

Dolore e malattia di Charcot-Marie-Tooth

LE RISPOSTE ALLE DOMANDE DEI PAZIENTI

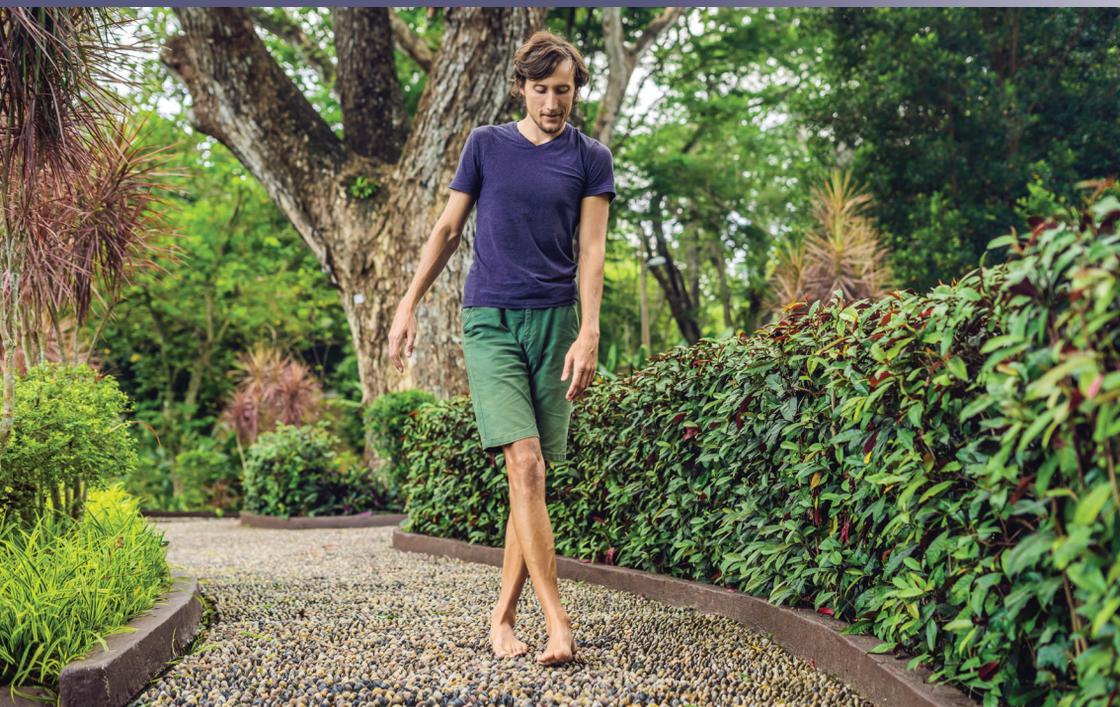
COORDINAMENTO:

Prof. Shahram ATTARIAN

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et de la Sclérose Latérale Amyotrophique [Centro di riferimento per le malattie neuromuscolari e la sclerosi laterale amiotrofica], Marsiglia, Francia

Prof.ssa Nadine ATTAL

Centre multidisciplinaire d'évaluation et de traitement de la douleur [Centro multidisciplinare per la valutazione e il trattamento del dolore], Boulogne-Billancourt, Francia



Edizione Edimark

Patrocinato da

la lettre
DU NEUROLOGUE

EUROPEAN
CMT
FEDERATION

 HEREDITARY
NEUROPATHY
FOUNDATION
CMTA
Charcot-Marie-Tooth Association
ACCELERATING RESEARCH • EMPOWERING PATIENTS

In collaborazione con

**PHAR
NEXT**

Perché è stata creata questa guida?

Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno dimostrato la presenza molto frequente di dolore nella malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) [1-5]. Questo dolore è attualmente oggetto di studi al fine di comprenderne meglio i meccanismi e l'insorgenza, il suo impatto sulla vita quotidiana dei pazienti e le misure che possono essere adottate per alleviarlo [2-4, 6-8]. Al contempo, anche i team sanitari stanno prestando particolare attenzione a questa problematica. In questo contesto, l'obiettivo della guida è quello di rispondere alle possibili domande principali dei soggetti affetti da questa malattia o delle persone che li circondano. La guida non sostituisce le spiegazioni fornite dagli operatori sanitari, ma potrebbe consentire una migliore preparazione dei pazienti prima delle visite e una migliore comprensione di tali spiegazioni e delle eventuali terapie proposte.

