



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PERUGIA  
FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA  
**Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria**  
Sezione di Scienze Sperimentali e Biotecnologie Applicate  
SSD: VET/07

**Corso di Laurea Specialistica in Medicina Veterinaria**

Tesi di Laurea

**IL DOLORE NEUROPATICO NEGLI ANIMALI: CONSIDERAZIONI  
NEUROFISIOLOGICHE E POSSIBILITA' TERAPEUTICHE**

**NEUROPATHIC PAIN IN ANIMALS:  
NEUROPHYSIOLOGICAL CONSIDERATIONS AND  
THERAPEUTICAL APPROACH**

Laureando

Dott. Matteo Vuerich

Relatore

Prof.ssa Giorgia della Rocca

Anno Accademico 2008-2009

# INDICE

RIASSUNTO	4
ABSTRACT	6
INTRODUZIONE	8
Definizione di dolore e classificazione della lesione algogena	8
Significato biologico del dolore (sintomo o malattia)	11
Scopo della tesi	12
CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE	14
Dolore acuto	14
Dolore persistente	14
Dolore cronico	16
PRINCIPI DI NEUROFISIOLOGIA DEL DOLORE	18
Trasduzione	20
Conduzione	27
Modulazione	28
Proiezione	36
Integrazione	37
NEUROFISIOLOGIA DEL DOLORE NEUROPATICO	39
Dolore neuropatico periferico	40
<i>Dolore da persistente eccitabilità dei nocicettori</i>	41
<i>Dolore da dismielinosi</i>	42
<i>Dolore da neuroma</i>	43
<i>Dolore da deafferentazione</i>	49
Dolore neuropatico centrale	50
Meccanismi di risposta immunitaria nel dolore neuropatico	51
Compromissione dei sistemi discendenti inibitori	52
DIAGNOSI DI DOLORE NEUROPATICO	54
Diagnosi di dolore neuropatico nell'uomo	54
Diagnosi di dolore neuropatico negli animali	60
POSSIBILI CAUSE DI DOLORE NEUROPATICO NELL'UOMO	64
Dolore neuropatico periferico	64
Dolore neuropatico centrale	69
CONDIZIONI (PRESUMIBILMENTE) ASSOCIATE A DOLORE	71
NEUROPATICO NEGLI ANIMALI	
Dolore neuropatico associato a traumi accidentali e chirurgici	71
Dolore neuropatico da lesioni primarie del sistema nervoso	81
periferico	
Dolore neuropatico da lesioni primarie del sistema nervoso	83
centrale	
Dolore neuropatico di origine viscerale	85
TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO	89
Oppioidi	90
Tramadolo	92

Antagonisti dei recettori N-metil-D-aspartato	93
Anestetici locali (bloccanti dei canali del sodio)	96
Agonisti $\alpha_2$ -adrenergici	98
Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)	99
Farmaci anticonvulsivanti	100
Farmaci antidepressivi	102
Trattamenti non farmacologici	103
Future possibilità terapeutiche	106
CONCLUSIONI	107
BIBLIOGRAFIA	109

## RIASSUNTO

Il dolore è una complessa esperienza che deriva da meccanismi somatici ed influenze psicologiche (affettive e cognitive) ed, in quanto tale, è sempre di natura soggettiva. Esso viene di solito classificato sulla base della sua patogenesi (nocicettivo o neuropatico), del contesto in cui si verifica (fisiologico o patologico) e della sua localizzazione (somatico, viscerale ecc.). Il dolore nocicettivo consiste nella normale attivazione delle vie del dolore. Il dolore neuropatico è quello che prende origine o è causato da una lesione primaria o da una disfunzione del sistema nervoso, che comporta la anormale attivazione delle vie del dolore. Il sistema nervoso è infatti suscettibile di una sostanziale plasticità; esso può cambiare struttura e funzione in risposta allo sviluppo, ad un danno o all'esperienza. (Bennett, 2007a).

