolore da bruciore è un sintomo abbastanza comune nei pazienti con neuropatia sensoriale distale, non è invece estremamente frequente nei pazienti con sindrome da tunnel carpale, dove tende a essere più frequente la sensazione di shock, scossa elettrica o stiletata a livello delle dita. Nel nostro studio precedentemente citato, in cui raccoglievamo i diversi tipi di dolore e cercavamo di correlarli alle misure elettrofisiologiche, quello che abbiamo osservato, è che per quanto riguarda il dolore parossistico trovavamo invece una buona associazione con la velocità di conduzione sensitiva (SNCV), cioè quanto maggiore era la SNCV tanto maggiore era la probabilità che quel paziente soffrisse di dolore parossistico (Figura 6), fatto che all'epoca interpretavamo con un fenomeno compatibile con la demielinizzazione focale da compressione.

La dimostrazione deriva da quello che avviene a livello della radice trigeminale in un paziente con nevralgia trigeminale rispetto a un controllo. Nel primo si ha una destrutturazione della mielina e, in particolare, di quella che riveste le fibre di grosso calibro, cioè le fibre A beta che aumenta probabilmente la loro suscettibilità all'eccitazione ectopica e al rilascio di scariche elettriche ad alta frequenza, producendo probabilmente il tipico dolore parossistico.

BOX

L'ASSOCIAZIONE TRA DEMIELINIZZAZIONE E SCARICA ELETTRICA

C'è un'associazione tra demielinizzazione focale e scossa elettrica e questo è logico se si pensa a un'altra malattia dipendente dal conflitto neurovascolare, che è lo spasmo emifacciale. Anche in questo caso vi è compressione prossimale e fenomeni parossistici che sono contrazioni toniche o cloniche della muscolatura facciale. In questo caso, però, eseguendo un'elettromiografia si vede che quando il paziente ha una contrazione clonica si registrano scariche di attività motoria a 100 Hz. Quindi l'ipotesi è che con la compressione e il danno mielinico focale di un nervo motore avremo fenomeni parossistici motori, quali contrazioni toniche e cloniche dipendenti da una scarica in alta frequenza dell'assone alfa. La compressione e la demielinizzazione focale neuro-sensitiva prevede lo stesso meccanismo ma in questo caso non si avrà una contrazione tonica o clonica bensì un disturbo sensitivo parossistico, ovvero la scossa elettrica.

Ci sono vari studi su animale che supportano quest'idea, soprattutto condotti dagli scienziati di base che si occupano di sclerosi multipla. Questo perché sono abituati a produrre nell'animale da esperimento demielinizzazioni focali, registrando attività patologiche spontanee sia intra-assonali negli assoni demielinizzati sia nella colonna dorsale a livello della radice dorsale caudale rispetto a una lesione demielinizzante centrale. L'aspetto interessante è che se, in queste condizioni sperimentali, si applica una leggera stimolazione meccanica, si hanno bande ad alta frequenza che potrebbero rappresentare la sensazione di scossa elettrica e la tensione che va dal capo lungo tutta la schiena caratteristica dei pazienti affetti da sclerosi multipla.

e) Il ruolo delle fibre A beta e il possibile coinvolgimento dei neuroni dello spettro dinamico

Quindi c'è una buona serie di osservazioni che supportano l'idea che questo tipo di dolore (shooting, stiletta, scossa elettrica, parossistico) sia sostenuto da un danno che primitivamente era a carico delle fibre A beta. Un dato tutt'altro che scontato, tanto è vero che la maggior parte degli studiosi si chiede perché, se l'attività patologica origina lungo le fibre A beta debba essere percepita come dolorosa, dato che se si stimola elettricamente una fibra A beta non si percepisce dolore. In effetti la ragione non è nota con certezza. L'ipotesi più diffusa è che l'attività parossistica ad alta frequenza arrivi sul corno posteriore e vada ad attivare anche i neuroni ad ampio spettro dinamico (in particolare nella lamina V) i quali in condizioni normali ricevono afferenze dolorifiche e non dolorifiche ma quando ricevono l'afferenza A beta a così alta frequenza la codificano come se fosse dolorifica e quindi arrivano successivamente nel canale esterno dolorifico. L'ipotesi più accreditata è quindi che questo fenomeno di passaggio del canale dolorifico possa avvenire a livello del

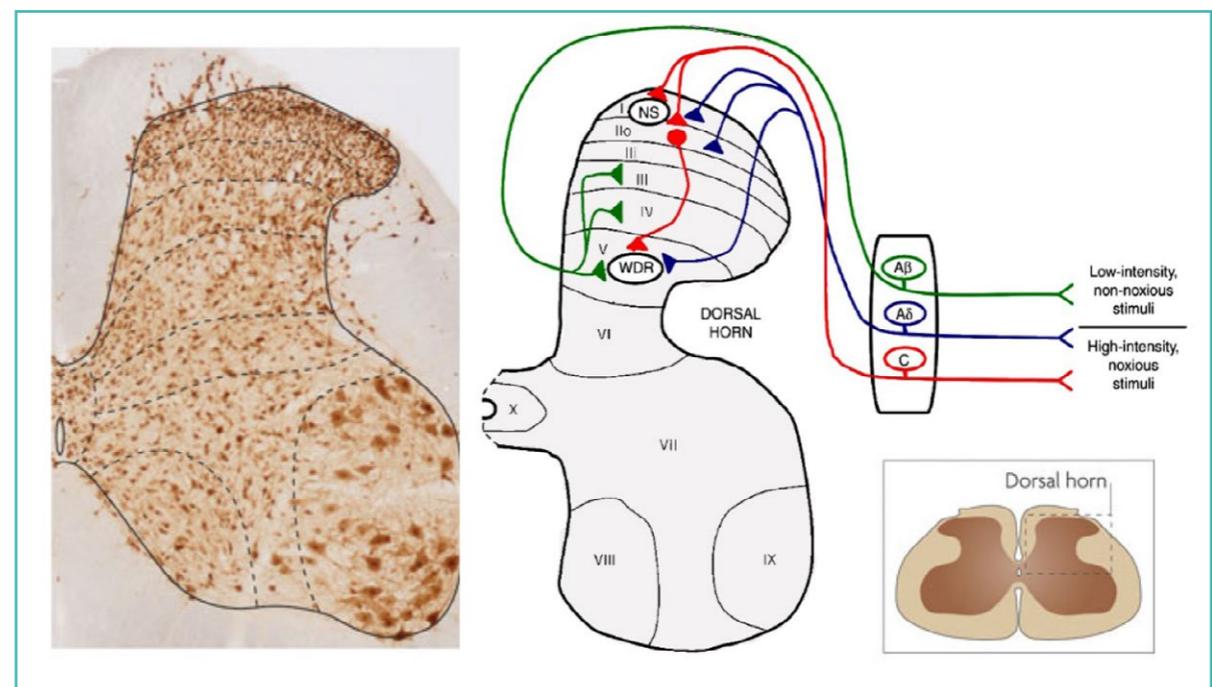


Fig. 7 – Meccanismo ipotizzato attraverso il quale l'attività delle fibre A beta può raggiungere il sistema nocicettivo a livello dei neuroni dello spettro dinamico a livello del corno posteriore.

corno posteriore (Figura 7). Una spiegazione alternativa consiste nell'attivazione in alta frequenza delle terminazioni di grosse fibre che può parzialmente depolarizzare le terminazioni fibre C nocicettive attraverso sinapsi tra assoni o tramite interneuroni.

3) Cenni sul trattamento

a) L'intervento chirurgico

Il trattamento chirurgico della sindrome del tunnel carpale è indubbiamente risolutivo ma non deve essere preso in considerazione sistematicamente in tutti i pazienti. Noi preferiamo ricorrere a trattamenti non chirurgici come l'uso di splint (tutori che bloccano il polso in leggerissima estensione durante la notte e che permettono un certo grado dei fenomeni compressivi a livello del polso) e i corticosteroidi locali che hanno qualche evidenza scientifica dal punto di vista qualitativo.

b) Gli effetti del trattamento con L-acetilcarnitina (LAC)

Raramente ricorriamo ad altri farmaci di seconda linea e, molto più comunemente, nel momento in cui non avviamo il paziente alla procedura chirurgica, allo splint possiamo accoppiare il trattamento con la L-acetilcarnitina (LAC), che è una strategia certamente ragionevole.

I) Il sostegno all'attività energetica del mitocondrio

La LAC ha tanti effetti, alcuni più consolidati, altri meno, ma tra i primi c'è il sostegno all'attività energetica del mitocondrio, in quanto donatore di gruppi acetile con la possibilità di recupero dell'acetilCoA da utilizzare nel ciclo di Krebs con facilitazione dell'ingresso di acidi grassi all'interno del mitocondrio. Può anche avere altri effetti sul mitocondrio perché, passando la membrana fosfolipidica, supporta tutti i meccanismi bioenergetici al suo interno.



 **GUARDA IL VIDEO**

II) L'aumento della rigenerazione dei nervi

In una condizione come la neuropatia secondaria a trattamenti antiretrovirali la LAC ha dimostrato un effetto diretto ed efficace sulla neuropatia estremamente potente. Infatti, la LAC produceva in modo evidente un aumento della rigenerazione dei nervi nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale (Fig.16). Ha dunque un effetto di sostegno al nervo e all'innervazione proprio perché promuove l'attività dei mitocondri e del metabolismo energetico del neurone.

III) L'aumento dei recettori metabotropici del glutammato (mGLU2)

La LAC ha anche un effetto analgesico svincolato dai fenomeni di innervazione e che agisce tramite un altro meccanismo. Vari studi hanno infatti dimostrato che questa molecola promuove l'aumento dei recettori metabotropici del glutammato (mGLU2) a livello del corno posteriore e questo fenomeno è correlato a meccanismi di analgesia. L'aumento del recettore dell'mGLU2 – posto a livello non solo presinaptico ma anche

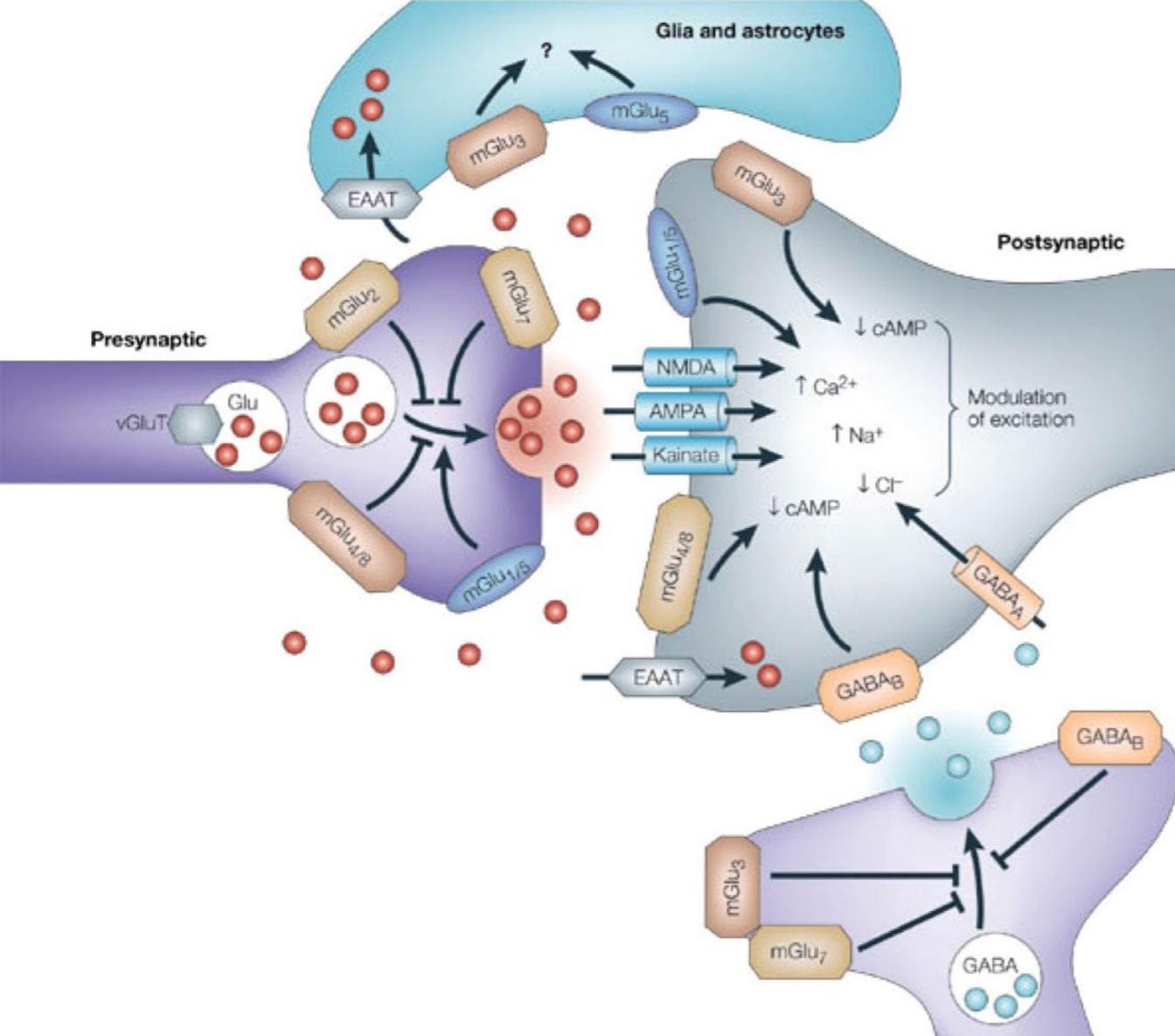


Fig. 8 – Schema della localizzazione dei recettori metabotropici per il glutammato (mGLU2) a livello pre- e post-sinaptico e gliale (Swanson et al, Nat Rev Drug Discov, 2005).