Quali sono le cause del dolore dei pazienti?

Perché la malattia da CMT può presentare sintomi dolorosi?

La CMT rappresenta un gruppo di malattie a carico dei nervi periferici che collegano il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale) al resto del corpo [8-10]. Queste malattie possono causare una diminuzione della forza e del volume dei muscoli alle estremità degli arti, in particolare i piedi e le gambe [8-10].

Pertanto, l'insorgenza del dolore può essere ricondotta a due meccanismi:

★ dolore correlato al danno nervoso, che si verifica perché il sistema nervoso non funziona più normalmente. In questo caso si parla di dolore "neuropatico" [5, 7, 11, 12];

★ dolore muscoloscheletrico associato al danno muscolare e alle sue conseguenze, come deformità dei piedi, scoliosi della colonna vertebrale o rigidità delle articolazioni [8, 13]. In questo caso si parla di dolore "nocicettivo", perché è dovuto a un'eccessiva stimolazione dei recettori periferici del dolore, i "nocicettori", a seguito di danno o infiammazione tissutale [11].

Molti pazienti affetti da CMT possono presentare dolore misto, ovvero dolore neuropatico e nocicettivo allo stesso tempo [5, 14].

Come tutti i tipi di dolore, anche quello percepito dai pazienti affetti da CMT non è affatto immaginario, ma ha un'origine ben precisa che deve essere identificata per un trattamento adeguato [3, 15].

La frequenza del dolore durante il decorso della CMT: che informazioni abbiamo a riguardo?

Negli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato che il dolore nella CMT è molto comune e che in alcuni pazienti è addirittura uno dei sintomi principali della malattia [1-5, 14].

Uno studio condotto nel biennio 2018–2019 su pazienti affetti da CMT1A, cioè la forma più comune della malattia, ha evidenziato che l'84% dei pazienti presentava dolore [5]. Di questi, il 6,2% presentava dolore esclusivamente neuropatico, il 50% dolore nocicettivo e il 43,8% dolore misto, neuropatico e nocicettivo (**Figura 1**) [5]. In un altro studio, che in questo caso coinvolgeva pazienti affetti da CMT1A (76,9%) e da altri tipi di CMT (CMTX: 13,5%, CMT2: 5,8% e CMT4: 3,8%), due terzi dei pazienti si lamentavano del dolore che era progredito per 140 mesi [1]. Su una scala visiva che consentiva ai pazienti di valutare l'intensità del dolore da 0 a 100 mm, la media era di 55/100, ed era maggiore o uguale a 40/100 nel 79,5% dei casi [1].

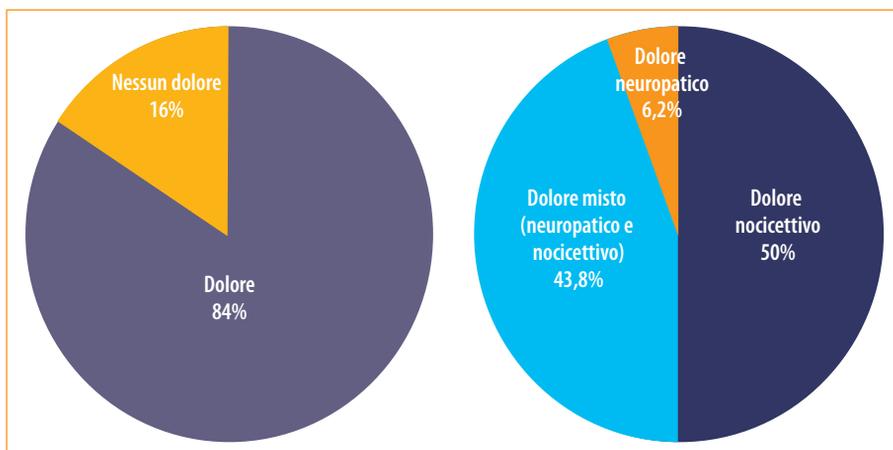


Figura 1. Frequenza e tipo di dolore in uno studio condotto nel biennio 2018–2019 su 19 pazienti affetti da CMT1A [5].

Come si manifesta il dolore della CMT?