Gli stimoli nocivi sono codificati e trasmessi attraverso i neuroni afferenti primari A $\delta$  e C dalla periferia al corno dorsale del midollo spinale. Nel corno dorsale, la trasmissione degli stimoli nocivi coinvolge i neurotrasmettitori glutammato e sostanza P, ma gli impulsi possono nascere o essere amplificati attraverso altre influenze. Una lesione a carico dei nervi periferici può determinare una riduzione della soglia di attivazione, scariche ectopiche, e *cross-talk* (attivazione di nervi adiacenti normali). Un impulso periferico anormale o il danno diretto al sistema nervoso centrale portano ad ipereccitabilità e perdita d'inibizione dei meccanismi locali. In corso di dolore neuropatico viene anche meno il controllo inibitorio da parte delle vie discendenti dai più alti centri del cervello (Urch, 2007). Nell'uomo il dolore neuropatico può essere difficile da identificare poiché esso è soggettivo, perché l'evidenza di una neuropatia non sempre implica dolore neuropatico e perché molteplici meccanismi patologici sono espressi in vario modo, alcuni dei quali coincidono con il dolore nocicettivo. Sintomi e segni comuni sono rappresentati da dolori spontanei (che insorgono senza una stimolazione individuabile) ed evocati (risposte anormali alla stimolazione), allodinia, iperalgesia, iperpatia, disfunzione autonoma e perdita sensitiva. La descrizione verbale del dolore ha un ruolo importante nell'identificazione del dolore neuropatico e nell'uomo l'utilizzo di scale come la LANSS e la NPS costituisce un approccio standardizzato (Bennett, 2007). Negli animali ovviamente la diagnosi di dolore neuropatico risulta oltremodo difficoltosa.

In merito alle cause, il danno dei nervi periferici, inclusi i nervi craniali e le radici nervose spinali, può risultare in dolore neuropatico periferico. La velocità di insorgenza ed i sintomi e segni associati possono fornire un'indicazione sulle possibili cause. Condizioni comuni di dolore neuropatico periferico nell'uomo includono la neuropatia diabetica, la nevralgia post-herpetica e le neuropatie post-chirurgiche, compreso il dolore dell'arto fantasma. Condizioni meno comuni derivano da neuropatie autoimmuni, stati deficitari e neuropatie tossiche (Nash, 2007). Il dolore neuropatico centrale può insorgere in seguito al danno nel midollo spinale o nel cervello delle vie spino-talamo-corticali. L'ictus, la sclerosi multipla e lesioni a carico del midollo spinale (trauma o malattia) sono le cause predominanti (Browsher, 2007).

Gatti e cani condividono un sistema nervoso simile a quello degli esseri umani. Essi si imbattono anche in analoghe condizioni chirurgiche, traumatiche, infiammatorie e metaboliche. Poiché gli esseri umani provano dolore neuropatico associato con queste ed altre situazioni patologiche, sembrerebbe ragionevole assumere che gatti e cani condividano questa esperienza.

Il dolore neuropatico è difficile da diagnosticare nei pazienti veterinari poiché essi sono incapaci di verbalizzarlo. Assumendo che il dolore neuropatico possa esistere, sulla base degli eventi anamnestici che ciascun paziente ha provato, un'anamnesi mirata del paziente ed un esame neurologico possono identificare una lesione che esita in un dolore persistente o spontaneo. Qualora venga diagnosticato dolore neuropatico, è importante

identificare la causa precisa responsabile di generare un determinato dolore poichè questa rappresenta il primo bersaglio anatomico per il trattamento. Nonostante nei pazienti veterinari sia impossibile distinguere alcuni caratteri del dolore (bruciante, pungente, lancinante, ecc.), i modelli comportamentali descritti dai proprietari possono aiutare nella localizzazione della lesione.

Una volta che il dolore neuropatico sia stato diagnosticato, possono essere prescritti analgesici di prova o sessioni di agopuntura con le indicazioni, per i proprietari, di osservare il comportamento. I dosaggi dell'analgesico possono essere titolati sulla base delle necessità dei pazienti ed evitando gli effetti avversi. Quando un particolare analgesico risulta inefficace, si dovrebbe provare una classe farmacologica alternativa (Mathews, 2008).