

# Uno Strano Dolore

## I percorsi affascinanti delle eredità multifattoriali

### Antefatto

Sono stati necessari molti incontri per venire a capo delle malattie che affliggono il signor Francesco, settantuno anni, di alta statura, in lieve sovrappeso, simpatico, energico, gioviale, molto giovanile, un forte fumatore che mi ha scelto come medico di famiglia cinque anni fa. Un'ipertensione arteriosa sisto-diastolica severa, particolarmente resistente alla terapia, ci ha impegnato molto. Man mano che si approfondiva la nostra conoscenza sono venute alla luce altre importanti patologie: il diabete mellito tipo 2, una stenosi da placca del 30% della carotide interna sinistra, un discreto sovrappeso (BMI = 27), un'arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori con numerose irregolarità delle pareti arteriose senza stenosi particolarmente impegnative, una discopatia cervicale senza compressione midollare o radicolare, una poliposi del colon.

Abbastanza aderente alle cure, assume con discreto successo un'associazione di candesartan 32 mg, idroclorotiazide 25 mg, lacidipina da 6 mg, adottata dopo edemi importanti con l'uso di amlopidina 10 mg/die, bisoprololo 2,5 mg/die, cardioaspirin 100 mg e omeprazolo da 10 mg, simvastatina 40 mg, metformina 2000 mg die in tre somministrazioni.

Con diversi interventi educativi mirati si era perseguito, con grande difficoltà, il successo per una sospensione del fumo di sigaretta (più di venti al dì) che il paziente non era mai riuscito a ottenere prima. Dopo circa un anno dalla sospensione il signor Francesco riprende a fumare adducendo i forti disagi psichici e familiari, conseguiti alla scoperta nella coniuge di una neoplasia maligna del sistema linfatico. Da allora, dopo insistenti sollecitazioni mediche, afferma di aver "quasi" abolito il fumo, anche se con i familiari nutriamo forti dubbi su quest'affermazione.

I valori pressori, con i mesi, sono diventati accettabili il più delle volte e il diabete mellito, nonostante le difficoltà di imporre uno stile di vita adeguato, si è sempre mantenuto ampiamente entro valori accettabili, non avendo mai superato i 170 mg/dl due ore dopo i pasti e il valore di 6,6% di emoglobina glicata. Nel periodo peggiore della malattia linfo-proliferativa della moglie, però, in un quadro di peggioramento generale dei parametri pressori e di laboratorio ho riscontrato, per una sola volta, un valore di 8,4% di emoglobina glicata. Il colesterolo LDL è stato sostanzialmente nel target di 70 mg/dl negli ultimi tre anni.

### 1° Step

Da qualche anno il signor Francesco, assieme alle tante problematiche asintomatiche che lo portano spesso dal medico, lamenta un disturbo che lo incuriosisce alquanto.

Avverte, in alcuni momenti della giornata e la notte a letto, dei fastidiosi

Corrado Artale<sup>1</sup>  
Umberto Alecci<sup>2</sup>  
Gerardo Medea<sup>3</sup>  
Marco Passamonti<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medico di Medicina Generale e Diabetologo, Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa;

<sup>2</sup> Medico di Medicina Generale, Componente Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia (PTORS)

<sup>3</sup> Responsabile nazionale Area Metabolica SIMG;

<sup>4</sup> Medico di Medicina Generale, SIMG Varese; Collaboratore nazionale Area Metabolica SIMG

### Obiettivi

Rendere facilmente accessibili e fruibili i mezzi clinico-strumentali per la diagnosi di polineuropatia diabetica, privilegiando la semplice semeiotica clinica rispetto alle diagnostiche di alta tecnologia  
Incoraggiare la medicina di famiglia ad approcciare con semplicità una patologia complessa e multiforme, ben più diffusa di quanto si creda

Guida ai sintomi neuropatici  
Il caso clinico come narrazione della complessità clinica e attenzione al rapporto empatico con le persone  
Il significato dei fattori ambientali e genetici coinvolti nella patogenesi del danno neuronale nel diabete

### Parole chiave

Polineuropatia Diabetica Dolorosa  
Simmetrica  
Neuropatia Diabetica Precoce  
Fattori Genetici Multifattoriali nel Diabete

Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE

c.artale1@virgilio.it

bruciori ai piedi, accompagnati da un vistoso arrossamento della cute. Nel volgere di due anni questo disturbo si è attenuato spontaneamente per poi ritornare senza una causa. Il fenomeno riguarda entrambi i piedi e si concentra nell'area plantare, accompagnandosi a una vaga ma disturbante sensazione di dolore urente che non trova rimedio in alcun modo.