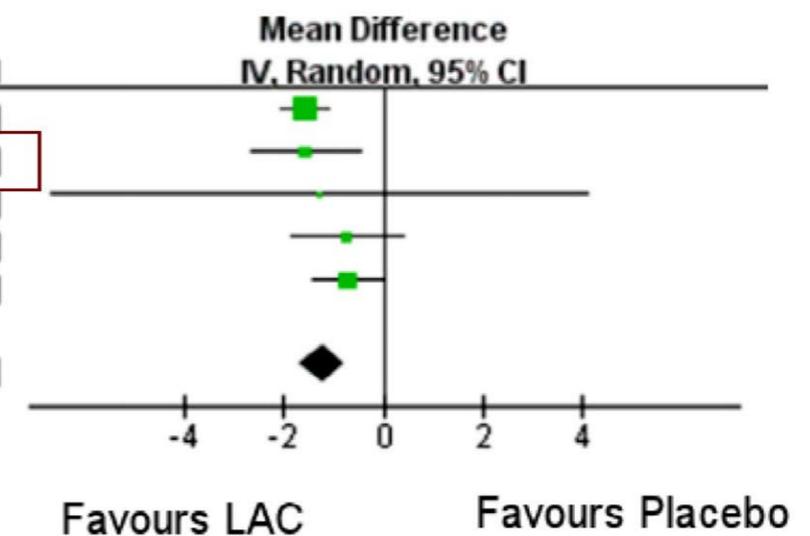
molto prossimo alla cellula gliale – che è promosso dalla LAC produce una riduzione dell’esocitosi del neurotrasmettitore da parte del neurone sensitivo, quindi c’è una riduzione di contatto tra prima e seconda stazione della nocicezione (Figura 8).

Nell’uomo abbiamo eseguito uno studio dove è stata utilizzata un’altra sostanza che promuove l’attività di mGLU2. Questa sostanza è l’N-acetilcisteina (NAC) che aumenta lo scambio di glutammato tra la cellula gliali, cioè potenzia il sistema di antitrasporto che porta cisteina dentro la cellula gliale e ne porta fuori il glutammato, il quale - esternalizzato - non può far altro che attivare l’mGLU2. Questa attivazione produce una riduzione dell’ampiezza del potenziale evocato laser che esprime la riduzione di funzione del sistema dolorifico. Pertanto, sia per aumento dell’espressione del recettore, sia per aumento della sua attività, attraverso l’aumento del glutammato presen-

Tab.1 – Metanalisi di studi randomizzati controllati che dimostra la maggiore riduzione del dolore neuropatico mediante trattamento con LAC vs. placebo (Li et al, PLoS ONE 2015).

Study or Subgroup	ALC			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
De Grandis, 2002	-1.93	2.09	95	-0.35	1.1	104	44.5%	-1.58 [-2.05, -1.11]
Sima, UC, 2005	-2.53	2.875	70	-0.972	3.112	48	13.9%	-1.56 [-2.67, -0.45]
Onofri, 1995	-2.85	10.11	32	-1.56	11.58	31	0.7%	-1.29 [-6.66, 4.08]
Sima, UCE, 2005	-2.175	3.458	58	-1.451	2.749	61	13.6%	-0.72 [-1.85, 0.40]
Youle, 2007	-1.32	1.84	43	-0.61	1.55	44	27.3%	-0.71 [-1.43, 0.01]
Total (95% CI)			298			288	100.0%	-1.22 [-1.67, -0.77]

Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 5.18, df = 4 (P = 0.27); I² = 23%
 Test for overall effect: Z = 5.30 (P < 0.00001)



te nella fessura sinaptica, il farmaco determina una riduzione dell'esocitosi del neurotrasmettitore che a sua volta si traduce in una riduzione della nocicettività. Abbiamo registrato una riduzione dell'analgesia corrispondente a circa il 30% del potenziale evocato laser (Fig.18). Tutto questo nell'uomo ha alcune evidenze relativamente solide con studi randomizzati e controllati come una metanalisi che mostra una tendenza in favore della L-acetilcarnitina verso il placebo (Tabella 1).

Uno di questi studi (Sima, UC, 2005) ha inoltre dimostrato che la LAC, attraverso i miglioramenti del metabolismo energetico e la stimolazione della produzione di energia, aumentava il numero di fibre nervose.

IV) Meccanismi antidolorifici di natura epigenetica

Questa sostanza ha un doppio effetto. Un effetto di protezione, supporto e rigenerazione nervosa che passa attraverso il sostegno al metabolismo energetico dei mitocondri e forse attraverso l'EMG e dall'altro ha un effetto diretto sulla percezione del dolore perché indirettamente riesce a modulare l'espressione della NO2 aumentandone l'esposizione sul terminale presinaptico riducendo l'esocitosi del neurotrasmettitore, con un meccanismo epigenetico molto rapido. È probabile che questo fenomeno possa non essere il solo perché in quanto giustifica un effetto sia di breve latenza che di breve durata. In realtà i meccanismi di analgesia sono molto più prolungati di quello che ci aspetteremmo con la modulazione dei fattori di trascrizione. Si presume che questo fenomeno di prolungata analgesia sia mediato dalle proteine istoniche, che sono quelle che modificano la convoluzione della cromatina e rendono più accessibile il DNA agli elementi della trascrizione. Quindi si ha un effetto diretto perché potenzia l'espressione della proteina mGLU2 ma anche un effetto prolungato che dipende dal fatto che si modifica la possibilità di trascrivere quel gene che codifica per il recettore dell'mGLU2 più a lungo termine.

Bibliografia

- Devor M. *Pathophysiology of nerve injury. Handb Clin Neurol*, 2006;81:261-IV. doi: 10.1016/S0072-9752(06)80023-0.
- Devor M, Amir R, Rappaport ZH. *Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. Clin J Pain*, 2002 Jan-Feb;18(1):4-13.
- Galosi E, La Cesa S, Di Stefano G, et al. *A pain in the skin. Regenerating nerve sprouts are distinctly associated with ongoing burning pain in patients with diabetes. Eur J Pain*, 2018 Jun 8. doi: 10.1002/ejp.1259. [Epub ahead of print]
- Garcia-Nicas E, Laird JM, Cervero F. *GABAA-Receptor blockade reverses the injury-induced sensitization of nociceptor-specific (NS) neurons in the spinal dorsal horn of the rat. J Neurophysiol*, 2006 Aug;96(2):661-70.
- Hart AM, Wilson AD, Montovani C, et al. *Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. AIDS*, 2004 Jul 23;18(11):1549-60.
- Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, et al. *Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. Nat Rev Drug Discov*, 2005 Feb;4(2):131-144.
- Truini A, Padua L, Biasiotta A, et al. *Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. Pain*, 2009 Sep;145(1-2):105-9. doi: 10.1016/j.pain.2009.05.023.
- Truini A, Piroso S, Pasquale E, et al. *N-acetyl-cysteine, a drug that enhances the endogenous activation of group-II metabotropic glutamate receptors, inhibits nociceptive transmission in humans. Mol Pain*, 2015 Mar 20;11:14. doi: 10.1186/s12990-015-0009-2.
- Veronese N, Sergi G, Stubbs B, et al. *Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Eur Geriatr Med*, 2017;8(2):117-122. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2017.01.002>.



- La sindrome del tunnel carpale è caratterizzata dalla presenza di un dolore misto, con una componente di tipo nocicettivo e una componente di tipo neuropatico.
- Al danno di fibre nervose periferiche segue un processo di rigenerazione e recupero associato a un'iperattività del nervo, fenomeno denominato in letteratura come sensitizzazione periferica.
- Tale iperattività si trasmette al neurone sensitivo secondario a livello del midollo spinale che verrà a essere a sua volta sensitizzato: questo fenomeno va sotto il nome di sensitizzazione centrale.
- La sensitizzazione centrale determina un'iperattività del neurone secondario, la sua responsività a stimoli che normalmente non lo attivano (come stimoli meccanici lievi come lo sfioramento) e l'ampliamento del campo ricettivo dello stesso neurone di secondo ordine che sarà attivato anche da territori che normalmente non sono in grado di attivarlo (quindi il paziente avrà disturbi riferiti anche ad aree non innervate dal nervo mediano, come il gomito o la spalla) dovuto anche al fatto che più neuroni motori secondari sono condivisi da più afferenti primari periferici.
- Questi fenomeni di percezioni dolorose non di pertinenza dell'area di distribuzione del nervo mediano non sono frequenti nella sindrome del tunnel carpale ma possono comparire successivamente, in rapporto alla durata e all'intensità del danno.

Sindrome del tunnel carpale: l'iter diagnostico

Dott. Stefano Jann, *Direttore U.O.C. di Neurologia, AUSL Parma, Ospedale di Fidenza*

Il primo passo dell'iter diagnostico della sindrome del tunnel carpale (STC) è costituita dai sintomi lamentati dal paziente, il quale si indirizza al proprio medico di famiglia il quale, sulla base di un sospetto diagnostico, dovrebbe inviare l'assistito a uno specialista (neurologo od ortopedico) per la conferma diagnostica, momento indispensabile per avviare il processo decisionale terapeutico.

1) I sintomi che possono indurre il sospetto diagnostico

Vi sono diversi fattori che possono essere collegati alla sindrome del tunnel carpale e che quindi possono insospettire il medico di famiglia circa la diagnosi. Quelli più evidenti sono rappresentati inizialmente da sintomi soggettivi: il paziente cioè riferisce al medico un dolore che è prevalente nelle ore notturne e che si associa a un formicolio, in particolare alle prime tre dita della mano, che lo obbligano la notte a svegliarsi e a muovere le mani per poi magari riaddormentarsi. Questo sintomo del dolore notturno insorge lentamente ma aumenta progressivamente.

In un secondo tempo, infatti, questo dolore diventa anche diurno, ovvero presente nella giornata, e anche in questo caso si associa a parestesie che possono essere limitate alla mano, e in particolare alle prime tre dita (**Figura 1**), ma molto spesso si irradiano anche prossimalmente, possono cioè coinvolgere l'avambraccio e in taluni casi anche il braccio.



Fig. 1 – Dolore e/o parestesie nel territorio innervato dal nervo mediano che permettono una diagnosi clinica.

Vi sono inoltre una serie di fenomeni più fini da riconoscere, ma caratteristicamente presenti:

- parestesie spesso bilaterali;
- iposudorazione, sudorazione parossistica o permanente a livello delle dita e del palmo della mano;
- alterata sensazione termica;
- raramente acrocianosi e fenomeni di Raynaud;
- deficit motori con riduzione della forza di presa;
- perdita della gnosi tattile;
- atrofia tenar.

C'è sicuramente una progressione della sintomatologia che denota anche l'aggravamento della patologia ma spesso, purtroppo-



GUARDA IL VIDEO

po, viene misconosciuto l'inizio della sindrome e di conseguenza si perdono le prime fasi durante le quali invece è più importante porre diagnosi di malattia. Fin dai primi sintomi notturni il paziente dovrebbe già rivolgersi al medico perché è quella la fase in cui magari si riesce a bloccare l'evoluzione del danno del nervo.

