

CAPITOLUL 7. Durere cronică neuropată

Bubuioc Ana – Maria

Durerea cronică neuropată (MG 30.5) este un grup de durere cronică secundară, un exemplu fundamental de durere dezadaptativă - în contrast cu durerea adaptativă (care are la bază apariția durerii ca mecanism semnalizator de protecție) [1]. Conform definiției Asociației Internaționale pentru Studiul Durerii (IASP) durerea neuropată reprezintă „*durerea inițiată sau cauzată de o leziune primară sau de o disfuncție a sistemului nervos*” [2]. Aceste leziuni sau disfuncții ale sistemului nervos somatosenzorial implică sistemul nervos central sau periferic și conduc nu numai la o pierdere a funcției ci, în mod paradoxal, și la majorarea sensibilității și durere spontană [3].

Entitățile de diagnostic din această categorie sunt împărțite în stări de *durere neuropată periferică* (MG 30.51) și *durere cronică neuropată centrală* (MG 30.50) (figura 7.1) [4].

Prevalența durerii cronice neuropate variază între 6,9% și 10% în populația generală [6]. Neuralgia post herpetică și trigeminală afectează 0,09% din populație [7]. Polineuropatia diabetică este printre cele mai frecvente cauze ale durerii neuropate și este cea mai frecventă cauză a polineuropatiei dureroase. Durerea neuropată afectează mai frecvent femeile decât bărbații (8% vs. 5,7%) și preponderent pacienții cu vârsta peste 50 de ani. În Europa, costurile anuale estimate per pacient care suferă de durere neuropată variază între 1939 € și 3131 € (costuri directe) și între 7000 € și 11.000 € (costuri indirecte). Costurile de îngrijire pot fi de până la 3 ori mai mari pentru pacienții cu polineuropatie diabetică [7].

Conform IASP [3], criteriile de diagnostic ale durerii neuropate includ:

- un istoric de leziuni ale sistemului nervos,
- o distribuție neuroanatomică a durerii corespunzătoare nivelului leziunii,
- confirmarea leziunii sau patologiei care implică sistemul nervos (de exemplu, prin imagistică, biopsie, teste neurofiziologice sau de laborator),
- prezența semnelor senzoriale negative sau pozitive compatibile cu teritoriul de inervație al structurii nervoase lezate.

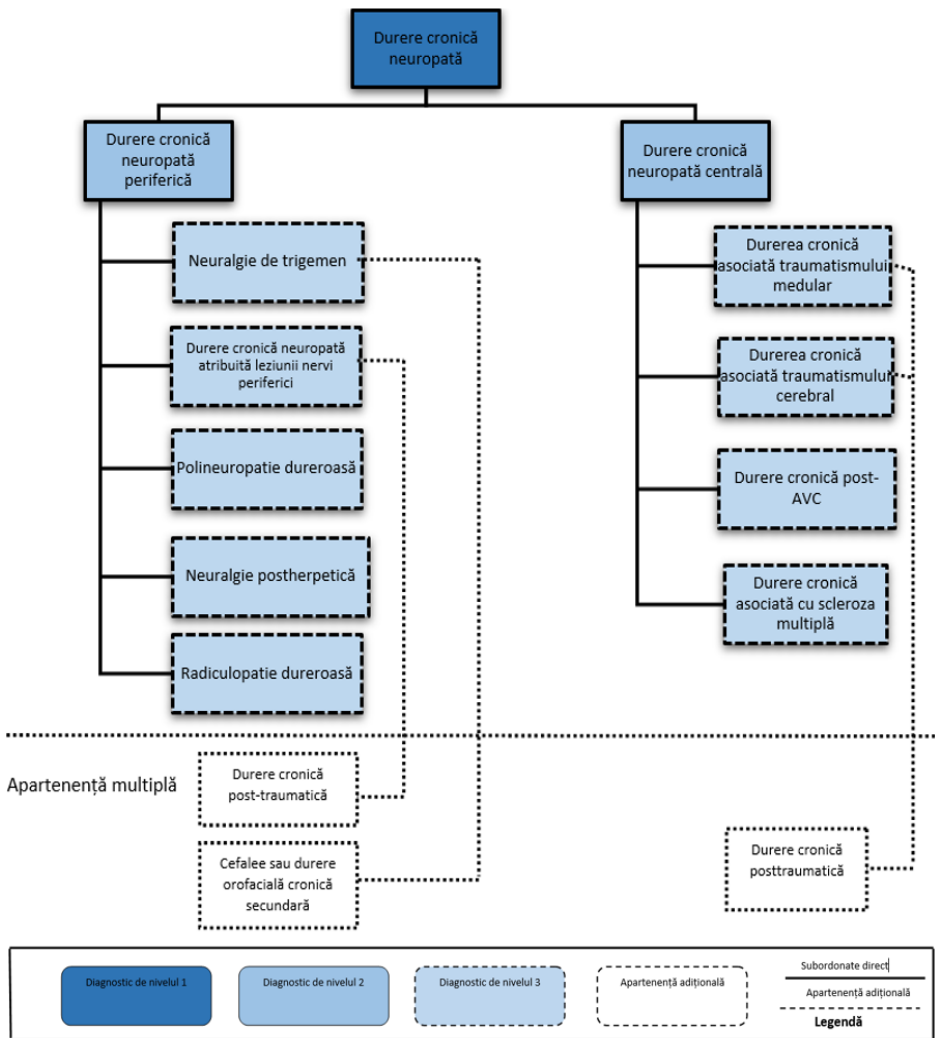


Fig.7.1 Clasificarea durerii cronice neuropate (CIM-11) [5].

Durerea neuropată este de obicei cronică și persistentă, însă se poate manifesta și prin episoade recurente. De asemenea, poate fi spontană sau evocată de anumiți stimuli. Simptomele algice care apar într-o zonă de sensibilitate modificată sunt semnul distinctiv al durerii neuropate. Pacienții

pot acuza durere paroxistică (descrisă ca împușcătură, înjunghiere sau șoc electric), disestezii sau senzații termice anormale (mai frecvent, senzația de arsură). Fenomenele de hiperalgezie (răspuns algic exagerat la un stimul dureros) și alodinie (răspuns algic la un stimul în mod normal nedureros) sunt trăsături cardinale ale durerii neuropate. Durerea neuropată poate fi cea mai proeminentă sau unică manifestare a bolii (de exemplu, în neuralgia trigeminală), sau se poate asocia unui grup vast de simptome (de exemplu, scleroza multiplă).

Durerea poate rezulta din tulburări etiologice diverse care afectează sistemul nervos periferic sau central. Factorii etiologici pot fi metabolici, neurodegenerativi, vascolari, autoimuni, tumorali, traumatici, infecțioși, toxici, ereditari sau idiopatici [8]. Conform clasificării [9], cauze ale durerii neuropate periferice sunt: *neuralgia trigeminală, trauma nervilor periferici, polineuropatiile, neuralgia postherpetică, radiculopatia*. Cauze ale durerii neuropate de tip central sunt: *traumatismele medulare și cerebrale, accidentul vascular cerebral și scleroza multiplă* (figura 7.1).

Patogenetic, se consideră că durerea neuropată nu este rezultatul unui singur mecanism, ci produsul final al unei procesări periferice, spinale și suprspinale alterate. Sunt caracteristice două fenomene: activitatea ectopică și sensibilizarea centrală. Activitatea ectopică reprezintă impulsuri generate ectopic în căile nociceptive cu apariția durerii neuropate. La nivelul leziunii neuronilor nociceptivi de ordinul I sau II se atestă o majorare a numărului canalelor de sodiu voltaj-dependente, ceea ce conduce la scăderea pragului potențialului de acțiune și generarea activității ectopice. Sensitizarea centrală se dezvoltă în consecința activității ectopice în fibrele aferente nociceptive. Descărcările continue ale fibrelor aferente periferice care eliberează mediatori excitatori în cornul dorsal al măduvei spinării conduc la modificări postsinaptice ale neuronilor nociceptivi de ordinul doi, cum ar fi fosforilarea receptorilor NMDA și AMPA37 sau expresia canalelor de sodiu voltaj-dependente. Aceste modificări induc hiperexcitabilitate neuronală care permite fibrelor aferente A β și A δ să activeze neuronii nociceptivi de ordinul doi. Astfel, stimulii tactili în mod normal inofensivi, devin dureroși [8].

Instrumente pentru evaluarea intensității durerii sunt scala vizual-analogică, scala numerică de evaluare. Suplimentar, pentru determinarea caracteristicilor durerii neuropate pot fi utilizate testele „Douleur

Neuropathique 4” (DN4), PainDETECT (PD-Q) sau Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), cât și chestionarele pentru determinarea calității vieții SF36/SF12. Pot fi utilizate instrumente suplimentare pentru a evalua răspunsul la tratament (de exemplu, durerea minimă și maximă în ultimele 24 de ore, intensitatea durerii în timpul mișcării, satisfacția cu gestionarea durerii (0 = nesatisfăcut, 10 = foarte satisfăcut) [10].