L'aspetto dei piedi è apparentemente normale per l'età, ma la cute appare secca. I peli sono scomparsi da qualche tempo e il colorito è congesto. Non c'è desquamazione apparente e il trofismo cutaneo appare scadente per l'età. Non c'è evidenza di distrofie ungueali né di affezioni micotiche. La forma del piede è regolare, non sono presenti callosità o duri.

### Domanda 1

Può un diabete di recente diagnosi presentarsi con complicanze già nella fase iniziale della malattia?

### Risposta

Bisogna premettere che la diagnosi di polineuropatia diabetica è ampiamente sottostimata. Essa è già presente in molti pazienti senza che il medico la rilevi clinicamente<sup>11</sup>. La storia naturale della neuropatia diabetica sembra farsi più chiara; pare che alcuni pazienti diabetici presentino una predisposizione genetica, in termini di suscettibilità alla neuropatia, che li rende più sensibili allo sviluppo della complicanza, nonostante talvolta un buon compenso glicemico. Come apparirà chiaro alla fine del caso clinico in esame, l'aspetto genetico assumerà un ruolo primario<sup>1</sup>.

### Domanda 2

Perché il sintomo principale in questa persona è un dolore urente?

### Risposta

Si tratta di un sintomo tipico e iniziale delle neuropatie caratteristiche delle piccole fibre nervose, una manifestazione prettamente sensitiva, simile alla sindrome dei piedi urenti, spesso presente nelle prime fasi della neuropatia con successiva evoluzione a polineuropatia diabetica sensitivo-motoria<sup>2</sup>.

### Domanda 3

Può essere presente neuropatia diabetica nella condizione di alterata glicemia a digiuno (IFG) o di alterata tolleranza al carico (IGT) rispetto a soggetti con normale tolleranza al glucosio (NGT)<sup>3?</sup>

### Risposta

La prevalenza di polineuropatia è leggermente aumentata negli individui con IGT e IFG rispetto a quelli con NGT. L'associazione con circonferenza della vita e arteriopatia periferica (PAD) suggerisce che il contrasto all'obesità addominale e ai fattori causali delle arteriopatie periferiche possono costituire obiettivi importanti per le strategie di prevenzione della polineuropatia diabetica<sup>9</sup>.

Non v'è dubbio che i fattori di rischio associati a queste forme precoci sono il compenso metabolico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, la durata del diabete, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol<sup>4,5</sup>.

## 2° Step

Nel corso degli ultimi due anni, dalle conoscenze acquisite e dagli accertamenti prescritti sono certo che non è presente una sofferenza ischemica degli arti inferiori tale da giustificare il fastidio accusato. La riduzione del flusso arterioso è lieve e non giustifica alcun sintomo assimilabile a quello dichiarato. Non vi è alcuna claudicatio e la sintomatologia non si aggrava con il cammino. Urge una valutazione clinico-strumentale della sintomatologia accusata.

Si applicano i criteri diagnostici di tipo clinico validati e raccomandati per il sospetto, la prevenzione e la diagnosi della polineuropatia diabetica. Per quanto attiene l'indice di neuropatia diabetica (DNI) riportato in Tabella I, si assegna il punteggio 1 all'ispezione per la cute secca, il punteggio 0,5 per un riflesso achilleo rinforzato, il punteggio 0,5 per una ridotta sensibilità vibratoria del dorso dell'alluce al diapason. La sommatoria dei punteggi è 2, per cui si attribuisce al test la positività.

I metodi e gli strumenti utilizzati sono di semplice reperimento e di facile uso. Come si può facilmente dedurre dalla Tabella II, chiunque, dotandosi di un mono-filamento da 10 gr, un diapason da 128 hertz, uno spillo, un batuffolo di cotone e un martelletto da riflessi può accostarsi alla diagnosi.

### Domanda 1°

Sono sufficienti i metodi clinico-strumentali per la diagnosi di polineuropatia diabetica (DPN) o s'impongono accertamenti più complessi e costosi?

**Tabella I.** Indice di Neuropatia diabetica (DNI) (da Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2014)<sup>6</sup>.

	Punteggio (per ogni lato)
Ispezione del piede: deformità cute secca callosità infezione ulcera	Normale = 0 Alterato = 1 (se ulcera: + 1)
Riflessi achillei	Presente = 0 Con rinforzo = 0,5 Assente = 1
Sensibilità vibratoria dell'alluce	Presente = 0 Ridotta = 0,5 Assente = 1

Test positivo: > 2 punti.

## Risposta

L'uso delle seguenti tabelle validate, estratte da STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2014, consente nella maggior parte dei casi di avvicinarsi alla diagnosi, senza utilizzare metodiche più complesse.