Nel decorso della CMT, il più delle volte il dolore è cronico e persistente per almeno tre mesi [1, 8, 11]. Può quindi avere un impatto significativo sulle attività, sul sonno o sull'umore e, più in generale, sulla qualità di vita (**riquadro 1, pagina 4**) [5, 8, 16-20].

RIQUADRO 1

Dolore e qualità di vita nei pazienti affetti da CMT: un nuovo studio attualmente in corso.

In Europa e negli Stati Uniti, uno studio sviluppato con l'aiuto di esperti internazionali e associazioni di pazienti sta attualmente valutando l'impatto di diversi tipi di CMT sulla vita quotidiana, sulla base dei dati forniti in tempo reale dai pazienti stessi tramite una app per smartphone (CMT&Me) [21]. Con una durata prevista di due anni, questo studio sullo stile di vita si concentra sulla qualità di vita dei partecipanti, e in particolare sull'intensità e sull'impatto del dolore potenziale, utilizzando dei questionari validati [21].

RIQUADRO 2

Il questionario DN4.

Al fine di identificare il dolore neuropatico, i medici, durante una delle visite, possono suggerire ai pazienti di rispondere al questionario DN4 - dove DN sta per "dolore neuropatico" e 4 indica "4 domande" - studiato appositamente per permetterne il rilevamento. Se, compilando il questionario, si ottiene un totale di 4 risposte affermative (sulle 10 risposte possibili), è molto probabile che si soffre di dolore neuropatico [11, 22].

La natura dei sintomi dolorosi è variabile e dipende in particolare dal meccanismo coinvolto. Il dolore neuropatico produce sensazioni specifiche, spesso descritte come bruciore, scosse elettriche, formicolio o pizzicore [1,11]. Queste possono essere rilevate utilizzando uno strumento specifico, il questionario DN4 (*Riquadro 2 e Figura 2*) [11, 22]. Alcuni pazienti soffrono anche di crampi muscolari, che possono essere estremamente dolorosi e invalidanti (*Riquadro 3*) [23].



Figura 2. Sintomi tipici del dolore neuropatico valutati mediante il questionario DN4 [11, 22].

In termini di posizione, il dolore è localizzato più spesso alle estremità degli arti, specialmente nei piedi, ma può anche essere localizzato nella parte superiore degli arti, nella schiena o nel collo [1, 3, 4].

RIQUADRO 3

Crampi muscolari: dolore molto comune nel decorso della malattia di CMT.

In uno studio americano condotto utilizzando il database gestito dall'Inherited Neuropathy Consortium [Consortio delle neuropatie ereditarie] della Rare Diseases Clinical Research Network [Rete di ricerca clinica per le malattie rare] del National Institute of Health [Istituto nazionale di salute], i ricercatori hanno posto delle domande a 110 pazienti affetti da CMT che soffrivano di crampi, con l'obiettivo di descrivere la natura del loro dolore [23]. Ai fini dello studio, i pazienti hanno dovuto compilare, per tre volte nell'arco di due mesi, un questionario concernente i loro crampi. I risultati hanno dimostrato che la frequenza mediana dell'insorgenza dei crampi era di 9,3 volte alla settimana e che quasi un paziente su quattro ne soffriva quotidianamente. Inoltre, per il 60% dei pazienti, i crampi avevano avuto un impatto negativo sulla loro qualità di vita [23].

Nel decorso della CMT, si può affermare che l'intensità del dolore dipenda dalla gravità della malattia?

Secondo gli studi disponibili, l'intensità del dolore nella malattia di CMT non sembra essere correlata alla gravità della malattia o alla durata della progressione [3-5]. Tuttavia, come accade per qualsiasi dolore, la percezione può variare a seconda delle emozioni, dei comportamenti e dei pensieri a esso associati (Figura 3) [24]. Ad esempio, l'ansia può aumentare l'intensità percepita del dolore, mentre, al contrario, le emozioni positive possono ridurlo [25].

Componente sensoriale	Componente emotiva	Componente cognitiva	Componente comportamentale
Meccanismi neurofisiologici che consentono di decodificare la natura del dolore: tipo, durata, intensità, posizione	Componente che caratterizza il dolore definendolo come sgradevole, aggressivo, stressante e difficile da sopportare	Reazioni mentali al dolore, compreso il modo in cui un soggetto presta più o meno attenzione ad esso, lo interpreta e ne prevede la comparsa	Modi in cui si reagisce al dolore con il corpo o con il linguaggio: lamentele, smorfie, posizioni rigide a causa del dolore, ecc.