2) Le comorbidità o le condizioni che favoriscono la sindrome del tunnel carpale

La storia clinica del paziente, e quindi eventuali patologie e condizioni concomitanti, possono sicuramente includere fattori che inducono o aggravano la STC. Il fatto di sapere che il paziente è diabetico fa immaginare facilmente al clinico che il paziente possa avere questo disturbo, perché la STC è molto più frequente nei diabetici che nei non diabetici. Un altro fattore che può influire in questo senso è rappresentato dalla compresenza di varie malattie sistemiche, come per esempio una condizione di ipotiroidismo.

Anche situazioni non patologiche, prima fra tutte la gravidanza, espone sicuramente la donna a sviluppare una STC, legata

proprio un'alterazione ormonale che va risolvendosi poi dopo il termine di gravidanza, sempre che il nervo non subisca un danno eccessivo.

3) La visita specialistica neurologica

Quando i sintomi soggettivi sono di una certa portata e quindi impattano in modo significativo sulla qualità della vita o quando emergono dei segni oggettivi di danno del nervo il paziente deve essere indirizzato a uno specialista che può essere un neurologo per la parte diagnostica piuttosto che l'ortopedico.

a) L'esame obiettivo e le manovre semeiologiche

Nel corso della visita medica, il neurologo valuta l'eventuale presenza di un coinvolgimento del nervo periferico. In particolare, si va a esaminare il passaggio del canale carpale picchiettando sulla zona del nervo mediano per evocare la presenza sia di dolore che di parestesie: il cosiddetto segno di Tinel (**Figura 2**).

Un'altra manovra è rappresentata dal test di Phalen (**Figura 3**): determinando una flessione forzata del polso, dopo circa 30 secondi si manifestano parestesie alle prime tre dita della mano.

Da ricordare infine il test di Durkan, dove una lieve pressione direttamente sopra il tunnel carpale induce parestesie in 30 secondi o meno (**Figura 4**).

Queste sono manovre molto importanti nell'aiutare il neurologo nella diagnosi. Poi c'è l'esame clinico della mano che può, nei casi più avanzati, evidenziare una ipotrofia muscolare dell'eminenza tenar: questo infatti è un muscolo che viene innervato dal mediano e quindi nelle fasi avanzate di malattia può andare incontro a ipotrofia. Inoltre, occorre cercare un disturbo della sensibilità che sia obiettivabile - utilizzando quindi un piccolo ago come strumento di stimolazione - che coinvolga le prime tre dita della mano e risparmi il quinto dito. Il quarto dito di soli-



Fig. 2 – Segno di Tinel: manovra che permette, picchiando leggermente sul nervo mediano lungo il polso, di evocare dolore o parestesie.

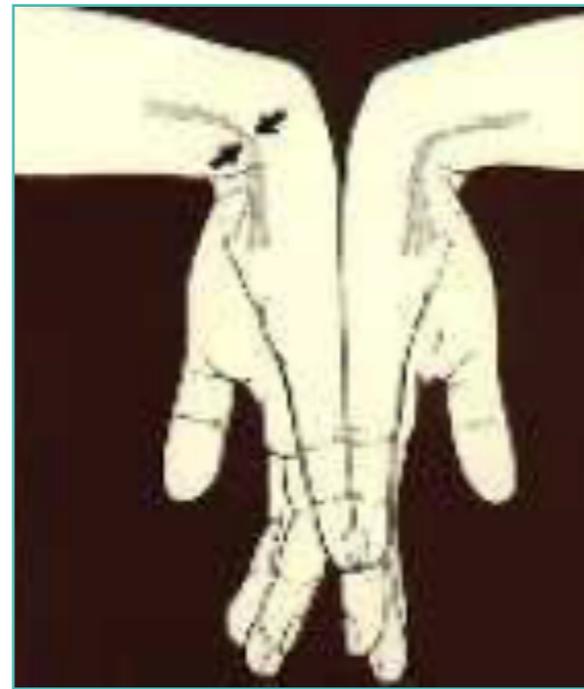


Fig. 3 – Test di Phalen: la flessione forzata del polso evoca parestesie alle prime tre dita della mano.



Fig. 4 – Test di Durkan: una lieve pressione direttamente sopra il tunnel carpale evoca parestesie in 30 secondi o meno.

to è diviso a metà: la metà mediale è di pertinenza del nervo mediano la metà laterale è di pertinenza del nervo ulnare.

b) La diagnostica strumentale

Tra gli esami strumentali che servono a confermare la diagnosi di sindrome del tunnel carpale il gold standard è sicuramente costituito dall'esame neurofisiologico, in particolare dall'elettro-neurografia, che ha una sensibilità dell'8% e una specificità del 97%. Si usa questo termine perché l'elettromiografia è composta da

due parti: l'elettro-neurografia che riguarda la stimolazione del nervo e l'elettromiografia che consiste nella stimolazione con l'ago del muscolo e che non si esegue nella STC tranne che in rarissimi casi.

La valutazione neurofisiologica ha tre obiettivi principali:

- confermare un danno focale del nervo mediano nel tunnel;
- quantificare la gravità (scala neurofisiologica);
- definire la fisiopatologia del nervo: blocco di conduzione, demielinizzazione, degenerazione assonale (opzionale).

L'elettro-neurografia consiste in una stimolazione elettrica del nervo mediano (per confronto si fa per esempio il nervo ulnare) che viene stimolato prossimalmente e distalmente al canale del carpo. La stimolazione viene registrata tramite degli elettrodi che, nel caso di una stimolazione motoria, sono collocati sull'eminenza tenar e nel caso di una stimolazione sensitiva sono elettrodi ad anello posti sul primo o sul secondo o sul terzo dito (**Figura 5**).

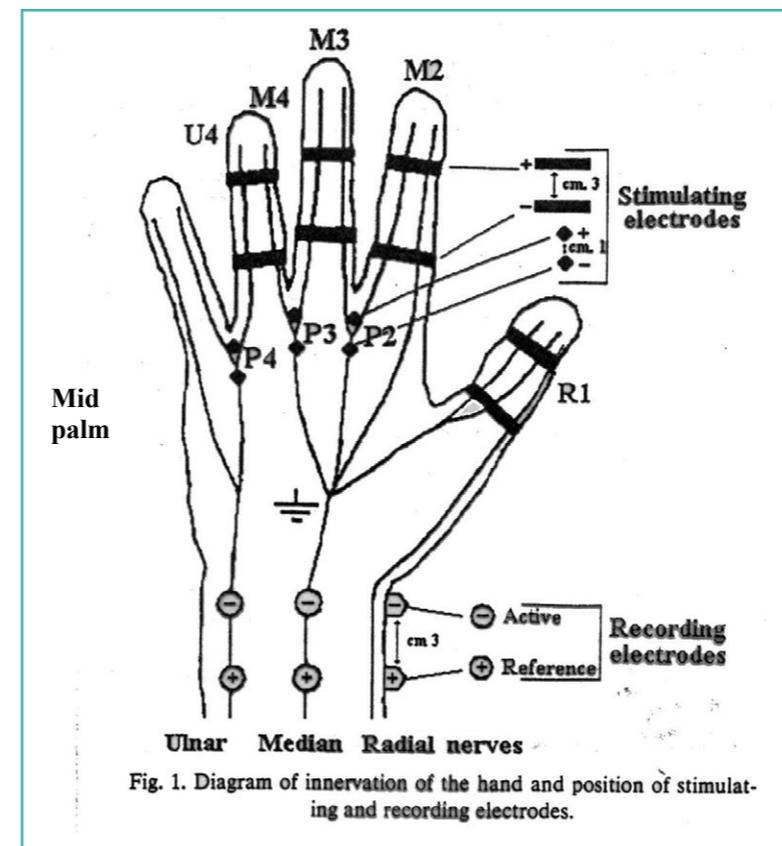


Fig. 5 – Schema dell'innervazione della mano e del posizionamento degli elettrodi di stimolazione e registrazione.

Viene misurata in questo modo la latenza ossia il tempo che impiega lo stimolo elettrico ad arrivare dove si registra, quindi se è motoria sull'eminenza tenar e se è sensitiva sugli elettrodi di superficie. In base a questo tempo è possibile calcolare se c'è un blocco di conduzione a cavallo del canale del carpo e quindi se il nervo è compresso a livello del canale del carpo. Questo dà numerose indicazioni, non ultimo un criterio di gravità: sulla base di quanto è alterato l'esame elettroencefalografico si può dedurre quanto sia alterato il nervo. In particolare, lo specialista può dire se l'esame è normale, se la sofferenza del mediano è lieve, se c'è una sofferenza di media entità o severa o addirittura - in casi in cui oggi si spera di non arrivare mai - se vi è una sorta di sofferenza terminale cioè il nervo non conduce più: questo significherebbe che non si è mai pensato alla diagnosi corretta ed è stato lasciato morire il nervo. Un fatto assolutamente da evitare.

Più in dettaglio, il livello di gravità della STC è ben codificato mediante elettroencefalografia secondo questo schema:

- **Lieve:** rallentamento della risposta sensoriale (segmenti 1° e 3° dito-polso) del nervo mediano e normale latenza motoria distale (LDM)
- **Moderato:** rallentamento della risposta sensoriale (segmenti 1° e 3° dito-polso) del nervo mediano e anormale latenza motoria distale (LDM)
- **Severo:** assenza di almeno una risposta sensoriale (segmenti 1° e 3° dito-polso) del nervo mediano e anormale latenza motoria distale (LDM)
- **Estremo:** assenza di risposte sensoriali o motorie

L'esame strumentale deve essere fatto sicuramente almeno una volta per corroborare la diagnosi clinica, poi dipende dai casi. In generale, il monitoraggio della terapia è essenzialmente clinico e non strumentale, cioè è il paziente che deve comunicare se non ha più dolore, non ha più parestesie, se muove bene la mano, etc. Dunque, il monitoraggio strumentale è relativo.



 **GUARDA IL VIDEO**

In questo caso la strumentazione serve per la diagnosi oppure per valutare un eventuale fallimento della terapia per vedere se, a distanza di un determinato tempo dal trattamento che è stato somministrato al paziente, al di là dell'esserci una persistenza della sintomatologia clinica c'è anche una persistenza o addirittura un'evoluzione negativa del quadro neurofisiologico.

4) La diagnosi di certezza

In ultima analisi, nelle mani di persone esperte l'associazione di un quadro clinico, di un'obiettività neurologica e di un quadro neurofisiologico dà un'elevatissima probabilità di diagnosticare correttamente una sofferenza del nervo mediano a livello del canale carpale. Quindi la somma di questi elementi avvicina il clinico alla quasi assoluta certezza di porre diagnosi in modo corretto.

A volte può capitare che siano dei falsi positivi: per esempio nel caso di un paziente con neuropatia diabetica può succedere che ci sia una sofferenza del nervo mediano, ma ciò avviene

nell'ambito di un problema più generalizzato. In questo caso lo specialista si accorge che il problema non è limitato soltanto al nervo mediano ma riguarda tutti i nervi che soffrono. Quindi ecco perché va ribadito che è solo nelle mani di persone esper- te che l'insieme dei dati offerti dall'analisi clinica e dall'analisi strumentale consente di porre diagnosi con assoluta certezza.

Lettere consigliate

Brüske J, Bednarski M, Grzelec H, Zyluk A. The usefulness of the Phalen test and the Hoffmann-Tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Acta Orthop Belg, 2002;68(2):141-5.

Li ZM, Masters TL, Mondello TA. Area and shape changes of the carpal tunnel in response to tunnel pressure. J Orthop Res, 2011;29(12):1951-6.

Padua L, LoMonaco M, Aulisa L, et al. Surgical prognosis in carpal tunnel syndrome: usefulness of a preoperative neurophysiological assessment. Acta Neurol Scand. 1996;94(5):343-6.

Wiperman J, Goerl K. Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and Management. Am Fam Physician, 2016;94(12):993-999.



- I primi sintomi soggettivi a comparire sono costituiti dal dolore notturno (formicolii che inducono al risveglio), tipicamente alle prime tre dita della mano. Il paziente dovrebbe rivolgersi al medico già in questa fase per prevenire la progressione e l'aggravamento del disturbo. Quando quest'ultimo impatta sulla qualità di vita è necessario l'invio a uno specialista (neurologo, ortopedico) per la conferma diagnostica.
- La visita specialistica prevede l'esame obiettivo e quello strumentale. L'esame obiettivo comprende l'effettuazione di varie manovre semeiologiche (test di Phalen, segno di Tinel, test di Durkan) e l'esame ispettivo della mano (valutazione di atrofia tenar e alterazione della sensibilità mediante stimolazione con ago).
- L'esame strumentale si basa sull'elettroencefalografia che consente di valutare la latenza di trasmissione del segnale del nervo mediano e di valutare quindi la presenza e la gravità di un danno a carico del nervo stesso.
- Nelle mani di persone esperte l'insieme dei dati offerti dall'analisi clinica e dall'analisi strumentale consente di porre diagnosi di certezza, per poter poi procedere al processo decisionale terapeutico.