La diagnosi di neuropatia diabetica è di esclusione, anche se raramente sono necessari esami strumentali.

Inoltre nei diabetici può essere presente una neuropatia non diabetica, che può essere efficacemente trattata. Altre forme di neuropatia quali la polineuropatia demielinizante infiammatoria cronica (CIDP), o cause di polineuropatia come la carenza di vitamina B12, le gammopatie monoclonali, l'ipotiroidismo e l'uremia devono essere escluse prima di formulare la diagnosi di DPN. A tal fine, sono utili la rilevazione dei segni clinici, il dosaggio plasmatico di vitamina B12 (in particolare in presenza di uso prolungato di metformina), protidogramma elettroforetico, creatinina e TSH. I Deficit di sensibilità a distribuzione simmetrica e distale con o senza sintomi neuropatici tipici sono molto suggestivi di DPN; nei casi atipici e dubbi, è necessario richiedere una consulenza neurologica e l'esecuzione di esami elettrofisiologici <sup>6</sup>.

## Domanda 2

Come si ricavano i segni di deficit neuropatico per gli arti inferiori?

## Risposta

L'uso della Tabella II è semplice ed efficace, così come riportato dagli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2014*.

## Domanda 3

Come orientarsi nella diagnosi di dolore neuropatico quando non si è specialista?

## Risposta

Sono in uso crescente dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo.

Ad esempio il DN4, un questionario con un breve esame obiettivo nell'aria del dolore che, di facile uso anche da parte di non specialisti, dimostra (al *cut-off* di 4) una sensibilità dell'ottanta per cento e specificità del novantuno per cento per la diagnosi di dolore neuropatico e di neuropatia diabetica dolorosa <sup>6</sup>.

## 3° Step

I sintomi, chiaramente neuropatici, fanno pensare immediatamente a una polineuropatia diabetica simmetrica. Non c'è nessun appiglio per mettere in campo sospetti per un'origine spinale o centrale (infiammatoria o degenerativa).

Sorprende la brevità del decorso clinico del diabete manifesto e il reperto, pressoché omogeneo e costante, di glicemie adeguate ai target per l'età.

**Tabella II.** Modalità di valutazione dei segni di deficit neuropatico agli arti inferiori (da Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2014) <sup>6</sup>.

Funzione nervosa	Dispositivi e/o modalità
Sensibilità pressoria	Monofilamento 10 g sul dorso dell'alluce
Sensazione vibratoria	Diapason 128 Hz sul dorso dell'alluce
Sensibilità dolorifica	Puntura di spillo sul dorso dell'alluce (su cute integra)
Sensibilità tattile	Batuffolo di cotone sul dorso del piede
Riflessi	Riflessi rotuleo e achilleo
Forza muscolare	Estensione dell'alluce, dorsiflessione della caviglia

Sebbene ci siano i criteri clinici per una diagnosi di DPN, si opta lo stesso per un esame elettromiografico degli arti inferiori. Nonostante i tempi lunghi per ottenere la prestazione in regime mutualistico, nessuna sorpresa ci giunge dallo specialista neurologo: l'esame è perfettamente normale.

Alla mia meraviglia riguardo alla precocità di comparsa della complicanza neuropatica il signor Francesco mi racconta la storia della madre, anch'essa diabetica, che per molti anni ebbe a soffrire di una forma particolarmente grave di neuropatia che si complicò negli anni con progressive deformazioni del piede fino a un piede di Charcot, alle ulcere e alle amputazioni di qualche dito del piede. Ravvisando nel paziente alcune somiglianze fisionomiche con una gentilissima signora che avevo curato venti anni prima come consulente diabetologo, scopro così, casualmente, di aver conosciuto e seguito a tratti la lunga malattia della madre del signor Francesco.

La storia clinica di questa signora mi è rimasta impressa nella memoria per aver curato la sua malattia, lunga e insidiosa, nell'arco di trenta anni in forma di contatti sporadici, essendo la paziente, allora, in carico ad altro medico e regolarmente seguita da un centro antidiabetico.

Nei periodi in cui la complicanza neuropatica dei piedi si andò lentamente aggravando con le deformazioni articolari, le difficoltà deambulatorie, le lesioni trofiche, le ulcere, le gangrene, il piede di Charcot, mi sorprese sempre la sostanziale modestia delle alterazioni glicemiche del diabete pluriennale della paziente e il fatto che difficilmente presentasse, anche in tarda età, glicemie superiori a 7%. In sostanza una forma di diabete tipo 2 che durò circa trent'anni con profili glicemici sempre accettabili e glicemie medie di 6,5. Ciononostante la neuropatia diabetica iniziò precocemente e negli anni pregiudicò la qualità di vita e la salute dell'ammalata, fino alle sue forme più gravi e invalidanti. Morì, poi, in tarda età per scompenso cardiaco.

