

Il dolore nella malattia di Parkinson

**Beatrice Gobbi
U.O.C. Neurologia, Ospedale INRCA Ancona
12/04/2014**

Che cosa è il dolore ?

- E' una spiacevole esperienza sensoriale ed *emozionale* associata ad un danno tessutale reale o potenziale e descritta in termini di tale danno [IASP]
- Non si tratta di una semplice percezione ma di una complessa esperienza sensoriale che si concretizza in una *“emozione”*
- Il dolore e' un segnale di grande importanza biologica

Le teorie del dolore



La Teoria della Specificità

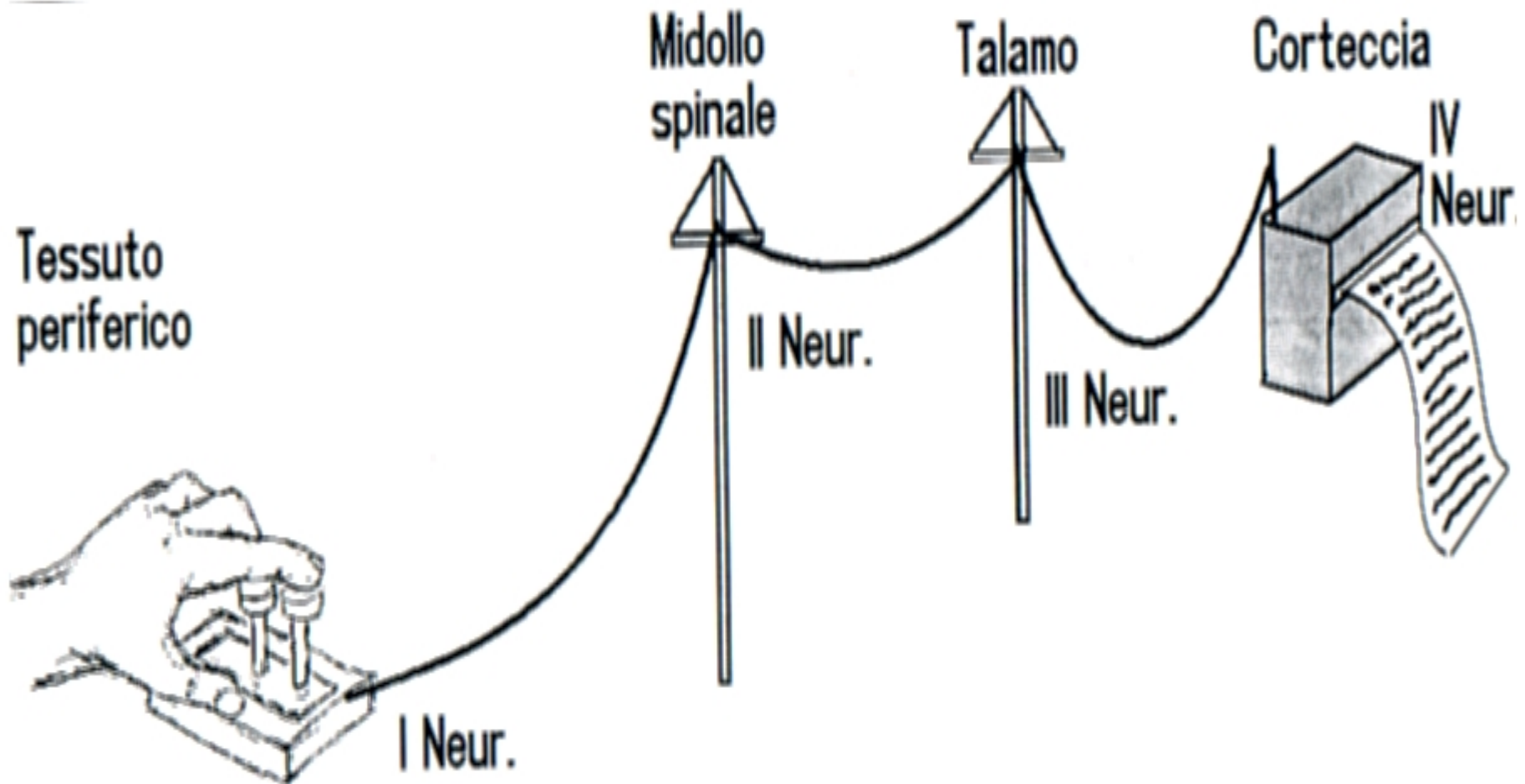
(Schiff 1858) il dolore è una specifica forma di sensibilità con un proprio apparato sensitivo completamente indipendente da quello degli altri sensi