Figura 3. La percezione del dolore: un fenomeno specifico per ogni soggetto, che dipende da quattro componenti [24].

Parlare dei sintomi dolorosi affinché possano essere alleviati

È possibile garantire che il dolore dei pazienti venga preso sul serio?

Al giorno d'oggi la gestione del dolore è un diritto fondamentale di ogni persona e una priorità per gli operatori sanitari [26]. Se il paziente soffre è importante che informi il proprio medico, affinché lui/lei possa tenerne conto per proporre un trattamento adeguato [27]. I pazienti non devono affatto pensare di "dare fastidio" o di sembrare "ipersensibili al dolore". È bene non aspettare troppo a lungo per discuterne, poiché il dolore è più difficile da alleviare quando diventa cronico [11]. Una volta introdotto il trattamento, è importante anche che il paziente parli con il suo operatore sanitario se il dolore non scompare del tutto, poiché in quel caso è possibile modificare la terapia per adattarla alle esigenze individuali [26].

I pazienti devono sentirsi liberi di parlare con il proprio medico del loro dolore perché soltanto loro lo possono descrivere correttamente [27].

Quali sono i mezzi disponibili per alleviarlo?

I mezzi disponibili per alleviare il dolore includono trattamenti medici e approcci non medici (*Tabella*), che sono complementari [8, 26]. Vengono scelti su base individuale, dopo aver valutato i meccanismi e tutte le altre caratteristiche del dolore (posizione, età, intensità, fattori che ne modificano la percezione, ripercussioni, ecc.) e considerando il paziente nel suo complesso [24, 26, 27].

Trattamenti medici	<p>Per il dolore neuropatico: farmaci della famiglia degli antidepressivi o antiepilettici, utilizzati per la loro azione sul sistema nervoso, o trattamento localizzato sotto forma di cerotto cutaneo quando il dolore è circoscritto a una superficie limitata.</p> <p>Per il dolore muscoloscheletrico: farmaci analgesici (il cui dosaggio varia in base all'intensità del dolore) o farmaci antinfiammatori.</p>
Approcci non medici	<p>Elettrostimolazione nervosa transcutanea in caso di dolore neuropatico localizzato in un'area superficiale limitata</p> <p>Tecniche fisiche: fisioterapia, massaggi muscolari, balneoterapia, adattamento di un dispositivo ortopedico</p> <p>Tecniche mente-corpo: rilassamento, sofrologia, ipnosi Agopuntura</p>

Tabella. Principali mezzi per alleviare il dolore [8, 10, 12, 15, 26].

A volte sono necessarie diverse visite, soprattutto se il dolore è cronico [24, 27]. Inoltre, è possibile che il paziente sia indirizzato a una struttura specializzata nel trattamento del dolore cronico (**Riquadro 4**) [27].

RIQUADRO 4

Strutture per il dolore cronico nella pratica.

In queste strutture le visite vengono eseguite da operatori sanitari di diverse discipline (medici, infermieri, psicologi, ecc.) esperti nella valutazione e nel trattamento del dolore [27]. In caso di necessità, i pazienti devono parlare con il proprio neurologo, il quale valuterà la pertinenza di una visita [27].

In tutti i casi, gli operatori sanitari valuteranno l'efficacia delle cure con il paziente, non solo in termini di riduzione del dolore e dell'uso di farmaci analgesici, ma anche in termini di impatto sulla vita quotidiana, sul sonno, nonché sul benessere fisico e psicologico [24, 26].

L'attività fisica può aiutare ad alleviare il dolore?

Nella malattia di CMT, l'attività fisica regolare (adattata alle capacità muscolari di ciascun soggetto) aiuta a sviluppare forza muscolare e a ridurre le sensazioni di affaticamento e dolore [28, 29]. L'esercizio fisico aiuta anche a combattere il potenziale eccesso di peso, il quale potrebbe incrementare le difficoltà motorie e diventare un fattore aggravante per il dolore [30, 31]. L'attività fisica è quindi raccomandata per il dolore, insieme agli esercizi eseguiti durante la fisioterapia [10]. Nella scelta di uno sport è consigliabile che il paziente ponga tutte le domande che ritiene opportune al medico che segue la riabilitazione.