La terapia della sindrome del tunnel carpale

Prof. Giorgio Cruccu - *Ordinario di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma*

La sindrome del tunnel carpale è una malattia del sistema nervoso periferico che può essere anche fortemente invalidante e incidere profondamente sulla qualità di vita delle persone che ne sono interessate. Di conseguenza spesso un trattamento si impone e diventa indispensabile. Il trattamento può essere su tre livelli: educativo, chirurgico e medico.

1) Il trattamento educativo e la valutazione occupazionale

Il trattamento educativo significa che il paziente deve capire e imparare che alcuni tipi di movimenti del polso, non tanto movimenti morbidi ma a quelli sostenuti con forza, possono essere fortemente nocivi. Per esempio una delle terapie che si consigliano consiste nell'indossare un "palmare" da indossare la notte che impedisce movimenti di esagerata flessione o esagerata estensione che possiamo assumere durante la notte e che stirerebbero o comprimerebbero il nervo e in generale la conoscenza di questo negli atti della vita quotidiana diventa poi particolarmente importante quando si va a vedere la professione del paziente perché sicuramente esistono delle professioni in cui i movimenti forzati di flesso-estensione del polso sono molto frequenti e molto importanti per esempio il più tipico è quello delle vecchie pastaie che dovevano faticosamente lavorare la pasta con tutto il movimento del polso però ci sono tantissime altre professioni.

Fig. 1 – L'uso continuativo del mouse al computer è tra le cause occupazionali più frequenti di sindrome del tunnel carpale.

Alcuni ipotizzano che la sindrome del tunnel carpale sia provocata da movimenti ripetitivi e attività di manipolazione e che l'esposizione possa essere cumulativa. È stato anche affermato che i sintomi sono comunemente esacerbati dall'uso forzato e ripetitivo della mano e dei polsi nelle occupazioni industriali. Negli Stati Uniti hanno fatto degli studi epidemiologici proprio per capire quali erano le professioni che più frequentemente portavano a un peggioramento della sindrome del tunnel carpale. Un sondaggio condotto nel 2010 dal NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) ha mostrato che 2/3 dei 5 milioni di casi di tunnel carpale negli Stati Uniti in quell'anno erano legati al lavoro e che le donne soffrivano più di sindrome del tunnel carpale legata al lavoro rispetto agli uomini. La sindrome appare più frequente nei soggetti che utilizzano le mani per lavori di precisione e tipicamente ripetitivi. La sindrome si manifesta più spesso nei soggetti femminili ultraquarantenni (ma anche agli uomini trentenni che fanno sforzi come giocare a bowling, muovere ripetutamente il mouse [Figura 1], usare



il martello pneumatico, suonare la batteria o le percussioni), con disturbi della sensibilità (dolore, parestesia) e ipostenia che colpiscono le prime 3 dita (pollice, indice e medio) e metà del quarto dito della mano. In generale abbiamo visto che i pazienti che hanno imparato questi concetti che hanno potuto cambiare lavoro hanno potuto dilazionare di molto l'intervento chirurgico o addirittura farne a meno.

2) Il trattamento chirurgico e i diversi tipi di intervento

Logicamente a nessuno fa piacere sottoporsi a un intervento chirurgico però in alcuni casi è indispensabile. In effetti ci sono nelle condizioni in cui non si riesce a "cavarsela" con il cambiamento dell'attività lavorativa: infatti ci sono pazienti che partono con dei tunnel molto stretti e che quindi quasi inevitabilmente vanno incontro a una progressiva sofferenza del nervo. L'American Academy of Orthopaedic Surgeons raccomanda di procedere in modo conservativo con un ciclo di terapie non chirurgiche provato prima che venga preso in considerazione un intervento chirurgico di rilascio. Un trattamento diverso dovrebbe essere tentato se il trattamento attuale non riesce a risolvere i sintomi entro 2-7 settimane. L'intervento chirurgico precoce con rilascio del tunnel carpale è indicato dove vi è evidenza di denervazione del nervo mediano o se una persona decide di procedere direttamente al trattamento chirurgico. Le raccomandazioni possono differire quando la sindrome del tunnel carpale si trova in associazione con le seguenti condizioni: diabete mellito, radiculopatia cervicale coesistente, ipotiroidismo, polineuropatia, gravidanza, artrite reumatoide e sindrome del tunnel carpale sviluppata sul posto di lavoro.

Quindi, se la condizione è riconosciuta e trattata medicalmente l'intervento chirurgico può non essere indispensabile, se la condizione è progredita con lo sviluppo anche di una fibrosi intorno al nervo e soprattutto nel momento in cui si sono perse delle



Prof. Giorgio Cruccu

Sindrome del tunnel carpale: come si può curare?

GUARDA IL VIDEO

fibre motorie e il paziente oltre ai disturbi sensitivi comincia a non riuscire più ad avere la funzione motoria della mano che ovviamente è indispensabile per molteplici attività, l'intervento è da prendersi senz'altro in considerazione. Si tratta di un intervento in realtà non maggiore, molto spesso si può fare senza una anestesia generale e si attua un blocco ischemico prossimale che produce una ischemia nel territorio a valle per cui i recettori sensitivi della mano non rispondono più e il paziente non percepisce alcun dolore e il chirurgo può incidere il polso. Quando incide il polso, in realtà non è vero che basti che incida la tela trasversa che costringe e stringe i legamenti e il nervo, ma in realtà dipende da quello che trova per cui la scelta del metodo e dell'approccio chirurgico operata dal diverso chirurgo può essere molto variabile anche perché a volte i chirurghi quando aprono trovano condizioni che a volte possono essere veramente difficili e devono lavorare in microscopia cercando di fare anche abbozzamenti. Quindi è un intervento che per alcuni può essere molto più semplice, per altri può essere molto più complicato.

In ogni caso, quando la sindrome è cronica è preferibile il trattamento chirurgico in anestesia locale che consiste in una release del nervo al carpo (sindesmotomia del legamento trasverso del carpo). Ciò può avvenire attraverso due procedure diverse, una definita a incisione ampia che crea un'incisione nel palmo della mano e che ha la conseguenza di un periodo di recupero di circa 90 giorni salvo complicazioni creati dalla grossa cicatrice oppure attraverso una sempre più diffusa tecnica chirurgica endoscopica la quale crea una piccola incisione (0,2 - 0,5 cm) in sede carpale, volarmente, e che consente un recupero e quindi una possibilità di utilizzo della mano immediata (Figura 2). Attualmente la tendenza della medicina (gold standard) punta alla procedura endoscopica che ha numerosi benefici e minor rischio di complicazioni e durata identica a quella aperta. A intervento

eseguito il dolore si risolve velocemente, mentre le parestesie possono perdurare anche per alcune settimane in quanto il nervo, quando molto compresso, recupera molto lentamente. Se la compressione è durata troppo a lungo con un'atrofia degli assoni il nervo non recupera più nonostante l'intervento.

3) La terapia medica e i farmaci a disposizione

La terapia medica a volte si può trovare a metà strada fra la terapia educativa e quella chirurgica ma a volte può essere necessario continuarla anche dopo l'intervento chirurgico. Il trattamento è all'inizio medico attraverso una oculata infiltrazione di cortisone nelle fasi iniziali. La terapia medica specificamente rivolta alla trattamento del nervo mediano nel suo passaggio nel tunnel carpale, quindi non tutta la terapia medica per le varie concause patologiche (come diabete o artrite, per

Fig. 2 - Intervento chirurgico tradizionale a cielo aperto (a sinistra) e per via endoscopica (a destra).

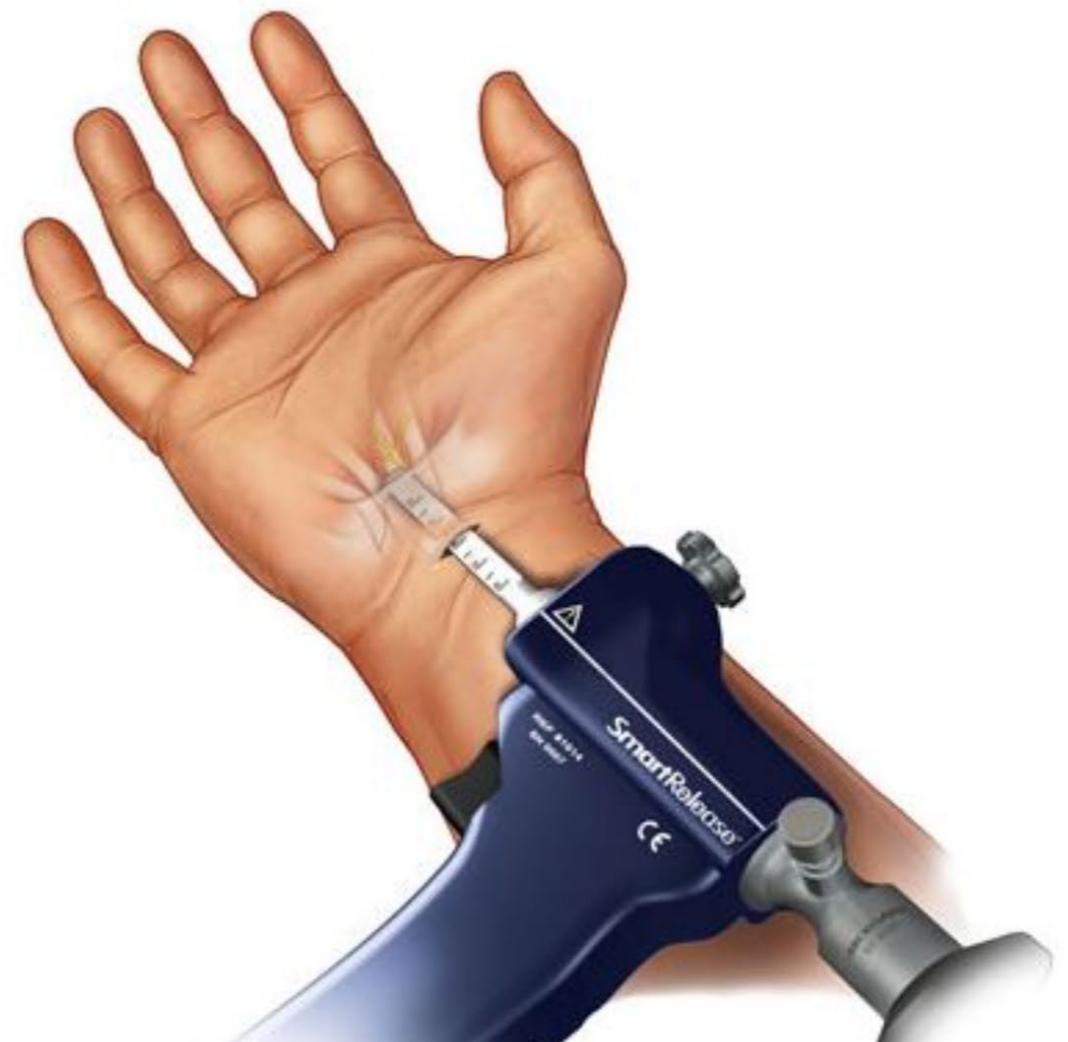
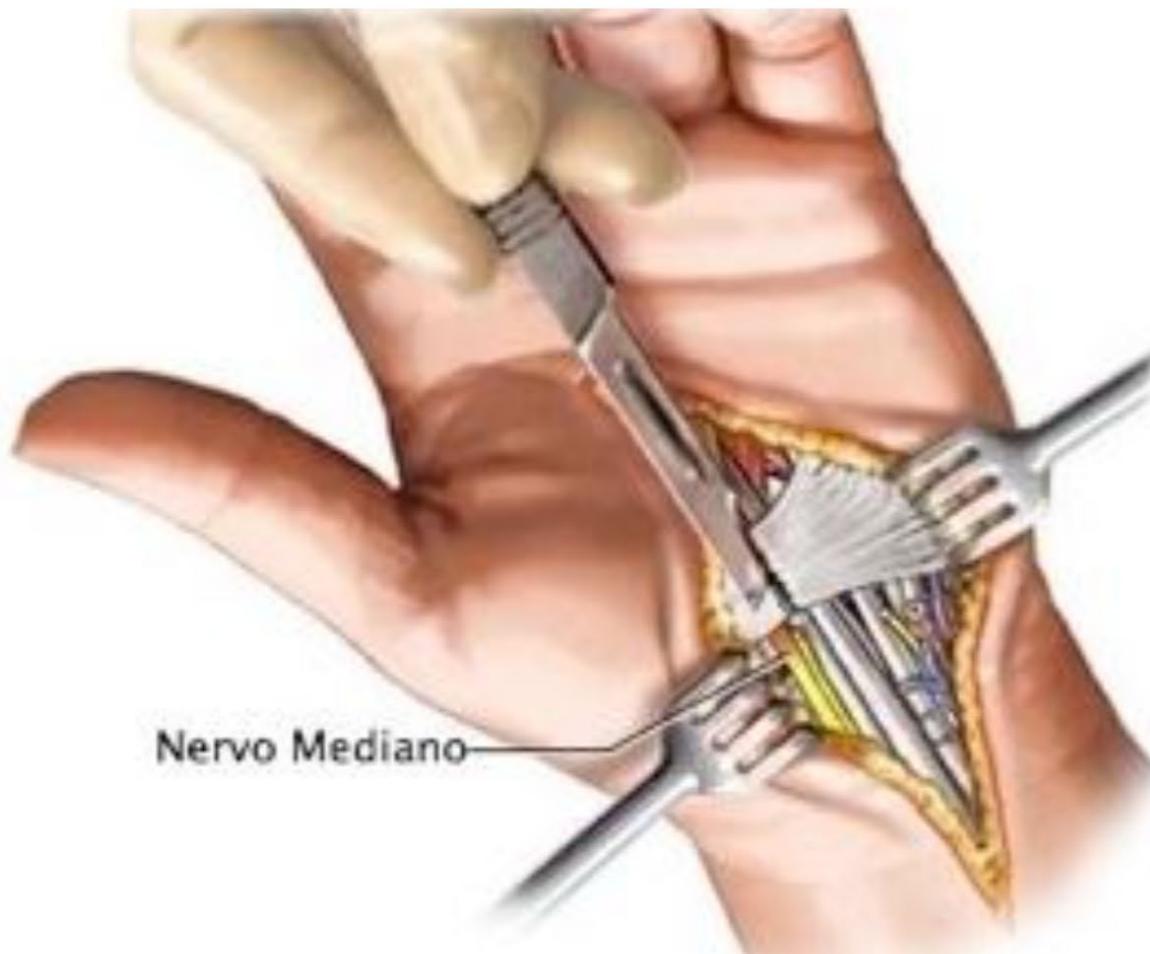