Teoria dell'Intensità dello Stimolo (Erb 1874): ogni stimolo sensoriale è in grado di causare dolore quando raggiunge una intensità sufficiente

Classificazione del dolore

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

La trasmissione del dolore



Tipi di dolore

NOCICETTIVO

- Normale risposta dei recettori periferici del dolore, i quali rilevano e segnalano un **evento lesivo tessutale** (una volta riparato il danno, la sintomatologia scompare).
- Le somatosensitive sono intatte.
- Il dolore è influenzato dall'attività fisica

NEUROPATICO

- Dolore anormale o patologico, svincolato dallo stimolo nocicettivo.
- Sono le vie somatosensitive stesse ad essere interessate da un danno anatomico e/o funzionale.
- Dolore bruciante, lancinante; allodinia, iperalgesia
- Costante
- Indipendente dall'attività fisica.

- **J. Parkinson**, nelle sue descrizioni, riportava l'esistenza di un dolore "reumatico" in alcuni casi precedente l'esordio dei sintomi cardine della MP.
- Anche altri autori, quali **Charcot** e **Gowers**, nelle loro descrizioni di alcuni parkinsoniani, osservavano la presenza del sintomo dolore.
- **Souques** per primo (1921) ha teorizzato che il dolore "in alcuni casi ha un'origine centrale" a causa di "connessioni alterate tra lo striato ed il talamo".

Il dolore nella MP

Studi epidemiologici

- **30-83%** dei pazienti
- Sintomo **dominante** in un sottogruppo
- Almeno 1/3 dei pazienti presenta **almeno 2 tipi di dolore**
- Predittori:
 - sesso femminile
 - discinesie
 - complicanze motorie
 - depressione
 - alterazioni posturali

Fisiopatologia del dolore nella MP

- GB probabilmente coinvolti nella processazione delle informazioni nocicettive (probabilmente la stessa trasmissione dopaminergica è coinvolta)
- Evidenza clinica di iperalgesia rispetto ai soggetti sani
- Degenerazione delle terminazioni nervose periferiche (biopsie cutanee)
- Aumentata incidenza di neuropatie periferiche

In un studio di comparazione e quantificazione della percezione del dolore evocato da stimolo termico in soggetti sani, con emiparkinson (con o senza dolore) ed in parkinsonismi con fluttuazioni motorie, è emerso che:

1. La soglia del dolore allo stimolo termico nei parkinsoniani risultava più bassa rispetto ai controlli.
2. I parkinsoniani con dolore presentavano una soglia ulteriormente più bassa rispetto a quelli che non lamentavano una sintomatologia dolorosa.
3. La soglia del dolore era più bassa nel lato affetto a prescindere che il soggetto lamentasse o meno dolore.
4. Nei parkinsoniani con fluttuazioni motorie non vi erano significative differenze tra la fase “on” ed “off” di malattia.