Nadine Attal dichiara di avere conflitti di interesse con Pfizer, Grunenthal, Novartis, Upsa, Air Liquide, Merz Pharma, Novaremed negli ultimi 3 anni, per consigli scientifici o conferenze (non relativi al contenuto di questa guida).

Shahram Attarian dichiara di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Ribiere C et al. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann Phys Rehabil Med* 2012;55(3):160-73.
2. Ramchandren S et al. Effect of pain in pediatric inherited neuropathies. *Neurology* 2014;82(9):793-7.
3. Laurà M et al. Pain and small fiber function in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve* 2014;50(3):366-71.
4. Azevedo H et al. Pain in Charcot-Marie-Tooth disease : an update. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(4):273-6.
5. Azevedo H et al. Prevalence and characterization of pain in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Arq Neuropsiquiatr* 2021;79(5):415-9.
6. Padua L et al. Charcot-Marie-Tooth and pain : correlations with neurophysiological, clinical, and disability findings. *Neurol Sci* 2008;29(3):193-4.
7. Pazzaglia C et al. Mechanisms of neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth 1A : a laser-evoked potential study. *Pain* 2010;149(2):379-85.
8. Tucker-Bartley A et al. Pain phenotypes in rare musculoskeletal and neuromuscular diseases. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;124:267-90.
9. Bouche P. Neuropathie périphérique. *Rev Prat* 2003;53:67-73.
10. Protocole national de diagnostic et de soins. Neuropathies héréditaires sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth. Texte du PNDS. Mars 2020.
11. Jedryka F et al. Bases neurophysiologiques, mécanismes physiopathologiques d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique. *Rev Prat* 2018;68(4):e157-64.
12. Moisset X et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur analg* 2020;33:101-12.
13. Colombari C et al. Clinical spectrum and gender differences in a large cohort of Charcot-Marie-Tooth type 1A patients. *J Neurol Sci* 2014;336(1-2):155-60.
14. Gemignani F et al. Sensory manifestations in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9(1):7-14.
15. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth (CMT) hereditary neuropathy overview. 1998 Sep 28 (Updated 2019 Janv 24). In: Adam MP et al. editors. *GeneReviews®* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-2021.
16. Johnson NE et al. Quality-of-life in Charcot-Marie-Tooth disease: the patient's perspective. *Neuromuscul Disord* 2014;24(11):1018-23.
17. Bjelica B et al. Neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Neurol Sci* 2020;41(3):625-30.
18. Bjelica B et al. Quality of life in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies is as impaired as in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Acta Neurol Belg* 2021;121(6):1481-6.
19. Schorling E et al. Health-related quality of life and satisfaction with german health care services in patients with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *J Neuromuscul Dis*. Prépédition en ligne, 2021. doi: 10.3233/JND-210667.
20. Souza CC et al. The impact of pain and nocturnal cramps on sleep quality in Charcot-Marie-Tooth disease: a case-control study. *Sleep Sci* 2021. doi: 10.5935/1984-0063.20210025.
21. Thomas FP et al. Patient-reported impact of Charcot-Marie-Tooth disease: protocol for a real-world digital lifestyle study. *Neurodegener Dis Manag* 2021;11(1):21-33.
22. Bouhassira D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1-2):29-36.
23. Johnson NE et al. Prospective study of muscle cramps in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2015;51(4):485-8.
24. ANAES. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Mise à jour : 06/06/2007.
25. Lumley MA et al. Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *J Clin Psychol* 2011;67(9):942-68.
26. Passard A. Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. *Rev Prat* 2020:e13-31.
27. HAS. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Consensus formalisé. Décembre 2008.
28. Djordjevic D et al. Effects of self-selected exercise on strength in Charcot-Marie-Tooth disease subtypes. *Can J Neurol Sci* 2017;44(5):572-6.
29. El Mhandi L et al. Benefits of interval-training on fatigue and functional capacities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2008;37(5):601-10.
30. Mannil M et al. Rehabilitation in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *ACNR* 2014;14:25-7.
31. Donlevy GA et al. Association between body mass index and disability in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2021;97(17):e1727-36.

Questa brochure è stata creata in partnership con Pharnext, in collaborazione con il Prof. Shahram Attarian e la Prof.ssa Nadine Attal, e con la partecipazione della European CMT Federation, per rispondere alle domande dei pazienti sulla loro patologia.