Quest'ultima scoperta mi conferma sempre più la multifattorialità genetica della malattia diabetica e che non sempre vi è una relazione diretta fra gravità dello scompenso glicemico e com-

**Tabella III.** Versione italiana del questionario di screening del dolore neuropatico DN4 (da Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito, 2014) <sup>6</sup>.

<b>Questionario DN4</b>		
Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:		
Intervista al paziente		
<b>Domanda 1. Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?</b>		
Bruciante/urente	Sì	No
Sensazione di freddo doloroso	Sì	No
Scosse elettriche	Sì	No
<b>Domanda 2. Il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?</b>		
4. Ipoestesia al tatto	Sì	No
Esame del paziente		
<b>Domanda 3. Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?</b>		
Ipoestesia al tatto	Sì	No
Ipoestesia alla puntura	Sì	No
<b>Domanda 4. Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo:</b>		
7. Sfiornamento della pelle	Sì	No
<b>Punteggio del paziente: ...../10</b>		

parso di complicanze neuropatiche. L'esistenza di fattori familiari e ambientali in determinati individui può condizionare la comparsa precoce.

Certo è che dovrò prendermi cura dei piedi del signor Francesco con un'attenzione maggiore di quanto si possa ipotizzare.

## Domanda 1

Come mai l'esame elettromiografico è muto in casi come questo?

## Risposta

La velocità di conduzione nervosa dipende dalla presenza del rivestimento mielinico, similmente a quanto accade alla guaina che riveste il cavo di rame delle trasmissioni telefoniche, ed è amplificata dalla presenza dei nodi di Ranvier; le fibre nervose deputate alla percezione termica del calore, a quella dolorifica e alle funzioni involontarie sono sottili, amieliniche, di tipo C, la cui conduzione, relativamente lenta, non viene riflessa nei test elettrofisiologici standard. I pazienti che presentano bruciore ai piedi o alle mani, portatori di un disturbo delle piccole fibre, vengono spesso etichettati come "nevrotici", poiché il loro disturbo non è rilevabile con i comuni test elettrofisiologici <sup>7 10</sup>.

## Domanda 2

Quando sono interessati i piccoli nervi e territori ristretti è possibile trovare segni clinici facilmente evidenziabili?

## Risposta

Non è assolutamente facile e spesso l'esame clinico è negativo nelle fasi precoci. Una forma pura di polineuropatia delle piccole fibre può essere presente anche precocemente e si caratterizza per la presenza di sintomi e segni di danno delle piccole fibre (dolore, insensibilità dolorifica e termica, allodinia) in assenza di anomalie dello studio di conduzione del nervo surale e richiede per la conferma lo studio delle piccole fibre con biopsia di cute o delle soglie termiche <sup>8</sup>.

Si tratta, perciò, di polineuropatia diabetica cronica dolorosa (PNDD), la cui prevalenza è dell'undici per cento, insidiosa all'inizio con dolori urenti, formicolio e intorpidimento, peggioramenti notturni e scarsa obiettività neurologica <sup>9</sup>.

## Bibliografia

- Sundkvist G. *Aldose reductase gene polymorphisms and diabetic polyneuropathy*. Presented at the 12th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes, Baltonfured, Hungary, August 29-31, 2002.
- Bonetti F, Cavicchi M, Scalabrini E, et al. *Il dolore neuropatico in medicina interna*. *It J Med* 2002;3:86-96.
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T. *Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes Is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2*. *Diabetes Care* 2008;31:464-9.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
- Veglio M, Sivieri R. *Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate*. *Diabetes Care* 1993;16:456-61.
- www.standarditaliani.it.
- Vinik A, Pittenger G, Burcus N, et al. *Neuroprotective effects of novel neurotherapeutic topiramate in diabetes patients*. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France, August 24-29, 2003 (abstract 918).
- Malik R, Veves A, Tesfaye S, et al. *On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy*. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:678-84.
- Thraunsdottir S. *Peripheral polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Correlations between morphology, neurophysiology, and clinical findings*. In: Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2009:67. <http://lup.lub.lu.se/record/1466061>.
- Sorensen L, Liu D, Molyneaux L, et al. *Loss of epidermal small nerve fibers reflects severity of neuropathic pain*. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France August 24-29, 2003 (abstract 200).
- Herman WH, Kennedy L, for the GOAL A1C Study Group. *Physician perception of neuropathy in a large type 2 diabetes population (GOAL A1C study) confirms underdiagnosis of neuropathy in everyday clinical practice*. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France, August 24-29, 2003 (abstract 198).