(Djaldetti, Neurology 2004)

Classificazione sec Snider, 1976

- ***Dolore primitivo***

- ✓ Non giustificato dai sintomi motori
- ✓ Non responsivo alla levodopa
- ✓ Persistente
- ✓ Atipico
- ✓ A distribuzione aspecifica o in sedi peculiari (Burning Mouth Syndrome)

- ***Dolore secondario***

- ✓ Ai sintomi motori della malattia (rigidità - frozen shoulder)
- ✓ Alle fluttuazioni della terapia (fenomeni on-off)
- ✓ Alle complicanze motorie (distonia, discinesia, acatisia)
- ✓ Alle complicanze neurovegetative (disturbi gastrointestinali, cefalea da ipotensione ortostatica)

Quale meccanismo fisio-patologico sottende il dolore “primitivo” nella MP ?

- Interruzione della fibre dopaminergiche inibitorie discendenti dal mesencefalo o dalla substantia nigra verso le corna dorsali spinali ?
- Ipersensibilità allo stimolo nocicettivo dei gangli della base o di altre aree rostrali innescata dalla deplezione dopaminergica ?
- Concomitante degenerazione di altri sistemi non dopaminergici (locus coeruleus) ?

Classification of Pain Associated with Parkinson Disease *(Quinn, Lancet 1986)*

- **Pain preceding diagnosis of PD**
- **Off-period pain (without dystonia) in patients with fluctuating response to levodopa**
 - Morning pain
 - Wearing off pain
 - Beginning of dose pain
 - End of dose pain
- **Painful dystonic spasms**
 - Early morning dystonia
 - Off period dystonia
 - Beginning of dose dystonia
 - End of dose dystonia
- **Peak dose pain**

Classificazione secondo Ford

- muscolo-scheletrico (70 %)
- radicolare-neuropatico
- associato alla distonia (40%)
- centrale o primario
- sensazione sgradevole legata all'acatisia

Strutture e patologie specifiche:

Dolore correlato alla MP	nocicettivo	Muscolo-scheletrico	Articolazioni, spalla congelata, rigidità, acinesia, alterazioni posturali
			Correlato alle fluttuazioni motorie, non distonico
			Correlato alle fluttuazioni motorie, distonico
			Mal di schiena
			Disautonomia (ipotensione ortostatica)
		viscerale	Costipazione, contrazioni involontarie sfintere anale
		cutaneo	Lesioni da decubito
	neuropatico	periferico	Radicolare
		centrale	Dolore centrale parkinsoniano
	miscellanea		Dolore precedente l'esordio della MP
		Correlato a sindrome delle gambe senza riposo e ad acatisia	
		Correlato a depressione	
Non correlato	nocicettivo o neuropatico	Sindromi varie, per es artrite.	

Dolore correlato alla MP	nocicettivo	Muscolo-scheletrico	Articolazioni, spalla congelata, rigidità, acinesia, alterazioni posturali
			Correlato alle fluttuazioni motorie, non distonico
			Correlato alle fluttuazioni motorie, distonico
			Back pain
			disautonomia (ipotensione ortostatica)

Il più comune (spiega il 40-90% dei casi).

Riconducibile alle alterazioni motorie, responsivo alla terapia antiparkinsoniana. Può modificarsi in relazione all'attività fisica.

- Indolenzimento, tensione, dolore crampiforme (collo, estremità superiori, muscoli paraspinali, polpacci).
- Dolore articolare (spalla, anche, ginocchia, caviglie)

✧ **Dolore alla spalla:** si associa a “spalla congelata”, primo sintomo nel 2-8% dei casi (può precedere anche di anni)!

✧ **“Mano e piede striatale”, pseudodeformità reumatoidi** = deformità unilaterali, da distinguere dall'artite reumatoide.

Dolore correlato alla MP

nocicettivo

Muscolo-scheletrico

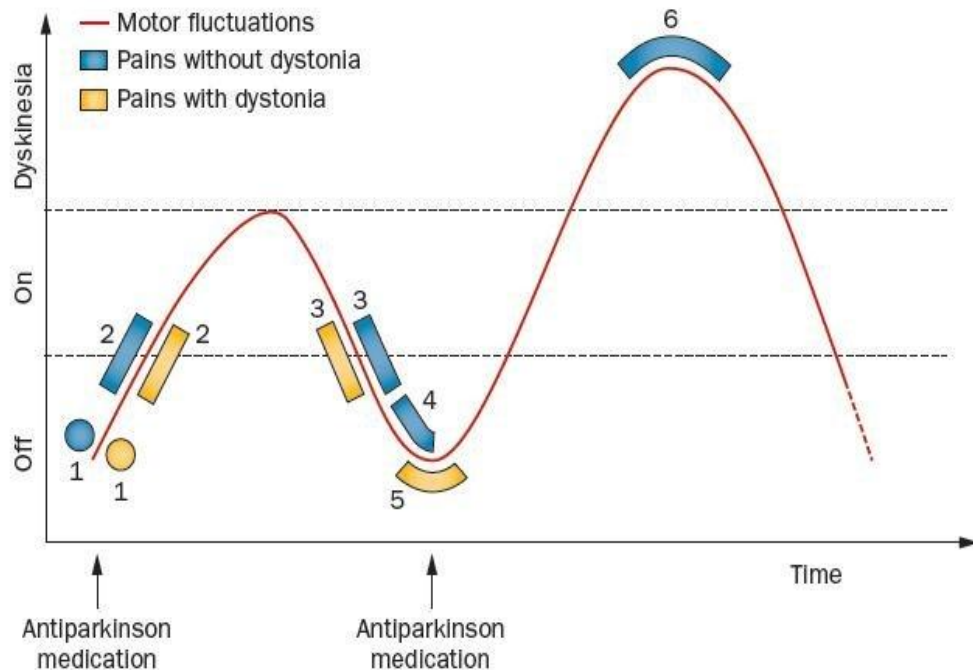
Articolazioni, spalla congelata, rigidità, acinesia, alterazioni posturali

Correlato alle fluttuazioni motorie, non distonico

Correlato alle fluttuazioni motorie, distonico

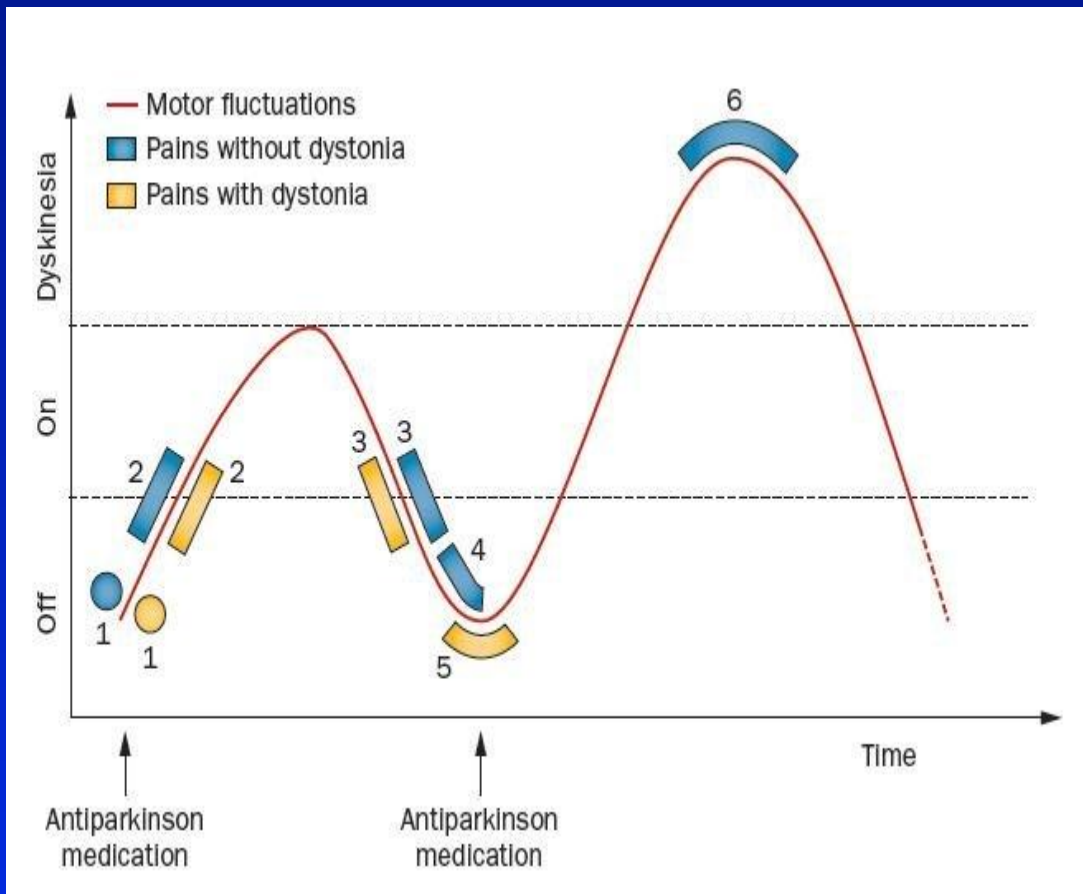
Back pain

disautonomia (ipotensione ortostatica)



1-al mattino, prima della prima dose
2-a inizio dose
3-a fine dose
4-a fine dose e per tutto il periodo off
6-a picco dose, associato a discinesie severe (dolore focale o generalizzato)

1-early morning dystonia
2-a inizio dose
3-a fine dose
5-wearing off pain



Pain (without dystonia) in patients with fluctuating response to levodopa:

- Morning pain
- Beginning of dose pain
- Wearing off pain
- End of dose pain

Painful dystonic spasms:

- Early morning dystonia
- Beginning of dose dystonia
- Off period dystonia
- End of dose dystonia

Peak dose pain

❖ **Dystonia off:** early morning painful foot dystonia = dystonia del piede al risveglio, flessione plantare ed inversione del piede

Il dolore distonico

- Prevalenza 8-47 %
- **Sono considerati l'esperienza più dolorosa nel soggetto con MP**
- Spasmi distonici parossitici, spontanei o scatenati da movimenti/attività.
- Distonia Off: piede
- Distonia di picco dose: collo e faccia

Dolore correlato alla MP	nocicettivo	Muscolo-scheletrico	Articolazioni, spalla congelata, rigidità, acinesia, alterazioni posturali
			Correlato alle fluttuazioni motorie, non distonico
			Correlato alle fluttuazioni motorie, distonico
			Back pain
			Disautonomia (ipotensione ortostatica)

Mal di schiena

Prevalenza 59-74%

Origina dai tessuti molli, dai muscoli e dalle strutture scheletriche.

Ipotensione ortostatica

“coat- hanger pain”= dolore a stampella.

Dolore correlato alla MP	nocicettivo	viscerale	Costipazione, contrazioni involontarie sfintere anale.
		cutaneo	Lesioni da decubito

Dolore correlato alla MP	neuropatico	periferico	Radicolare
		centrale	Dolore centrale parkinsoniano

Dolore radicolare.

- 14-35 % dei pazienti
- Secondario a **ernia discale** lombare, secondaria a:
 - cifosi,
 - festinazione,
 - distonia.
- Nel territorio di una radice nervosa o con distribuzione nevritica
- Associato a segni clinici di sofferenza nervosa o radicolare

Dolore centrale

- 4-10% dei pazienti
- Bruciore, dolore lancinante, formicolio, fastidioso.
- Carattere incessante, atipico
Localizzazione non corrispondente a radici o tronchi nervosi, non associato a deficit sensitivi.
- Poco localizzato, in varie parti del corpo
 - ✧ Sindromi dolorose orali
 - ✧ Sindromi dolorose genitali

Strutture e patologie specifiche:

Dolore correlato alla MP	miscellanea	Dolore precedente l'esordio della MP
		Sensazione sgradevole correlata a sindrome delle gambe senza riposo e ad acatisia
		Correlato a depressione

ACATISIA:

- Sensazione soggettiva generalizzata di irrequietezza ed incapacità a restare fermi.
- Relazione non chiara con la fluttuazioni motorie.

SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO:

- Necessità di muovere le gambe
- Serale notturna.
- Il paziente può controllare i movimenti.

TRATTAMENTO

Il dolore si modifica con le fluttuazioni motorie (on/off)?

Il dolore appare influenzato dall'attività fisica?

Il dolore è costante?

- Diario
- Test di stimolazione farmacologica

Trattamento del dolore nocicettivo

Muscolo-scheletrico

- Farmaci antiparkinsoniani
- Analgesici convenzionali ed oppioidi
- Esercizi di mobilizzazione
- Tossina botulinica (dolore associato a distonia)
- Decompressione chirurgica
- DBS (n. subtalamico, globo pallido)
- Farmaci per il trattamento dell'ipotensione ortostatica (midodrina, fludrocortisone, diidrogenilserina)

Viscerale

- Adattamento della terapia antiparkinsoniana
- Modificazione assunzione di acqua e fibre
- Domperidone, macrogol.
- Tossina botulinica

✧ **Distonia:**

- L-dopa CR
- DA RP
- COMT i
- Dose aggiuntiva a rapido assorbimento al mattino
- Tossina botulinica (baclofene)
- STN o Gpi DBS
- Anticolinergici, amantadina
- Apomorfina, duodopa

Trattamento del dolore neuropatico

NEUROPATICO

Periferico

Farmaci antiparkinsoniani

Farmaci attivi sul dolore neuropatico

Terapia ortopedica/
neurochirurgica

Centrale

Farmaci antiparkinsoniani.

Farmaci attivi sul dolore neuropatico.



- *Gabapentin*
- *Pregabalin*
- *Lamotrigina*
- *Carbamazepina*
- *Antidepressivi triciclici*
- *Duloxetina*
- *Venlafaxina*

Trattamento

Dolore nocicettivo cutaneo

- Farmaci antiparkinsoniani
- Comuni analgesici ed oppioidi.
- Medicazione cutanea

Miscellanea

- Farmaci antiparkinsoniani
- Comuni analgesici ed oppioidi
- Antidepressivi nel dolore correlato da pressione (TCA: amitriptilina, nortriptilina; SNRI: venlafaxina, duloxetina)

Trattamento

Acatisia

- Adattamento della terapia antiparkinsoniana
- Clozapina

Sindrome delle gambe senza riposo

- Adattamento della terapia antiparkinsoniana
- Oppioidi
- Benzodiazepine
- Antiepilettici
- Riduzione alcool, caffeina, tabacco.
- Supplementazioni ferro, magnesio, folati.
- Esercizi, massaggi.

Risultati preliminari sul dolore con intervista-questionario su una popolazione di 200 pazienti

- Sono stati elaborati 90 questionari 67% U e 33% D età media 68aa
- **Il 47% della popolazione ha lamentato sintomatologia dolorosa nell'anno che ha preceduto l'esordio clinico**
- Non c'è differenza significativa tra U e D (44% U e 54% D)
- Sintomi all'esordio 44% tremore, 32% s acinetico-rigida, 15% mista, 9% altro (dist depressivo, vertigini, dist somatoformi)
- **Tra i pz con tremore il 20% lamentava dolore**
- **Tra i pz con s. acinetico-rigida il 73% lamentava dolore**
- **Nei pz con sintomatologia completa il 100%**
- Non si sono trovate correlazioni significative con il lato affetto
- **Al momento dell'intervista il 56% lamentava dolore**
- **Il 47% riferisce miglioramento dopo assunzione della terapia**
- Il 37% riferisce l'assunzione di comuni analgesici con un 28% di beneficio