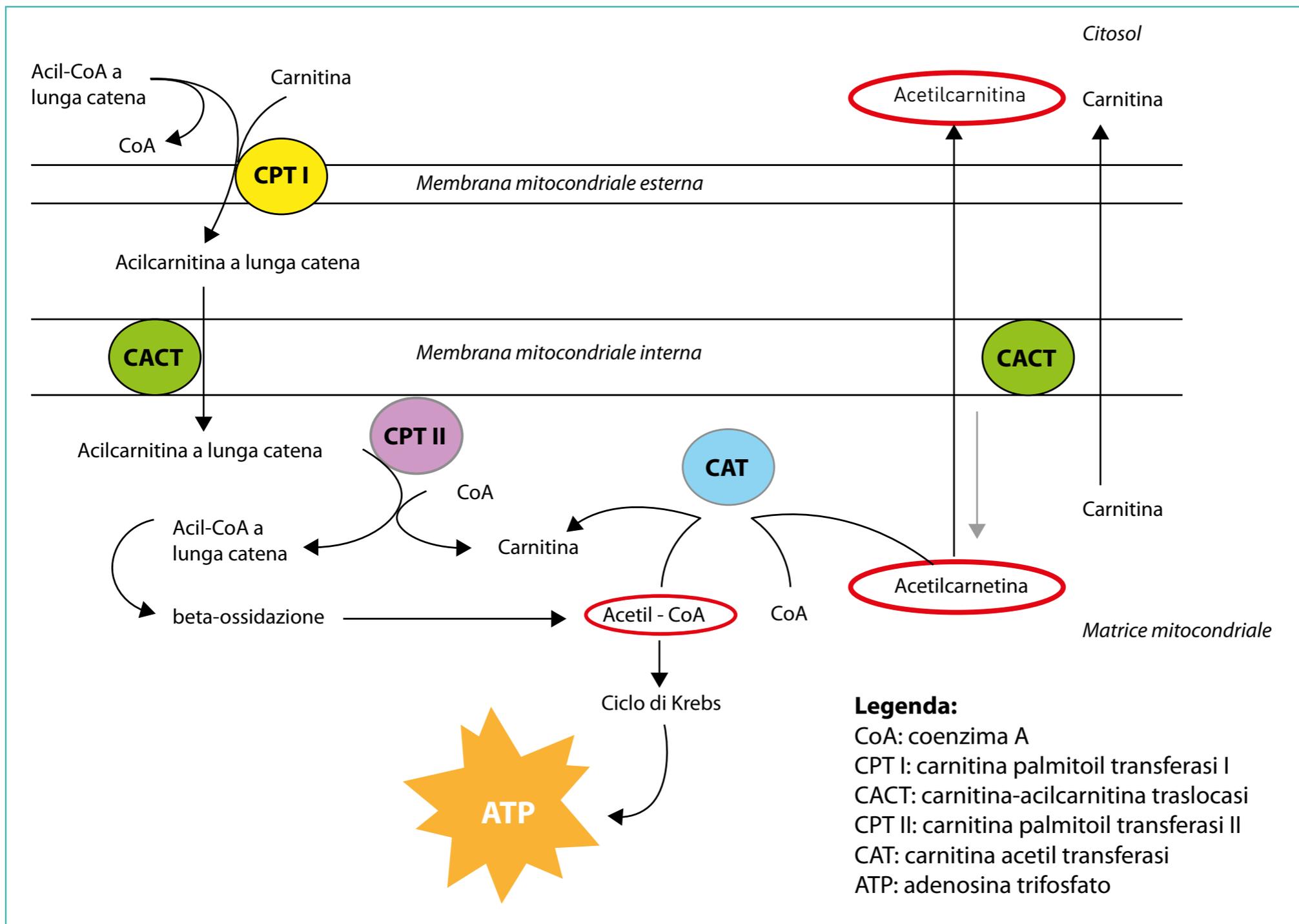
Fig.3 – Mitocondrio, organello subcellulare per la produzione di energia, qui all'interno di una fibra nervosa. Svolge una funzione importantissima anche a livello sinaptico.

fare due esempi) fondamentalmente si basa sulla somministrazione di farmaci ad azione neuroprotettrice e neurotrofica che il più delle volte lavorano migliorando la funzione dei mitocondri che sono gli organelli energetici delle fibre nervose (Figura 3) e, a seconda del farmaco, si sono visti risultati positivi più o meno brillanti. Gli analgesici sicuramente sulla componente sono utili ma sono un trattamento meramente sintomatico quindi non riescono a rallentare o invertire il corso di malattia (non risultata-

no utili in questo contesto mentre gli antinfiammatori, nei casi in cui vi è una condizione acuta sicuramente hanno senso così come gli immunosoppressori nei pazienti affetti da connettiviti o che hanno un'artrite però, in questi casi, si va a scivolare sul trattamento delle concause patologiche. In realtà, se facciamo riferimento a farmaci solo un neuroprotettori e neurotrofici la nostra scelta si restringe enormemente.

Un farmaco neurotrofico che abbiamo studiato recentemente è la L-acetil-carnitina (LAC) e ci ha dato grandi soddisfazioni. La molecola è formata da due componenti, per l'appunto l'acetile e la carnitina, ed è un donatore di acetili che è dimostrato da svariatissimi studi essere efficace sul miglioramento funzionale dei mitocondri e quindi attraverso questo supporto energetico riuscire a migliorare la protezione del nervo (Figura 4).

Attualmente credo che questo sia la soluzione migliore nell'ambito della terapia medica. Anche se precedenti esperimenti hanno dimostrato un grosso processo di reinnervazione anche delle piccole fibre mediante trattamento con LAC, la mia impressione è che il farmaco funzioni maggiormente sulle grandi fibre: però questo potrebbe essere semplicemente dovuto al fatto che nella sindrome del tunnel carpale, che è un danno meccanico, nell'ordine soffrono prima le fibre più grandi, poi quelle intermedie. Dalle nostre ricerche sperimentali sappiamo che in caso di blocco meccanico creato mettendo un peso su un nervo si vede che prima si perde la sensibilità tattile, poi si perde la sensibilità dolorifica, infine si assiste a un'anestesia completa.



Bibliografia

Brooks JJ, Schiller JR, Allen SD, Akelman E. Biomechanical and anatomical consequences of carpal tunnel release. *Clin Biomech*, 2003 Oct;18(8):685-93.

Chow JC. Endoscopic release of the carpal ligament: a new technique for carpal tunnel syndrome. *Arthroscopy*, 1989;5(1):19-24.

Cruccu G, Di Stefano G, Fat-taposta F, et al. L-Acetyl-carnitine in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: Effects on Nerve Protection, Hand Function and Pain. *CNS Drugs*, 2017;31(12):1103-11.

Ibrahim I, Khan WS, Goddard N, Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. *Open Orthop J*, 2012;6:69-76. doi: 10.2174/1874325001206010069.

Padua L, Coraci D, Erra C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*, 2016;15(12):1273-1284. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30231-9.

Stevens JC, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Conditions associated with carpal tunnel syndrome. *Mayo Clin Proc*, 1992;67(6):541-8.

Werner RA. Evaluation of work-related carpal tunnel syndrome. *J Occup Rehabil*, 2006;16(2):207-222.

Fig. 4 – Meccanismo d'azione della L-acetilcarnitina: come donatore di gruppi acetilici favorisce nei mitocondri la produzione di energia attraverso la formazione di acetil-CoA per il ciclo di Krebs.



- Il trattamento della sindrome del tunnel carpale prevede una prima fase, detta educativa, in cui si indagano con il paziente le eventuali cause occupazionali, con movimenti ripetuti e traumatici, che possono essere la causa del disturbo e possono interrompere o invertire la progressione della patologia cambiando attività lavorativa.
- Nelle fasi iniziali, di severità lieve o media, il trattamento medico (di tipo neuroprotettivo e neurotrofico, e non sintomatico o mirato alle concause patologiche), quanto più è precoce, tanto più può dilazionare nel tempo la progressione del disturbo, dilazionando la necessità di un intervento chirurgico o addirittura evitandolo. In questo senso uno studio recente ha evidenziato l'attività neuroprotettiva e antalgica nella sindrome del tunnel carpale svolta dalla L-acetilcarnitina, grazie all'azione di miglioramento funzionale energetico dei mitocondri del nervo.
- Quando la condizione è severa o vi possono essere concause che impongono il trattamento chirurgico, l'intervento – non maggiore, non in anestesia generale – consiste nell'incisione del legamento trasverso “in aperto” ma, sempre più spesso, mediante procedura endoscopica, meno cruenta, più rapida nel recupero e attualmente considerata il ‘gold standard’.

Sindrome del tunnel carpale: recenti evidenze sull'efficacia della L-acetilcarnitina

Prof. Giorgio Cruccu - Ordinario di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

Nonostante molta ricerca sia stata condotta per lo sviluppo di farmaci per le polineuropatie distali simmetriche, c'è poca letteratura relativa a trattamenti farmacologici per le neuropatie da compressione, di cui la sindrome del tunnel carpale (STC) rappresenta la più frequente. Di recente, nel dicembre del 2017, è stato pubblicato uno studio specifico multicentrico italiano su pazienti con STC con lo scopo di verificare se la L-acetilcarnitina (LAC) determinasse effetti sia di protezione del nervo mediano nella STC sia sul dolore correlato.

1) Il razionale dello studio

I meccanismi attraverso i quali la LAC può svolgere un effetto protettivo sono molteplici. In particolare, l'azione antiossidante della LAC avviene attraverso l'attivazione di enzimi antiossidanti: glutatione-S-transferasi, superossido-dismutasi) e un effetto scavenger diretto (su anione superossido O_2^-). Queste azioni contrastano i radicali liberi dell'ossigeno (ROS), la perossidazione lipidica delle membrane e l'accumulo di lipofuscine tossiche, determinando una neuroprotezione. Inoltre, la LAC aumenta la percentuale dell'area di rigenerazione sia delle fibre nervose che delle cellule di Schwann ed è noto il suo effetto energetico su nervi e muscoli legato al riequilibrio dell'attività mitocondriale. Esperimenti preclinici hanno dimostrato, tramite la donazione di acetili, anche un'azione centrale antinocicettiva e antinfiammatoria della LAC (Figura 1).