Tratamentul durerii neuropate este dificil și reprezintă o provocare pentru fiecare clinician. Remedii de primă alegere, susținute prin dovezi, sunt gabapentina, pregabalin, inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei și antidepresivele triciclice. Opțiuni de tratament topic sunt plasurele cu lidocaină sau capsaicină și injectarea de toxină botulinică. Opioidele ar trebui rezervate pacienților care nu răspund la alternativele terapeutice cu un risc mai scăzut de apariție a reacțiilor adverse. Analgezice precum antiinflamatoarele nesteroidiene nu au eficacitate dovedită împotriva durerii neuropate. Înainte de a stabili eșecul unui remediu medicamentos, acesta ar trebui titrat până la doza maximă tolerată și administrat timp de 6-8 săptămâni [9].

Gabapentina blochează subunitatea $\alpha 2\delta$ a canalelor de calciu. În 1994, a fost aprobat pentru tratamentul epilepsiei, în prezent este administrat ca tratament de primă linie pentru durerea neuropată. Denumirea gabapentina a fost propusă din motivul presupunerilor inițiale că preparatul ar influența receptorii GABA. Se recomandă inițierea cu o doză de 900 mg/zi împărțită în 3 prize. Doza este apoi titrată în baza răspunsului clinic până la maxim 3600 mg/zi. Este de obicei bine tolerat. Cele mai frecvente motive ale întreruperii tratamentului sunt sedarea și ineficiența. Alte reacții adverse sunt edemele, creșterea în greutate [11].

Ca și gabapentina, pregabalin blochează canalele de Ca; a fost aprobat în 2004 pentru tratamentul epilepsiei, neuralgiei postherpetice și neuropatiei diabetice dureroase (recomandare de nivel A). Se recomandă inițierea cu doza de 150 mg/zi divizată în 2-3 prize și titrarea până la maxim 300-600 mg/zi, în dependență de răspunsul clinic [12].

Antidepresivele triciclice au fost sintetizate în anii 1950 și inhibă recaptarea norepinefrinei și serotoninei și sunt agoniști ai receptorilor colinergici. Pentru durerea neuropată sunt utilizate mai frecvent amitriptilina

și nortriptilina. Se recomandă inițierea cu o doză mică (10 mg până la 25 mg) înainte de somn, crescută cu 10 mg/zi până la 25 mg/zi la fiecare 7-14 zile până la o doză maximă de 75 -150 mg/zi până la 150 mg/zi. Cele mai frecvente efecte adverse ale antidepressivelor triciclice sunt sedarea și efecte anticolinergice. Alte reacții adverse caracteristice sunt prelungirea intervalului QT și dereglările cognitive [11].

Duloxetina este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei și norepinefrinei (ISRSN). Doza standard este de 60 mg o dată pe zi, titrată de la 30 mg/zi în prima săptămână. Deși doza maximă este 120 mg/zi divizată în 2 prize, se consideră că doza mai mare de 60 mg/zi nu oferă beneficii suplimentare. Duloxetina trebuie evitată la pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții cu insuficiență renală. Senzația de greață este cel mai frecvent efect advers, iar fatigabilitatea, scăderea libidoului și hipertensiunea arterială sunt efecte secundare posibile. Există un risc de sindrom serotoninergic dacă este utilizat în combinație cu altele medicamente serotoninergice (de exemplu, antidepressive triciclice, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, tramadol). Duloxetina este o alegere optimă pentru pacienții care suferă concomitent de depresie/anxietate sau fibromialgie [13].

Venlafaxina este un alt medicament din clasa ISRSN aprobat pentru tratamentul durerii neuropate. Se recomandă inițierea tratamentului cu doza 37,5-75 mg/zi cu titrare până la 225 mg/zi. Dozele mai mari de 37.5mg/zi trebuie administrate în 2 prize. Forma cu eliberare prelungită poate fi administrată în priză unică. Profilul efectelor secundare ale venlafaxinei este similar cu duloxetina [12].

Agenți medicamentoși de linia a 2-a sunt preparatele antiepileptice (acidul valproic, carbamazepina, oxcarbamazepina, topiramata, lamotrigina), mexiletina, lidocaina sau capsaicină aplicată topic, opioidele. Reacțiile adverse sau rezultatele contradictorii cu privire la eficacitatea acestora, limitează utilitatea clinică. Tratamente complementare și alternative sunt acidul alfa-lipoic, canabinoizi, vitaminele grupului B, suplimente cu L-carnitina, omega 3,6; eficacitatea acestora este însă controversată [13].

Durerea neuropată cauzează dizabilitate semnificativă și diminuarea calității vieții în toate domeniile [11]. Pentru majoritatea pacienților, tratamentul medicamentos disponibil oferă o ameliorare mai puțin decât satisfăcătoare, fapt care poate conduce la tulburări afective (anxietate,

tulburare depresivă). Până la 60-80% dintre pacienți cu durere neuropată acuză tulburări de somn, care conduc la creșterea intensității durerii și un risc majorat de catastrofizare. Toți pacienții ar trebui consiliați cu privire la efectele benefice ale activității fizice asupra diminuării durerii neuropate, dat fiind că majoritatea pacienților din această categorie evită activitatea fizică din motivul fricii exacerării durerii [12]. Managementul pacientului cu durere neuropată este prezentat în figura 7.2.

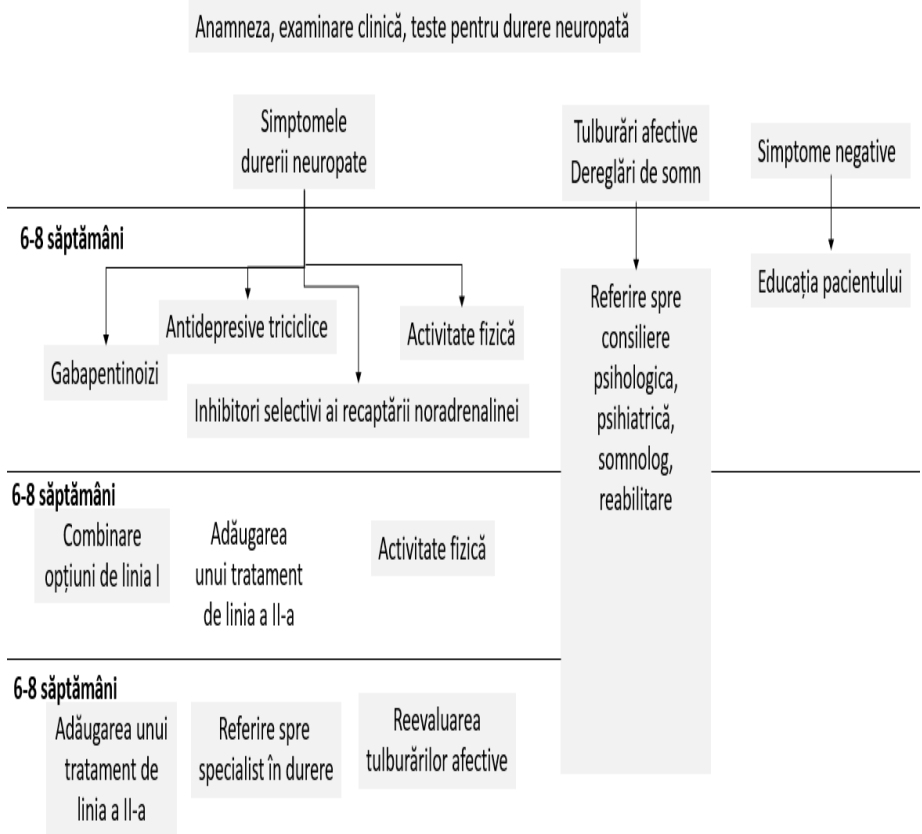


Figura 7.2. Algoritm de tratament pentru durerea neuropată [13].

Durerea cronică neuropată periferică este durerea cronică cauzată de o leziune sau maladie a sistemului nervos periferic.

Neuralgia de trigemen (tic douloureux) este o manifestare a durerii neuropate limitată la una sau mai multe ramuri ale nervului trigemen. Durerea este recurentă, paroxistică, cu debut și finalizare bruscă, declanșată de stimuli inofensivi. Poate fi descrisă ca un șoc electric, împușcături sau înjunghiere, iar unii pacienți prezintă un sindrom algic continuu între aceste paroxisme dureroase. Durerea este invalidantă, cu implicări psihosociale considerabile și din motivul severității se asociază cu un risc crescut de ideeație suicidală [14]. Durerea este de obicei unilaterală, corespunde distribuției nervului trigemen și mai frecvent afectează ramurile maxilară și mandibulară. Partea dreaptă a feței este afectată de 5 ori mai des decât cea stângă. Implicarea ramurii oftalmice se întâlnește în doar 2.8% cazuri [15].

Calitatea durerii este în mod caracteristic severă, paroxistică și lancinantă. Începe cu o senzație de șocuri electrice în zona afectată, apoi crește rapid în intensitate până la severitatea maximă și este urmată apoi de o durere cu caracter de arsură cu durata de câteva secunde-minute.

Neuralgia trigeminală este o excepția de la regula conform căreia durerea neuropată este constantă și însoțită de alodinie. Numărul episoadelor poate varia de la mai puțin de 1 pe zi, până la 12 sau mai mult pe oră, până la sute pe zi [16].

Un indiciu valoros pentru diagnostic este declanșarea durerii prin anumite activități. Pacienții evită atingerea feței, spre deosebire de alte sindroame algice faciale, în care își masează fața sau aplică căldură sau gheață. De asemenea, mulți pacienți încearcă să-și țină fața nemișcată în timp ce vorbesc pentru a evita precipitarea unui atac. Zonele de declanșare sau zonele cu sensibilitate crescută sunt prezente la jumătate dintre pacienți și se află adesea perinazal sau perioral. Mestecatul, vorbitul, spălatul pe dinți, zâmbetul sau consumul de lichide reci sau fierbinți poate iniția un atac [15].