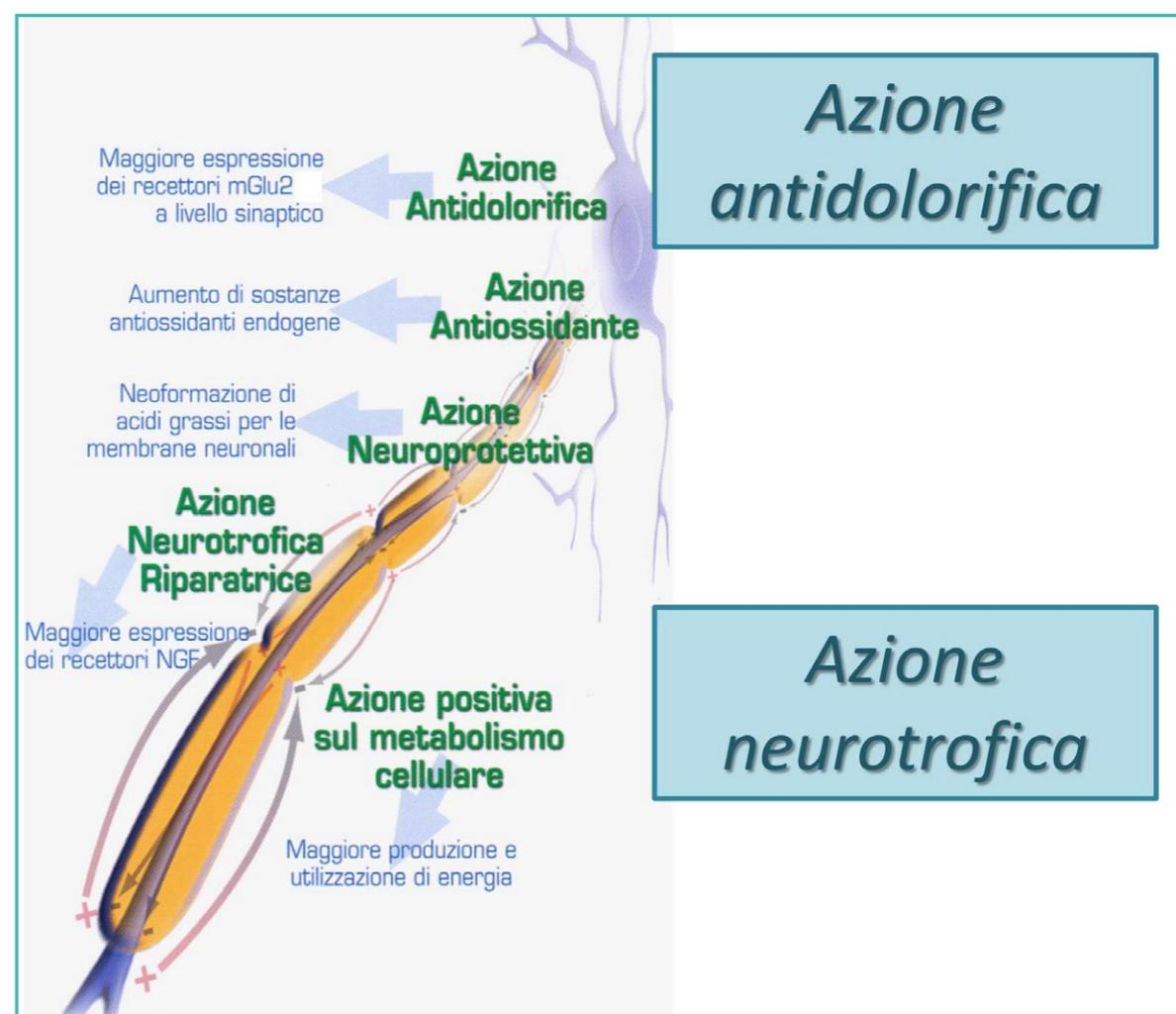


Fig. 1 – Meccanismi neuroprotettivi e antalgici della L-acetilcarnitina (SLIDE 3)

Queste caratteristiche, oltre alla scarsità di dati nella STC, hanno indotto i ricercatori a testare l'efficacia della LAC in termini di conduzione nervosa, dolore e funzionalità della mano nei pazienti con STC.

a) L'organizzazione dello studio

L'endpoint primario era la velocità di conduzione sensitivo-motoria (VCS) del nervo mediano. Da sottolineare, fatto non comune quando si utilizza questa misura, che lo studio era "examiner-blinded", ovvero chi effettuava gli stimoli non era lo stesso operatore che rilevava gli esiti. Inoltre, erano previsti alcuni endpoint secondari neurofisiologici, quali la somministrazione di vari questionari: il Douleur Neuropathique 4 (DN4) per identificare il dolore neuropatico, il Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ) per valutare la funzionalità della mano e il Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) per classificare i vari tipi di dolore. Dopo la fase di screening i pazienti iniziavano un trattamento di 10 giorni con LAC in 500mg x 2 in fiale intramuscolo. I pazienti che non raggiungevano l'80% del dosaggio target ad ogni visita, interrompevano lo studio per scarsa compliance. Il completamento dello screening corrispondeva al tempo indice zero (T0) in cui il paziente era sottoposto a tutte le indagini neurofisiologiche, tutti i questionari e i prelievi di sangue. Il T0, inoltre, coincideva con la fine del trattamento intramuscolo e l'inizio del trattamento orale alla dose di 500 mg x 2 per via orale (OS). Al T60 veniva eseguito nuovamente l'esame elettro-neurografico ed erano somministrati tutti i questionari e a fine studio, al T120 - quindi a 4 mesi - erano ripetuti gli esami di neurofisiologia, i questionari e i prelievi di sangue (Figura 2).

2) La popolazione in studio

Complessivamente sono stati sottoposti a screening 85 pazienti (125 mani) con CTS lieve o moderata. Tre non hanno completato le procedure previste nella visita di arruolamento e quindi non sono stati selezionati; sono stati pertanto arruolati 82 pazienti (25 uomini e 57 donne (di età compresa tra 18 e 65 anni, età media $47,1 \pm 9,0$ anni) corrispondenti a 120 mani (63 con CTS lieve e 57 con CTS moderata). Nove hanno interrotto il trattamento: otto per ritiro del consenso e uno per scarsa compliance.

BOX

LA DISCUSSIONE SUL BOOSTER INTRAMUSCOLO

In questo periodo tra gli specialisti vi è un'ampia discussione per comprendere se effettivamente questo "booster" iniziale realmente favorisce l'avvio dei meccanismi epigenetici. Nell'esperienza di alcuni specialisti, sia nei pazienti con STC sia in altre neuropatie in cui non si identifica la causa o in condizioni in cui non si può intervenire, la LAC rappresenta un rimedio sicuro perché vi è la certezza totale che l'umore del paziente migliora e si notano anche miglioramenti nel controllo a 4 mesi. In alcuni pazienti non si effettua la fase intramuscolo ma si passa direttamente alla prescrizione orale. La differenza che si nota è l'effetto sul dolore: l'impressione è che sull'aspetto algico vi sia più guadagno effettuando la fase iniziale intramuscolo. Questo aspetto deve comunque essere ancora studiato in modo adeguato.



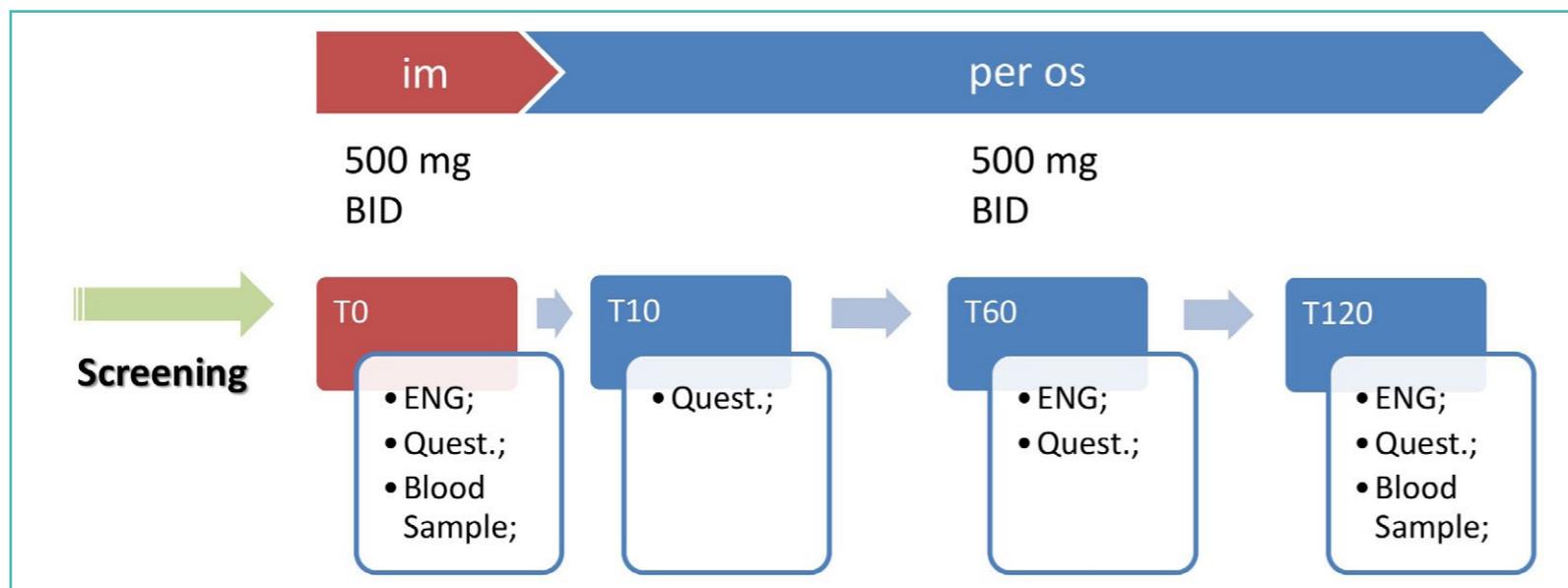


Figura 2 – Schema del disegno dello studio. SLIDE 8

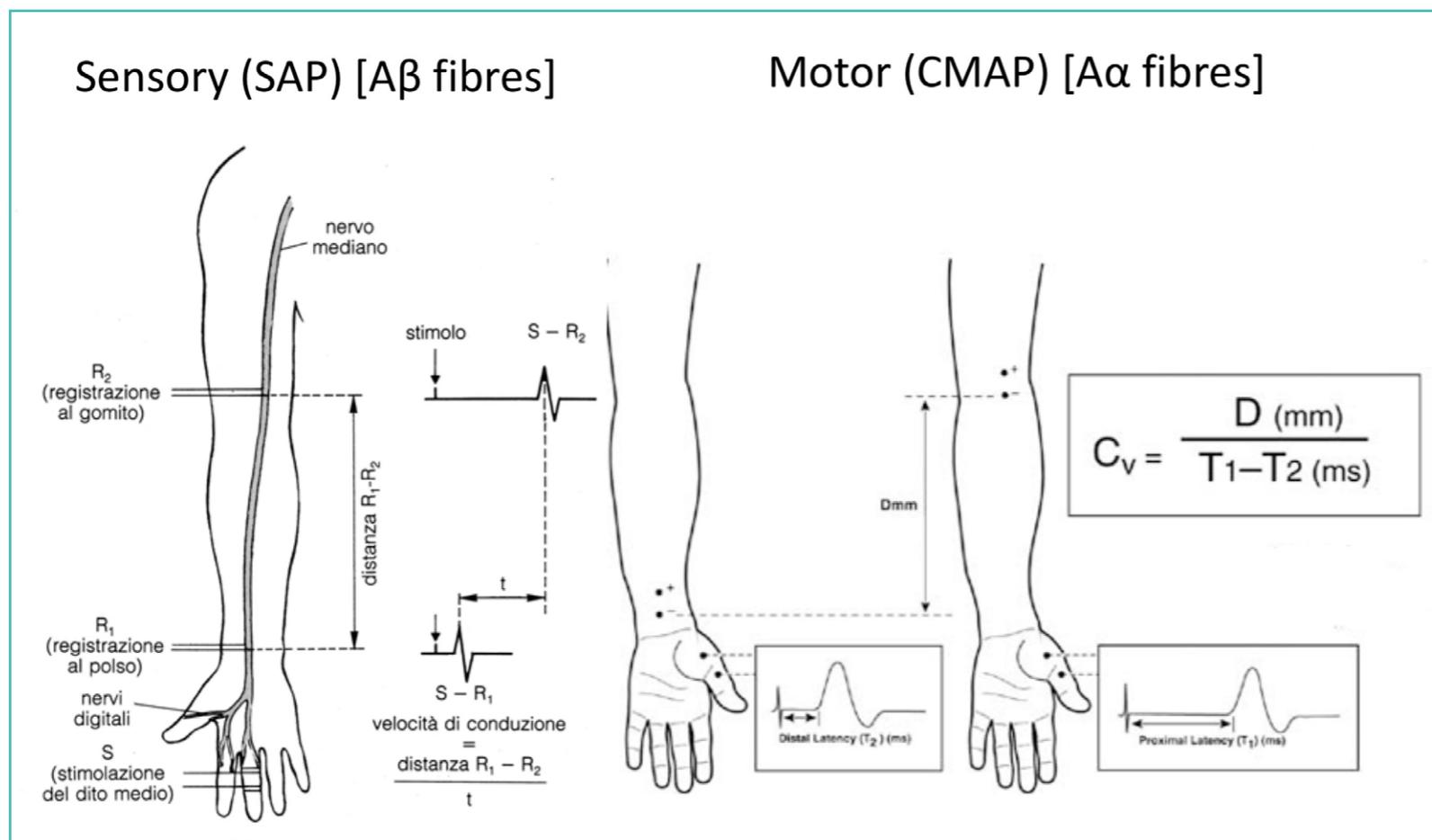


Figura 3 – Metodi neurofisiologici impiegati nello studio.