Prevalența este de aproximativ 1,5 cazuri la 10.000 de locuitori [17]. Nu au fost identificate tendințe geografice sau diferențe rasiale. Cu toate acestea, femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații (3:2 până la 2:1). În plus, la 90% dintre pacienți, boala debutează după vârsta de 40 de ani, cu un debut tipic la 60-70 de ani [17]. Debutul la vârsta 20-40 ani este sugestiv pentru scleroza multiplă.

Fiziopatologia exactă rămâne obscură. Din acest motiv se consideră că etiologia neuralgiei trigeminale este probabil multifactorială. Majoritatea cazurilor de neuralgie trigeminală sunt idiopatice. În 85% din cazuri nu este prezentă nici o leziune structurală, însă o cauză recunoscută a neuralgiei trigeminale idiopatice este compresia vasculară a nervului trigemen prin anse venoase (36%) sau arteriale (64%) [17]. Această compresie are ca rezultat demielinizarea focală a nervului trigemen.

Neuralgia trigeminală este divizată în 2 categorii, clasică și simptomatică. Forma clasică, considerată idiopatică, include de fapt și cazurile care se datorează prezenței unei anse arteriale (precum artera superioară cerebelară sau o arteră trigeminală primitivă) *normale* în contact cu nervul trigemen [14].

Formele simptomatice pot avea origini multiple. Aneurismele, tumorile, inflamația meningeală cronică sau alte leziuni pot irita rădăcinile nervului trigemen de-a lungul traiectului, provocând neuralgie trigeminală. Un traiect vascular *anormal* al arterei cerebeloase superioare este adesea citat drept cauză [14]. Cauze tumorale (cel mai frecvent formațiunile de unghi ponto-cerebelos) includ neurinomul de acustic, cordonul la nivelul clivusului, gliomul pontin sau glioblastomul epidermoid, metastazele și limfomul. Cauzele vasculare includ ischemia pontină și malformații arteriovenoase sau aneurismele în vecinătate. Cauzele inflamatorii includ scleroza multiplă (prin demielinizarea la nivel pontin, în zona de intrare a rădăcinilor nervului trigemen), sarcoidoza și neuropatia în cadrul bolii Lyme [16].

Criteriile de diagnostic pentru neuralgia trigeminală clasică /idiopatică, definite de către Societatea Internațională de Cefalee (IHS) (Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, CITC-ediția a III-a, 2018) [18] sunt următoarele:

Paroxisme recurente de durere facială în distribuția uneia sau a mai multor diviziuni ale nervului trigemen, fără iradiere și care îndeplinesc criteriile B și C:

A – Durerea are toate caracteristicile: durează de la o fracțiune de secundă până la 2 minute, este de intensitate severă, are caracter ascuțit, similar unui șoc electric, împușcături sau înjunghierii

B - Precipitate de stimuli din distribuția nervului trigemen.

C - Nu sunt mai bine explicate prin alt diagnostic ICHD-3.

Criteriile pentru neuralgia trigeminală simptomatică, definite de către Societatea Internațională de Cefalee (IHS) (Clasificarea Internațională a Tulburărilor de Cefalee, Ed. a 3-a) sunt următoarele [16]:

A – Paroxisme recurente de durere facial unilaterală care îndeplinesc criteriile pentru neuralgia trigeminală clasică și sunt fie pur paroxismale sau asociate cu durere concomitentă continuă

B - O leziune cauzală a fost identificată, care este cunoscută ca și factor cauzal al neuralgiei trigeminale și explică neuralgia

C - Nu sunt mai bine explicate prin alt diagnostic ICHD-3.

Aproximativ 1% dintre pacienții cu scleroză multiplă dezvoltă neuralgie de trigemen, în timp ce 2% dintre pacienții cu neuralgie de trigemen suferă de scleroză multiplă. De obicei, apare la etapele avansate ale sclerozei multiple, dar în cazuri rare poate fi și prima manifestare a SM. Afectarea este frecvent bilaterală. Pacienții cu scleroză multiplă (SM) și neuralgie trigeminală prezintă același tablou clinic ca și cei cu tip idiopatic, cu excepția faptului că acești indivizi sunt, de obicei, mai tineri (adesea < 40 de ani). În cazuri atipice, lipsesc zonele de declanșare sau durerea persistă între atacuri [19].

În 2019, Academia Europeană de Neurologie (EAN) a elaborat un ghid pentru managementul clinic al pacienților cu neuralgie de trigemen [14]. *Recomandări de nivel A:*

- toți pacienții cu neuralgie trigeminală trebuie examinați prin RMN; cu accent asupra fosei craniene posterioare - combinație 3D T2-ponderat, 3D TOF-MRA (cu scopul de a identifica orice patologie subiacentă și de a determina dacă există o compresie neurovasculară) și cu scopul excluderii SM;
- carbamazepina și oxcarbazepina trebuie utilizate ca tratamente profilactice de primă linie;
- lamotrigina, gabapentina, toxina botulinică de tip A, pregabalin, baclofenul și fenitoina pot fi utilizate fie în monoterapie, fie ca terapie suplimentară;

- pacienților ar trebui să li se propună o intervenție chirurgicală dacă durerea nu este suficient controlată medicamentos sau dacă tratamentul medicamentos este prost tolerat;
- pentru pacienții cu forma clasică, decompresia microvasculară este recomandată ca intervenție chirurgicală de primă linie;

„Stegulețele roșii” care sugerează o referire urgentă către servicii specializate includ: deficite senzitive sau motorii, surditate, neurita optică, antecedente de malignitate, afectare bilaterală, simptome sistemice (de exemplu, febră, scădere în greutate) și debut la pacienții cu vârsta sub 30 de ani [14].

Tratamentul medicamentos se administrează timp îndelungat. Odată ce este observată o perioadă de remisie, cu absența durerii timp de cel puțin 4 săptămâni, dozele pot fi reduse treptat până la sistare. În cazul unei recidive, tratamentul medicamentos este reinițiat cu escaladarea treptată a dozei până la cea mai mică doză eficientă. Opioidele nu sunt indicate în managementul neuralgiei trigeminale.

Medicamente de prima linie[14]

» Carbamazepina - intervalul terapeutic între 800 mg – 1200 mg/zi în 4 prize. Se recomandă testarea alelelor HLA-B*1502 la persoanele de origine chineză Han sau thailandeză (risc de sindrom Stevens-Johnson în prezența alelei HLA-B*1502).

» Oxcarbazepină – intervalul terapeutic între 1200 mg – 1800 mg/zi în 4 prize. Se recomandă testarea alelelor HLA-B*1502. Luați în considerare monitorizarea concentrației plasmatică de sodiu la pacienții cu risc de hiponatriemie.

Medicamente alternative sau adjuvante[14]

» Lamotrigina - poate fi utilizată în monoterapie sau în asociere cu carbamazepina (interacțiune potențială - lamotrigina poate crește concentrația de carbamazepină și carbamazepina scade concentrația de lamotrigină). Se recomandă creșterea treptată a dozei până la maxim 200 mg de două ori pe zi.

» Baclofen – poate fi utilizat în combinație cu carbamazepina/oxcarbazepina; poate fi util pentru pacienții cu scleroză multiplă și spasticitate. Intervalul terapeutic este 40-80 mg/zi în 4 prize.

» Gabapentin – poate fi utilizat în asociere cu carbamazepină/oxcarbazepină sau ca monoterapie. Intervalul terapeutic este între 900-3600 mg/zi în 3 prize.

» Pregabalin - poate fi utilizat în asociere cu carbamazepină/oxcarbazepină sau ca monoterapie. Se recomandă creșterea dozei până la maximum 300 mg de două ori pe zi.

Medicamente adjuvante pentru durerea acută [14]:

» Lidocaina topic, spray nazal 10 mg, unguent 5%, infiltrații locale cu lidocaină

» Sumatriptan - 6 mg injecție subcutanată.

» Perfuzie cu lidocaină, fosfenitoina, fenitoină în condiții de terapie intensivă.

Complicațiile principale ale neuralgiei trigeminale sunt efectele adverse și toxicitatea medicamentelor administrate pe termen lung. O altă complicație este scăderea eficacității pe parcursul mai multor ani a acestor medicamente, necesitând adăugarea unui al doilea anticonvulsivant. Cea mai gravă complicație este anestezia dureroasă, o formă de disestezie facială, care poate fi mai invalidantă decât neuralgia trigeminală inițială [16].

Durere cronică neuropată asociată traumei nervilor periferici.

Leziunile nervilor periferici pot conduce la apariția durerii neuropate cronice persistente sau recurente. Criteriile de diagnostic sunt anamneza unui traumatism soldat cu lezarea nervului periferic, debutul durerii în relație temporală cu trauma și distribuția durerii în teritoriul de inervație al nervului/nervilor lezați. Simptomele sau semnele senzoriale negative și pozitive trebuie să fie compatibile cu teritoriul de inervație al nervului afectat (sau nervi). Leziunile se pot complica cu formarea unui neurom, care cauzează durere suplimentară. În concordanță cu noua clasificare CIM-11, diagnosticul de durere neuropată cronică după leziunea nervului periferic se poate suprapune cu durerea postoperatorie și durerea posttraumatică [9].

Deși este în mod general acceptată ipoteza că sistemul nervos periferic are capacități de regenerare superioare comparativ cu sistemul nervos central, această auto-reparare este frecvent incompletă, imperfectă și asociată cu dizabilitate. Celulele Schwann sunt necesare pentru regenerarea cu succes a nervilor periferici prin reinițierea expresiei genelor responsabile. Cu toate acestea, disfuncția celulelor Schwann, care apare în patologii cronice și fiziologic în procesul îmbătrânirii, limitează capacitatea acestora de a sprijini repararea endogenă [20]. Procesul de recuperare este îndelungat în special în absența intervențiilor din exterior. Axonii au o capacitate de regenerare de 1-3 mm/zi, [21] însă acest proces depinde direct de dimensiunile leziunii, durata

evoluției procesului patologic cu prezența sau absența atrofiei ireversibile a structurilor inervate. Prezența durerii neuropate în acest context corelează cu tactica de tratament utilizată de la debut. Cele mai frecvente cauze ale leziunilor nervilor periferici sunt traumatismele și leziunile de origine iatrogenă. Leziunea nervului periferic conduce la alterare structurală, pierdere totală sau parțială a funcțiilor motorii și senzitive și dizabilitate fizică, cărora li se asociază durerea neuropată [22].

Prima clasificare a leziunilor nervilor periferici a fost introdusă de către Sir Herbert Seddon [22], în 1943, care a descris trei tipuri de leziuni: neurapraxia, axonotmesis, neurotmesis. Neurapraxia este indusă de ischemie sau demielinizare focală, datorită tracțiunii sau compresiei ușoare. În această situație, conducerea impulsurilor este blocată, dar fără afectarea anatomică a nervului. Recuperarea după acest tip de accidentare este foarte variabilă, dar în mod frecvent, o recuperare completă se realizează într-un termen de până la 3 luni. Axonotmesis este caracterizată prin leziunea atât a axonului cât și a învelișului său de mielină și perineural, cu păstrarea integrității epineurale, dar este urmată, la 24-36 ore după leziune, de degenerescență Walleriană. Neurotmesis este cel mai sever tip de leziune, cu afectarea endo, peri și epineurală și prognostic prost deoarece reprezintă în esență întreruperea completă a continuității nervului periferic. În 1951, Sunderland a extins clasificarea Seddon la cinci grade [21]:

1. Neurapraxia
2. Axonotmesis cu leziune axonală
3. Axonotmesis cu leziune axonală și endoneurală
4. Axonotmesis cu leziune axonală, endoneurală și perineurală
5. Neurotmesis

În urma unei leziuni, mecanismele de regenerare includ: infiltrarea celulelor imune, transformarea fenotipului celulelor Schwann, regenerarea neurovasculară. Celulele Schwann proliferază, fagocitează și mobilizează suplimentar macrofage pentru promovarea regenerării optime locale. Suplimentar, celulele Schwann sunt responsabile de formarea benzilor Bunker. Degenerarea walleriană este inițiată de influxul Ca^{2+} extracelular în axon. În modele experimentale, reducerea nivelului de calciu extracelular sau blocarea canalelor ionice de calciu, poate atenua degenerarea axonilor. Majorarea nivelului de calciu intracelular activează calpainele – proteaze care

scindează proteinele citoscheletului și celor membranare, cu degenerare neuronală ca rezultat. Regenerarea axonală are la bază formarea unei „punți” între capătul axonal proximal și distal, care este formată din componentele matricei extracelulare și celulele inflamatorii. La nivelul capătului distal, sunt prezente benzile Bunge, care reprezintă structuri tubulare care ghidează direcția creșterii axonale [8]. Chiar și în urma unui proces de regenerare morfologică deplină, recuperarea funcțională completă și fără complicații este extrem de rară [22].

Alegerea tacticii de tratament este o decizie complexă și are la bază două probleme: 1) efectuarea precoce a intervenției chirurgicale conduce la pierderea potențialului de recuperare spontană, în timp ce 2) potențialul de recuperare spontană este frecvent insuficient pentru ameliorarea funcțională și minimalizarea complicațiilor.

Metode chirurgicale utilizate sunt [22]:

- Neurorafia, pentru leziuni <1 cm, constă în suturarea capetelor proximale și distale ale nervului divizat
- Autogrefa (standardul de aur actual) pentru leziuni mai mari, metoda utilizează fragmente de nervi prelevate de la pacient (de exemplu nervul tibial, cutanați superficiali sau cutanat femural lateral). Este considerată standard de aur pentru că funcționează ca material imunologic inert.
- Alogrefe, grefe de nerv cadaveric sau de la donator, recomandat pentru leziuni > 3cm, dar necesită tratament chirurgical îndelungat.

Tratament non farmacologic. Rolul benefic al exercițiului fizic asupra sistemului nervos este bine stabilit. În cazul leziunii nervilor periferici, promovează creșterea axonală și modificările fenotipice în arhitectura nervului periferic. Majorează nivelul factorilor de creștere, care suplimentar regenerării, influențează pozitiv durerea neuropată prin stimularea eliberării endogene de opioide. Combinarea exercițiului fizic cu alte metode terapeutice, cum ar fi stimularea electrică, magnetică, sau cu ultrasunet, fotobiostimularea și fototerapia pare să ajute la obținerea unor rezultate mai bune [22].

Tratament farmacologic. Suplimentar algoritmului general pentru tratamentul durerii neuropate [13], în tratamentul durerii neuropate asociate cu leziunea nervilor periferici, este cercetată administrarea de factori de creștere neurală, care sunt molecule eliberate în mod natural în procesul de

leziune și stimulează creșterea elongării axonale și migrarea celulelor Schwann prin asigurarea unui mediu neurotrofic și neuroprotector după leziunea nervului. Sunt studiate următoarele grupuri: neurotrofinele (factorul de creștere a nervilor (NGF), BDNF, neurotrofina-3 și neurotrofina-4), factorul neurotrofic derivat din celule gliale (GDNF) și factorul neurotrofic ciliar [23]. BDNF este o neurofină care reglează funcția sinaptică și influențează regenerarea nervoasă [24]. În plus, această moleculă este importantă în reducerea aportului alimentar și, în consecință, a greutateii corporale. Pe modele animale, a fost demonstrat că șobolanii cărora le-a fost limitat aportul energetic, au prezentat un nivel de degenerare a sistemului nervos periferic semnificativ mai mic [25]. Deoarece este improbabil să recomandați pacienților o dietă hipocalorică, utilitatea clinică a acestei descoperiri este limitată.

Alte opțiuni sunt utilizarea de celule stem, administrarea eritropoietinei, conductelor de ghidare nervoasă (nerve guide conduits – structuri tubulare obținute prin inginerie tisulară implantate ca punte între capetele nervului lezat) care pot conține și factori de creștere. Suport nutrițional – se recomandă acizi grași poli-nesaturați (omega 3, 6), suplimente cu vitamina B6, B12, B9, acid ascorbic, acid alfa-lipoic – stimularea recuperării, reducerea stresului oxidativ, reducerea inflamației și cu un rol neuroprotector [25].

Așa plante medicinale ca *Achyranthes bidentata*, *Astragalus membranaceus*, *Panax ginseng*, *Hericium erinaceus*, *Acorus calamus*, *Curcuma longa* și *Ginkgo biloba* au demonstrat efecte benefice în ameliorarea durerii neuropate [26].

Polineuropatii dureroase. Polineuropatia asociată cu sindrom algic neuropat este una dintre cele mai frecvente situații clinice întâlnite de către neurologi. Prevalența polineuropatiei în populația generală este de cel puțin 4% și poate atinge 10% în populația > 40 ani. Se estimează că 5% dintre acești pacienți suferă de durere neuropată [27]. Polineuropatia diabetică este cea mai frecventă cauză a polineuropatiei „dureroase”, afectând între 10 – 50% dintre pacienții cu diabet, dintre care cel puțin 20% suferă de durere neuropată [28]. Neuropatia periferică indusă de chimioterapie, afectează până la 30% dintre supraviețuitorii de cancer [29].

Patogenetic, este caracteristic un statut de hiperexcitabilitate asociat cu lipsa inhibiției centrale, care conduce la apariția durerii neuropate în polineuropatii [30]. Hiperexcitabilitatea implică funcția canalelor ionice, în special a canalelor voltaj-dependente de Na și Ca. Din acest motiv, canalele de Na și Ca sunt unele dintre țintele tratamentului farmacologic al durerii neuropate.

Diagnosticul diferențial al etiologiilor comune ale neuropatiilor dureroase include [12]: Polineuropatia diabetică, Polineuropatia asociată gamapatiei monoclonale, Polineuropatia indusă de chimioterapie (asociată cu taxani, oxaliplatină, vincristină, talidomidă, bortezomib), Polineuropatia idiopatică cu fibre mici, Polineuropatia asociată cu sindromul metabolic, Polineuropatia asociată cu virusul imunodeficienței umane (HIV), Neuropatii senzoriale și autonome ereditare, Polineuropatia asociată sindromului Sjögren, Toxicitatea piridoxinei (vitamina B6), Neuropatie celiacă, Polineuropatii toxice și alcoolice.

Cercetarea metodelor terapeutice pentru durerea neuropată din cadrul polineuropatiilor este o continuă provocare. În SUA, între 2010 și 2020 a fost aprobat un singur agent medicamentos pentru durerea din cadrul polineuropatiei diabetice. Medicamentele aprobate pentru tratamentul neuropatiei diabetice dureroase sunt pregabalin, duloxetină, tapentadol (utilizat rar) și plasturele cu capsaicina.

Primii pași în gestionarea polineuropatiei dureroase sunt cuantificarea severității durerii și determinarea obiectivelor tratamentului. Este importantă informarea pacientului cu referire la faptul că agenții farmacologici administrați cu scopul tratamentului durerii neuropate, nu vor modifica evoluția naturală a polineuropatiei. Stabilirea obiectivelor tratamentului implică educarea pacientului asupra faptului că regresia completă a durerii nu este un scop realist și eficiența tratamentului farmacologic poate fi ne semnificativă.

O eroare frecventă este confuzia simptomelor negative ale polineuropatiei cu durerea neuropată. Simptomele negative din cadrul polineuropatiilor nu cedează la administrarea agenților pentru durere neuropată. În același timp, decizia de a administra tratament pentru durerea neuropată pacienților cu simptome pozitive, ar trebui să se bazeze pe percepția

pacientului asupra evoluției bolii. O parte dintre pacienți, evoluția bolii cărora este lent progresivă, aleg să amâne tratamentul simptomatic [12].

Gabapentinoizii (gabapentina și pregabalin), antidepresivele triciclice și inhibitorii selectivi ai recaptării norepinefrinei (ISRN) sunt opțiuni de primă linie. Cele mai multe dovezi sunt disponibile pentru inițierea tratamentului cu un gabapentinoid sau cu un ISRN, însă alegerea ar trebui să fie personalizată în funcție de profilul durerii, comorbidități și reacții adverse ale medicamentelor. De exemplu, un pacient care suferă concomitent de depresie, ar putea beneficia mai mult în urma administrării unui ISRN (ex: duloxetine), în timp ce un pacient care suferă concomitent de sindromul picioarelor neliniștite ar beneficia de acțiunea dublă a gabapentinoizilor [13].

Un moment important este identificarea momentului așteptat al ameliorării clinice, luând în considerație că efectul unor agenți medicamentoși poate surveni la un interval de câteva săptămâni după inițierea tratamentului (ISRN). În cazul de ineficiență a monoterapiei, se recomandă terapie dublă prin asocierea unui alt medicament de primă linie sau a unui antidepresiv triciclic, care nu sunt agenți de primă intenție din motivul reacțiilor adverse la vârstnici, dar pot fi considerați la pacienții mai tineri. Eșecul tratamentului este cel mai frecvent datorat administrării unei doze insuficiente, duratei inadecvate a tratamentului (de exemplu, mai puțin de 6 săptămâni) sau reacțiilor adverse.

Neuralgie postherpetică. Herpes zoster (zona zoster/ zoster din gr. - *centură*) este cauzat de reactivarea virusului varicela zoster (VZV) care, după infecția inițială, devine latent și persistă în ganglionii senzitivi ai rădăcinilor posterioare și ganglionii nervilor cranieni. Infecția primară cu VZV apare predominant în copilărie și se manifestă printr-o erupție cutanată generalizată (varicelă). Latența VZV este atribuită răspunsului imun specific al organismului. Cauze ale reactivării pot fi procesele de îmbătrânire (senescența imună) sau statutul imunodeficientar (de exemplu, în contextul proceselor neoplazice, al infecției cu HIV sau al terapiei imunosupresoare). Reactivarea virală conduce la inflamație și necroză în unul sau mai mulți ganglioni afectați [10].

Erupția dermatomală unilaterală caracteristică – denumită zona Zoster – se dezvoltă de obicei la trei până la cinci zile după debutul reactivării VZV. Manifestarea tipică este erupția localizată, unilaterală, a veziculelor

grupate pe o bază eritematoasă. Localizarea tipică este regiunea toracică. Dificultăți de diagnostic apar în special în cazul *herpes zoster sine herpete*, care se caracterizează prin durere în proiecția unui dermatom, în absența leziunilor caracteristice pentru herpes zoster [10].

Erupția cutanată este însoțită de durere acută în 95% cazuri, care poate avea component nociceptiv, neuropat sau mixt. Pacienții se confruntă cu „durere în leziune” (nociceptivă) care apare ca urmare a răspunsului imun acut. Răspândirea axonală a VZV conduce la inflamație concomitentă, care provoacă componentul neuropatic al durerii acute. Neuralgia post herpetică reprezintă cronicizarea acestei dureri căreia i se asociază sensibilizarea centrală și este cauzată morfopatologic de leziuni semnificative ale structurilor neuronale periferice și modificări centrale ale măduvei spinării. Se pot distinge patru tipuri de neuralgie postherpetică, care apar frecvent în combinație [10]:

- a. arsură persistentă, durere lancinantă
- b. episoade scurte caracterizate ca împușcături, durere nevralgiformă
- c. alodinia tactilă dinamică (durere foarte severă la atingere, răspândindu-se adesea spre segmentele adiacente)
- d. parestezie, disestezie sau hiperestezie

Tratamentul durerii acute asociate herpesului Zoster poate preveni neuralgia postherpetică. În funcție de intensitatea durerii, tratamentul se administrează în conformitate cu scara de analgezie OMS, folosind antiinflamatoare nesteroidiene și, în unele cazuri, opioide cu administrare sistemică. Este util tratamentul suplimentar cu co-analgezice, cum ar fi antidepresivele și anticonvulsivantele. Cea mai frecventă complicație a herpesului Zoster este neuralgia postherpetică, care prin definiție, reprezintă durerea care persistă mai mult de trei luni sau mai mult după rezolvarea leziunilor cutanate. Până la 10% din pacienții care au suportat herpes Zoster, dezvoltă neuralgie postherpetică [31].

Factori de risc pentru dezvoltarea neuralgiei postherpetice sunt sexul feminin, vârsta > 50 de ani, numărul de leziuni > 50, implicarea craniană/sacrală, leziunile hemoragice și durerea prodromală [30]. Prognosticul este favorabil în majoritatea cazurilor, însă pentru ~ 20% dintre pacienți, neuralgia postherpetică durează > 1 an [10].

Deoarece agenții antiepileptici se caracterizează prin acțiune întârziată (faza de titrare a dozei), tratamentul ar trebui să includă inițial AINS și opioide în conformitate cu scara OMS pentru ameliorarea durerii. Ulterior, la atingerea dozelor terapeutice, se recomandă reducerea dozei opioidelor, apoi analgezicelor non-opioide cu continuarea administrării agenților antiepileptici (gabapentină, pregabalin) (figura 7.3).

Alte opțiuni de tratament sunt antidepresivele. Durata instalării efectului analgezic al amitriptilinei durează între câteva zile - 2 săptămâni. Inhibitorii selectivi ai recaptării norepinefrinei, cum ar fi desipramina, au mai puține efecte secundare anticolinergice și sunt asociați cu un grad mai scăzut de sedare. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (fluoxetina și paroxetina) nu au demonstrat efecte analgezice semnificative în cazul neuralgiei herpetice și postherpetice [10].

Capsaicina este o altă opțiune pentru tratamentul durerii neuropate după vindecarea leziunilor cutanate. Capsaicina (8%) este disponibilă sub formă de plasture sau cremă, însă efectul analgezic în cazul neuralgiei postherpetice este moderat. Aplicarea cronică, deși este însoțită de senzație suplimentară de arsură, conduce la degradarea terminațiilor nervoase nociceptive din piele asociată cu pierderea reversibilă a funcției și reducerea sindromului algic. Crema 0,025–0,075% necesită aplicare de 3-4 ori pe zi timp de 4-6 săptămâni pentru a obține efectul dorit asupra nociceptorilor [30]. Pe baza recenziilor Cochrane și în absența studiilor clinice, plasturele cu lidocaină 5% nu este recomandat ca medicament de primă linie pentru neuralgia postherpetică, dar poate fi încercat ca tratament de linia a II-a [10].

În cazul ineficienței tratamentului antalgic al fazei acute și instalarea neuralgiei postherpetice, se recomandă majorarea dozelor de gabapentină sau pregabalin, care pot fi combinate cu un antidepresiv (amitriptilina). Opțiuni de tratament pentru durerea persistentă sunt infiltrațiile paravertebrale – cu anestezice locale și/sau corticosteroizi. Combinația dintre tratamentul sistemic standard și infiltrații a fost de cinci ori mai eficient în reducerea durerii și de trei ori mai eficient în inducerea remisiei complete. Acest rezultat a fost observat atât în cazul durerii acute, cât și pentru neuralgia postherpetică [10].

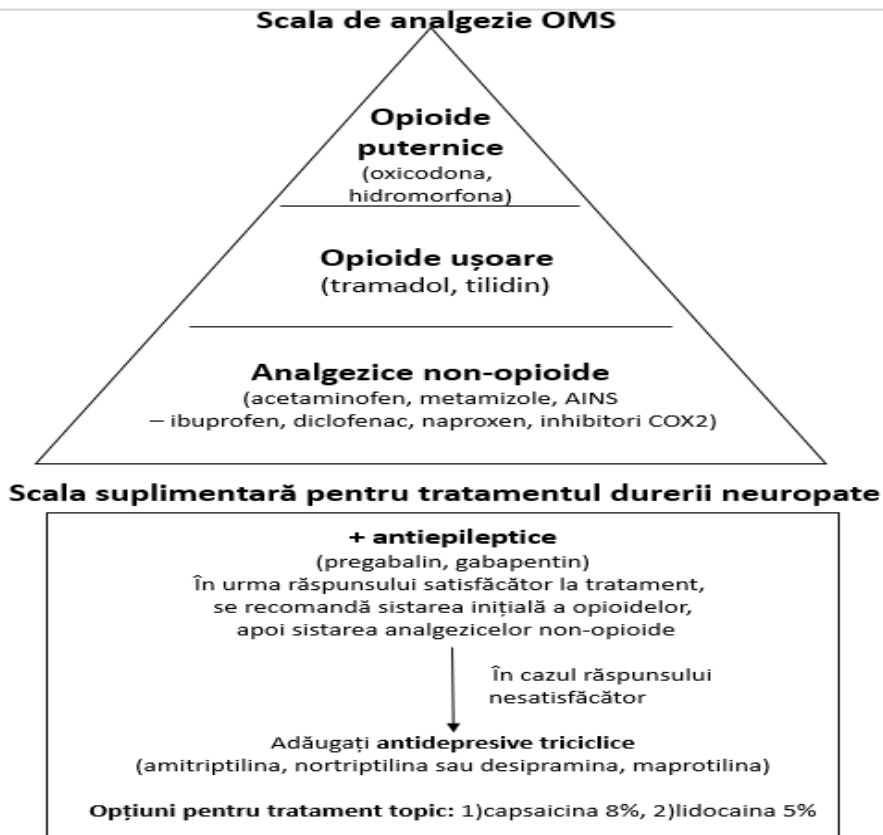


Figura 7.3. Algoritm de tratament al neuralgiei posttherpetice [10]

Radiculopatia cronică dureroasă este durerea persistentă sau recurentă cauzată de o leziune care implică radiculele cervicale, toracice, lombare sau sacrale [31]. Modificările degenerative ale coloanei vertebrale inclusiv ligamentare și discale reprezintă cea mai frecventă cauză, dar radiculopatia dureroasă poate fi și rezultatul traumelor, tumorilor, infecțiilor, meningitei neoplazice, hemoragiei sau ischemiei, diabetului zaharat, artritei reumatoide sau consecința intervențiilor chirurgicale [32]. Durerea este de obicei exacerbată sau provocată de anumite poziții sau de mișcare [33]. Simptomele sau semnele senzoriale negative și pozitive trebuie să fie compatibile cu teritoriul de inervație al rădăcinii nervoase afectate (sau rădăcinilor). Durerea musculoscheletală asociată cu radiculopatia trebuie

clasificată separat [9]. Durerea cronică radiculară este cel mai des întâlnit sindrom algic neuropat. Numărul total de persoane care suferă de durere lombară variază între 1/3 și 2/3 din populație. Dintre aceștia, 6% suferă de durere cronică neuropată [34].

Patofiziologia durerii radiculare este complexă și include componente nociceptive și neuropate. Această combinație a generat noțiunea de sindrom mixt al durerii. Componenta neuropată poate fi cauzată de leziuni ale terminațiilor nociceptive la nivelul discului intervertebral degenerat (durere neuropată locală), compresia mecanică a rădăcinii nervoase (durere radiculară neuropată mecanică) sau prin acțiunea mediatorilor inflamatori produși la nivelul discului intervertebral afectat, în absența compresiei (durere radiculară neuropată inflamatorie) [25]. Ultimul mecanism presupune că citokinele generate în urma leziunii discului intervertebral interacționează biochimic cu rădăcinile nervoase la aceleași segmente lombare sau învecinate. Astfel, pot fi afectate fibre nervoase care nu sunt comprimate mecanic. Rezultatul este un cerc vicios prin efect sinergic între iritația mecanică și chimică simultană [32]. Durerea care iradiază spre extremități include sindroamele radiculare și pseudoradiculare. Din perspectivă clinică, durerea radiculară este considerată durerea care iradiază sub nivelul articulațiilor genunchilor, în timp ce durerea pseudoradiculară nu trece acest nivel. Mai exact, durerea radiculară este definită ca „durerea percepută la nivelul unui membru sau a trunchiului, care este cauzată de activarea ectopică a fibrelor aferente nociceptive ale unui nerv spinal sau rădăcinile acestuia sau de alte mecanisme neuropate” [31].

Distincția dintre sindroamele radiculare și pseudoradiculare provine din ipoteza că durerea cauzată de leziuni locale care nu afectează rădăcinile nervoase (afectarea fațetelor articulare, sindromul mușchiului piriform), poate fi percepută în dermatoamele proximale – durere referită, zone Head. În mod opus, durerea cauzată de leziuni compresive este adesea resimțită în dermatoamele distale (durere proiectată). Relevanța clinică a acestui fapt este că durerea proiectată implică afectarea nervilor periferici sau a rădăcinilor nervoase – deci are o componentă neuropată, în timp ce durerea referită ar putea fi predominant de natură nociceptivă [8].

Exemple de cauze ale sindromului radicular sunt protruziile discului intervertebral, stenoza canalului vertebral, stenoza foraminală, degenerarea

discului intervertebral, epidurita aderențială postoperatorie, traume ale rădăcinilor nervoase, spondilolisteza etc. Exemple de cauze ale sindromului pseudoradicular sunt sindromul fațetelor articulare, sindromul mușchiului piriform, bursita trohanterică, sacroileita, inflamația locală sau sistemică, etc. [35].

Deși cunoștințele în domeniul durerii radiculare au progresat considerabil, diagnosticul este cel mai des stabilit în baza anamnezei și a unei abordări clinice corecte. În cadrul examenului clinic ar trebui excluse „stegulețele roșii” care sugerează o cauză potențială gravă a durerii și necesită evaluare imediată: durată > 6 săptămâni, vârsta >50 ani sau < 18, traumatismul major, cancer, scădere în greutate, durerea nocturnă, febra, tulburări sfincteriene, paretezii, anestezia în „șă”, pareza, deficitul neurologic care progresează rapid [31].

În 2021 a fost publicată o metaanaliză cu includerea a 23 ghiduri internaționale de management a durerii radiculare lombare, care a identificat recomandări comune pentru diagnostic și tratament, dar și inconsecvența acestor recomandări [31].

Cu scop de diagnostic instrumental, se recomandă examinarea prin computer-tomografie sau imagistică prin rezonanță magnetică în cazurile în care tabloul clinic este sugestiv pentru prolabări/protruzii de disc intervertebral, durerea durează 4-6 săptămâni, deficitul neurologic progresează rapid, există indicații pentru intervenție chirurgicală sau se prevede efectuarea infiltrațiilor epidurale cu corticosteroizi. Nu se recomandă examinarea imagistică de rutină sau în absența „stegulețelor roșii”.

Metode recomandate de tratament non-invaziv sunt: consilierea pacientului, activitatea fizică, fizioterapia. Nu este recomandată utilizarea corsetelor, centurilor, ortezelor, a stimulării electrice transcutanate sau interferențiale. Nu există în prezent un consens asupra recomandărilor ca: repausul la pat, tehnici de mobilizare/manipulare, masaj, terapii cu ultrasunet, unde infraroșii sau terapie termică [33].

Recomandările cu referire la tratamentul farmacologic variază semnificativ în ghidurile analizate. Unica recomandare recurentă este împotriva administrării canabisului medical în durerea radiculară. Pentru agenții farmacologici utilizați uzual – paracetamol, antiinflamatoare nesteroidiene, opioide, antiepileptice, miorelaxante, antidepressive,

corticosteroizi și antibiotice - recomandările sunt inconsecvente și contradictorii. Totuși, 6 ghiduri recomandă administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene și paracetamolului ca agenți de primă linie. Utilizarea opioidelor pentru tratamentul durerii cronice este recomandată de 4 ghiduri [31].

Tratamentul invaziv, mai frecvent discectomia, este o recomandare a majorității ghidurilor în cazul eșecului tratamentului conservativ sau dizabilitate neurologică progresivă. Recomandările infiltrațiilor epidurale sunt inconsecvente. Consultația neurochirurgului este recomandată tuturor pacienților în cazul absenței ameliorării sindromului algic sau la apariția parezei.

Ca și în cazul majorității sindroamelor algice cronice, cheia pentru diagnosticul și managementul corect al durerii radiculare sunt abilitățile clinice și capacitatea de a discrimina componentul nociceptiv și neuropat al durerii.

Durere cronică neuropată centrală este durerea cronică cauzată de o leziune sau maladie a sistemului nervos central somatosenzorial [9]

Durerea cronică neuropată asociată cu un traumatism medular. Incidența globală a traumatismului medular este estimată la 23 de cazuri la 1.000.000 de persoane [36]. Prevalența durerii neuropate în consecința traumatismului medular atinge 40-70% [37]. Factori predictivi pentru dezvoltarea durerii neuropate sunt slab evidențiați și camuflați, inclusiv și prin faptul că amploarea și locația leziunii nu corelează cu severitatea durerii neuropate [38]. Durerea poate apărea imediat după leziunea acută sau se poate dezvolta și crește în intensitate la câteva luni sau ani după traumatism, contribuind semnificativ la reducerea calității vieții. Dezvoltarea durerii neuropate la o perioadă îndelungată după traumatism poate fi un semn de siringomielielie posttraumatică.

Durerea neuropată post-traumatism medular este de obicei permanentă și poate apărea spontan, independent de stimulul periferic sau în mod evocat, ca răspuns la un stimul nociv sau inofensiv. Există trei tipuri majore de durere neuropată cronică asociată traumatismului medular: proiectată superior de nivelul leziunii, la nivelul leziunii sau inferior de nivelul leziunii [39]. Durerea neuropată localizată superior de nivelul leziunii, de obicei nu se datorează traumatismului medular în sine, dar condițiilor asociate traumatismului [40]. Durerea neuropată la același nivel denotă durere

cu un model dermatomal sau segmentar situat între nivelul leziunii neurologice și trei dermatoame mai jos. De obicei apare din momentul traumei sau la scurt timp după aceasta și se caracterizează prin senzații de fulgerare, furnicături, arsură, strângere, ace și șocuri electrice. Este caracteristică alodinia și hiperestezia. Cauzele frecvente sunt comprimarea rădăcinilor nervoase, sindroamele regionale complexe sau complicațiile precum siringomielia [36]. Durerea neuropată inferioară (sub nivelul leziunii) este cel mai frecvent sindrom de durere centrală după traumatismul medular și este cel mai dificil de tratat. Durerea are debut gradual și o distribuție difuză situată cu mai mult de trei dermatoame sub nivelul leziunii neurologice, combinată cu hiperalgezie și alodinie. Durerea este spontană și evocată. Are de obicei o calitate de arsură și poate fi declanșată de zgomote și mișcări bruște. Leziunile complete și parțiale care provoacă leziuni ale tractului spinotalamic sunt asociate cu acest tip de durere [41]. Alodinia tactilă este deosebit de proeminentă în leziunile transversale incomplete [40].

Procesele degenerative cauzate de leziune și procesele regenerative care urmează traumatismul au fost explorate pe scară largă în ultimul deceniu pe modele animale, în special cu ajutorul tehnicilor neurofiziologice și neuroimaging. Deaferentarea care urmează după traumatismul medular provoacă o reorganizare corticală prin expansiunea în zonele corticale motorii și senzoriale defavorizate. Consecințele patologice ale acestei reorganizări sunt durerea neuropată și durerea fantomă. Astfel, neuroplasticitatea poate contribui atât la recuperarea durerii neuropate, cât și la menținerea și cronicizarea durerii după traumatism medular, în pofida tratamentului [36].

Pe baza cunoștințelor actuale, amitriptilina, gabapentina și pregabalin au cele mai bine documentate efecte asupra durerii neuropate asociate traumatismului medular și ar trebui să fie considerate ca medicamente de primă alegere [42]. Cu toate acestea, studiile clinice ale acestei categorii de pacienți sunt limitate; se observă multiple variații individuale în răspunsul la tratament. Alte opțiuni de tratament, dar cu dovezi insuficiente sunt injecțiile de toxină botulinică, stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS), acupunctura, autohipnoza, stimularea electrică transcutanată.

Durere cronică neuropată asociată cu un traumatism cerebral. Incidența anuală globală estimată a traumatismelor cranio-cerebrale (TCC) este de 106/100.000 de locuitori [36]. Cel mai frecvent tip de durere asociat

TCC este cefaleea, cu o prevalență de 57,8% [43]. Alte forme frecvente de durere includ durerea în proiecția coloanei vertebrale și durerea musculoscheletală. Tratamentul eficient al durerii acute după TCC poate reduce riscul de cronicizare a durerii [41]. Deși se consideră că majoritatea TCC sunt ușoare și conduc la recuperare completă, o metaanaliză a evidențiat o prevalență pentru cefaleea cronică posttraumatică de aproximativ 58% în populația civilă și 43% la veteranii de război [44].

Cea mai frecventă complicație a TCC este cefaleea posttraumatică cronică care reprezintă reparația sau persistența durerii posttraumatice mai mult de 3 luni după traumatism și sugerează cronicizarea durerii cu sensibilizare periferică și centrală subiacentă în sistemul trigeminal [36]. Pentru mai mult de 50% dintre pacienți, cefaleea persistă > 1 an. Se caracterizează prin alodinie (frecvent cauzată de mișcare), hiperpatie. Mecanismul patogenic al durerii neuropate din cadrul TCC este susținut de aferențe patologice de la nociceptorii nervului trigemen sensibilizați în asociere cu hiperactivarea centrală. Starea de sensibilizare în sistemul nervos central este menținută prin activarea celulelor gliale, care constituie o sursă importantă de mediatori inflamatori [41].

Alte sindroame algice neuropate asociate TCC sunt durerile în proiecția coloanei vertebrale (46%), durerea la nivelul extremităților (39%) și sindromul de durere regională complexă (12%) [40].

Pacienții pot prezenta concomitent o varietate mare de sechele posttraumatice (tulburări cognitive, pareză/plegie, dereglări de vorbire) care fac dificilă evaluarea durerii.

Opțiuni de tratament sunt [38]: agenți topici, opioide (de exemplu, tramadol), anticonvulsivante (gabapentină și pregabalin), antidepressive triciclice, infiltrații nervoase și administrarea epidurală de steroizi, stimulare magnetică transcraniană și psihoterapie.

Durere cronică centrală post-AVC este o durere neuropată centrală, cunoscută anterior sub numele de sindromul *Dejerine Roussy* sau sindromul durerii talamice (sindromul talamic) care apare, cel mai frecvent, după leziune în zona talamusului ventroposterolateral. Joseph Jules Dejerine și Gustave Roussy au prezentat pentru prima dată condiția clinică în anul 1906 în lucrarea lor intitulată „*Le syndrome thalamique*„, descrisă ca „printre cele mai spectaculoase, supărătoare și insolubile dintre sindroamele dureroase” [49].

Se caracterizează prin durere constantă sau intermitentă și este asociată cu dereglări senzoriale, în special ale senzației termice, frecvent descrisă ca arsură, ardere sau senzație de rece (înghețare). Talamusul este regulator al căii somato-senzoriale, dar orice leziune care perturbă tractul spinotalamic pe parcursul său, inclusiv afectarea la nivelul subcortical, capsular, sau la nivelul trunchiului cerebral inferior și medular lateral poate provoca simptomele durerii centrale [50][51].

În pofida impactului negativ și potențialul de a influența calitatea vieții, durerea centrală este o complicație slab recunoscută a accidentului vascular cerebral, iar fiziopatologia sa nu a fost pe deplin elucidată fiind descriși mai mulți factori să contribuie la durerea centrală post AVC, inclusiv de-aferentarea senzorială, disfuncția spinotalamică, sensibilizarea și dezinhibarea centrală în rețelele durerii, deși în prezent, totuși, există puține dovezi cu privire la asocierea dintre mecanismele durerii și manifestările clinice.

Etiopatogenie. Durerea centrală post-accident vascular cerebral este unul dintre cele mai frecvente sindroame de durere neuropatică centrală observate după un accident vascular cerebral. Este legată în principal de leziuni vasculare pe anumite zone ale creierului și dureri legate de zonele corespunzătoare ale corpului. În trecut, a fost descrisă ca fiind unul dintre simptomele definitive ale leziunii talamice. Cu toate acestea, descoperirile recente sugerează că nu este observată numai după leziuni talamice, ci și după leziuni vasculare în diverse zone ale sistemului nervos central. Deși există anumite ipoteze pentru a explica mecanismele fiziopatologice ale durerii, sunt necesare dovezi suplimentare, deoarece nici una din ipotezele propuse nu explică pe deplin acest sindrom [52].

Conform localizării AVC majoritatea pacienților au suferit un infarct talamic (42%), urmat de accidente vasculare cerebrale lobare - 21%, în ganglionii bazali - 16 %, trunchiul cerebral - 14%, și accidente vasculare cerebrale corticale – 10% [53].

Durere cronică neuropată asociată cu scleroza multiplă. Durerea este un simptom frecvent și invalidant în cadrul sclerozei multiple (SM) și implică de obicei sistemul musculoscheletal (durere nociceptivă) și/sau SNC (durere neuropată), sau ambele. Prevalența durerii neuropate în SM este estimată între aproximativ 29-86% [45]. Durerea neuropată se dezvoltă

secundar demielinizării, neuroinflamației și leziunilor axonale în sistemul nervos central și este frecvent rezistentă la tratament. Durerea „disestezică” a extremităților, semnul Lhermitte și neuralgia trigeminală sunt cele mai frecvente tipuri de durere neuropată raportate de către pacienții cu SM [46].

Durerea disestezică la nivelul extremităților se manifestă prin senzația cronică de arsura bilaterală la nivelul membrelor inferioare. Afectează 1 din 5 pacienți cu SM și se întâlnește mai frecvent la pacienții cu forme primar sau secundar-progresive ale bolii. Neuralgia trigeminală asociată cu SM este mai des bilaterală decât neuralgia trigeminală clasică. Fenomenul Lhermitte este evocat de flexia gâtului și reprezintă senzația bruscă, acută, descrisă ca un șoc electric, care traversează rapid coloana vertebrală, ajungând uneori la extremități. Afectează 9-41% dintre pacienții cu SM și indică nivelul leziunii în sistemul coloanei dorsale-lemniscul medial [47]. Durerea afectează grav calitatea vieții la aproximativ jumătate din pacienții cu SM, iar până la o treime din pacienții cu SM caracterizează durerea ca fiind unul dintre cele mai grave simptome ale bolii. Deși intensitatea durerii tinde să crească în corelație cu severitatea și evoluția maladiei, sindromul algic poate fi prezent de la debutul bolii sau poate fi prima manifestare a SM. Nu este atipic ca pacienții cu SM să manifeste mai multe tipuri de durere.

Patogenia durerii neuropate din cadrul SM a fost studiată pe modele de rozătoare cu encefalomielite autoimună (EAI) cu sau fără utilizarea anticorpilor anti-MOG. Mecanismele identificate până în prezent implică dereglarea semnalizării glutamatergice și activarea celulelor gliale în SNC, majorarea stimulării receptorilor bradikinergici, fosforilarea crescută a factorilor de transcripție în SNC. Modelele EAI sunt asociate cu afectarea căilor de transmitere ale durerii spinale și supraspinale. MOG33-55 lezează rapid și dramatic cornul posterior, care corespunde cu localizarea unei concentrații semnificative de receptori inhibitori ai durerii GABA-B, disfuncția cărora poate contribui la durerea centrală neuropată din cadrul SM. În baza acestor mecanisme patogenetice, strategii prospective pentru ameliorarea durerii neuropate din cadrul SM sunt agenții direcționați spre blocarea recrutării celulelor inflamatorii mediate în SNC și a nivelului de citokine [46].

Opțiunile de tratament includ antidepresivele triciclice (de exemplu, amitriptilina), gabapentinoizi (de exemplu, gabapentină și pregabalin) și ISRN (de exemplu, venlafaxină și duloxetină). În cazul neuralgiei trigeminale asociate cu SM, se recomandă carbamazepina sau oxcarbazepina. Utilizarea medicală a canabinoizilor (de exemplu, tetrahidrocannabinolul THC/canabidiol CBD) pentru durerea neuropată asociată cu SM ar putea fi benefică, dar, în general, este încă o problemă controversată din cauza rezultatelor inconsecvente în ceea ce privește eficacitatea și efectele secundare. Tehnicile de neuromodulare care par să prezinte efecte promițătoare sunt: baclofen intratecal, stimulare electrică funcțională, DBS și stimularea medulară. Tehnicile non farmacologice, așa ca stimularea electrică transcutanată, psihoterapia, stimularea transcraniană cu curent continuu, hidroterapie și reflexologia nu sunt susținute de suficiente dovezi [47].

Durerea neuropată din cadrul SM este frecvent neglijată de către clinicieni, în special în cazurile în care predomină disfuncția motorie. De exemplu, dintre pacienții care au raportat sindrom algic asociat cu SM, doar 38 % au primit tratament axat pe durere [48].

Bibliografie:

1. Woolf CJ. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. 2004.
2. Merskey H, Bogduk N. IASP taxonomy. updated from Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. 2012.
3. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 19–27.
4. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1003–7.
5. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 53–9.
6. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. Pain. 2014.
7. Peltier AC, Wood D. Management of Neuropathic Pain in Polyneuropathy. Continuum (Minneapolis, Minn). NLM (Medline); 2020;26:1299–322.
8. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. The Lancet Neurology. 2010.
9. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 53–9.
10. Gross GE, Eisert L, Doerr HW, Fickenscher H, Knuf M, Maier P, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. Wiley-VCH Verlag; 2020;18:55–78.
11. Schlereth T. Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). Neurological Research and Practice. 2020;2.

12. Peltier AC, Wood D. Management of Neuropathic Pain in Polyneuropathy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. NLM (Medline); 2020;26:1299–322.
13. Bates D, Carsten Schultheis B, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy K V., Deer TR, et al. *A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain*. Pain Medicine (United States). Oxford University Press; 2019. p. S2–12.
14. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 831–49.
15. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *European Journal of Neurology*. 2008.
16. Mauskop A. Trigeminal neuralgia (tic douloureux). *Journal of Pain and Symptom Management*. 1993;8.
17. Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: A practical guide. *Practical Neurology*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 392–402.
18. Levin M. The international classification of headache disorders, 3rd Edition (ICHD III) - Changes and challenges. *Headache*. 2013.
19. Laakso SM, Hekali O, Kurdo G, Martola J, Sairanen T, Atula S. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: Prevalence and association with demyelination. *Acta Neurol Scand*. 2020;142.
20. Balakrishnan A, Belfiore L, Chu TH, Fleming T, Midha R, Biernaskie J, et al. Insights Into the Role and Potential of Schwann Cells for Peripheral Nerve Repair From Studies of Development and Injury. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2021.
21. Wang ML, Rivlin M, Graham JG, Beredjikian PK. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connective Tissue Research*. 2019;60.
22. Lopes B, Sousa P, Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, Mendonça C, et al. Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
23. Carvalho CR, Oliveira JM, Reis RL. Modern Trends for Peripheral Nerve Repair and Regeneration: Beyond the Hollow Nerve Guidance Conduit. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2019.
24. Hellenbrand DJ, Haldeman CL, Lee JS, Gableman AG, Dai EK, Ortmann SD, et al. Functional recovery after peripheral nerve injury via sustained growth factor delivery from mineral-coated microparticles. *Neural Regeneration Research*. 2021;16.
25. Yildiran H, Macit MS, Özata Uyar G. New approach to peripheral nerve injury: nutritional therapy. *Nutritional Neuroscience*. 2020.
26. Yow YY, Goh TK, Nyiew KY, Lim LW, Phang SM, Lim SH, et al. Therapeutic potential of complementary and alternative medicines in peripheral nerve regeneration: A systematic review. *Cells*. 2021.
27. Moneta GL. Prevalence of Lower-Extremity Disease in the US Adult Population ≥ 40 Years of Age With and Without Diabetes: 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Yearbook of Vascular Surgery*. 2006;2006.
28. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2019.
29. Lakha SF, Furlan A, Nelli J, Mailis-Gagnon A. 251 PREVALENCE OF NEUROPATHIC PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW OF POPULATION-BASED STUDIES. *European Journal of Pain Supplements*. 2010;4.
30. Argoff CE. Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia. *Postgraduate Medicine*. 2011. p. 134–42.
31. Khorami AK, Oliveira CB, Maher CG, Bindels PJE, Machado GC, Pinto RZ, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of lumbosacral radicular pain: A systematic review of clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021;10.
32. Schmid AB, Fundaun J, Tampin B. *Entrapment neuropathies: a contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management: German version*. *Schmerz*. Springer Medizin; 2021;35:419–33.
33. Schembri E, Massalha V, Camilleri L, Lungaro-Mifsud S. Is chronic low back pain and radicular neuropathic pain associated with smoking and a higher nicotine dependence? A cross-sectional study using

- the DN4 and the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *Agri : Agri (Algoloji) Derneği'nin Yayın organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*. NLM (Medline); 2021;33:155–67.
34. Merskey H, Bogduk N. IASP taxonomy. updated from Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. 2012.
35. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Current Pain and Headache Reports*. 2009. p. 185–90.
36. Hagen EM, Rekan T. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain and Therapy*. 2015.
37. Moshourab RA, Schäfer M, Al-Chaer ED. Chronic Pain in Neurotrauma. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. 2015;
38. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behavioural Neurology*. Hindawi Limited; 2019.
39. Gwak YS, Hulsebosch CE. Remote astrocytic and microglial activation modulates neuronal hyperexcitability and below-level neuropathic pain after spinal injury in rat. *Neuroscience*. 2009;161.
40. Masri R, Keller A. Chronic Pain Following Spinal Cord Injury. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2012. p. 74–88.
41. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2008.
42. Sheldon BL, Olmsted ZT, Sabourin S, Heydari E, Harland TA, Pilitsis JG. Review of the Treatments for Central Neuropathic Pain. *Brain Sciences*. 2022;12:1727.
43. Hagen EM, Rekan T. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain Ther*. 2015.
44. Nampiaparampil DE. Prevalence of chronic pain after traumatic brain injury: A systematic review. *JAMA*. 2008.
45. Solaro C, Cella M, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, et al. Identifying neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional multicenter study using highly specific criteria. *Journal of Neurology*. 2018;265.
46. Khan N, Smith MT. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: Pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology*. 2014.
47. Duffy SS, Lees JG, Perera CJ, Moalem-Taylor G. Managing Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis: Pharmacological Interventions. *Medicinal Chemistry*. 2018;14.
48. Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, Ramo-Tello C. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurología (English Edition)*. 2011;26.
49. Henry JL, Lalloo C, Yashpal K. Central poststroke pain: An abstruse outcome. Vol. 13, *Pain Research and Management*. 2008.
50. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. Vol. 8, *The Lancet Neurology*. 2009.
51. Liampas A, Velidakis N, Georgiou T, Vadalouca A, Varrassi G, Hadjigeorgiou GM, et al. Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;37(7).
52. Akyuz G, Kuru P. Systematic Review of Central Post Stroke Pain: What Is Happening in the Central Nervous System? *Am J Phys Med Rehabil [Internet]*. 2016 Aug 1 [cited 2023 Jan 18];95(8):618–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27175563/>
53. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: Identification, assessment, and therapy. Vol. 39, *Cerebrovascular Diseases*. 2015.