3) Gli esami neurofisiologici utilizzati

La metodologia neurofisiologica era quella tradizionale, per studiare il nervo mediano sia dal punto di vista sensitivo che motorio (Figura 3).

Per valutare la gravità della STC, i pazienti sono stati sottoposti a NCS sensitivo-motoria utilizzando elettrodi superficiali di registrazione collocati in posizione standard. L'NCS comprendeva l'ampiezza e la velocità di conduzione dei potenziali d'azione sensitivi (SAP) registrati dal nervo mediano al polso, dopo stimolazione del primo e terzo dito. È stata misurata anche la latenza e l'ampiezza del potenziale d'azione motorio composto (CMAP) del nervo mediano dopo stimolazione del polso e registrando a livello dell'eminanza tenar. Sono disponibili anche tecniche più avanzate, come i potenziali avanzati evocati laser, che servono per vedere le fibre delta, la biopsia della cute per le fibre amieliniche e il QST (Quantitative Sensory Testing) che è un esame della sensibilità ma che non è purtroppo una misura obiettiva ed è sempre mediata dal cervello del paziente, pur consentendo di utilizzare stimoli graduati separati per le varie modalità sensoriali e non comportando più quel problema che si presenta alla visita clinica dove si utilizzano una provetta fredda e una calda, potendo misurare la soglia per tutte le sensibilità.

4) I questionari somministrati

Vari i questionari somministrati nello studio. Il Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ) è diviso in due parti: la prima è quella più sintomatologica o più sensoriale, che si occupa del dolore e degli studi sensitivi. La seconda parte, più breve, si riferisce alla funzione della mano, quindi al gesto motorio e ha comunque un'integrazione sensitiva. È quindi essenzialmente suddivisa in sintomi e in funzioni.

Il DN4 (Le Douleur Neuropatque) è uno dei due metodi più utilizzati nel mondo per riconoscere tramite questionario il dolore neuropatico. È un esame, per così dire, "tutto o nulla": o si supera il punteggio di 4, indicativo di dolore neuropatico, oppure, da 0 a 3, tale dolore non è presente. Questo metodo non va dunque utilizzato come misura quantitativa.

L'NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) invece ha delle scale ordinarie da 0 a 10 (per cui su 11 punti) in cui per ognuna delle domande poste il paziente risponde dando anche una quantifica-



 **GUARDA IL VIDEO**

zione. Pertanto, si misura anche l'intensità di quel tipo particolare di dolore ed è possibile rilevare anche la misura generale del dolore di cui il paziente soffre. La domanda Q9 dell'NPSI recita "avete dolore provocato o aumentato da una pressione sulla zona dolorosa?" Secondo chi ha sviluppato il questionario si tratterebbe di un'allodinia meccanica statica mentre è da strofinio o meccanica dinamica. Questa domanda (la Q9) è stata oggetto di interesse nello studio proprio per come è formulata, come si vedrà successivamente.

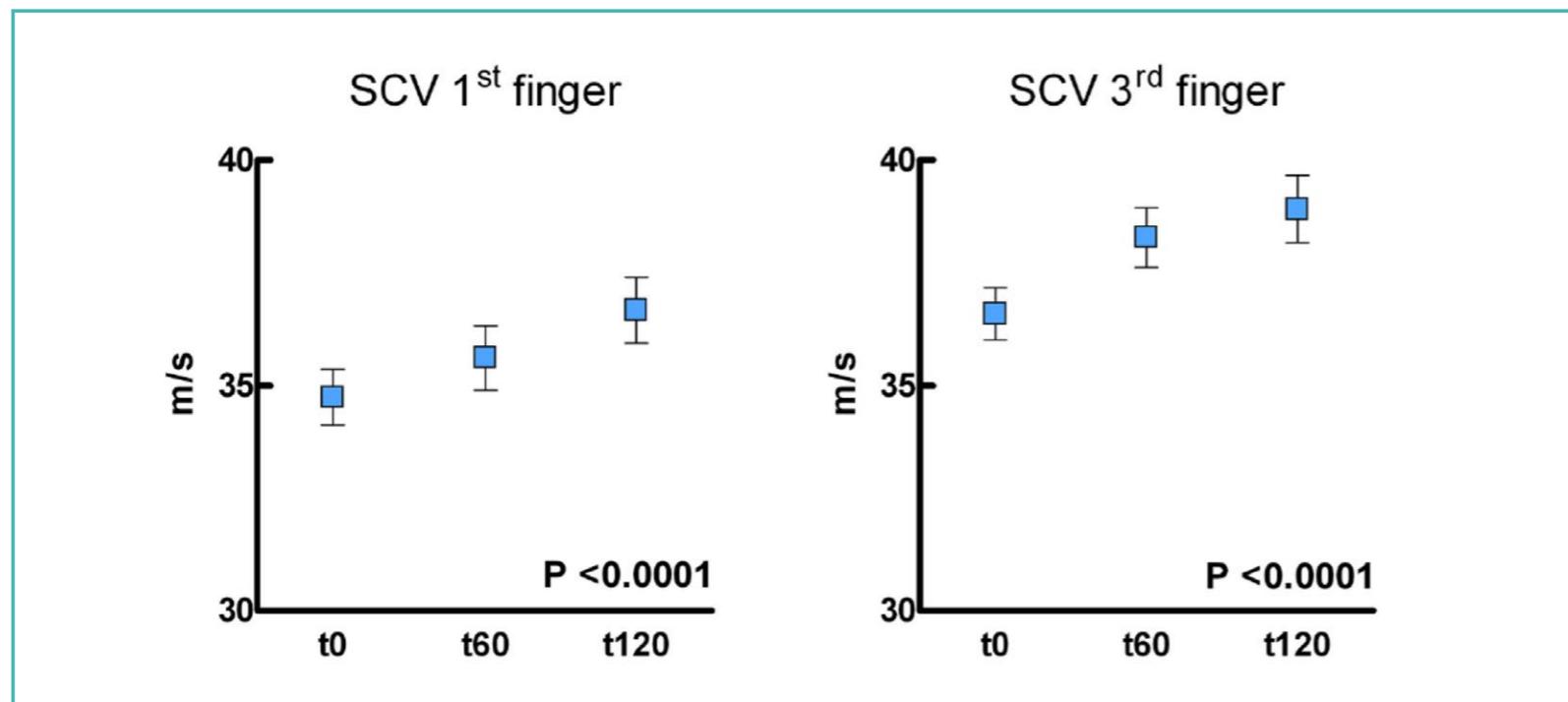


Figura 4 - Risultato positivo dell'endpoint primario (velocità di conduzione del nervo mediano).

5) I risultati neurofisiologici

Il risultato dell'endpoint primario, relativo alla velocità di conduzione, è stato positivo in modo altamente significativo, se non in termini di dimensioni dell'effetto (hypersize) quanto meno dal punto di vista statistico (Figura 4).

D'altronde, bisogna tenere conto che sulla dimensione dell'effetto pesa anche il fatto che i pazienti erano selezionati per forme lievi-moderate. Gli specialisti non ritengono che il trattamento vada effettuato nel paziente che ormai ha deficit motori, a livello dell'eminenza tenar, ma invece sia attuabile in soggetti che hanno iniziato a percepire sofferenza del nervo. I neurologi, in questa fase, possono attraverso l'educazione e farmaci come la LAC riuscire a superare questa condizione. In altre parole, non è detto che il paziente debba essere necessariamente sottoposto all'intervento chirurgico, a meno che ovviamente abbia sviluppato una forma molto avanzata. Se però il paziente è ancora in uno stadio lieve-moderato, molte volte l'educazione ovvero l'indagine del suo tipo di lavoro e di altri aspetti che possono concorrere alla sofferenza del nervo mediano, a volte possono far regredire la sintomatologia. Naturalmente questo è favorito dal fatto di poter rispondere a un farmaco che agisce a sostegno del nervo fin che rimane in queste condizioni. Da notare che il miglioramento sia dell'endpoint primario sia di quelli secondari era progressivo nel tempo, in modo quasi lineare.

Altre misure, anche queste molto significative, comprendono la velocità e l'ampiezza del SAP. In realtà, la velocità del SAP offre meno informazioni rispetto all'ampiezza del SAP. La prima, infatti, correla solo con le parestesie e, in particolare, con il formicolio, esprime proprio la funzione delle fibre beta e di quelle di massimo diametro ed è quindi legato alla sofferenza delle fibre più grosse, mentre il SAP nel complesso ha dentro di sé tutte le fibre del complesso beta e parte anche di quelle delta. La conduzione motoria, invece, è risultata non significativa ($p=0.50$).

Ci si potrebbe chiedere il perché di questo apparente risultato negativo, considerando l'azione sui mitocondri delle fibre tanto nervose quanto sensitive della LAC. In realtà ciò si è verificato perché la velocità di conduzione che faceva parte dell'esame standard era misurata dal gomito al polso, quindi in una zona dove il nervo non soffriva in partenza e non ha risentito di modifica.

Se invece si esaminava la latenza terminale (Grafico 5) - in cui le fibre nervose devono passare attraverso il tunnel - si notava anche qui un guadagno un po' meno significativo perché le forme lievi e moderate non sono tanto impegnate sul fronte motorio: è ammesso però l'aumento di latenza terminale.

6) I risultati dei questionari

Il questionario riguardante la funzionalità della mano, cioè il BCTQ, è risultato notevolmente significativo sul fronte dei sintomi sensoriali, che su quello funzionale motorio. L'entità del beneficio è comunque nettamente superiore in termini di sintomi (Figura 5, parte sinistra).

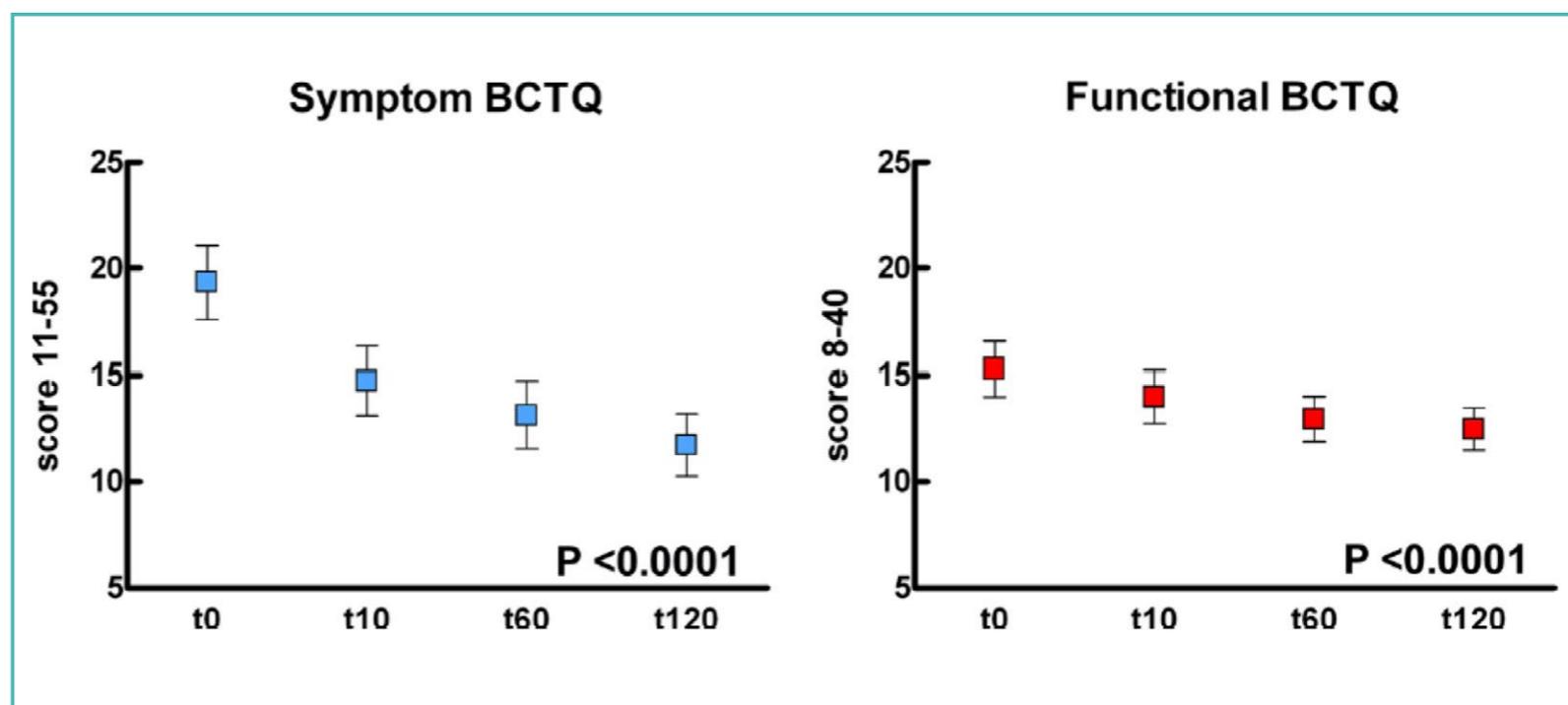


Figura 5 - Miglioramento sintomo-motorio della mano (questionario BCTQ).

BOX

IL CONCETTO DI DOLORE MISTO

Vari specialisti sostengono che la STC è un dolore misto a tutti gli effetti. Va premesso che il concetto di dolore misto è uno di quelli più dibattuti ed è seguito da una serie di nazioni poste lungo lo stesso fuso orario: Paesi scandinavi, Olanda, Germania e Italia sono a favore di questa tesi. Occorre distinguere i dolori coesistenti che si presentano nello stesso tempo, nello stesso territorio, ma che sono causati da patologie differenti e sono trattati in modo indipendente. Nel dolore misto, invece, è la stessa patologia che provoca diversi tipi di dolore con meccanismi diversi, che a volte sono difficili da quantificare e diversificare, rendendo pertanto molto difficile la scelta della strategia di trattamento. Per esempio, nell'STC si ritrovano tutte quelle condizioni di infiammazione, edema e sofferenza dei tessuti del polso, in più sia ha il nervo ulnare che è compresso nel tunnel carpale e che quindi avrà nel territorio di distribuzione di questo nervo una serie di possibili dolori neuropatici.

Per tutti i quesiti del neuropathic pain symptom inventory (NPSI) si è avuto un miglioramento generale. Tutti i dati sono significativi per le analisi della varianza per misure ripetute per dati non parametrici e quindi non lineari (Tabella 1). Necessariamente un questionario offre numeri che non sono distribuiti in modo lineare e in modo normale e di conseguenza gli autori hanno deciso di effettuare questo tipo di test (Figura 6).

Soffermandosi sul dolore basale (in basso in verde), si vede che questi pazienti in realtà non hanno una sintomatologia da STC molto grave. Il livello 4 è il livello minimo di dolore che un paziente deve provare per essere incluso in uno studio RCT. I pazienti inclusi in questo studio sono tutti intorno al 4 o poco

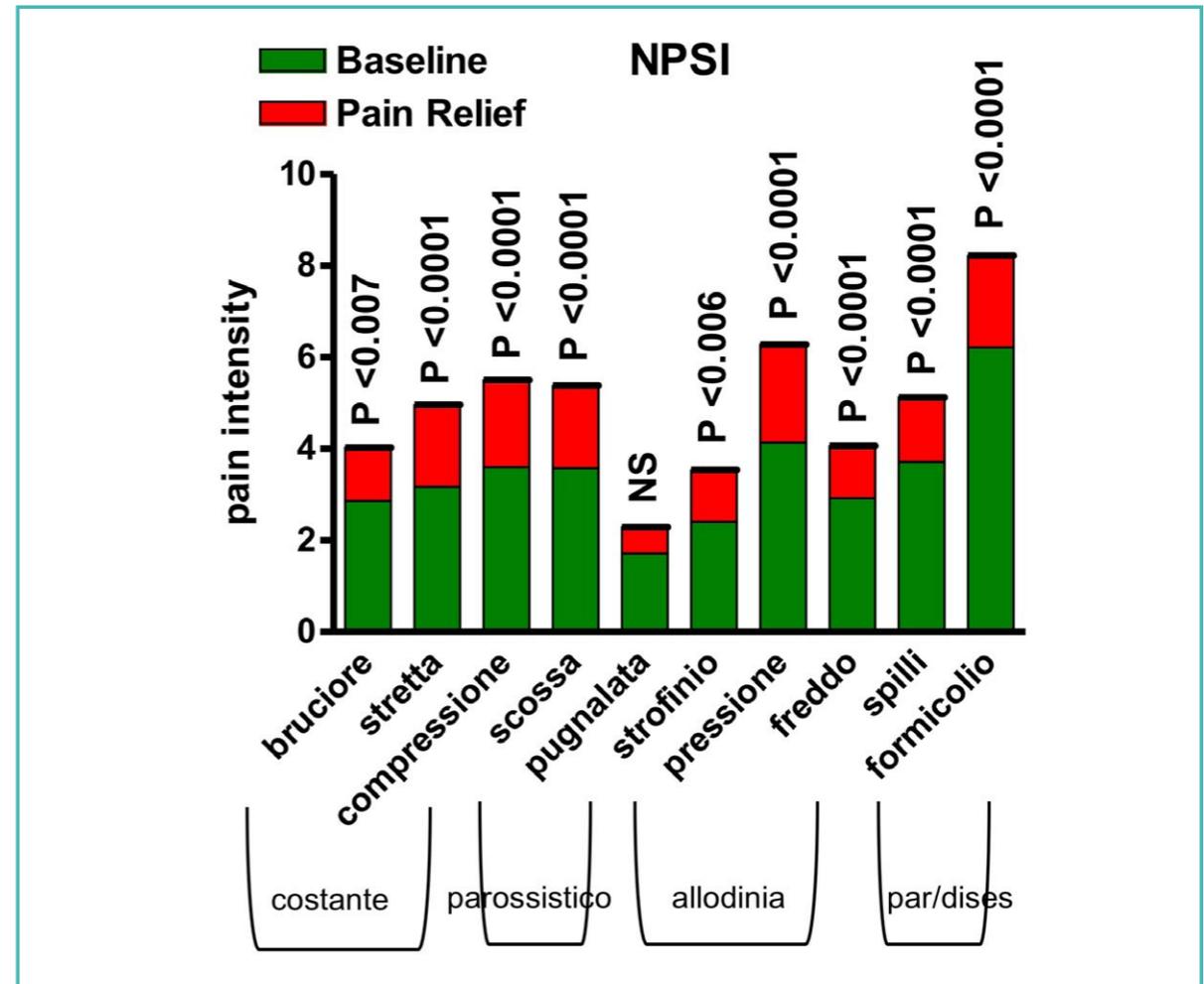


Figura 6 – Risultati del questionario NPSI.

meno. Come risultato, l'unica cosa che non si modifica è il dolore a pugnalata, mentre invece il dolore a scossa varia: questo sarebbe incomprensibile perché il meccanismo patogenetico e il tipo di scariche ad alta frequenza che si registrano sono esattamente le stesse. Questo può spiegarsi perché alcuni pazienti, soprattutto inglesi, tendono a usare la parola pugnalata mentre da noi si usa di più il termine di scossa elettrica. Mettendo due tipi di dolori distinti si è probabilmente fatto un errore perché bisognava fare un unico item con riportato 'scossa o pugnalata'.

L'NPSI è diviso in 4 gruppi: i primi tre item rappresentano il dolore costante (bruciante, sensazione di essere stretto e di essere compresso), il dolore parossistico (la scossa e la pugnalata)

e le allodinie (dolore prodotto da pressione, freddo e strofinio) e gli ultimi due sono le parestesie e le sinestesie costituite dalla sensazione di puntura di spilli e dal formicolio. È stato dunque osservato un grande miglioramento in quasi tutti gli item, tranne la pugnalata.

È stata poi effettuata una post-analisi per separare il beneficio sul dolore causato dall'effetto diretto anti-nocicettivo del SNC della LAC da quello che era il beneficio sul dolore attraverso il meccanismo di neuroprotezione. Si è osservato che la velocità di conduzione sensitiva correla enormemente con il formicolio, quindi con le fibre più grosse e più veloci, mentre il SAP correla anche con il formicolio, ma anche con gli spilli, ma non con gli altri. Come mai i pazienti hanno questi miglioramenti? I ricercatori hanno pensato che il paziente leggendo il questionario (la sopracitata domanda Q9) che chiedeva "se tu ti schiacci la zona del dolore senti male?" questa non fosse allodinia meccanica statica ma dolore locale. I questionari, va sottolineato, sono autosomministrati e vengono compilati dal paziente senza la presenza di un medico e questo è un errore perché il paziente può avere difficoltà a capire il senso delle domande o il medico non avere riferimenti sull'area anatomica dolorosa. Lo stesso vale per la compressione.

È stata fatta dagli autori una semplice tabella di contingenza fra i pazienti che avevano superato il livello 4 e che avevano dolore neuropatico e i pazienti che non avevano superato tale livello e si è osservato che, per questi specifici tipi di dolore, era significativamente superiore la quota di pazienti che non superavano il livello 4 e che quindi non avevano dolore neuropatico. Si

ha quindi una dimostrazione che il beneficio sul dolore parte e nasce dall'azione neuroprotettiva e in parte nasce dall'effetto centrale.

7) Conclusioni cliniche

Di solito si prevede che la STC peggiorerà progressivamente, ma dopo un periodo di trattamento di 4 mesi con LAC, virtualmente privo di rischi, sono significativamente migliorate le misure neurofisiologiche adottate, dimostrando così un'azione neuroprotettiva. In questo studio si è inoltre riscontrato un impatto positivo sulle misure orientate al paziente correlate alla funzione sensoriale e al dolore, sottolineando come, nonostante nella pratica clinica la maggior parte dei medici sia abituata a pensare alla STC come a una condizione che necessita di un intervento chirurgico, anche i trattamenti farmacologici, come la LAC, dovrebbero essere tenuti in considerazione.

Bibliografia

Crucchi G, Di Stefano G, Fattaposta F, et al. L-Acetyl-carnitine in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: Effects on Nerve Protection, Hand Function and Pain. CNS Drugs, 2017;31(12):1103-11.

De Grandis D, Santoro L, Di Benedetto P. L-Acetylcarnitine in the Treatment of Patients with Peripheral Neuropathies: A Short Term, Double-Blind Clinical Study of 426 Patients. Clin Drug Investig, 1995;10(6):317-22.

Hart A, Wiberg M, Terenghi G. Pharmacological enhancement of peripheral nerve regeneration in the rat by systemic acetyl-L-carnitine treatment. Neuroscience Lett, 2002; 16;334(3):181-5.

Vanotti A, Osio M, Mailland E, et al. Overview on pathophysiology and newer approaches to treatment of peripheral neuropathies. CNS Drugs, 2007; 21 Suppl 1:3-12; discussion 45-6.



- L-acetil-carnitina ha un effetto neuroprotettivo in pazienti con sindrome del tunnel carpale di grado lieve o moderato.
- L-acetil-carnitina riduce il dolore in pazienti con sindrome del tunnel carpale lieve e moderata, verosimilmente a causa dell'azione neuroprotettiva e delle proprietà anti-nocicettive centrali.
- Lo studio è da considerarsi di successo, considerando anche la tollerabilità e la sicurezza del farmaco.
- Molte forme cliniche regrediscono e avere a disposizione un farmaco che protegge a lungo il nervo è un vantaggio. Per stabilire se in futuro la LAC possa evitare l'intervento chirurgico occorrono studi di durata maggiore.

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Giorgio Ottone



Paola Gregori



Elisa Spelta

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT