



Università degli Studi di Genova
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscolo-scheletrici
Campus Universitario di Savona

**I PRINCIPALI STRUMENTI DI MISURA CLINICI
PER LA VALUTAZIONE DEL
DOLORE NEUROPATICO:
NECESSITA' DI UNA LORO VALIDAZIONE
IN LINGUA ITALIANA**

Relatore:
Dott. Mag. Ft OMT Andrea Polli

Candidata
Dott.ssa Ft Federica Pagani

Anno Accademico 2012/2013

*Ai miei genitori,
a Dennis*

*Le alternative sono necessarie
per produrre la critica*
Paul Feyerabend

Abstract

Titolo

I principali strumenti di misura clinici per la valutazione del dolore neuropatico: necessità di una loro validazione in lingua italiana

Tipo di studio

Revisione narrativa della letteratura, con protocollo di validazione in lingua italiana per studio sperimentale

Introduzione

Per dolore neuropatico si intende un dolore che deriva direttamente da una lesione o da una malattia che colpisce il sistema somatosensoriale. Si tratta di un disturbo diffuso nei Paesi Occidentali, che inficia pesantemente la qualità di vita di chi ne soffre.

L'efficacia del trattamento del dolore neuropatico dipende strettamente da una sua precoce e corretta identificazione. A tale scopo, esistono diversi questionari e scale di valutazione, che sono stati validati soprattutto all'estero. Tuttavia, la rilevanza che il dolore neuropatico riveste sul piano clinico a livello nazionale enfatizza la necessità di rendere disponibili un numero sempre maggiore di tali strumenti anche in lingua italiana, tramite un processo di traduzione, adattamento culturale e validazione.

Scopo dello studio

Il presente lavoro si propone, pertanto, di individuare le principali scale di valutazione utili per identificare il dolore di carattere neuropatico. Il presente studio fornisce, inoltre, un protocollo di ricerca per la traduzione e l'adattamento in lingua italiana delle stesse, al fine di validare tali versioni in soggetti affetti da dolore aspecifico dell'apparato locomotore.

Materiali e metodi

La ricerca è stata effettuata utilizzando la banca dati di MedLine, includendo articoli in lingua inglese pubblicati dal 2000 ad oggi.

Sono stati presi in considerazione 9 articoli, di cui 3 revisioni della letteratura, 1 revisione di linee guida, 1 articolo scaturito da una consensus conference, 2 editoriali, 1 opinione di esperti, 1 studio di validazione.

Risultati

Dall'analisi degli studi è emerso che le principali scale di valutazione del dolore neuropatico sono essenzialmente cinque: Leeds assesment of neuropathic symptoms and signs (LANSS), Neuropathic pain questionnaire (NPQ), Douleur neuropathique en 4 questions (DN4), painDETECT, ID-pain. Comune a tutti gli articoli è altresì l'utilità della traduzione e dell'adattamento culturale di dette scale in lingue e culture differenti da quella originaria, al fine di renderle fruibili da una grande parte dei ricercatori e degli operatori sanitari.

Discussione e conclusione

Lo studio, oltre ad individuare le principali scale di valutazione del dolore neuropatico, sottolinea la necessità di una loro validazione in lingua italiana, al fine di rendere disponibili anche in Italia questionari diagnostici che andranno ad arricchire gli strumenti a disposizione degli operatori nel campo algologico e riabilitativo e a migliorare la qualità dell'intervento clinico. I medesimi potranno essere utilizzati, infatti, per scopi sia clinici sia di ricerca.

A tal fine, il presente studio fornisce un protocollo metodologico di validazione in lingua italiana di dette scale di valutazione. La stesura della traduzione italiana segue il protocollo di Beaton, secondo il quale due traduttori italiani (lingua target) e due traduttori inglesi (lingua madre), sotto la supervisione di un coordinatore, elaborano una versione condivisa, da somministrare a pazienti affetti da dolore aspecifico dell'apparato locomotore, confrontandola con la Chronic Pain Coping Inventory (CPCI), una scala riguardante il dolore cronico, già tradotta e validata in lingua italiana. Ai partecipanti allo studio saranno somministrate al tempo T0 una delle scale sul dolore neuropatico, CPCI, SF-36 per indagarne lo stato di salute generale, VAS per testarne l'intensità del dolore. Ad una settimana di distanza (tempo T1) verrà somministrata di nuovo una copia della scala sul dolore neuropatico, al fine di studiarne ulteriormente le proprietà psicometriche.

Parole chiave

Scale di valutazione

Dolore neuropatico

Versione Italiana

Traduzione

Adattamento culturale

Validazione

Bibliografia essenziale

Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans-how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2013; 9 (10): 572-582.

Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136 (3): 380-7.

Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27.

Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S74-83.

Attal N. Screening tools for neuropathic pain: are they adaptable in different languages and cultures? *Pain Med* 2010; 11 (7): 985-6.

Bennet MI, Attal N, Backonja MM, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholtz J, Tolle TR, Wittchen HU, Jensen TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127 (3): 199-203.

Cruccu G, Truini A. Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Med*. 2009 Apr 7;6(4).

Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3186-91.

Indice

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	p. 8
1.1 Background	p. 8
1.1.1 Dolore neuropatico: definizione e collocazione all'interno del dolore muscoloscheletrico	p. 8
1.1.2 Dolore neuropatico: aspetti epidemiologici, costi e impatto sulla qualità della vita	p. 9
1.1.3 Aspetti clinici del dolore neuropatico: segni e sintomi	p. 10
1.1.4 Valutazione del dolore neuropatico: importanza delle scale di valutazione	p. 11
1.2 Scopo dello studio	p. 16
CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI	p. 17
2.1 La revisione della letteratura: le principali scale di valutazione del dolore neuropatico	p. 17
2.2 il protocollo di validazione in lingua italiana	p. 21
2.2.1 Il protocollo di studio	p. 21
2.2.2 Il processo di traduzione e adattamento cross-culturale	p. 21
2.2.3 Il processo di validazione	p. 22
2.2.3.1 Il gruppo di studio	p. 22
2.2.3.1.1 Criteri di inclusione	p. 22
2.2.3.1.2 Criteri di esclusione	p. 23
2.2.3.2 Il protocollo di valutazione	p. 23
2.2.3.2.1 LANSS	p. 24
2.2.3.2.2 DN4	p. 25
2.2.3.2.3 painDETECT	p. 26
2.2.3.2.4 CPCI	p. 27
2.2.3.2.5 VAS	p. 28
2.2.3.2.6 SF-36	p. 28
2.2.4 Analisi statistiche	p. 29
CAPITOLO 3: RISULTATI DELLA RICERCA	p. 30
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	p. 46
4.1 Discussione dei risultati	p. 46
4.2 Conclusioni	p. 49
4.3 Key points	p. 49

ALLEGATI:	p. 51
Allegato n. 1: LANSS	p. 51
Allegato n. 2: DN4	p. 53
Allegato n. 3: painDETECT	p. 54
Allegato n. 4: CPCI	p. 56
Allegati n. 5, 6, 7: VAS	p. 59
Allegato n. 8: SF-36	p. 62
Allegato n. 9: Tabella sinottica degli articoli inclusi nella revisione narrativa della letteratura	p. 68
Allegato n. 10: Tabella di esclusione	p. 73
Allegato n. 11: Flow chart riassuntiva degli articoli inclusi ed esclusi	p. 83
Allegato n. 12: Tabella riassuntiva delle scale di valutazione del dolore neuropatico	p. 84
SITOGRAFIA	p. 85
BIBLIOGRAFIA	p. 86

Cap. 1: Introduzione

1.1 Background

1.1.1 Dolore neuropatico: definizione e collocazione all'interno del dolore muscoloscheletrico

Per dolore neuropatico si intende il dolore che sorge come diretta conseguenza di una lesione o malattia che colpisce il sistema somatosensoriale, sia a livello periferico che centrale. Questa definizione è stata stilata nel 2011 dall'Assessment Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) of the International Association for the Study of Pain (IASP)¹ e soppianta quella precedente, pubblicata dalla IASP nel 1994. Le novità introdotte dalla recente definizione sono le seguenti:

- distinzione del dolore neuropatico dal dolore causato dai cambiamenti neuroplastici attuati in risposta ad una forte stimolazione nocicettiva;
- esclusione dal dominio del dolore neuropatico di quel dolore causato da lesioni che coinvolgono parti del sistema nervoso che non coincidono con il sistema somatosensoriale (v. g. il dolore associato alla spasticità muscolare connesso con lesioni del motoneurone centrale);
- enfasi sul fatto che il dolore neuropatico può sorgere da una lesione riguardante sia il sistema nervoso centrale che periferico¹.

Una delle classificazioni del dolore muscoloscheletrico si basa sui meccanismi che ne stanno alla base, ovvero sui processi neurofisiologici considerati responsabili della genesi e/o del mantenimento di una determinata manifestazione clinica del dolore. Secondo tale classificazione, i meccanismi alla base del dolore muscoloscheletrico sono tre:

- dolore nocicettivo
- dolore neuropatico (periferico o centrale)
- dolore da sensibilizzazione (periferica o centrale)

Per dolore nocicettivo si intende il dolore derivante principalmente dalla risposta dei nocicettori presenti nel tessuto periferico a stimoli nocivi di tipo chimico (infiammatorio), termico o meccanico. Il dolore neuropatico denota invece il dolore che consegue a lesione o malattia del sistema somatosensoriale, con riferimento sia al tessuto nervoso periferico (dolore neuropatico periferico) sia ad encefalo e midollo spinale (dolore neuropatico centrale). Il termine sensibilizzazione indica, infine, un'aumentata reattività ad uno stimolo comune o il reclutamento di una risposta a stimoli normalmente sottosoglia; in particolare, la sensibilizzazione può verificarsi a livello periferico (aumentata reattività alla stimolazione o abbassamento della soglia di stimolazione dei nocicettori) o centrale (aumentata reattività dei neuroni nocicettivi del sistema nervoso centrale ai loro stimoli afferenti normali o sottosoglia): il dolore da sensibilizzazione centrale indica, infatti, il dolore che scaturisce da un processo aberrante e/o da un'ipersensibilità a livello delle reti del sistema nervoso centrale coinvolte nella nocicezione, in assenza di o in modo non proporzionato alla patologia del tessuto somatico o del nervo periferico^{2,3}.

1.1.2 Dolore neuropatico:

aspetti epidemiologici, costi e impatto sulla qualità della vita

Il dolore neuropatico costituisce un problema importante nella salute pubblica, in quanto causa di sofferenza e disabilità¹.

Una revisione sistematica⁴ pubblicata dalla IASP nel 2013 e condotta su studi scritti tra il 1966 e il 2012 mostra come la prevalenza del dolore neuropatico nella popolazione generale a livello mondiale si aggiri intorno al 7-10%.

Si tratta di un problema comune nei Paesi Occidentali, come dimostrano alcuni studi condotti sulla popolazione generale a livello nazionale in alcuni paesi europei. In Francia, un sondaggio⁵ condotto sul territorio nazionale mostra che una significativa porzione di pazienti con dolore cronico riporta caratteristiche neuropatiche; pertanto, il dolore cronico con caratteristiche neuropatiche risulta essere un problema di salute ben determinato, contraddistinto da una prevalenza del 7% in territorio francese. Uno

studio⁶ condotto nei Paesi Bassi mostra come il dolore neuropatico sia un problema diffuso, più comune tra le donne che non tra gli uomini, con un picco nei pazienti di età compresa tra i 70 e i 79 anni; le più comuni forme di dolore neuropatico sul suolo nazionale sono, nell'ordine: mononeuropatia, sindrome del tunnel carpale, neuropatia diabetica periferica e neuralgia post-herpetica. In Gran Bretagna, un articolo⁷ pubblicato dalla IASP sottolinea come il dolore neuropatico sia sottodiagnosticato e quindi trattato inadeguatamente, mentre un secondo studio⁸ condotto sulla popolazione generale afferma che il dolore cronico con caratteristiche neuropatiche è più comune del previsto, più grave degli altri tipi di dolore cronico e appare distribuito in specifici gruppi sociodemografici: il dolore neuropatico è, infatti, più comune nelle persone di sesso femminile, piuttosto anziane, non più sposate, che vivono in alloggi affittati, incapaci di lavorare, prive di titoli di studio e fumatrici.

Il dolore neuropatico rappresenta dunque un problema significativo, che incide negativamente sulla qualità di vita dei pazienti, riducendola sensibilmente^{1,9,10,11}.

Un recente studio irlandese¹¹ sottolinea, infine, come i costi relativi alla gestione di pazienti con Low Back Pain aumentino del 70% nel LBP con caratteristiche neuropatiche rispetto al LBP puramente nocicettivo. I pazienti con prevalenza di componenti neuropatiche, inoltre, riportano un dolore più importante e maggiori impairments funzionali rispetto ai pazienti con dolore nocicettivo o non-neuropatico, con un notevole incremento dei costi di management.

1.1.3 Aspetti clinici del dolore neuropatico: segni e sintomi

Il dolore neuropatico si manifesta con dolore continuo (v. g. bruciore) oppure con dolore parossistico (v. g. sensazioni simili allo shock elettrico) o con dolore "provocato" (v. g. dolore spazzola-evocato, pressione-evocato, freddo-evocato) o ancora con sensazioni parestesiche e disestesiche (v. g. formicolii, spilli, aghi). La maggior parte dei pazienti, però, riferisce coesistenza di tali segni e sintomi^{11,12}.

I tipi di dolore neuropatico più frequenti sono tre:

- bruciore continuo,
in assoluto il più comune;
- dolore parossistico simile allo shock elettrico,
presente nella nevralgia post-herpetica e nella sindrome del tunnel carpale;

- dolore spazzola-evocato (allodinia):

il termine “allodinia” indica un dolore derivante da stimoli che solitamente non provocano dolore; il dolore “provocato” appartiene alla allodinia e la forma più comune di allodinia è appunto il dolore evocato da una innocua spazzola. Tipiche manifestazioni sono, per esempio, i pazienti affetti da neuropatia periferica che riferiscono dolore ai piedi scatenato dal contatto con le lenzuola¹².

1.1.4 Valutazione del dolore neuropatico: importanza delle scale di valutazione

Da quanto detto finora si evince l'importanza di una corretta diagnosi e di una tempestiva valutazione del dolore, al fine di individuarne le componenti neuropatiche, ove presenti. Solo così, infatti, sarà possibile riconoscere la gravità del quadro patologico di ogni singolo paziente ed impostare di conseguenza un adeguato trattamento. Diversi studi^{1,4,7} sottolineano, infatti, la necessità di un'auspicata messa a punto e standardizzazione di validi strumenti di valutazione (criteri diagnostici, scale e questionari) del dolore neuropatico, dal momento che la tendenza a sottodiagnosticarlo porta necessariamente con sé l'inadeguatezza del trattamento⁷.

A tal proposito, l'*esame clinico* è di fondamentale importanza. Lo scopo dell'esame clinico consiste nel verificare o rigettare l'ipotesi di una lesione o di una malattia del sistema somatosensoriale¹; tuttavia, l'esame clinico non può dimostrare che un determinato dolore sia di origine neuropatica: può solo fornire evidenze a favore di un'alterata funzione del sistema nervoso¹. L'esame clinico consta di un'attenta analisi delle funzioni somatosensoriali, incluse le sensibilità tattile e vibratoria, termica, dolorifica. La sensibilità tattile viene valutata tramite un batuffolo di cotone idrofilo; la sensibilità dolorifica attraverso una puntura di spillo; la sensibilità termica mediante oggetti caldi e freddi; la sensibilità vibratoria, infine, per mezzo di un diapason da 128 Herz¹. L'esame clinico può rivelare la presenza di alterazioni quantitative (per esempio, ipo- o iper-estesia) oppure qualitative (per esempio, allodinia e disestesia); possono essere altresì presenti disfunzioni temporali (per esempio, sensazione avvertita in ritardo, sommazione) e spaziali (per esempio, dislocazione, irradiazione)¹. Se l'esame clinico è, da solo, meno sensibile rispetto a varie prove complementari (per esempio, ENMG) al fine di documentare la presenza di

una lesione somatosensoriale, tuttavia l'efficacia dell'esame clinico nel differenziare il dolore neuropatico da quello nocicettivo è stata dimostrata in numerosi studi: essi hanno mostrato che l'esame delle sensibilità nell'area dolorosa può discriminare i pazienti con dolore neuropatico da quelli senza dolore neuropatico^{1,13,14}. In conclusione, quindi, l'esame clinico è una parte sostanziale del processo diagnostico del dolore neuropatico, permettendo il riscontro di eventuali anomalie correlate con una lesione del sistema somatosensoriale; l'esame delle sensibilità è il settore più importante dell'esame clinico¹.

Di natura simile è il *Quantitative Sensory Test* (QST): si tratta di una misura psicofisiologica della percezione in risposta a stimoli meccanici, termici, dolorifici di intensità controllata. Per ogni tipo di sensazione, la soglia percettiva viene determinata applicando stimoli di intensità crescente e decrescente alla pelle. La sensibilità meccanica agli stimoli tattili viene misurata con filamenti di plastica che producono pressioni graduali, come i filamenti di von Frey; la sensibilità dolorifica tramite aghi ponderati; la sensibilità vibratoria attraverso un apparecchio elettronico vibrante; la percezione e il dolore termici vengono misurati mediante stimolazione termoelettrica¹⁵. Il QST può essere usato nella clinica insieme all'esame clinico per documentare il profilo sensoriale del paziente; non permette, tuttavia, di stimare l'entità della lesione del neurasse¹.

Di notevole utilità sono anche i cosiddetti *tests di laboratorio*. Ne fanno parte il test dei riflessi, i potenziali evocati, la microneurografia, l'imaging cerebrale funzionale e la biopsia cutanea.

L'esame dei riflessi si basa sul fatto che essi sono anormali nei pazienti affetti da un danno strutturale del sistema nervoso¹.

I potenziali evocati laser costituiscono la più semplice tecnica per valutare la funzione nocicettiva¹. Gli impulsi caldi radianti generati dal laser eccitano selettivamente le terminazioni nervose libere presenti negli strati superficiali della pelle e attivano i nocicettori A-delta e C¹⁵. Per questo risultano utili per validare la presenza di dolore neuropatico nei pazienti¹.

La microneurografia è una tecnica in cui registrazioni mono-fibra provenienti dai nervi periferici vengono realizzate in soggetti svegli¹. Essa fornisce preziose informazioni sulla fisiologia di tutti i tipi di fibre nervose periferiche¹. Essa è l'unica tecnica per rilevare e quantificare la fisiopatologia dei fenomeni sensoriali positivi mediati da

entrambe le grosse fibre mieliniche (parestesie tattili e disestesie) e da piccole fibre mieliniche e amieliniche (dolori spontanei)¹.

L'imaging cerebrale funzionale comprende la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e la Risonanza Magnetica Funzionale (MRI): esse misurano, con differenti metodi, il flusso sanguigno cerebrale o i cambiamenti metabolici che riflettono l'attività sinaptica locale in certe regioni cerebrali¹. Esse indagano le variazioni del flusso sanguigno regionale determinate da un particolare stimolo¹. Nei pazienti con dolore neuropatico cronico spontaneo, ci sono evidenze a favore del fatto che il dolore unilaterale sia associato ad una diminuzione del riposo del flusso sanguigno nel talamo controlaterale, e che tale diminuzione potrebbe essere ripristinata da altri procedimenti analgesici¹. Tuttavia, l'imaging cerebrale funzionale non è attualmente utilizzato nella clinica per i singoli pazienti: rimane comunque un interessante strumento di ricerca¹.

Il dolore neuropatico periferico può essere correlato a disfunzione dei nocicettori delle fibre A-delta e C; le fibre C possono essere visualizzate attraverso la biopsia cutanea¹. Si tratta di un metodo per indagare le fibre nocicettive presenti nel derma e nell'epidermide; può essere fatta in ogni parte del corpo, sotto anestesia locale¹⁵. Molti studiosi hanno utilizzato la biopsia cutanea per indagare le fibre nervose dell'epidermide in varie malattie del nervo periferico (per esempio, la neuropatia diabetica, le neuropatie infettive e infiammatorie)^{15,16,17}. In tutti gli studi, la densità delle fibre nervose dell'epidermide era significativamente minore nei pazienti con neuropatia in confronto ai controlli¹⁵. Sebbene la biopsia cutanea valuti selettivamente la densità delle fibre nervose dell'epidermide e faccia correttamente diagnosi di neuropatia delle piccole fibre, nessuno studio ha mai riportato una diretta correlazione tra il dolore neuropatico e i dati della biopsia cutanea¹⁵. In altri termini, se la biopsia cutanea mostra invariabilmente una ridotta densità nelle fibre nervose epidermiche nei pazienti con neuropatia dolorosa, essa fa altrettanto solo occasionalmente nei pazienti con neuropatia non dolorosa¹⁵.

Sono state, infine, validate numerose *scale di valutazione* del dolore neuropatico, tra le quali cinque si occupano del dolore neuropatico in generale (e non di un particolare sottogruppo di esso)^{1,18,19}:

- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS):
contiene 5 items basati sui sintomi e 2 items basati sull'esame clinico. È stata la prima scala per il dolore neuropatico ad essere sviluppata. Un punteggio maggiore

o uguale a 12 (su un totale di 24) indica la presenza di un dolore di origine principalmente neuropatica. La LANSS è stata validata in diversi studi, dimostrando una sensibilità compresa tra 82% e 91% ed una specificità compresa tra 80% e 94%^{1,18}. È stata sviluppata e validata per la prima volta in lingua inglese¹³. È stata validata anche una scala di auto-compilazione, la S-LANSS²⁰.

- Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ):
consiste di 10 items correlati alle sensazioni o alle risposte sensoriali e 2 items correlati alla percezione. Esiste una forma breve che contiene solo 3 items. Sensibilità: 66%; specificità: 74%.
- Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4):
è composta da 7 items relativi ai sintomi e 3 items relativi all'esame clinico. I primi possono essere usati come un questionario di auto-compilazione a sé stante. Un punteggio totale di almeno 4 su 10 indica la presenza di dolore neuropatico. La DN4 è stata validata originariamente in francese, poi successivamente tradotta in 15 lingue, v. g. in spagnolo²¹ e in thailandese²². Sensibilità: 83%; specificità: 90%.
- painDETECT:
consta di un questionario di auto-compilazione composto da 9 items, ed è priva di esame clinico: 7 items sono descrittori sensoriali, mentre gli altri 2 sono relativi alle caratteristiche spaziali e temporali del modello di dolore del paziente. È molto semplice da utilizzare per il paziente. La painDETECT è stata validata in lingua tedesca e successivamente tradotta in 22 lingue, tra cui l'inglese e lo spagnolo²³. Sensibilità: 85%; specificità: 80%.
- ID-Pain:
è formata da 5 items descrittori sensoriali e 1 item riguardante il modo in cui il dolore si distribuisce nelle articolazioni (quest'ultimo item serve per identificare il dolore nocicettivo), ed è priva di esame clinico. Il punteggio cut-off per la presenza di dolore neuropatico è di 3 punti.

Si tratta, in breve, di scale basate complessivamente sulla descrizione verbale del dolore, affiancata o meno da un breve esame clinico, la cui funzione è quella di identificare i pazienti con dolore neuropatico. I vantaggi del loro utilizzo possono essere così riassunti:

- forniscono informazioni immediatamente fruibili¹;
- aiutano a fare diagnosi di dolore neuropatico¹⁸;

- contribuiscono a standardizzare il procedimento di individuazione di pazienti affetti da dolore basato su meccanismi prevalentemente neuropatici¹⁸.

Esse, tuttavia, hanno dei limiti:

- falliscono nell'individuare circa il 10-20% dei pazienti con diagnosi clinica di dolore neuropatico, ragion per cui possono e devono essere utilizzate per una valutazione diagnostica complementare, ma non possono sostituire il giudizio clinico degli esperti¹;
- l'intento di focalizzare ed uniformare determinate caratteristiche tipiche del dolore neuropatico al fine di individuare pochi criteri chiave da utilizzare per rendere maggiormente riproducibile il processo della sua valutazione introduce bias che restringono inevitabilmente la validità delle scale stesse¹⁸.

Il fatto che tutte le scale nominate abbiano punti e termini comuni corrobora la loro validità e dimostra che il linguaggio del dolore neuropatico è universale¹⁹. Recentemente, le scale di valutazione del dolore neuropatico si stanno diffondendo sempre di più e stanno guadagnando consensi all'interno della comunità scientifica. È, infatti, fondamentale sottolineare, con Attal, che "l'utilizzo di queste scale in diverse lingue e culture dovrebbe contribuire a facilitare l'identificazione del dolore neuropatico, fattore cruciale per una migliore gestione terapeutica"¹⁹. Ne deriva che importantissima è la loro diffusione ed indispensabile il loro adattamento in lingue diverse dall'originale. Durante tale processo, tuttavia, "è basilare assicurare che i concetti di uno stesso strumento siano equivalenti tra la lingua originale e la lingua target. Perciò, prima di essere usate in una nuova cultura o in un nuovo ambiente linguistico, queste scale non dovrebbero solamente essere tradotte appropriatamente, ma anche sottoposte ad un processo di adattamento cross-culturale"¹⁹.

Queste scale costituiscono uno strumento valido e rapido che contribuisce alla distinzione del dolore principalmente neuropatico dal dolore prevalentemente nocicettivo²⁴ e, a tale scopo, sono state utilizzate in molteplici studi^{10,24,25,26}. Data la loro importanza, esse sono state tradotte in numerose lingue diverse da quella originale^{27,28,29}. Sarebbe pertanto utile ed è auspicabile una loro traduzione ed un loro adattamento cross culturale in lingua italiana.

1.2 Scopo dello studio

Il presente lavoro si propone, quindi, di individuare, tramite una revisione della letteratura, quali sono le principali scale di valutazione del dolore neuropatico e, successivamente, di fornire un protocollo di traduzione e adattamento in lingua italiana applicabile alle più importanti di esse, al fine di validarle, in uno studio futuro, in soggetti affetti da dolore aspecifico dell'apparato locomotore. L'obiettivo finale dell'utilizzo degli strumenti di screening consiste nel semplificare la valutazione e la diagnosi, essenzialmente cliniche, del dolore neuropatico.

Capitolo 2: Materiali e metodi

2.1 La revisione della letteratura: le principali scale di valutazione del dolore neuropatico

La ricerca per l'effettuazione della revisione è stata eseguita utilizzando la banca dati di MedLine (PubMed).

Imponendo limiti alla ricerca, sono stati presi in considerazione solo articoli di lingua inglese, pubblicati negli ultimi 15 anni, aventi per argomento la specie umana. Non è stato, invece, imposto alcun limite riguardante l'età dei soggetti inclusi nello studio.

Nella stringa di ricerca sono state utilizzate le seguenti parole chiave:

- strumenti clinici di misura: "screening tools"
- valutazione: "pain measurement" [Mesh]
- dolore neuropatico: "neuralgia" [Mesh]

Esse sono poi state combinate attraverso l'uso di operatori booleani quali AND, OR e NOT, per formare la stringa di ricerca.

È stata così formulata un'unica stringa di ricerca, attraverso tre passaggi progressivi:

- nella formulazione della prima stringa, si è aggiunto l'utilizzo di [Title/Abstract] a fianco dei termini "screening tools" e "neuralgia", al fine di selezionare gli articoli in cui tali termini comparissero nel titolo o nell'abstract:

(scale[Title/Abstract] OR scales[Title/Abstract] OR tool[Title/Abstract] OR tools[Title/Abstract] OR screening tool[Title/Abstract] OR screening tools[Title/Abstract]) AND ("pain measurement"/methods OR "pain assessment"/methods OR "pain measurements"/methods OR "pain assessments"/methods) AND ("neuropathic pain"[Title/Abstract] OR

neuralgia/diagnosis OR "neuropathic pains"[Title/Abstract] OR
neuralgias[Title/Abstract])

la selezione così ottenuta mostrava 512 articoli.

- nella formulazione della seconda stringa, si è aggiunto l'asterisco al termine delle principali parole chiave, al fine di inglobarle nella ricerca sia nella loro versione plurale che singolare, ed è stata imposta una restrizione ad alcuni termini Mesh:

(scale*[Title/Abstract] OR tool*[Title/Abstract] OR screening
tool*[Title/Abstract]) AND ("pain measurement"/methods OR "pain
assessment"/methods) AND ("neuropathic pain"[Title/Abstract] OR
neuralgia/diagnosis OR neuralgias[Title/Abstract])

la selezione così ottenuta mostrava 509 articoli.

- nella formulazione della terza stringa, infine, si è aggiunto l'operatore booleano NOT, al fine di escludere tutti gli articoli che trattassero principalmente il trattamento del dolore neuropatico, essendo la presente ricerca orientata alla sua valutazione:

(scale*[Title/Abstract] OR tool*[Title/Abstract] OR screening
tool*[Title/Abstract]) AND ("pain measurement"/methods OR "pain
assessment"/methods) AND ("neuropathic pain"[Title/Abstract] OR
neuralgia/diagnosis OR neuralgias[Title/Abstract] NOT treatment)

la selezione così ottenuta mostrava 104 articoli.

questa stringa è stata considerata definitiva.

Su questi 104 articoli, sono state messe in opera quattro successive scremature, al fine di restringere progressivamente il campo degli articoli da considerare nella revisione:

- in prima battuta, sulla base della lettura del solo titolo degli articoli, sono stati esclusi gli articoli prettamente epidemiologici e quelli strettamente neurofisiologici, articoli riguardanti il dolore nocicettivo, articoli riguardanti particolari trattamenti del dolore neuropatico, articoli su scale di valutazione non riguardanti nello specifico il dolore neuropatico.

Si è arrivati, così, ad una selezione di 74 articoli.

- In seconda battuta, sulla base della lettura dell'abstract, sono stati poi esclusi gli articoli riguardanti pazienti con patologie specifiche, diverse

dal dolore aspecifico dell'apparato locomotore, o con patologie che costituiscono *red flags*: per esempio, pazienti postchirurgici, pazienti reumatici, pazienti vascolari, pazienti con patologie neurologiche e lesioni spinali, pazienti affetti da tumore, pazienti con fibromialgia, pazienti affetti da mielopatia e paraparesi spastica, pazienti affetti da sclerosi multipla.

Si è arrivati, così, ad una selezione di 54 articoli.

- In terza battuta, sono stati esclusi gli studi sul dolore neuropatico aventi come protagonisti popolazioni ristrette che non costituiscono il target del presente progetto di ricerca (per esempio, studi riguardanti esclusivamente pazienti post operati) e gli studi incentrati su un tipo particolare di dolore neuropatico che non costituisce l'oggetto del nostro interesse in quanto di carattere palesemente neurale e di diagnosi di competenza prettamente medica, ai quali pazienti sarebbe superfluo somministrare una scala di valutazione per verificarne la presenza (per esempio, studi sull'herpes zoster e sulla nevralgia postherpetica; studi sulla nevralgia trigeminale; articoli riguardanti specificamente la neuropatia diabetica). Si è così arrivati ad una selezione di 39 articoli.
- In ultima analisi, sono stati poi presi in considerazione soltanto gli articoli di cui era reperibile il full text. Inoltre, sono stati esclusi gli articoli che si concentrano su un'unica scala di valutazione del dolore neuropatico (nella fattispecie, studi di validazione originari e adattamenti cross-culturali), dal momento che si è cercato di privilegiare, con uno sguardo d'insieme, i principali metodi di valutazione del dolore neuropatico.

Infine, è stato aggiunto un articolo correlato, non appartenente alla stringa di ricerca, in quanto revisione di linee guida relative alla valutazione del dolore neuropatico¹, particolarmente rilevante per il presente lavoro.

Si è così arrivati ad un numero di 9 articoli.

Per la flow chart riassuntiva del processo di inclusione ed esclusione degli articoli, fare riferimento all'allegato n. 11; nell'allegato n. 10 sono invece esplicitati, in forma di tabella, tutti gli articoli esclusi dalla revisione della letteratura.

I singoli articoli selezionati verranno analizzati nella sessione "Risultati della ricerca" del presente lavoro.

2.2 Il protocollo di validazione in lingua italiana

2.2.1 Il protocollo di studio

Uno studio di validazione deve comprendere:

- un processo di traduzione e adattamento cross-culturale della scala di valutazione in questione dalla lingua inglese alla lingua italiana, elaborato nel presente studio relativamente alla LANSS;
- un processo di validazione della versione tradotta, abbozzato nel presente studio, ma da realizzare in uno studio sperimentale futuro.

2.2.2 Il processo di traduzione e adattamento cross-culturale

Il processo di traduzione e adattamento cross-culturale della scala LANSS è stato eseguito seguendo il protocollo Beaton³⁰, il quale si compone di quattro successivi steps.

Sono state realizzate due traduzioni dalla lingua originale (inglese, nella fattispecie) alla lingua target (italiano) da parte di due traduttori bilingue la cui lingua madre è la lingua target, uno dei quali ha familiarità con i concetti del questionario, mentre l'altro non ha alcuna conoscenza in merito. I due traduttori operano in cieco.

In seguito, i due traduttori, in presenza di un terzo ascoltatore, hanno sintetizzato le due traduzioni in un'unica versione, tenendo conto anche del questionario in lingua originale.

Successivamente, sono state effettuate, di nuovo in cieco, due contro-traduzioni: due nuovi traduttori, aventi la lingua originale (inglese) come lingua madre e completamente inesperti in campo medico, totalmente all'oscuro della versione originale, hanno tradotto le due traduzioni singole precedentemente realizzate dalla lingua target alla lingua madre. Anche queste due contro-traduzioni, sono state poi unificate in una sola.

Un comitato di esperti, composto da operatori sanitari e dai traduttori (sia i traduttori che i contro-traduttori), ha poi sviluppato la versione finale del questionario, lavorando sul documento originale e sulle varie traduzioni effettuate, raggiungendo così un consenso. L'obiettivo della riunione consiste nel verificare la compatibilità tra la scala originale e la scala tradotta: in caso positivo, si ha una conferma della validità della scala stilata dai primi due traduttori; in caso negativo, invece, bisognerà modificare i dettagli non coerenti.

Il medesimo procedimento verrà applicato alle scale DN4 e painDETECT, scelte insieme alla LANSS in quanto rappresentano i più importanti strumenti di screening del dolore neuropatico.

2.2.3 Il processo di validazione

2.2.3.1 Il gruppo di studio

Verrà in futuro eseguito su 40 soggetti il processo di validazione della versione finale del questionario tradotto in italiano (LANSS, DN4, painDETECT). Il protocollo di validazione dovrà ricevere l'approvazione dal Comitato Etico Ligure, come previsto dalla Legge italiana in merito.

A tal proposito saranno utilizzati 40 pazienti affetti da dolore aspecifico dell'apparato locomotore.

Nella selezione dei partecipanti allo studio verranno osservati i seguenti criteri.

2.2.3.1.1 Criteri di inclusione

L'idoneità per la partecipazione allo studio è fornita dal possesso dei seguenti requisiti^{26,28,29,31,32}:

- pazienti con dolore aspecifico, subacuto o cronico (durata maggiore o uguale ad un mese), dell'apparato locomotore

- pazienti aventi più di 18 anni di età
- pazienti in grado di capire un semplice questionario
- pazienti nativi italiani
- esplicita volontà del paziente di partecipare allo studio: prima di iniziare lo studio, sarà, infatti, firmato dai pazienti il consenso informato, come richiesto dalla Legge 196/2003

2.2.3.1.2 Criteri di esclusione

Non verranno, invece, inclusi nello studio i pazienti dotati delle seguenti caratteristiche^{29,31,32}:

- pazienti oncologici
- pazienti con malattie o anomalie fisiche che disturberebbero la comprensione o l'applicazione del questionario (per esempio, cecità o sordità)
- pazienti affetti da sindromi dolorose di origine sconosciuta con dolore diffuso (per esempio, fibromialgia)
- pazienti con dolore viscerale
- pazienti affetti da severa depressione
- alcolismo cronico e abuso di sostanze

2.2.3.2 Il protocollo di valutazione

Verificato, mediante apposita visita fisiatrica, il possesso dei requisiti necessari per partecipare allo studio e l'assenza dei criteri di esclusione, i 40 soggetti selezionati verranno sottoposti al seguente protocollo di valutazione, al fine di valutare le proprietà psicometriche della scala (LANSS, DN4, painDETECT).

- in prima battuta (tempo T0), saranno somministrate al paziente, da parte di un primo operatore: versione italiana della LANSS (o DN4 o painDETECT), CPCI, VAS, SF-36;
- ad una distanza di minimo 2 giorni e massimo 7 (tempo T1), verrà somministrata nuovamente la versione italiana della scala sul dolore neuropatico, da parte di

un nuovo operatore, tenuto all'oscuro dei risultati ottenuti dalla prima somministrazione^{28,32}.

Entrambi gli operatori non sono a conoscenza della patologia del paziente^{28,32}.

Nessun trattamento sarà somministrato tra le due visite³². Dopo la seconda visita, verrà, invece, proposto al paziente un trattamento sulla base della sua diagnosi di dolore³².

2.2.3.2.1 LANSS

La Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Pain Scale è una scala per il dolore neuropatico composta da 5 domande riguardanti i sintomi del paziente e 2 investigazioni dei suoi segni clinici (Allegato n. 1). Si tratta di un'intervista semi-strutturata, nella quale viene chiesto al paziente se la descrizione presentata corrisponde al dolore provato durante l'ultima settimana. Possiede una sensibilità compresa tra l'82% e il 91%, ed una specificità compresa tra l'80% e il 94%^{13,31}.

L'intervista comprende un totale di 7 items, raggruppati in 2 sezioni:

- la prima sezione è composta da 5 domande, ciascuna avente un punteggio di 0, in caso di risposta negativa, oppure un punteggio variabile da 1 a 5 a seconda della domanda, in caso di risposta affermativa.

Questa prima sezione si basa sul fatto che le persone affette da dolore neuropatico descrivono frequentemente il proprio dolore come puntura o scossa elettrica, spesso accompagnate da sensazioni cutanee spiacevoli quali formicolio o prurito, associate a cambiamenti del colore (comparsa di chiazze o maggior rossore) e della temperatura (sensazioni di calore o bruciore) della pelle, accostate ad aumentata sensibilità al tatto. Grazie a queste domande vengono testate le eventuali modifiche autonome presenti nel paziente³¹.

- la seconda sezione è composta da 2 punti e si avvale dell'esame clinico, mediante il quale le caratteristiche sensoriali del dolore, quali allodinia e iperalgesia, vengono indagate attraverso la stimolazione cutanea, rispettivamente di tipo tattile e dolorifico (sfioramento con cotone e puntura d'ago). Il punteggio varia da 0, in caso di risposta negativa, a 3 o 5 (a seconda del quesito), in caso di risposta affermativa³¹.

Ne deriva che la somma dei punteggi ottenuti a tutti gli items di entrambe le sezioni può variare da 0 a 24, dove un cut off di 12 punti è stato scelto come indicativo di un contributo neuropatico al meccanismo del dolore del paziente^{13,31}.

È stata sviluppata e validata per la prima volta in lingua inglese¹⁹, e poi tradotta in numerose lingue^{27,28,29}.

Nel presente studio, la LANSS, come le altre scale, verrà somministrata ai pazienti due volte, a distanza di 2-7 giorni, al fine di testarne al meglio le proprietà psicometriche^{28,32}.

2.2.3.2.2 DN4

Il DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) è un questionario diagnostico sul dolore neuropatico composto di due parti (Allegato n. 2). La prima parte si basa sui sintomi che emergono in un'intervista del paziente e può essere auto-somministrata. La seconda parte si basa su un esame clinico standardizzato. La parte dell'intervista comprende 7 items corrispondenti a due domini. Le domande valutano, inizialmente, le caratteristiche del dolore (bruciore, freddo doloroso e scosse elettriche) e, successivamente, valutano i sintomi associati di sensazioni anomale nella medesima area (formicolio, aghi, intorpidimento, pizzicore). La parte dell'esame clinico comprende, invece, due domini misurati da 3 items che affrontano i segni individuati con un esame neurologico: ipoestesia tattile, ipoestesia dolorifica, e dolore causato o aumentato da una spazzola. L'esame delle sensibilità tattile e dolorifica viene realizzato rispettivamente per mezzo di una spazzola morbida e di un filamento di von Frey. Per valutare l'allodinia tattile, viene impiegata ancora una volta la spazzola morbida. Ogni item riceve un punteggio su una scala binaria, nella quale la risposta "no" viene conteggiata come 0, mentre il "sì" come 1. La somma dei punteggi dei vari items conduce ad un range totale di punteggio compreso tra 0 e 10, quando sono incluse sia l'intervista del paziente da 7 items, sia l'esame clinico da 3 items; il punteggio totale va, invece, da 0 a 7 quando è utilizzata solo l'intervista di 7 voci³³.

Il DN4 è stato sviluppato da Bouhassira et alii¹⁴ (gruppo francese del dolore neuropatico) in 160 pazienti con dolore neuropatico o nocicettivo. Bouhassira et alii analizzarono le proprietà diagnostiche dei sette items contenuti nell'intervista del

paziente: trovarono che questi 7 item (consistenti soltanto in descrittori verbali), per essere validi ed affidabili nell'identificare un dolore cronico neuropatico avevano bisogno di un punteggio di cut-off di 3³⁴.

Il DN4 rappresenta uno strumento semplice e oggettivo che, pur essendo costituito da un numero relativamente piccolo di elementi, è tuttavia altamente capace di discriminare tra dolore neuropatico e dolore nocicettivo³⁵.

2.2.3.2.3 painDETECT

Il painDETECT questionnaire (Allegato n. 3) è uno strumento di screening semplice e auto-somministrato, che consente di rilevare componenti di dolore neuropatico in pazienti con dolore cronico. Esso è stato sviluppato in Germania in soggetti con lombalgia cronica³⁶.

Gli strumenti di screening del dolore neuropatico come il painDETECT sono raccomandati per identificare i pazienti con sospetto dolore neuropatico, in particolare quando vengono utilizzati dai non specialisti³⁷. Baron et alii hanno dimostrato che il painDETECT è altresì utile per identificare diversi profili sensoriali del dolore neuropatico quando è già stata diagnosticata una condizione di dolore neuropatico (per esempio, neuropatia diabetica o nevralgia posterpetica)³⁸. Il painDETECT, che è stato sviluppato e validato in Germania, include di un questionario auto-compilato con 9 items. Ci sono 7 items descrittori sensoriali graduali e 2 items relativi alle caratteristiche spaziali (dolore irradiato) e temporali del modello di dolore individuale. Le sue sensibilità e specificità rispetto alla diagnosi clinica sono, rispettivamente, 85% e 80%³⁷.

Più in particolare, il painDETECT è costituito da quattro sezioni principali. La prima sezione contiene tre items con 11 punti tipo scala Likert con termini posti alle estremità della scala (0 = nessun dolore, 10 = massimo dolore), accompagnato da una scala colorata in modo graduato che rappresenta, in maniera analogica, l'intensità del dolore. Questi items valutano l'intensità del dolore al momento, la media e la massima intensità del dolore durante le ultime quattro settimane. La prima sezione viene utilizzata per diagnosticare la presenza di dolore, ma non viene inclusa nel punteggio del questionario. Nella seconda sezione, ai pazienti viene chiesto di segnare uno dei quattro grafici che meglio descrivono il proprio modello

di andamento del dolore. I possibili modelli e i loro punteggi sono così determinati: dolore persistente con lievi oscillazioni (0 punti), dolore persistente con attacchi di dolore (-1 punto), attacchi di dolore senza dolore tra di loro (1 punto), e gli attacchi di dolore con dolore tra loro (1 punto). La terza sezione comprende una mappa sensoriale che rappresenta l'homunculus insieme a domande che chiedono di segnare la zona di dolore, un item dicotomico circa la presenza di dolore irradiato, che indica la direzione di dolore irradiato con una freccia. La risposta positiva circa la presenza di dolore irradiato viene considerata pari ad un punteggio di due punti. Nell'ultima sezione, ci sono sette items tipo Likert che chiedono l'intensità della sensazione segnata sull'homunculus. Questi items sono considerati pari a 6 punti tipo Likert, con termini ordinali corrispondenti (0 = mai, 1 = pochissimo, 2 = poco, 3 = moderatamente, 4 = forte, 5 = molto forte). Questi items tipo Likert indagano le seguenti sensazioni: bruciore, formicolio o pizzicore, allodinia, attacchi di dolore, dolore elicitato dalla temperatura, intorpidimento e dolore evocato dalla pressione. Quest'ultima sezione fornisce punteggi compresi tra 0 e 35 punti. Il punteggio finale si ottiene sommando i punteggi delle ultime tre sezioni con un punteggio totale che va da -1 a 38. Due valori di cut-off sono utilizzati dall'autore del painDETECT questionnaire per la presenza di dolore neuropatico. Punteggi minori o uguali a 12 affermano che è improbabile una componente di dolore neuropatico, e punteggi maggiori o uguali a 19 indicano che è molto probabile che sia presente una componente neuropatica. Punteggi compresi tra 12 e 19 indicano, infine, che il risultato non è chiaro³⁶.

2.2.3.2.2 CPCI

La Chronic Pain Coping Inventory (CPCI) è una scala volta principalmente a testare le strategie di coping messe in atto dal paziente che soffre di dolore cronico (Allegato n. 4). E' composta da 42 items che indagano in che modo il paziente ha fronteggiato il dolore nell'ultima settimana. Le domande analizzano il coping, la disabilità e la partecipazione. Per ciascuna domanda viene, quindi, chiesto al paziente per quanti giorni (da 0 a 7) ha messo in atto una determinata strategia al fine di far fronte al proprio dolore: per esempio, riposare, respirare lentamente,

chiedere aiuto per svolgere una determinata attività, rinunciare ad una certa azione o ad un certo esercizio, ignorare il dolore.

La CPCI è stata validata per la prima volta in lingua inglese³⁹, e successivamente tradotta e adattata in altre lingue, tra le quali la lingua italiana⁴⁰.

E' stato arbitrariamente scelto di confrontare i risultati ottenuti tramite le scale sul dolore neuropatico con i risultati della CPCI, dal momento che non ci sono ad oggi scale sul dolore neuropatico validate in lingua italiana.

2.2.3.2.3 VAS 0-10

Una stima soggettiva dell'intensità del dolore viene fornita dalla Visual Analogue Scale (VAS).

Si tratta di una linea lunga 10 cm che rappresenta un dolore di intensità crescente, dove l'estremità sinistra corrisponde ad "assenza di dolore", mentre l'estremità destra corrisponde a "il peggior dolore provato". Viene chiesto al paziente di tracciare una linea a livello della posizione che meglio descrive l'intensità del dolore provato e il punteggio viene calcolato in base alla distanza in cm dall'inizio del segmento.

La VAS è riconosciuta dal Comitato Scientifico Internazionale^{41,42,43,44} ed è già stata utilizzata, per la valutazione del dolore, in studi di validazione simili al presente^{28,29,31}.

Nel presente studio saranno somministrate 3 VAS a ciascun paziente, per testare rispettivamente: l'intensità del dolore provato al momento dell'intervista, l'intensità del dolore più forte provato nelle ultime quattro settimane, l'intensità del dolore medio provato nelle ultime quattro settimane (Allegati n. 5, 6, 7).

2.2.3.2.4 SF-36

Ai soggetti sarà somministrato, infine, il Questionario sullo Stato di Salute SF-36 nella sua versione italiana ufficiale (<http://crc.marionegri.it>).

L'SF-36 (Short Form 36) è una scala multidimensionale costituita da 36 items, ricavati dal Medical Outcomes Study-MOS, e consente la valutazione dello stato di

salute generale del paziente (Allegato n. 8). Dalle risposte che il paziente fornisce alle 36 domande, vengono ricavati, □ mediante l'ausilio di un programma informatico, corrispondenti punteggi in 8 domini^{45,46,47}: attività fisica, salute fisica, dolore fisico, salute in generale, vitalità, attività sociali, stato emotivo, salute mentale. Vengono altresì derivati 2 indici sintetici, che riassumono brevemente la situazione del soggetto sul piano fisico e mentale. Per ottenere i risultati finali, nel presente trial sarà utilizzato il programma MICROSOFT ACCESS. Tutti i punteggi definitivi sono compresi tra 0 e 100, dove 100 corrisponde ad uno stato di completo benessere.

Lo Short Form 36 Health Survey Questionnaire risulta abbondantemente validato⁴⁸, anche nella versione italiana ufficiale⁴⁹, utilizzata nel presente lavoro.

Si è deciso arbitrariamente di utilizzare l'SF-36 nel presente studio di validazione, al fine di avere un quadro più completo sullo stato di salute generale del paziente, da confrontare poi con i risultati ottenuti dalle due scale principali (scala sul dolore neuropatico e CPCI).

2.2.4 Analisi statistiche

Una Rasch analisi del questionario sarà effettuata per un'analisi statistica preliminare sulla coerenza del questionario. Saranno analizzate le proprietà psicometriche (interpretabilità, validità, ripetibilità, responsività), come suggerito dal Consensus-based Standard for the selection of health status Measurement Instrument (COSMIN)⁵⁰.

Capitolo 3: Risultati della ricerca

I 9 articoli selezionati dalla revisione della letteratura operata nel presente lavoro comprendono:

- 3 revisioni della letteratura
- 1 revisione di linee guida
- 1 articolo scaturito da una consensus conference
- 2 editoriali
- 1 opinione di esperti
- 1 studio di validazione

Tra essi, due articoli analizzano tutti i metodi ad oggi utilizzati per fare diagnosi di dolore neuropatico: scale di valutazione, ma anche esame clinico, Quantitative Sensory Testing, tests di laboratorio (potenziali evocati, biopsia cutanea, brain imaging funzionale).

Tre studi approfondiscono, in particolare, l'ambito degli strumenti di screening, sottolineando come il linguaggio universale del dolore neuropatico sia alla base delle espressioni comuni che si riscontrano tra di essi.

Un ulteriore studio si interroga sulla possibilità di utilizzare le scale di valutazione per determinare l'epidemiologia del dolore neuropatico.

Un articolo sottolinea l'importanza della traduzione e dell'adattamento cross-culturale delle scale di valutazione in lingue diverse dall'originale.

Uno studio soltanto, invece, si concentra esclusivamente sui tests di laboratorio impiegati per la diagnosi del dolore neuropatico: Quantitative Sensory Testing, potenziali evocati laser, biopsia cutanea. E un ulteriore studio approfondisce, nella fattispecie, i Quantitative Sensory Testing.

Per la tabella sinottica degli articoli inclusi nella revisione della letteratura, fare riferimento all'allegato n. 9. Tali articoli verranno ora analizzati singolarmente.

Haanpaa et alii (2011)¹ stilano una revisione di linee guida per la valutazione di pazienti affetti da dolore neuropatico.

Il Comitato di Valutazione del Gruppo di Interesse Speciale del Dolore Neuropatico (NeuPSIG) della Società Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) ha prodotto raccomandazioni sulla valutazione del dolore neuropatico nelle cure primarie. La Federazione Europea delle Società Neurologiche (EFNS) pubblicò le linee guida per la valutazione dei pazienti con dolore neuropatico nel 2004. Gli autori di questo articolo si propongono di aggiornare e di estendere tali linee guida, includendovi la valutazione dell'epidemiologia, degli aspetti psicologici e della funzione nervosa autonoma.

Gli autori sottolineano come l'esame clinico, comprendente un accurato esame della sensibilità, sia la base della diagnosi del dolore neuropatico; a fianco di esso, le scale di valutazione sono adatte ad identificare potenziali pazienti con dolore neuropatico, ma gli autori evidenziano come sia necessaria un'ulteriore loro validazione a fini epidemiologici. Inoltre, per eseguire profili sensoriali più accurati, è consigliato eseguire tests sensoriali quantitativi (*Quantitative Sensory Testing*) in determinati casi clinici, per esempio per far diagnosi di neuropatia delle piccole fibre e per scopi di ricerca.

Gli autori mettono poi in luce la presenza di metodi complementari quali la valutazione dei riflessi trigeminali, dei potenziali evocati laser, del brain imaging funzionale e della biopsia cutanea. Infine, puntualizzano come sia sempre utile misurare l'intensità del dolore con una Numerical Rating Scale o con una Scala Visuo-Analogica.

Per quanto concerne, nello specifico, le scale di valutazione del dolore neuropatico, gli autori affermano che, recentemente, ne sono state sviluppate e validate alcune basate su una descrizione verbale del dolore, con o senza un piccolo esame clinico. Gli autori, scegliendo di analizzare solamente le scale riguardanti il dolore neuropatico in generale, escludendo quelle riferite ad un particolare sottogruppo del dolore neuropatico, ne elencano 5:

- Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS)
- Neuropathic pain questionnaire (NPQ)
- Douleur neuropathique en 4 questions (DN4)
- painDETECT
- ID-Pain

La raccomandazione degli autori in proposito è che, finché non verrà raggiunto un consenso su un approccio diagnostico al dolore neuropatico, questi strumenti di screening serviranno per identificare i pazienti con possibile dolore neuropatico, soprattutto se

utilizzati da non-specialisti e questo costituisce il loro principale punto di forza in campo clinico. Tali scale di valutazione hanno in comune molte caratteristiche, nonostante siano state sviluppate in contesti differenti da studiosi differenti. La loro facilità di utilizzo da parte sia di professionisti che di pazienti li rende interessanti perché forniscono informazioni immediatamente disponibili. Riguardo alla questione dell'adattamento culturale, gli autori consigliano che, giacché nessuno degli strumenti di screening è stato convalidato in tutte le principali lingue, si dovrebbe almeno preferire una scala che sia stata validata nella lingua in cui sarà applicata.

Gli strumenti di screening, tuttavia, falliscono nell'identificare circa il 10-20% dei pazienti con diagnosi clinica di dolore neuropatico, suggerendo così che esse possono fornire indicazioni per un'ulteriore valutazione diagnostica e per la gestione del dolore, ma non possono sostituire il giudizio clinico¹.

Bouhassira e Attal (2011)⁵¹ conducono una review nella quale elencarono le principali scale di valutazione utilizzate per diagnosticare e per misurare il dolore neuropatico.

Per giustificare lo scopo della ricerca, i due autori sottolineano subito come la mancanza di criteri diagnostici ed operazionali validati riguardanti il dolore neuropatico costituisce una grossa difficoltà, in quanto conduce ad uno scarso riconoscimento di esso e, quindi, ad un suo mancato trattamento idoneo. A tal proposito, lo sviluppo e la validazione di scale di valutazione è stata un'importante novità nella ricerca degli ultimi decenni. Esse devono la loro rapida diffusione alla loro semplicità e facilità d'uso.

Le scale per la diagnosi del dolore neuropatico in generale sono essenzialmente 5. Una caratteristica comune è costituita dal fatto che esse si basano principalmente sulla descrizione verbale delle varie qualità del dolore (descrittori del dolore), e non sui segni neurologici, come fa invece l'approccio tradizionale. Alcuni studi^{52,53,54}, citando il McGill Pain Questionnaire, hanno infatti avuto il merito di suggerire che alcuni descrittori del dolore possono avere valore diagnostico: è proprio sulla base di questi risultati che lo sviluppo di scale basate principalmente sulla descrizione del dolore, con o senza items relativi all'esame delle sensibilità, appare un'opzione plausibile. Tali descrittori del dolore sono elencati in Tabella 1.

Table 1

Comparison of the frequency of sensory descriptors between patients with neuropathic or nonneuropathic pain.^a

	Nonneuropathic pain (%)	Neuropathic pain (%)	<i>P</i> value
"Burning"	30.4	68.3	<0.001
"Squeezing"	37.7	48.8	0.171
"Painful cold"	10.1	25.6	0.015
"Electric shocks"	17.4	64.6	<0.001
"Lancinating"	65.2	75.6	0.162
"Tingling"	15.9	59.8	<0.001
"Pins and needles"	17.4	65.9	<0.001
"Itching"	5.8	29.3	<0.001
"Numbness"	30.4	65.9	<0.001

^a Adapted from Bouhassira et al.[16].

Tabella 1. Descrittori del dolore con plausibile valore diagnostico

Due delle 5 scale, validate fin dal 2001, la Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) e il Doleur Neuropathique en 4 questions (DN4), vengono somministrate al paziente da medici o da personale sanitario, essendo questionari che comprendono sia items correlati all'intervista del paziente (per esempio, sintomi), sia items relativi all'esame delle sensibilità (per esempio, segni). Le altre tre scale, invece, vengono auto-somministrate, includendo solamente items correlati ai sintomi del dolore neuropatico: il Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), la ID Pain e il painDETECT.

Gli items dei diversi questionari sono in gran parte gli stessi (Tabella 2). In particolare, i descrittori del dolore "bruciante", "scosse elettriche", "dolore evocato dal contatto", e gli items legati alle sensazioni anomale (ad esempio, parestesia e disestesia) "spilli e aghi", "formicolio", "intorpidimento" sono stati selezionati in tutti i questionari. Questi elementi possono, quindi, essere considerati come i sintomi principali delle sindromi da dolore neuropatico.

Table 2
Description of the screening tools.

Tools	LANSS	NPQ	DN4	ID-Pain	painDETECT
Authors	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs	Neuropathic Pain Questionnaire	Douleur neuropathique en 4 questions	Portenoy et al. [60]	Freynhagen et al. [28]
Type of administration	Bennett [14] Clinician-administered Self-assessment validated S-LANSS (Bennett [13])	Krause and Backonja [47] Self-questionnaire	Bouhassira et al. [16] Clinician-administered 7 items version validated for self-assessment	Self-questionnaire	Self-questionnaire
Number of patients and main etiologies	Study 1: n = 60 - 30 neuropathic (mainly posttraumatic or postsurgical, radiculopathy and CRPS 1) - 30 nociceptive (mainly low back pain and arthropathies) Study 2: n = 40 - 20 neuropathic - 20 nociceptive	n = 528 patients - 149 with strictly NP - 233 with strictly non-neuropathic pain Etiologies not specified	n = 160 - 89 with nerve lesion (mainly nerve trauma, PHN, PNP and poststroke) - 71 without nerve lesion (mainly osteoarthritis and inflammatory arthropathies)	n = 307 - 105 neuropathic (mainly back pain with radiculopathy, PNP or other) - 104 mixed (mainly back pain with radiculopathy) - 98 nociceptive (mainly back pain or other)	n = 392 - 228: pain of predominantly neuropathic origin (PHN, PNP, nerve trauma, low back pain) - 164: pain of predominantly nociceptive origin (visceral, osteoarthritis, inflammatory arthropathies, mechanical LBP)
Questions (related to the painful area)	5 composite dichotomous items (yes/no) - Strange, unpleasant sensations (pricking, tingling, pins and needles) - Skin different from normal (mottled, looking more red or pink) - Skin abnormally sensitive to touch (unpleasant sensations when stroking, pain when wearing tight clothes) - Pain coming suddenly and in bursts (electric shocks, jumping, bursting) - Pain as if the skin temperature has changed abnormally (hot, burning)	12 quantified items (0: no to 100: worst pain imaginable) - Burning pain - Overly sensitive to touch - Shooting pain - Numbness - Electric pain - Tingling pain - Squeezing pain - Freezing pain - Unpleasant - Overwhelming - Increased pain due to touch - Increased pain due to weather changes	7 dichotomous items (yes/no) - Burning - Painful cold - Electric shocks - Tingling - Pins and needles - Numbness - Itching	6 dichotomous items (yes/no) - Pins and needles - Hot/burning - Numb - Electrical shocks - Is the pain made worse with the touch of clothing or bed sheets? - Is the pain limited to your joints? (-1)	Gradation of pain: 7 composite quantified items (0: hardly noticed to 5: very strongly) - Burning (eg. stinging nettles) - Tingling or pricking (crawling ants, electrical tingling) - Is light touching painful (clothing, a blanket)? - Sudden pain attacks like electric shocks - Is cold or heat (bath water) occasionally painful? - Numbness - Does slight pressure, eg. with a finger, trigger pain? - Pain course pattern: 4 items - Persistent pain with slight fluctuations - Persistent pain with slight attacks (-1) - Pain attacks without pain between them - Pain attacks with pain between them Radiating pain (yes/no)
Items of the physical examination (in the painful area)	2 items (yes/no) - Allodynia: pain or unpleasant sensations (tingling, nausea) when stroking - Altered pin-prick threshold	None	3 items (yes/no) - Hypoesthesia to touch - Hypoesthesia to prick - Pain caused or increased by brushing	None	None
Rating	Items with variable coefficients (0: no, 1 to 5: yes) Total score 24 Score $\geq 12/24$: neuropathic mechanisms likely Score <12 : neuropathic mechanisms unlikely	Items with variable coefficients Score of each item ($/100$) $\times$ coefficient (-0.008 to 0.020) Total score $\times -1.408$ Discriminant function score ≥ 0 : predicts NP Score <0 : predicts non-NP	Each item rated 1 (yes) or 0 (no) Total score: sum of the 10 items Cutoff value for the diagnosis of NP: score ≥ 4	Scoring from -1 to 5 with a higher score indicating of neuropathic component	Gradation items: 0 to 5 Pain course items: -1, 0 or +1 Radiating pain: 0 (no) to +2 (yes) Total score: ≥ 19 : neuropathic component likely ≤ 12 : neuropathic component unlikely Between these: uncertain
Sensitivity	83% (study 1)	66.6%	83%	Not assessed	85%
Specificity	87% (study 1)	74.4%	90%	Not assessed	80%
ROC	Not shown	Not shown	AUC: 0.92	C: 0.69	AUC: 0.91

Abbreviations: AUC, area under curve; c, concordance index (a measure of overall discriminatory accuracy); PNP, painful polyneuropathy; PHN, postherpetic neuralgia; LBP, low back pain.

Tabella 2. Principali descrittori del dolore neuropatico

L'applicazione di queste scale è duplice: esse possono, infatti, essere impiegate nella pratica clinica quotidiana, dal personale sanitario (in particolare, dal personale non specializzato nel dolore) al fine di identificare i pazienti con dolore neuropatico; grazie alle loro importanti sensibilità e specificità, poi, uno dei principali utilizzi di queste scale nel campo della ricerca, è l'ambito degli studi epidemiologici.

Gli autori forniscono, inoltre, una proposta di algoritmo diagnostico (Immagine 1), suddivisa in due parti, per identificare il dolore neuropatico in pazienti con dolore cronico di eziologia sconosciuta. La prima fase è costituita dallo screening: le caratteristiche del dolore vengono valutate con uno strumento di screening convalidato e con l'esame clinico, al fine di determinare, in particolare, se il dolore è situato in una zona di deficit sensoriali (per esempio, deficit di sensibilità protopatica o epicritica, propriocettiva, dolorifica o termica). La seconda fase è, invece, la classificazione del dolore cronico: il dolore è classificato come dolore neuropatico se ha caratteristiche neuropatiche, si trova in una zona di deficit sensoriale e indagini specifiche (ad esempio, elettrofisiologia, immagini, biopsia cutanea), identificano una plausibile lesione neurologica come responsabile del dolore; se, invece, le indagini non riescono ad identificare una plausibile lesione

neurologica, il dolore può essere classificato come “probabile” dolore neuropatico. Se, diversamente, il dolore ha caratteristiche neuropatiche, ma non è accompagnato da nessun deficit sensoriale nella zona dolorosa, si parla di “probabile” dolore neuropatico qualora venga identificata una plausibile lesione neurologica responsabile o di “possibile” dolore neuropatico qualora le indagini non riescano ad identificare una plausibile lesione neurologica. Se, poi, il dolore non ha caratteristiche neuropatiche, ma si trova in una zona di deficit sensoriale: nel caso in cui venga identificata una plausibile lesione neurologica, il dolore può essere diagnosticato come “possibile” dolore neuropatico, mentre, allorchè le indagini non riescano ad identificare una plausibile lesione neurologica, il dolore verrà diagnosticato come “probabile” non-dolore neuropatico. Se, infine, Il dolore non ha caratteristiche neuropatiche e non è associato ad alcun deficit sensoriale nella zona dolorosa, esso può essere diagnosticato come “non” dolore neuropatico o “probabile non” dolore neuropatico, a seconda della identificazione di una plausibile lesione somatica responsabile del dolore.

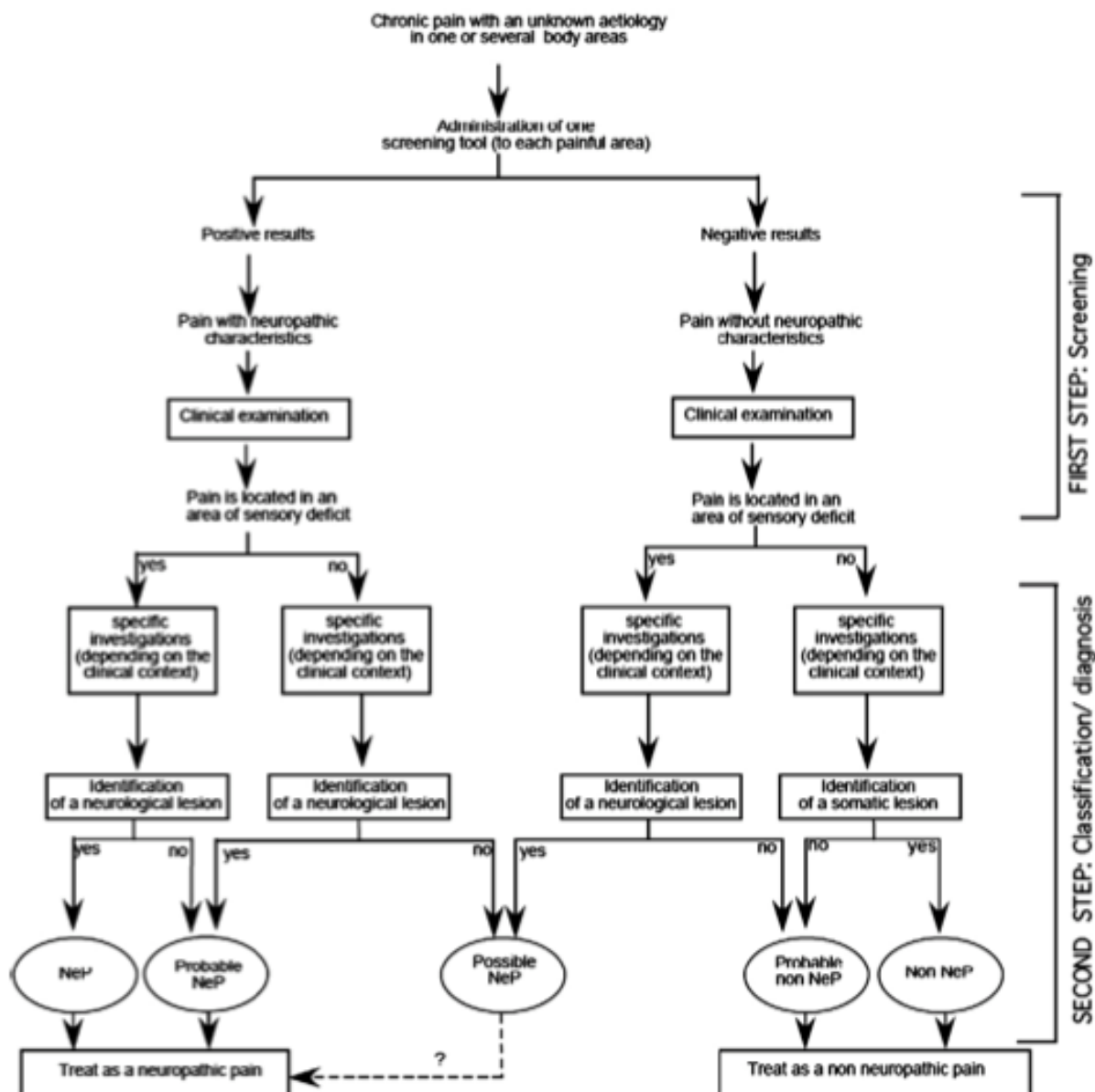


Immagine 1. Proposta di algoritmo diagnostico del dolore neuropatico

Per concludere, gli autori sottolineano come gli strumenti di screening hanno chiaramente dimostrato che le sindromi da dolore neuropatico hanno qualità coerenti in lingue e culture differenti. Più in generale, hanno contribuito a demistificare il dolore neuropatico, l'identificazione del quale non è più un privilegio dei neurologi. A condizione che siano utilizzati correttamente, questi strumenti possono essere usati come un primo passo nella diagnosi del dolore neuropatico, ma i loro risultati dovrebbero essere integrati un esame generale del paziente, al fine di identificare la causa potenziale del suo dolore neuropatico⁵¹.

Bennett et alii (2007)¹⁸ elaborano una review nella quale analizzano le principali scale di valutazione per identificare il dolore neuropatico.

Gli autori esordiscono con un concetto che verrà in seguito ribadito nella più recente review di Bouhassira e Attal (2011), vale a dire sottolineando come il dolore sia essenzialmente un fenomeno soggettivo descritto con sintomi specifici a seconda del paziente ed espresso con una certa intensità. Ha, quindi, senso esaminare il valore dei descrittori verbali e le qualità del dolore come base per distinguere il dolore neuropatico da altri tipi di dolore cronico. Studi di Dubuisson e Melzack⁵³ e, successivamente, di Boureau et alii⁵² supportano l'opinione aneddotica che alcune *parole chiave* potrebbero essere discriminatorie per il dolore neuropatico. Negli ultimi cinque anni, molte ricerche sono state intraprese per sviluppare strumenti di screening per questo scopo. Questi strumenti si basano sulla descrizione del dolore verbale, con o senza un piccolo esame al letto del paziente. Lo scopo degli autori di questo articolo consiste proprio nell'identificare i punti di forza e di debolezza di tali strumenti.

Le scale di valutazione citate dagli autori sono 5:

- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), la prima scala ad essere sviluppata in proposito
- Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)
- Doleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)
- painDETECT
- ID-Pain

Analogamente a Bouhassira e Attal (2011), gli autori sottolineano poi come, nonostante le differenze che questi strumenti hanno attraversato nel loro sviluppo, facciano tutti uso di linguaggio simile per discriminare pazienti con dolore neuropatico da quelli con altri tipi di dolore cronico, raggiungendo ben l'80% di sensibilità e specificità (Tabella 3). Questo costituisce una potente evidenza a favore dell'affidabilità e della validità di tale approccio, anche se è senza dubbio necessaria un'ulteriore validazione di questi strumenti standardizzati tra le diverse lingue e culture.

Table 1

Comparison of items within five neuropathic pain screening tools (*shaded boxes highlight features shared by two or more tools*)

	LANSS ^a	DN4 ^b	NPQ	painDETECT	ID Pain
<i>Symptoms</i>					
Pricking, tingling, pins and needles	•	•	•	•	•
Electric shocks or shooting	•	•	•	•	•
Hot or burning	•	•	•	•	•
Numbness		•	•	•	•
Pain evoked by light touching	•		•	•	•
Painful cold or freezing pain		•	•		
Pain evoked by mild pressure				•	
Pain evoked by heat or cold				•	
Pain evoked by changes in weather			•		
Pain limited to joints ^b					•
Itching		•			
Temporal patterns				•	
Radiation of pain				•	
Autonomic changes	•				
<i>Clinical examination</i>					
Brush allodynia	•	•			
Raised soft touch threshold		•			
Raised pin prick threshold	•	•			

^a Tools that involve clinical examination.^b Used to identify non-neuropathic pain.

Tabella 3. Linguaggio simile delle diverse scale di valutazione del dolore neuropatico

Gli autori evidenziano, infine i limiti e i punti di forza di dette scale di valutazione.

Tra i punti di forza, esse:

- Permettono di “gettare un ponte tra la definizione e la diagnosi del dolore neuropatico”¹⁸:

infatti, fino a quando non verrà raggiunto un consenso su un determinato approccio diagnostico al dolore neuropatico, gli strumenti di screening serviranno per identificare i potenziali pazienti con dolore neuropatico, in particolare da parte di non-specialisti: questa è, probabilmente, la loro principale forza clinica. La loro facilità di utilizzo da parte sia di professionisti che di pazienti, rende attraenti questi strumenti di screening, perché forniscono informazioni immediatamente disponibili. Gli strumenti di screening non riescono ad identificare circa il 10-20% dei pazienti con diagnosi clinica di dolore neuropatico, cosa che suggerisce come essi possano offrire indicazioni per un'ulteriore valutazione diagnostica e per la gestione del dolore, senza sostituire, però, il giudizio clinico.

- Possono essere utilizzate come strumenti di identificazione di casi standardizzati negli studi epidemiologici, e questo costituisce probabilmente il loro principale valore nella ricerca. Per quanto concerne la ricerca terapeutica, possono, inoltre, contribuire a quantificare gli effetti di un determinato trattamento sul dolore neuropatico.

Tra i limiti, invece, gli autori ricordano che:

- La base concettuale di questi strumenti consiste nello standardizzare caratteristiche distintive del dolore neuropatico e pretendono di ridurre una valutazione clinica globale a pochi criteri chiave al fine di rendere questo processo più riproducibile.
- Esiste una complessa relazione tra l'eziologia della malattia e i meccanismi del dolore, dalla quale consegue che eventuali sintomi o segni che indicano la presenza di dolore neuropatico non si traducono immediatamente in determinati meccanismi del dolore¹⁸.

Searle et alii (2011)⁵⁵, prendendo come esempio la LANSS, si interrogano sull'utilizzo delle scale di valutazione del dolore neuropatico come misure di outcome negli studi clinici.

Tramite un'analisi Rasch di precedenti studi, gli autori giungono alla conclusione che le scale di valutazione, come la LANSS, possano essere utilizzate come misure di outcome, ma che esse rimangano principalmente degli strumenti di screening⁵⁵.

Bennett et Bouhassira (2007)⁵⁶, in un editoriale di *Pain*, prendendo come esempio la S-LANSS, si interrogano sull'uso delle scale di valutazione nella ricerca per determinare l'epidemiologia del dolore neuropatico.

Gli autori esordiscono sottolineando come l'epidemiologia rimanga l'aspetto meno documentato nelle sindromi di dolore neuropatico. Questa situazione riflette la discordanza che regna riguardo alla definizione di dolore neuropatico, la mancanza di criteri diagnostici standardizzati, e di conseguenza, l'assenza di uno strumento clinico validato, affidabile e semplice che potrebbe essere utilizzato in indagini coinvolgenti una grossa fetta della popolazione. A tale riguardo, possono venire in aiuto gli strumenti di screening del dolore neuropatico recentemente sviluppati. Questi strumenti hanno suscitato interesse da parte sia di medici che di ricercatori, a causa della loro facilità d'uso da parte di non specialisti e delle loro straordinarie sensibilità e specificità, fornendo un indiscutibile valore per gli studi epidemiologici.

Gli strumenti di screening per il dolore neuropatico servono a sottolineare la necessità di un'ulteriore valutazione e il fatto che debba essere fatta una chiara distinzione tra la capacità di individuare le caratteristiche del dolore neuropatico (obiettivo che gli strumenti di screening hanno generalmente raggiunto negli studi clinici) e la competenza

di fare una diagnosi di dolore neuropatico (scopo per il quale, invece, gli strumenti di screening non sono progettati).

Gli autori concludono, infine, accennando ai limiti delle scale di valutazione, chiedendosi se esse siano effettivamente in grado di predire i risultati dell'assistenza sanitaria o la risposta alla terapia⁵⁶.

Attal (2010)¹⁹, in un editoriale comparso su *Pain Medicine*, si interroga sulla possibilità di tradurre e adattare le scale di valutazione per il dolore neuropatico in lingue e culture differenti.

Attal sostiene che, nonostante le sindromi da dolore cronico siano connotate da una grande varietà di lesioni nervose, esse condividono sintomi e segni comuni. Vale, pertanto, la pena di esaminare il valore dei descrittori verbali e delle qualità del dolore come base per distinguere il dolore neuropatico da altri tipi di dolore cronico. Attal cita lavori pionieristici^{52,53} che per primi suggerirono come i descrittori qualitativi del dolore potrebbero essere discriminatori per il dolore neuropatico. Negli ultimi cinque anni, è stata intrapresa una grande ricerca per sviluppare strumenti di screening proprio a questo scopo. Questi strumenti sono tutti basati sulla descrizione verbale del dolore, con o senza un piccolo esame clinico. Essi sono la Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) e la sua versione che può essere auto-somministrata (S-LANSS), il Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), il Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), la ID -Pain e il PainDetect.

Anche se gli strumenti di screening sono stati inizialmente validati in diverse lingue e popolazioni, utilizzano tutti un linguaggio simile per discriminare i pazienti con dolore neuropatico da quelli con altri tipi di dolore cronico, raggiungendo ben l'80% di sensibilità e specificità. Ciò conferma l'affidabilità e la validità di questo approccio e dimostra che il linguaggio del dolore neuropatico è davvero universale. Tuttavia, è estremamente importante assicurare che i concetti contenuti in una determinata scala di valutazione siano gli stessi quando la scala viene espressa sia nella lingua originale che nella lingua in cui essa viene tradotta. Pertanto, prima di essere utilizzati in una nuova cultura o in una nuova ambientazione linguistica, gli strumenti basati sui descrittori qualitativi del dolore, dovrebbero non solo essere tradotti in modo appropriato, ma dovrebbero anche essere sottoposti ad un processo di adattamento cross-culturale⁵⁷. Esso include due traduzioni (dalla lingua madre alla lingua target e dalla lingua target alla lingua madre), supervisionate da un clinico esperto, una valutazione dell'equivalenza semantica, test

cognitivi e un ulteriore adattamento del testo, se necessario. Tale processo è stato applicato con successo agli strumenti di screening per il dolore neuropatico. Un ulteriore passo avanti è la validazione: solo esso, infatti, garantisce l'affidabilità e la validità complete di una scala di valutazione in una nuova lingua.

In conclusione, quindi, anche se questi strumenti sono basati su descrittori qualitativi del dolore, il loro adattamento linguistico e la loro validazione in diverse lingue non solo è fattibile, ma garantisce la loro affidabilità e validità in lingue diverse da quelle in cui sono stati inizialmente sviluppati¹⁹.

Cruccu e Truini (2009)⁵⁸ esaminano, con un più ampio sguardo d'insieme, gli strumenti di valutazione del dolore neuropatico.

Gli autori esordiscono sottolineando come il dolore sia un'esperienza complessa fortemente dipendente da influenze cognitive, emotive ed educative. Ne deriva la pressante necessità di strumenti in grado di misurare oggettivamente il dolore. A tal proposito, gli autori distinguono quattro diversi livelli di "obiettività":

- prove di laboratorio che utilizzano strumenti quantitativi e misurano una risposta obiettiva;
- test sensoriali quantitativi, una misura che, nonostante l'uso di stimoli quantitativi e classificati, si basa inevitabilmente sulla valutazione del paziente;
- esame clinico, che si basa sull'esperienza del medico, sulla capacità e sulla volontà di collaborare del paziente;
- questionari sul dolore, strumenti che dipendono interamente dal paziente.

Tra i tests di laboratorio utilizzati per diagnosticare il dolore neuropatico, gli autori citano i potenziali evocati laser e la biopsia cutanea. Riguardo ai primi, gli autori riferiscono che per molti anni i ricercatori hanno provato numerose tecniche per attivare selettivamente le afferenze del dolore. L'approccio attualmente preferito utilizza stimolatori laser per fornire impulsi di calore radiante che eccitano selettivamente le terminazioni nervose libere (A delta e C) negli strati superficiali della cute. I potenziali tardivi evocati laser sono le risposte nocicettive; essi sono i più facili e affidabili strumenti neurofisiologici per la valutazione della funzione del percorso nocicettivo e sono utili per diagnosticare il dolore neuropatico periferico e centrale. Per quanto concerne, invece, la biopsia cutanea, gli autori sostengono che essa sia in grado di quantificare le fibre nervose A delta e C misurando la densità delle fibre nervose intra-epidermiche; la presenza di una perdita

delle fibre nervose intra-epidermiche è stata, infatti, dimostrata in varie neuropatie caratterizzate da perdita assonale delle piccole fibre .

Riguardo ai Test Sensoriali Quantitativi (QST), gli autori precisano che essi analizzano la percezione in risposta a stimoli esterni di intensità controllata. I QST sono stati utilizzati per la diagnosi precoce e il follow-up della neuropatia delle piccole fibre, e si sono dimostrati utili nella diagnosi precoce della neuropatia diabetica. I QST sono anche particolarmente adatti per quantificare l'allodinia meccanica e termica, per quantificare l'iperalgesia nelle sindromi dolorose neuropatiche, e per valutare l'efficacia di un determinato trattamento farmacologico sul dolore. Tuttavia, i QST non possono fornire prove conclusive di dolore neuropatico, perché essi mostrano variazioni anche negli stati di dolore non-neuropatico, come l'artrite reumatoide e le artromialgie infiammatorie.

Relativamente all'esame clinico, gli autori sottolineano come, in pazienti con dolore neuropatico, si dovrebbero riscontrare anomalie sensoriali neuroanatomicamente compatibili con un determinato sito di lesione. A tal proposito, devono essere valutati l'area, la qualità e l'intensità del dolore. Una corretta valutazione richiede una chiara comprensione dei possibili segni e sintomi di tipo negativo (per esempio, perdita di sensibilità) e positivo (per esempio, dolore e parestesie). Il dolore neuropatico può essere spontaneo (dolore stimolo-indipendente o dolore spontaneo) o indotto da uno stimolo (dolore stimolo-dipendente o dolore provocato). Il dolore spontaneo è spesso descritto come una sensazione di bruciore costante, ma può anche essere intermittente o parossistico, e comprende disestesie e parestesie. Il dolore provocato (iperalgesia e allodinia), invece, è suscitato da stimoli meccanici, termici o chimici. Quando c'è il sospetto di dolore neuropatico, l'esame neurologico dovrebbe includere una valutazione delle funzioni motorie, sensoriali e autonome, al fine di individuare tutti i segni di disfunzione neurologica.

Per quanto concerne i questionari, infine, gli autori mettono in luce come negli ultimi anni siano stati validati diversi strumenti di screening per distinguere il dolore neuropatico dal dolore nocicettivo. Alcuni, vale a dire il Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), l>ID Pain e il PainDETECT, consistono solamente in domande di intervista rivolte al paziente. L>ID Pain è un questionario che consta di 6 domande; l'NPQ è composto da 12 domande; il PainDETECT è una scala tedesca costituita da 9 items, tra i quali un disegno. Il PainDETECT, in particolare, è stato progettato per rilevare componenti di dolore neuropatico in pazienti con lombalgia; è stato validato in circa 8.000 pazienti con lombalgia, e raggiunge circa l'80% di sensibilità e specificità⁵⁹. Diversamente, la scala

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) e il questionario Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4) utilizzano sia le domande di intervista che i tests fisici (ipoestesia tattile e dolorifica, dolore al tatto), ottenendo, così, una maggiore sensibilità e specificità rispetto agli strumenti di screening che utilizzano solo le domande dell'intervista. La maggiore accuratezza diagnostica raggiunta dalla LANSS e dal DN4 sottolinea, pertanto, l'importanza dell'esame clinico. Il DN4 è una scala francese formata da 7 domande e 3 tests fisici, mentre la LANSS è una scala inglese composta da 5 domande e 2 esami fisici. La tabella 4 riporta un confronto schematico tra tutte queste scale.

Table 2. Modern screening tools.

Questionnaires	ID Pain	NPQ	PainDETECT	LANSS	DN4	StEP
Symptoms reported						
Ongoing pain						—
Pricking, tingling pins, needles (any dysesthesia)	+	+	+	+	+	+
Electric shocks or shooting	+	+	+	+	+	
Hot or burning	+	+	+	+	+	—
Numbness	+	+	+		+	
Pain evoked by light touching	+	+	+	+		
Painful cold or freezing pain		+			+	—
Pain evoked by mild pressure			+			
Pain evoked by heat or cold			+			
Pain evoked by changes in weather		+				
Pain limited to joints	—					
Itching					+	
Temporal patterns or temporal summation			+			—
Radiation of pain			+			
Autonomic changes	+					
Physical examination						
Abnormal response to cold temperature (decrease or allodynia)						+
Hyperalgesia						+
Abnormal response to blunt pressure (decreased or evoked pain)						+
Decreased response to vibration						+
Brush allodynia				+	+	—
Raised soft touch threshold					+	—
Raised pinprick threshold				+	+	+
Straight-leg-raising test						+
Skin changes						—

The minus sign (—) indicates items that reduce the score.
doi:10.1371/journal.pmed.1000045.t002

Tabella 4. Scale di valutazione del dolore neuropatico a confronto

Gli autori introducono poi una nuova scala: la Standardized Evaluation of Pain (StEP), presentata in un recente articolo⁶⁰ da Scholtz et alii. Si tratta di una combinazione di 6 domande e 10 tests fisici. Oltre ad essere utili alla diagnosi, un approccio

standardizzato per differenziare i fenotipi del dolore indipendentemente dall'eziologia della malattia supporta un concetto basato sul meccanismo di classificazione e trattamento del dolore, offrendo quindi l'opportunità di migliorare il trattamento analgesico mirato. Standardizzando, così, la valutazione dei sintomi e dei segni correlati al dolore, la STeP raggiunge più del 90% di sensibilità e specificità nel distinguere il dolore neuropatico dal dolore nocicettivo in pazienti con lombalgia (ai quali soprattutto è stata applicata). Nella STeP, a differenza degli altri strumenti di screening e in contrasto con il pensiero comune sul dolore neuropatico, i descrittori “dolore bruciante” e “allodinia evocata da spazzola” riducono il punteggio a favore della diagnosi di dolore neuropatico radicolare (vedere Tabella 4). Infatti, non esiste un descrittore sensoriale patognomonico per il dolore neuropatico. Circa il 50% dei pazienti con dolore muscoloscheletrico riferisce dolore simile ad uno sparo e sensazione di formicolio, e il 30% dei pazienti con dolore non neuropatico descrive il dolore come bruciante. Dunque, le domande di intervista non possono, da sole, sostituire l'esame clinico.

Concludendo, secondo gli autori, la valutazione del dolore ha fatto passi da gigante negli ultimi anni. Ma, se è vero che i nuovi strumenti di laboratorio sono di aiuto nel diagnosticare il dolore neuropatico e nel quantificare il danno alle vie nocicettive, è pur vero che esse non misurano né l'intensità del dolore né la risposta al trattamento. Come dimostra la STeP, secondo gli autori, l'approccio più conveniente è la combinazione di esame fisico e risposte del paziente⁵⁸.

Di Stefano et alii (2012)¹⁵, in una breve review, analizzano i principali tests di laboratorio utilizzati per la valutazione del dolore neuropatico:

- Quantitative Sensory Testing
- Potenziali evocati laser
- Biopsia cutanea¹⁵

Nessun accenno, invece, alle scale di valutazione.

Backonja et alii (2013)⁶¹, in un consenso di esperti, approfondiscono, invece, esclusivamente il metodo del Quantitative Sensory Testing.

Secondo gli autori, si tratta di un metodo indiscutibilmente utile per valutare e monitorare i deficit somatosensoriali, ma insufficiente alla diagnosi di dolore neuropatico, se condotto autonomamente. In conclusione, dunque, i QST forniscono informazioni utili circa lo stato funzionale del sistema somatosensoriale, che sarebbero complementari ai già esistenti metodi clinici⁶¹.

Capitolo 3: Discussione e conclusione

3.1 Discussione dei risultati

Secondo la letteratura, è palese che la mancanza di criteri diagnostici validati per riconoscere il dolore neuropatico porta con sé uno scarso riscontro di esso e, di conseguenza, un suo mancato trattamento. Di qui la necessità, seguita dalla ricerca negli ultimi anni, di approfondire le conoscenze sul dolore neuropatico, con particolare riferimento alla sua valutazione.

A tal proposito, un'esigenza condivisa dagli studi ha per oggetto strumenti che misurino oggettivamente il dolore. Sono stati individuati, a riguardo, quattro livelli di oggettività: al primo posto si trovano le prove di laboratorio (tra le quali si possono annoverare la valutazione dei riflessi, i potenziali evocati laser, il brain imaging funzionale, la biopsia cutanea), strumenti il più possibile oggettivi in quanto totalmente quantitativi; al secondo posto, i Test Sensoriali Quantitativi (QST), che, pur utilizzando stimoli quantitativi, sono però inevitabilmente vincolati alla valutazione soggettiva del paziente; al terzo posto, l'esame clinico, il cui esito è legato all'esperienza del medico e alla collaborazione del paziente; al quarto ed ultimo posto, i questionari sul dolore, completamente soggettivi in quanto dipendono interamente dal paziente. Poiché il dolore è definito oltre che da una serie di descrittori verbali (che esprimono i sintomi specifici a seconda del paziente e sono i protagonisti dei questionari sul dolore), anche da una determinata intensità, al bisogno di quantificare il dolore rispondono, invece, scale quali la Numeric Rating Scale o la Visual Analogic Scale.

Gli strumenti di screening del dolore neuropatico, o scale di valutazione, sono pertanto importanti strumenti diagnostici, da affiancare e non da sostituire all'esame clinico, che costituisce ad oggi la vera base della diagnosi del dolore neuropatico. Come sottolineato da vari autori, infatti, l'approccio più conveniente consiste nella combinazione di esame fisico e risposte del paziente ai questionari.

Dal momento che è importante disporre di una scala validata nella lingua in cui sarà applicata, è necessaria un'ulteriore validazione di questi strumenti standardizzati tra

le diverse lingue e culture. A tal riguardo, è fondamentale assicurare che i concetti contenuti in una determinata scala rimangano gli stessi quando la scala viene tradotta in un'altra lingua, il processo, che deve essere il più possibile accurato, consta di due fasi macroscopiche:

- traduzione e adattamento cross-culturale:
vengono stilate due traduzioni e due contro-traduzioni, dalle quali si arriva poi ad una versione unificata;
- validazione:
la scala così tradotta viene applicata sperimentalmente ad una popolazione limitata, confrontandola con un'altra scala già validata.

Ad uno sguardo più approfondito, le scale di valutazione del dolore neuropatico si basano su una descrizione verbale delle varie qualità del dolore, con o senza un piccolo esame clinico. Il presupposto di un tale punto di vista consiste nel fatto che alcune parole chiave potrebbero essere discriminatorie per il dolore neuropatico, vale a dire che alcuni descrittori del dolore utilizzati dal paziente possono avere valore diagnostico. Nonostante le sindromi da dolore cronico siano connotate da una grande varietà di lesioni nervose, infatti, esse condividono segni e sintomi comuni: ne deriva l'importanza dell'analisi dei descrittori verbali e delle qualità del dolore come base per distinguere il dolore neuropatico da altri tipi di dolore cronico. Tali descrittori sono espressioni quali dolore che brucia, che sprema, dolore lancinante, scosse elettriche, formicolio, aghi, pizzicore, freddo doloroso, intorpidimento.

Le scale di valutazione più importanti sono cinque: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) e Doleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), composte sia da un'intervista del paziente (sintomi) che da un esame delle sensibilità (segni) e, in quanto tali, vengono somministrate al paziente dal medico o dal personale sanitario; mentre Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), painDETECT e ID-Pain sono esclusivamente costituite da items di descrizione verbale del dolore e, in quanto tali, vengono auto-somministrate. Il fatto che le scale corredate anche dall'esame clinico godano di una maggiore accuratezza diagnostica corrobora ulteriormente l'importanza dell'esame clinico.

Questi strumenti di screening del dolore neuropatico hanno due usi principali: essendo fondamentalmente strumenti diagnostici, il loro impiego fondamentale avviene nella pratica clinica quotidiana, nella quale vengono utilizzati dal personale sanitario

(soprattutto se non specializzato nel campo del dolore) per identificare i pazienti con dolore neuropatico; una loro seconda destinazione è l'ambito della ricerca: infatti, da un lato, possono essere impiegati come strumenti di identificazione di casi standardizzati negli studi epidemiologici, dall'altro, possono contribuire a quantificare gli effetti di un determinato trattamento nel settore della ricerca terapeutica.

Tra i vantaggi dell'uso delle scale di valutazione:

- Nell'ambito clinico, contribuiscono ad individuare i pazienti con possibile dolore neuropatico, soprattutto se utilizzate da non specialisti. Hanno, in tal senso, demistificato il dolore neuropatico, il riconoscimento del quale non è più un privilegio dei neurologi. È stato detto che esse colmano il gap tra la definizione teorica e la diagnosi di dolore neuropatico.
- Nell'identificare i pazienti con dolore neuropatico, raggiungono l'80% di sensibilità e specificità.
- Sono facili da usare, sia dagli specialisti che dai non specialisti (compresi i pazienti stessi per le scale che richiedono autosomministrazione), perché forniscono informazioni immediatamente disponibili.

Tra i punti deboli degli strumenti di screening, invece:

- Falliscono nell'individuare il 10-20% dei pazienti con diagnosi clinica di dolore neuropatico. Elemento che fa notare come esse non possano mai sostituire l'esame clinico, ma vadano sempre integrate con esso.
- Standardizzano caratteristiche distintive del dolore neuropatico e pretendono di ridurre una valutazione clinica globale a pochi criteri chiave, per rendere questo processo più riproducibile.

Le scale di valutazione, per concludere, sono contraddistinte da elementi comuni in lingue e culture differenti: nonostante le diversità che questi strumenti hanno attraversato nel loro sviluppo, infatti, fanno tutte uso di un linguaggio simile per discriminare i pazienti con dolore neuropatico da quelli con altri tipi di dolore cronico. Ne deriva, dunque, che il linguaggio del dolore neuropatico è universale.

3.2 Conclusione

I principali strumenti di misura clinici del dolore neuropatico, dunque, risultano essere, secondo numerosi studi di letteratura, cinque scale di valutazione:

- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)
- Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)
- Doleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)
- painDETECT
- ID-Pain

Dato il loro importante contributo nel diagnosticare il dolore neuropatico, è stata eseguita una loro traduzione e adattamento culturale in lingue e culture differenti da quella originale. Nessuna di esse, tuttavia, è mai stata tradotta in lingua italiana, obiettivo decisamente auspicabile nell'immediato futuro. Per una tabella riassuntiva delle caratteristiche di tali scale, fare riferimento all'allegato n. 12.

I punti di forza del presente lavoro consistono nell'aver individuato, tramite una revisione della letteratura, le principali scale di valutazione del dolore neuropatico, nell'aver messo in luce l'utilità del loro adattamento cross-culturale e la necessità di una loro traduzione in lingua italiana. Un ulteriore punto di forza è quello di aver elaborato un protocollo di traduzione e di metodologia per un futuro studio sperimentale che si occuperà, appunto, della validazione di alcuni di questi strumenti di screening in italiano.

I limiti del presente studio consistono, invece, nell'assenza di un gold standard per la valutazione del dolore neuropatico, dal momento che la diagnosi rimane essenzialmente clinica, e nella mancanza di un questionario perfetto, per quanto concerne sensibilità e specificità.

3.3 Key Points

Il dolore neuropatico rappresenta un'importante causa di disabilità.

Non ci sono, ad oggi, criteri validati e condivisi per eseguire una diagnosi oggettiva di dolore neuropatico. Tuttavia, riconoscere per tempo il dolore neuropatico consentirebbe di trattarlo per tempo e in maniera idonea. Ne deriva l'importanza di una sua diagnosi, che sia il più possibile obiettiva.

Attualmente, la diagnosi del dolore neuropatico rimane essenzialmente clinica. La letteratura, infatti, riconosce l'utilità di diversi metodi (prove di laboratorio, Quantitative Sensory Testing), ma non attribuisce a nessuno di essi carattere decisivo.

A tal proposito, la letteratura è concorde nel sancire l'efficacia che rivestono strumenti di screening del dolore neuropatico, basati sulla descrizione qualitativa dello stesso fornita dal paziente, affiancata o meno da un breve esame clinico. Essi consentono, infatti, anche a non-specialisti, di avere informazioni immediate e di farsi un'idea del tipo di dolore del paziente, individuando se si tratta di dolore neuropatico oppure di un altro tipo di dolore cronico. Gli studi, tuttavia, sottolineano all'unisono come esse non siano in grado di sostituire l'esame clinico, ma debbano solo prefissarsi di affiancarlo, per semplificare la sua diagnosi, anche e soprattutto da parte dei non-medici.

La ricerca attualmente rileva che cinque sono le principali scale di valutazione del dolore neuropatico:

- Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)
- Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)
- Doleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)
- painDETECT
- ID-Pain

Nessuna di esse, tuttavia, è disponibile in lingua italiana. Ne consegue, dunque, la necessità di un loro adattamento e traduzione cross-culturale anche in lingua italiana, al fine di renderle fruibili, per scopi clinici e di ricerca, anche agli operatori sanitari italiani.

Allegati

Allegato n. 1: LANSS

SCALA LANSS PER IL DOLORE NEUROPATICO

Nome Età..... Data.....

Questa scala è un aiuto utile per determinare se il sistema nervoso, responsabile della trasmissione degli stimoli dolorosi, lavora normalmente o no. E' una cosa importante da capire in modo da poter introdurre altri tipi di trattamento per il controllo del dolore.

A. QUESTIONARIO SUL DOLORE

Pensa al dolore che hai provato durante la scorsa settimana.

Ti preghiamo di riferire se le descrizioni seguenti rispondono esattamente alla tua esperienza.

1. Il tuo dolore è descrivibile come una sensazione strana e spiacevole sulla tua pelle?
Queste sensazioni potrebbero anche comprendere formicolio, prurito o altre sensazioni riferibili come superficiali e spiacevoli.
 - a) NO - Non ho sensazioni di questo tipo (0)
 - b) SI - Provo questo tipo di sensazione piuttosto spesso (5)
2. Nell'area dove senti dolore, ti sembra che la tua pelle sia diversa dal normale?
Per esempio la pelle potrebbe apparire a chiazze, o più rosa, o rossa.
 - a) NO - il dolore non induce nessun cambiamento alla colore della mia pelle (0)
 - b) SI - ho notato che il dolore fa sembrare la mia pelle diversa dal normale (5)
3. La tua pelle è eccessivamente sensibile al tatto a causa del dolore?
Per esempio inducendo spiacevoli sensazioni quando la pelle viene accarezzata o quando vengono indossati vestiti stretti.
 - a) NO - la mia pelle non è eccessivamente sensitiva nell'area di dolore. (0)
 - b) SI - ho la sensazione che la mia pelle sia esageratamente sensibile al tatto nell'area di dolore. (3)
4. Ti capita che il dolore arrivi improvvisamente e come un flusso senza una ragione particolare anche quando sei a riposo?
Sensazioni come shock elettrici, dolore trasalente, o sensazioni a flusso etc.
 - a) NO - Non ho sensazioni di questo tipo (0)
 - b) SI - Provo questo tipo di sensazione piuttosto spesso (2)
5. Ti sembra che la temperatura della tua pelle sia cambiata in modo anormale nell'area del dolore? Per esempio sensazioni di caldo o bruciore.
 - a) NO - Non ho sensazioni di questo tipo (0)
 - b) SI - Provo questo tipo di sensazione piuttosto spesso (1)

B. SENSORY TESTING

La sensibilità della pelle può essere esaminata comparando l'area dolorosa con la controparte laterale o un'area adiacente non dolorosa per la presenza di allodinia o Pin-Prick Threshold (PPT), cioè la soglia dolorosa alla stimolazione con la punta di un ago.

1. Allodinia

Esamina la risposta ad una gentile stimolazione con cotone idrofilo prima su l'area non dolorosa e poi su quella dolorosa. Se sull'area non dolorosa si evocano risposte normali, mentre si avverte dolore o sensazioni spiacevoli nell'area dolorosa, è presente allodinia.

- a) NO – Sensazione normale in entrambe le aree (0)
- b) SI – allodinia solo nell'area dolorosa (5)

2. Alterato Pin-Prick Threshold

Determina la soglia del dolore con stimolazione mediante ago montando un ago di calibro 23 (blu) in una siringa di 2ml. La stimolazione va eseguita in aree non dolorose e area dolorosa.

Se la sensazione di puntura è presente nella zona non dolorosa, ma una sensazione diversa è provocata nella parte dolorosa (per esempio niente / sensazione non chiara (PPT aumentato) / o una sensazione molto dolorosa (PPT diminuito), il PPT si considera alterato.

Se la sensazione di puntura non è sentita in nessuna delle due aree, incrementa il peso della siringa e ripeti la stimolazione.

- a) NO – stessa sensazione nelle due aree (0)
- b) SI – PPT alterato nell'area dolorosa (3)

PUNTEGGIO

Somma i punteggi ottenuti per determinare il punteggio totale

PUNTEGGIO (massimo 24)

Legenda:

Se il punteggio è < 12 è improbabile che meccanismi neuropatici contribuiscano al dolore del paziente.

Se il punteggio è ≥ 12 è probabile che meccanismi neuropatici contribuiscano al dolore del paziente.

Allegato n. 2: DN4

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissements	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqure	☐	☐

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	☐	☐

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D *et al.* Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57.

Allegato n. 3: painDETECT

painDETECT™		PAIN QUESTIONNAIRE																							
Date:	Patient: Last name: First name:																								
How would you assess your pain now, at this moment?																									
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="11">none max.</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	none max.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
none max.																									
How strong was the strongest pain during the past 4 weeks?																									
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="11">none max.</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	none max.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
none max.																									
How strong was the pain during the past 4 weeks on average?																									
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="11">none max.</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	none max.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
none max.																									
Mark the picture that best describes the course of your pain:																									
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Persistent pain with slight fluctuations</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Persistent pain with pain attacks</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pain attacks without pain between them</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pain attacks with pain between them</td> <td>☐</td> </tr> </table>					Persistent pain with slight fluctuations	☐		Persistent pain with pain attacks	☐		Pain attacks without pain between them	☐		Pain attacks with pain between them	☐										
	Persistent pain with slight fluctuations	☐																							
	Persistent pain with pain attacks	☐																							
	Pain attacks without pain between them	☐																							
	Pain attacks with pain between them	☐																							
Please mark your main area of pain																									
																									
Does your pain radiate to other regions of your body? yes ☐ no ☐																									
If yes, please draw the direction in which the pain radiates.																									
Do you suffer from a burning sensation (e.g., stinging nettles) in the marked areas?																									
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐																									
Do you have a tingling or prickling sensation in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)?																									
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐																									
Is light touching (clothing, a blanket) in this area painful?																									
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐																									
Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks?																									
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐																									
Is cold or heat (bath water) in this area occasionally painful?																									
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐																									
Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked?																									
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐																									
Does slight pressure in this area, e.g., with a finger, trigger pain?																									
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐																									
(To be filled out by the physician)																									
<table border="1"> <tr> <td>never</td> <td>hardly noticed</td> <td>slightly</td> <td>moderately</td> <td>strongly</td> <td>very strongly</td> </tr> <tr> <td>x 0 = 0</td> <td>x 1 =</td> <td>x 2 =</td> <td>x 3 =</td> <td>x 4 =</td> <td>x 5 =</td> </tr> </table>				never	hardly noticed	slightly	moderately	strongly	very strongly	x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =										
never	hardly noticed	slightly	moderately	strongly	very strongly																				
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =																				
Total score out of 35																									

Development/Reference: R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle / Curr Med Res Opin, Vol.22, No. 10 (2006)
painDETECT questionnaire, ©2005 Pfizer Pharma GmbH, used with permission.

©2005 Pfizer Pharma GmbH

Date: Patient: Last name: First name:

Please transfer the total score from the pain questionnaire:

Total score

Please add up the following numbers, depending on the marked pain behavior pattern and the pain radiation. Then total up the final score:



Persistent pain with slight fluctuations

0



Persistent pain with pain attacks

- 1

if marked, or



Pain attacks without pain between them

+ 1

if marked, or



Pain attacks with pain between them

+ 1

if marked



Radiating pains?

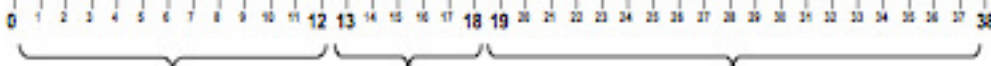
+ 2

if yes

Final score

Screening Result

Final score



A neuropathic pain component is unlikely (< 15%)

Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present

A neuropathic pain component is likely (> 90%)

**This sheet does not replace medical diagnostics.
It is used for screening the presence of a neuropathic pain component.**

Development/Reference: R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle / Curr Med Res Opin, Vol.22, No. 10 (2006)

©2005 Pfizer Pharma GmbH

Allegato n. 4: CPCI

CPCI—Chronic Pain Coping Inventory—Italian version

Durante la scorsa settimana per quanto giorni ha usato ciascuna delle seguenti strategie per fronteggiare il dolore che prova? Per cortesia, indichi il numero dei giorni in cui ha utilizzato ciascuna strategia di seguito elencata.

Domanda	Numero dei giorni							
1. Ho visualizzato un'immagine calmante o distraente per rilassarmi	0	1	2	3	4	5	6	7
2. Ho ignorato il dolore	0	1	2	3	4	5	6	7
3. Ho riposato	0	1	2	3	4	5	6	7
4. Ho ricevuto sostegno da un amico	0	1	2	3	4	5	6	7
5. Ho chiesto a qualcuno di fare qualcosa per me	0	1	2	3	4	5	6	7
6. Ho ricordato a me stesso che le cose potrebbero andare peggio	0	1	2	3	4	5	6	7
7. Ho evitato di utilizzare parti del mio corpo (per esempio, mano, braccio o gamba)	0	1	2	3	4	5	6	7
8. Mi sono concentrato a rilassare i miei muscoli	0	1	2	3	4	5	6	7
9. Disteso sul pavimento, mi sono allungato e ho mantenuto la posizione per almeno 10 secondi	0	1	2	3	4	5	6	7
10. Ho detto a me stesso che le cose andranno meglio	0	1	2	3	4	5	6	7
11. Ho ricevuto supporto da un familiare	0	1	2	3	4	5	6	7
12. Mi sono riposato il più possibile	0	1	2	3	4	5	6	7
13. Ho parlato con qualcuno a me caro	0	1	2	3	4	5	6	7
14. Ho chiamato un amico al telefono, per sentirmi meglio	0	1	2	3	4	5	6	7

15. Ho pensato a tutte le cose belle che possiedo	0	1	2	3	4	5	6	7
16. Ho chiesto aiuto per svolgere un lavoro	0	1	2	3	4	5	6	7
17. Ho detto a me stesso che il dolore migliorerà	0	1	2	3	4	5	6	7
18. Non ho permesso che il dolore interferisse con le mie attività	0	1	2	3	4	5	6	7
19. Ho svolto attività aerobica (esercizio che fa battere il mio cuore più veloce) per almeno 15 minuti	0	1	2	3	4	5	6	7
20. Ho ridotto il cammino a causa del dolore	0	1	2	3	4	5	6	7
21. Non ho prestato attenzione al dolore	0	1	2	3	4	5	6	7
22. Ho zoppicato per ridurre il dolore	0	1	2	3	4	5	6	7
23. Ho meditato per ridurre le mie tensioni	0	1	2	3	4	5	6	7
24. Disteso sulla mia schiena, mi sono allungato, e ho mantenuto la posizione per almeno 10 secondi	0	1	2	3	4	5	6	7
25. Ho tenuto una parte del mio corpo (per esempio il braccio) in una posizione particolare	0	1	2	3	4	5	6	7
26. Ho chiesto aiuto per trasportare, sollevare o spingere oggetti	0	1	2	3	4	5	6	7
27. Mi sono esercitato per migliorare la mia condizione fisica generale per almeno 5 minuti	0	1	2	3	4	5	6	7
28. Ho parlato con un amico o un familiare per ricevere sostegno	0	1	2	3	4	5	6	7

29. Ho ricordato a me stesso che ci sono persone che stanno peggio di me	0	1	2	3	4	5	6	7
30. Ho limitato il mio tempo in piedi	0	1	2	3	4	5	6	7
31. Mi sono coricato sul letto	0	1	2	3	4	5	6	7
32. Ho evitato alcune attività fisiche (sollevare, spingere, trasportare oggetti)	0	1	2	3	4	5	6	7
33. Ho usato tecniche di auto-ipnosi per rilassarmi	0	1	2	3	4	5	6	7
34. Ho continuato ad andare avanti	0	1	2	3	4	5	6	7
35. Ho allungato i miei muscoli, fino a sentire dolore, mantenendo la posizione per almeno 10 secondi	0	1	2	3	4	5	6	7
36. Ho evitato di svolgere le mie attività	0	1	2	3	4	5	6	7
37. Sono andato in una stanza da solo per riposarmi	0	1	2	3	4	5	6	7
38. Ho usato una respirazione lenta e profonda per rilassarmi	0	1	2	3	4	5	6	7
39. Mi sono esercitato per rinforzare i muscoli della mia schiena per almeno 1 minuto	0	1	2	3	4	5	6	7
40. Ho chiesto a qualcuno di prendermi qualcosa (ad esempio, medicine, alimenti, bevande)	0	1	2	3	4	5	6	7
41. Non ho lasciato che il dolore influisse su ciò che stavo facendo	0	1	2	3	4	5	6	7
42. Mi sono coricato sul divano	0	1	2	3	4	5	6	7

Allegato n. 5: VAS: intensità del dolore in questo momento

VAS

Intensità del dolore in questo momento

Tiri una linea sulla riga sottostante per indicare l'intensità del Suo dolore.

Nessun
dolore

Massimo
dolore
immaginabile

Allegato n. 6: VAS: intensità del dolore più forte nell'ultimo mese

VAS

Intensità del dolore più forte provato nelle ultime quattro settimane.

Tiri una linea sulla riga sottostante per indicare l'intensità del Suo dolore.

Nessun
dolore

Massimo
dolore
immaginabile.

Allegato n. 7: VAS: intensità del dolore medio nell'ultimo mese

VAS

Intensità del dolore medio nelle ultime quattro settimane

Tiri una linea sulla riga sottostante per indicare l'intensità del Suo dolore.

Nessun
dolore

Massimo
dolore
immaginabile

Allegato n. 8: SF-36

QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE SF-36 (V1) STANDARD

*12/94
IQOLA SF-36 Italian Version 1.6*

QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE SF-36

Data consegna

N° codice paziente

ISTRUZIONI: Questo questionario intende valutare cosa Lei pensa della Sua salute. Le informazioni raccolte permetteranno di essere sempre aggiornati su come si sente e su come riesce a svolgere le Sue attività consuete.

Risponda a ciascuna domanda del questionario indicando la Sua risposta come mostrato di volta in volta. Se non si sente certo della risposta, effettui la scelta che comunque Le sembra migliore.

1. In generale, direbbe che la Sua salute è:

(Indichi un numero)

Eccellente	1
Molto buona	2
Buona	3
Passabile	4
Scadente	5

2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora, la Sua salute in generale?

(Indichi un numero)

Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa	1
Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa	2
Più o meno uguale rispetto ad un anno fa	3
Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa	4
Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa	5

3. Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. La Sua salute La limita attualmente nello svolgimento di queste attività?

(Indichi per ogni domanda il numero 1, 2, o 3)

	SI, mi limita parecchio	SI, mi limita parzialmente	NO, non mi limita per nulla
a. Attività fisicamente impegnative, come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	1	2	3
b. Attività di moderato impegno fisico, come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bicicletta	1	2	3
c. Sollevare o portare le borse della spesa	1	2	3
d. Salire qualche piano di scale	1	2	3
e. Salire un piano di scale	1	2	3
f. Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi	1	2	3
g. Camminare per un chilometro	1	2	3
h. Camminare per qualche centinaia di metri	1	2	3
i. Camminare per circa cento metri	1	2	3
l. Fare il bagno o vestirsi da soli	1	2	3

4. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa della Sua salute fisica?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
a. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
b. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
c. Ha dovuto limitare alcuni tipi di lavoro o di altre attività	1	2
d. Ha avuto difficoltà nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto più fatica)	1	2

5. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività, a causa del Suo stato emotivo (quale il sentirsi depresso o ansioso)?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
a. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
b. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
c. Ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro o in altre attività	1	2

6. Nelle ultime 4 settimane, in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte?

(Indichi un numero)

Per nulla	1
Leggermente	2
Un po'	3
Molto	4
Moltissimo	5

7. Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime 4 settimane?

(Indichi un numero)

Nessuno	1
Molto lieve	2
Lieve	3
Moderato	4
Forte	5
Molto forte	6

8. Nelle ultime 4 settimane, in che misura il dolore L'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente (sia in casa sia fuori casa)?

(Indichi un numero)

Per nulla	1
Molto poco	2
Un po'	3
Molto	4
Moltissimo	5

9. Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito nelle ultime 4 settimane. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso. Per quanto tempo nelle ultime 4 settimane si è sentito...

(Indichi un numero per ogni domanda)

	Sempre	Quasi sempre	Molto tempo	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
a. vivace brillante?	1	2	3	4	5	6
b. molto agitato?	1	2	3	4	5	6
c. così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarLa su?	1	2	3	4	5	6
d. calmo e sereno?	1	2	3	4	5	6
e. pieno di energia?	1	2	3	4	5	6
f. scoraggiato e triste?	1	2	3	4	5	6
g. sfinito?	1	2	3	4	5	6
h. felice?	1	2	3	4	5	6
i. stanco?	1	2	3	4	5	6

10. Nelle ultime 4 settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?

(Indichi un numero)

- Sempre 1
 Quasi sempre 2
 Una parte del tempo 3
 Quasi mai 4
 Mai 5

11. Scegli la risposta che meglio descrive quanto siano **VERE** o **FALSE** le seguenti affermazioni.

(Indichi un numero per ogni affermazione)

	Certamente vero	In gran parte vero	Non so	In gran parte falso	Certamente falso
a. Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	1	2	3	4	5
b. La mia salute è come quella degli altri	1	2	3	4	5
c. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	1	2	3	4	5
d. Godo di ottima salute	1	2	3	4	5

Allegato n. 9: Tabella sinottica degli articoli inclusi nella revisione narrativa della letteratura

Primo autore e anno di pubblicazione	Tipo di studio	Obiettivo	Risultati	Strumenti di screening individuati
Attal N 2010	Editoriale	Sancire la necessità di un adattamento cross-culturale, in lingue diverse dall'originale, delle scale di valutazione del dolore neuropatico	Abbozzo di un breve protocollo di traduzione e validazione delle scale di valutazione del dolore neuropatico	-
Backonja MM et al. 2013	Consensus conference	Stabilire il ruolo dei Quantitative Sensory Testing nelle patologie contrassegnate dal dolore	I QST sono indispensabili per quantificare i deficits sensoriali, la perdita di nocicezione e i dolori evocati, previa standardizzazione di tutti gli aspetti del test	QST
Bouhassira D e Attal N 2011	Review	Esaminare le principali scale di valutazione per identificare e misurare il dolore neuropatico	Gli elementi comuni tra le diverse scale di valutazione mostrano che il dolore neuropatico ha un linguaggio universale. Le scale di valutazione hanno il merito di rendere più agile la diagnosi di dolore neuropatico, ma devono sempre essere accompagnate	LANSS NPQ DN4 ID-Pain painDETECT

			dall'esame clinico del paziente.	
Bennett MI e Bouhassira D 2007	Editoriale	Stabilire la possibilità di utilizzare le scale di valutazione del dolore neuropatico al fine di determinare l'epidemiologia del dolore neuropatico	Gli strumenti di screening del dolore neuropatico possono servire sia per identificarne la presenza nella pratica clinica quotidiana, sia per fini di ricerca negli articoli epidemiologici	S-LANSS
Bennett MI et al. 2007	Topical review	Discutere l'utilità delle scale di valutazione nell'identificazione del dolore neuropatico	Le scale di valutazione del dolore neuropatico sono utili sia in clinica, dove costituiscono un ponte tra la definizione e la diagnosi di dolore neuropatico, sia negli studi di ricerca, dove hanno contribuito a standardizzare l'individuazione dei pazienti che ne sono affetti. Lo studio mette altresì in luce i limiti di tali scale, ammettendo che esse pretendono di ridurre il dolore neuropatico ad alcune sue caratteristiche, al fine di rendere il suo riconoscimento più riproducibile.	LANSS NPQ DN4 ID-Pain painDETECT
Crucchi G e Truini A 2009	Opinione di esperti	Esaminare i principali metodi di valutazione del dolore neuropatico	I procedimenti maggiormente utilizzati per identificare la presenza di	Potenziali evocati laser

			dolore neuropatico nei pazienti sono i tests di laboratorio (potenziali evocati laser e biopsia cutanea), Quantitative Sensory Testing, esame clinico e scale di valutazione. L'approccio più proficuo è la combinazione di esame fisico e intervista al paziente.	Biopsia cutanea QST Esame clinico LANSS NPQ DN4 ID-Pain painDETECT StEP
Di Stefano G et al. 2012	Review	Esaminare i principali strumenti di laboratorio per valutare il dolore neuropatico	I metodi utilizzati in laboratorio per valutare il dolore neuropatico sono i Quantitative Sensory Testing, i potenziali evocati laser e la biopsia cutanea. Gli strumenti di laboratorio per valutare il dolore neuropatico sono un valido supporto all'esame clinico.	QST Potenziali evocati laser Biopsia cutanea
Haanpaa M et al. 2011	Revisione di linee guida	Analizzare in modo esaustivo, attraverso una revisione delle linee guida in materia, tutti i metodi che si possono adottare per valutare il dolore neuropatico.	La base della diagnosi del dolore neuropatico è l'esame clinico, accompagnato da un meticoloso esame delle sensibilità. Al suo fianco, i questionari di screening risultano utili per identificare potenziali pazienti affetti da dolore	LANSS NPQ DN4 ID-Pain painDETECT Esame clinico QST Scale di valutazione della qualità della vita, dell'intensità e della qualità del

			neuropatico. Inoltre, per un più accurato esame sensoriale esistono i Quantitative Sensory Testing. Ci sono poi esami di laboratorio quali la misura dei riflessi trigeminali, i potenziali evocati laser, l'imaging cerebrale funzionale e la biopsia cutanea. A completare l'indagine, infine, scale che quantificano il dolore e che sondano la qualità della vita.	dolore Tests di laboratorio (riflessi trigeminali, potenziali evocati laser, microneurografia, imaging cerebrale funzionale, biopsia cutanea)
Searle RD et al. 2011	Studio di validazione	Stabilire se le scale di valutazione del dolore neuropatico possano essere utilizzate come strumenti di outcomes	Sebbene la LANSS possa essere usata, in specifiche popolazioni di pazienti affette da dolore neuropatico, come misura di outcome per quantificare i cambiamenti che avvengono in tale dolore in risposta a determinati trattamenti, la sua affidabilità non ne supporta lo stesso uso né a livello individuale né a livello di gruppi generici. La LANSS rimane, pertanto, essenzialmente, uno strumento di screening del	LANSS

			dolore neuropatico.	
--	--	--	------------------------	--

Allegato n. 10: tabella di esclusione

Articoli esclusi perché trattano patologie neurologiche o red flags

<i>Cancro</i>	Jain P, Padole D, Bakshi S. Prevalence of acute neuropathic pain after cancer surgery: A prospective study. Indian J Anaesth. 2014 Jan;58(1):36-42. PubMed PMID: 24700897.
	Potter J, Higginson IJ, Scadding JW, Quigley C. Identifying neuropathic pain in patients with head and neck cancer: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale. J R Soc Med. 2003 Aug;96(8):379-83. PubMed PMID: 12893852.
<i>Patologie neurologiche</i>	Tyson SF, Brown P. How to measure pain in neurological conditions? A systematic review of psychometric properties and clinical utility of measurement tools. Clin Rehabil. 2013 Dec 9. PubMed PMID: 24323042.
<i>Spinal cord injury</i>	Nakipoglu-Yuzer GF, Atçı N, Ozgirgin N. Neuropathic pain in spinal cord injury. Pain Physician. 2013 May-Jun;16(3):259-64. PubMed PMID: 23703412.
	Celik EC, Erhan B, Lakse E. The clinical characteristics of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. Spinal Cord. 2012 Aug;50(8):585-9. PubMed PMID: 22430511.
	Haanpää M. Are neuropathic pain screening tools useful for patients with spinal cord injury? Pain. 2011 Apr;152(4):715-6. PubMed PMID: 21295912.
	Hallström H, Norrbrink C. Screening tools for neuropathic pain: can they be of use in individuals with spinal cord injury? Pain. 2011 Apr;152(4):772-9. PubMed PMID: 21272997.
	Calmels P, Mick G, Perrouin-Verbe B, Ventura M; SOFMER (French Society for Physical Medicine and Rehabilitation). Neuropathic pain in spinal cord injury: identification, classification, evaluation. Ann Phys Rehabil Med. 2009 Mar;52(2):83-102. PubMed PMID: 19909700.
	Richards JS, Kogos SC Jr, Ness TJ, Oleson CV. Effects of smoking on neuropathic pain in two people with spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2005;28(4):330-2. PubMed PMID: 16396384.

	Jan FK, Wilson PE. A survey of chronic pain in the pediatric spinal cord injury population. J Spinal Cord Med. 2004;27 Suppl 1:S50-3. PubMed PMID: 15503703.
<i>Fibromialgia</i>	Gauffin J, Hankama T, Kautiainen H, Hannonen P, Haanpää M. Neuropathic pain and use of PainDETECT in patients with fibromyalgia: a cohort study. BMC Neurol. 2013 Feb 14;13:21. PubMed PMID: 23409793.
	Pamuk ON, Yeşil Y, Cakir N. Factors that affect the number of tender points in fibromyalgia and chronic widespread pain patients who did not meet the ACR 1990 criteria for fibromyalgia: are tender points a reflection of neuropathic pain? Semin Arthritis Rheum. 2006 Oct;36(2):130-4. PubMed PMID: 16884973.
	Martínez-Lavin M, López S, Medina M, Nava A. Use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. Semin Arthritis Rheum. 2003 Jun;32(6):407-11. PubMed PMID: 12833249.

Articoli esclusi perché non trattano il dolore neuropatico o comunque perché non contribuiscono a far diagnosi di dolore neuropatico

Iannetti GD, Baumgärtner U, Tracey I, Treede RD, Magerl W. Pinprick-evoked brain potentials: a novel tool to assess central sensitization of nociceptive pathways in humans. J Neurophysiol. 2013 Sep;110(5):1107-16. PubMed PMID: 23678019.
Tesarz J, Gerhardt A, Schommer K, Treede RD, Eich W. Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: an experimental study using quantitative sensory testing and the cold-pressor task. Pain. 2013 Jul;154(7):1022-9. PubMed PMID: 23657118.
Dönmez S, Pamuk ÖN, Ümit EG, Top MŞ. Autoimmune rheumatic disease associated symptoms in fibromyalgia patients and their influence on anxiety, depression and somatisation: a comparative study. Clin Exp Rheumatol. 2012 Nov-Dec;30(6 Suppl 74):65-9. PubMed PMID: 23137613.
Mehling WE, Gopisetty V, Bartmess E, Acree M, Pressman A, Goldberg H, Hecht FM, Carey T, Avins AL. The prognosis of acute low back pain in primary care in the United States: a 2-year prospective cohort study. Spine (Phila Pa 1976). 2012 Apr 15;37(8):678-84. PubMed PMID: 22504516.
Plan EL, Elshoff JP, Stockis A, Sargentini-Maier ML, Karlsson MO. Likert pain score modeling: a Markov integer model and an autoregressive continuous model. Clin

Pharmacol Ther. 2012 May;91(5):820-8. PubMed PMID: 22433987.
Chattipakorn S, Ittichaicharoen J, Rangdaeng S, Chattipakorn N. Changes in peripheral innervation and nociception in reticular type and erosive type of oral lichen planus. Indian J Dent Res. 2011 Sep-Oct;22(5):678-83. PubMed PMID: 22406713.
Saverino A, Solaro C. Pain in individuals with multiple sclerosis, knee prosthesis, and post-herpetic neuralgia: learning from focus group patients' experience. Clin J Pain. 2012 May;28(4):300-8. PubMed PMID: 22330129.
Westermann A, Rønnau AK, Krumova E, Regeniter S, Schwenkreis P, Rolke R, Treede RD, Richter H, Maier C. Pain-associated mild sensory deficits without hyperalgesia in chronic non-neuropathic pain. Clin J Pain. 2011 Nov-Dec;27(9):782-9. PubMed PMID: 21642846.
Koroschetz J, Rehm SE, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, Baron R. Fibromyalgia and neuropathic pain--differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. BMC Neurol. 2011 May 25;11:55. PubMed PMID: 21612589.
Chanda ML, Alvin MD, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Pain characteristic differences between subacute and chronic back pain. J Pain. 2011 Jul;12(7):792-800. PubMed PMID: 21497139.
Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Cacciotti L, Fedele T, Maiello MR, Marfia G. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. Eur J Pain. 2011 Feb;15(2):153-60. PubMed PMID: 20619708.
Goulding K, Beaulé PE, Kim PR, Fazekas A. Incidence of lateral femoral cutaneous nerve neuropraxia after anterior approach hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2010 Sep;468(9):2397-404. PubMed PMID: 20532717.
Hortense P, Sousa FA. Developing a comparative scale of different nociceptive and neuropathic pain through two psychophysical methods. Rev Lat Am Enfermagem. 2009 Mar-Apr;17(2):207-14. PubMed PMID: 19551274.
Agostinho CM, Scherens A, Richter H, Schaub C, Rolke R, Treede RD, Maier C. Habituation and short-term repeatability of thermal testing in healthy human subjects and patients with chronic non-neuropathic pain. Eur J Pain. 2009 Sep;13(8):779-85. PubMed PMID: 19019713.
Poole HM, Murphy P, Nurmikko TJ. Development and preliminary validation of the NePIQoL: a quality-of-life measure for neuropathic pain. J Pain Symptom Manage. 2009 Feb;37(2):233-45. PubMed PMID: 18676118.

Haugen AJ, Grøvle L, Keller A, Grotle M. Cross-cultural adaptation and validation of the Norwegian version of the Tampa scale for kinesiophobia. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> . 2008 Aug 1;33(17):E595-601. PubMed PMID: 18670327.
Rüger LJ, Irnich D, Abahji TN, Crispin A, Hoffmann U, Lang PM. Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease. <i>Pain</i> . 2008 Sep 30;139(1):201-8. PubMed PMID: 18472216.
Haussleiter IS, Richter H, Scherens A, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Maier C. NeuroQuick--a novel bedside test for small fiber neuropathy? <i>Eur J Pain</i> . 2008 Nov;12(8):1000-7. PubMed PMID: 18325802.
Bentley AJ, Rosman KD, Mitchell D. Can the sensory symptoms of restless legs syndrome be assessed using a qualitative pain questionnaire? <i>Clin J Pain</i> . 2007 Jan;23(1):62-6. PubMed PMID: 17277646.
Samuelsson M, Leffler AS, Johansson B, Hansson P. On the repeatability of brush-evoked allodynia using a novel semi-quantitative method in patients with peripheral neuropathic pain. <i>Pain</i> . 2007 Jul;130(1-2):40-6. PubMed PMID: 17161534.
Behrman M, Linder R, Assadi AH, Stacey BR, Backonja MM. Classification of patients with pain based on neuropathic pain symptoms: comparison of an artificial neural network against an established scoring system. <i>Eur J Pain</i> . 2007 May;11(4):370-6. PubMed PMID: 16624601.
Lund I, Lundeberg T, Sandberg L, Budh CN, Kowalski J, Svensson E. Lack of interchangeability between visual analogue and verbal rating pain scales: a cross sectional description of pain etiology groups. <i>BMC Med Res Methodol</i> . 2005 Oct 4;5:31. PubMed PMID: 16202149.
Vissers K, Meert T. A behavioral and pharmacological validation of the acetone spray test in gerbils with a chronic constriction injury. <i>Anesth Analg</i> . 2005 Aug;101(2):457-64, table of contents. PubMed PMID: 16037162.
Kelly KG, Cook T, Backonja MM. Pain ratings at the thresholds are necessary for interpretation of quantitative sensory testing. <i>Muscle Nerve</i> . 2005 Aug;32(2):179-84. PubMed PMID: 15937874.
Majani G, Tiengo M, Giardini A, Calori G, De Micheli P, Battaglia A. Relationship between MPQ and VAS in 962 patients. A rationale for their use. <i>Minerva Anesthesiol</i> . 2003 Jan-Feb;69(1-2):67-73. PubMed PMID: 12677163.
Walsh TL, Hanscom B, Lurie JD, Weinstein JN. Is a condition-specific instrument for patients with low back pain/leg symptoms really necessary? The responsiveness of the

Oswestry Disability Index, MODEMS, and the SF-36. Spine (Phila Pa 1976). 2003 Mar 15;28(6):607-15. PubMed PMID: 12642770.
Backonja MM, Walk D, Edwards RR, Sehgal N, Moeller-Bertram T, Wasan A, Irving G, Argoff C, Wallace M. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. Clin J Pain. 2009 Sep;25(7):641-7. Review. PubMed PMID: 19692807.

Articoli esclusi perché trattano una popolazione specifica, sottogruppo del dolore neuropatico

Franz M, Spohn D, Ritter A, Rolke R, Miltner WH, Weiss T. Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia. Pain. 2012 Aug;153(8):1687-94. PubMed PMID: 22657400.
Searle RD, Howell SJ, Bennett MI. Diagnosing postoperative neuropathic pain: a Delphi survey. Br J Anaesth. 2012 Aug;109(2):240-4. PubMed PMID: 22649184.
Walsh J, Rabey MI, Hall TM. Agreement and correlation between the self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs and Douleur Neuropathique 4 Questions neuropathic pain screening tools in subjects with low back-related leg pain. J Manipulative Physiol Ther. 2012 Mar-Apr;35(3):196-202. PubMed PMID: 22397741.
Gröne E, Crispin A, Fleckenstein J, Irnich D, Treede RD, Lang PM. Test order of quantitative sensory testing facilitates mechanical hyperalgesia in healthy volunteers. J Pain. 2012 Jan;13(1):73-80. PubMed PMID: 22208803.
Lecomte F, Gault N, Koné V, Lafoix C, Ginsburg C, Claessens YE, Pourriat JL, Vidal-Trecan G. Prevalence of neuropathic pain in emergency patients: an observational study. Am J Emerg Med. 2011 Jan;29(1):43-9. PubMed PMID: 20825773.
Kim M, Guilfoyle MR, Seeley HM, Laing RJ. A modified Roland-Morris disability scale for the assessment of sciatica. Acta Neurochir (Wien). 2010 Sep;152(9):1549-53; discussion 1553. PubMed PMID: 20467761.
Oncel C, Bir LS, Sanal E. The relationship between electrodiagnostic severity and Washington Neuropathic Pain Scale in patients with carpal tunnel syndrome. Agri. 2009 Oct;21(4):146-8. PubMed PMID: 20127534.
Petrikonis K, Ščiupokas A, Samušytė G, Janušauskaitė J, Sulcaitė R, Vaitkus A. Importance of pain evaluation for more accurate diagnosis of painful diabetic polyneuropathy. Medicina (Kaunas). 2010;46(11):735-42. PubMed PMID: 21467831.

Tavares IR, Franzoi AC, Araújo AQ. Low-back pain in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: nociceptive or neuropathic? Spinal Cord. 2010 Feb;48(2):134-7. PubMed PMID: 19581917.
Vernon MK, Brandenburg NA, Alvir JM, Griesing T, Revicki DA. Reliability, validity, and responsiveness of the daily sleep interference scale among diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia patients. J Pain Symptom Manage. 2008 Jul;36(1):54-68. PubMed PMID: 18411009.
Lang PM, Schober GM, Rolke R, Wagner S, Hilge R, Offenbächer M, Treede RD, Hoffmann U, Irnich D. Sensory neuropathy and signs of central sensitization in patients with peripheral arterial disease. Pain. 2006 Sep;124(1-2):190-200. PubMed PMID: 16716518.
Freyenhagen R, Baron R, Tölle T, Stemmler E, Gockel U, Stevens M, Maier C. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPOPT). Curr Med Res Opin. 2006 Mar;22(3):529-37. PubMed PMID: 16574036.
Jääskeläinen SK, Teerijoki-Oksa T, Forssell H. Neurophysiologic and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain. Pain. 2005 Oct;117(3):349-57. PubMed PMID: 16153774.
Zelman DC, Dukes E, Brandenburg N, Bostrom A, Gore M. Identification of cut-points for mild, moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy. Pain. 2005 May;115(1-2):29-36. PubMed PMID: 15836967.
Svensson P, Baad-Hansen L, Thygesen T, Juhl GI, Jensen TS. Overview on tools and methods to assess neuropathic trigeminal pain. J Orofac Pain. 2004 Fall;18(4):332-8. PubMed PMID: 15636017.
Krämer HH, Rolke R, Bickel A, Birklein F. Thermal thresholds predict painfulness of diabetic neuropathies. Diabetes Care. 2004 Oct;27(10):2386-91. PubMed PMID: 15451905.
Truini A, Haanpää M, Zucchi R, Galeotti F, Iannetti GD, Romaniello A, Cruccu G. Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. Clin Neurophysiol. 2003 Apr;114(4):702-9. PubMed PMID: 12686278.
Porchet F, Wietlisbach V, Burnand B, Daeppen K, Villemure JG, Vader JP. Relationship between severity of lumbar disc disease and disability scores in sciatica patients. Neurosurgery. 2002 Jun;50(6):1253-9; discussion 1259-60. PubMed PMID: 12015843.
Ammer K, Scharfmueller T, Melnizky P. Thermal imaging in acute herpes zoster or post-

zoster neuralgia. Skin Res Technol. 2001 Nov;7(4):219-22. PubMed PMID: 11737816.
Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher DR. Contact thermography of painful diabetic neuropathic foot. Diabetes Care. 1991 Oct;14(10):918-22. PubMed PMID: 1773693.

Articoli esclusi perché prettamente neurofisiologici

Buonocore M, Gatti AM, Amato G, Aloisi AM, Bonezzi C. Allodynic skin in post-herpetic neuralgia: histological correlates. J Cell Physiol. 2012 Mar;227(3):934-8. PubMed PMID: 21503891.
Park CH, Yong A, Lee SH. Involvement of selective alpha-2 adrenoreceptor in sympathetically maintained pain. J Korean Neurosurg Soc. 2010 Jun;47(6):420-3. PubMed PMID: 20617085.
Leo S, D'Hooge R, Meert T. Exploring the role of nociceptor-specific sodium channels in pain transmission using Nav1.8 and Nav1.9 knockout mice. Behav Brain Res. 2010 Mar 17;208(1):149-57. PubMed PMID: 19931571.
Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, Zucchi R, Albanesi A, Biasiotta A, Gatti A, Cruccu G. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. Pain. 2008 Dec;140(3):405-10. PubMed PMID: 18954941.
Stirling LC, Forlani G, Baker MD, Wood JN, Matthews EA, Dickenson AH, Nassar MA. Nociceptor-specific gene deletion using heterozygous Nav1.8-Cre recombinase mice. Pain. 2005 Jan;113(1-2):27-36. PubMed PMID: 15621361.
Witting N, Kupers RC, Svensson P, Arendt-Nielsen L, Gjedde A, Jensen TS. Experimental brush-evoked allodynia activates posterior parietal cortex. Neurology. 2001 Nov 27;57(10):1817-24. PubMed PMID: 11723270.
Pappagallo M, Oaklander AL, Quatrano-Piacentini AL, Clark MR, Raja SN. Heterogenous patterns of sensory dysfunction in postherpetic neuralgia suggest multiple pathophysiologic mechanisms. Anesthesiology. 2000 Mar;92(3):691-8. PubMed PMID: 10719948.
Max MB. Mechanisms of pain and analgesia. Anesth Prog. 1987 Jul;34(4):113. PubMed PMID: 19598695.

Articoli esclusi perché si occupano di soggetti animali

Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. Neuroscience. 2012 Jun 1;211:39-50. PubMed PMID: 22244975.

Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J Neurosci Methods. 1994 Jul;53(1):55-63. PubMed PMID: 7990513.

Articoli esclusi perché incentrati sul trattamento, non sulla valutazione, del dolore neuropatico

Park CH, Jung SH, Han CG. Effect of intravenous lidocaine on the neuropathic pain of failed back surgery syndrome. Korean J Pain. 2012 Apr;25(2):94-8. PubMed PMID: 22514776.

Articoli esclusi perché si concentrano su un'unica scala di valutazione del dolore neuropatico

Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, Oshima Y, Tonosu J, Kato S, Ohya J, Oichi T, Okamoto N, Tanaka S. Validity and reliability of the Japanese version of the painDETECT questionnaire: a multicenter observational study. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e68013. PubMed PMID: 24098629.

Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. Pain Med. 2013 Dec;14(12):1933-43. PubMed PMID: 23924395.

van Seventer R, Vos C, Giezeman M, Meerding WJ, Arnould B, Regnault A, van Eerd M, Martin C, Huygen F. Validation of the Dutch version of the DN4 diagnostic questionnaire for neuropathic pain. Pain Pract. 2013 Jun;13(5):390-8. PubMed PMID: 23113981.

Elzahaf RA, Tashani OA, Unsworth BA, Johnson MI. Translation and linguistic validation of the self-completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) scale for use in a Libyan population. Pain Pract. 2013 Mar;13(3):198-205. PubMed PMID: 22726274.

Li J, Feng Y, Han J, Fan B, Wu D, Zhang D, Du D, Li H, Lim J, Wang J, Jin Y, Fu Z. Linguistic adaptation, validation and comparison of 3 routinely used neuropathic pain

questionnaires. Pain Physician. 2012 Mar-Apr;15(2):179-86. PubMed PMID: 22430656.
Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. Diabet Med. 2012 May;29(5):578-85. PubMed PMID: 22023377.
De Andrés J, Pérez-Cajaraville J, Lopez-Alarcón MD, López-Millán JM, Margarit C, Rodrigo-Royo MD, Franco-Gay ML, Abejón D, Ruiz MA, López-Gomez V, Pérez M. Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. Clin J Pain. 2012 Mar-Apr;28(3):243-53. PubMed PMID: 21926908.
Kitisomprayoonkul W. Validation study of the Thai ID Pain Scale. J Med Assoc Thai. 2011 May;94(5):610-5. PubMed PMID: 21675452.
Harifi G, Ouilki I, El Bouchti I, Ouazar MA, Belkhou A, Younsi R, Amine M, Tazi I, Abouqal R, Niamane R, El Hassani S. Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 Questions) for differential diagnosis of pain syndromes with a neuropathic or somatic component. Pain Pract. 2011 Mar-Apr;11(2):139-47. PubMed PMID: 20602717.
Koc R, Erdemoglu AK. Validity and reliability of the Turkish Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) questionnaire. Pain Med. 2010 Jul;11(7):1107-14. PubMed PMID: 20456071.
Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. J Pain. 2010 May;11(5):484-90. PubMed PMID: 20015708.
Weingarten TN, Watson JC, Hooten WM, Wollan PC, Melton LJ 3rd, Locketz AJ, Wong GY, Yawn BP. Validation of the S-LANSS in the community setting. Pain. 2007 Nov;132(1-2):189-94. PubMed PMID: 17869424.
Pérez C, Gálvez R, Insausti J, Bennett M, Ruiz M, Rejas J; Group for the study of Spanish validation of LANSS. [Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale for the diagnosis of neuropathic pain]. Med Clin (Barc). 2006 Oct 7;127(13):485-91. Spanish. PubMed PMID: 17043002.
Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. J Pain. 2005 Mar;6(3):149-58. PubMed PMID: 15772908.
Negri E, Bettaglio R, Demartini L, Allegri M, Barbieri M, Miotti D, Paulin L, Buonocore M, Bonezzi C. [Validation of the Italian version of the "Neuropathic Pain Scale" and its clinical applications]. Minerva Anestesiol. 2002 Mar;68(3):95-104. Italian. PubMed PMID:

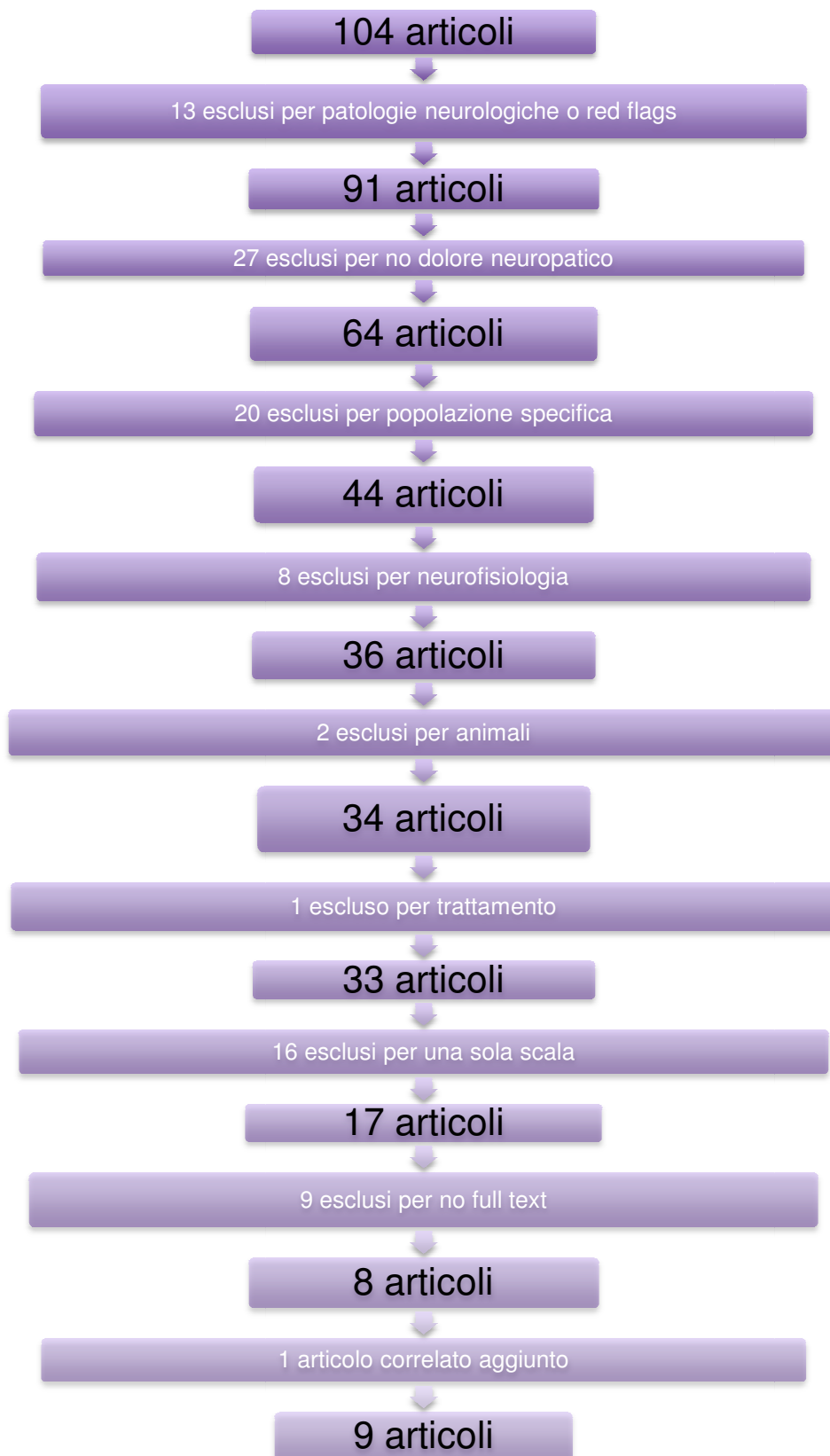
11981518.
Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain. 2001 May;92(1-2):147-57. PubMed PMID: 11323136.

Articoli esclusi per assenza di full text

Sadler A, Wilson J, Colvin L. Acute and chronic neuropathic pain in the hospital setting: use of screening tools. Clin J Pain. 2013 Jun;29(6):507-11. PubMed PMID: 23247003.
Gu NY, Bell C, Botteman MF, Ji X, Carter JA, van Hout B. Estimating preference-based EQ-5D health state utilities or item responses from neuropathic pain scores. Patient. 2012;5(3):185-97. PubMed PMID: 22765255.
Freyenhagen R, Wirz S, Rolke R. [Diagnosis of neuropathic pain]. Ther Umsch. 2011 Sep;68(9):495-500. Review. German. PubMed PMID: 21882145.
Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. Clin J Pain. 2007 Feb;23(2):143-9. PubMed PMID: 17237663.
Nozaki-Taguchi N. [Assessment of pain]. Nihon Rinsho. 2007 Jan;65(1):22-6. Japanese. PubMed PMID: 17233411.
Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. Curr Med Res Opin. 2006 Aug;22(8):1555-65. PubMed PMID: 16870080.
Benzon HT. The neuropathic pain scales. Reg Anesth Pain Med. 2005 Sep-Oct;30(5):417-21. PubMed PMID: 16135344.
Backonja MM. Need for differential assessment tools of neuropathic pain and the deficits of LANSS pain scale. Pain. 2002 Jul;98(1-2):229-30; author reply 230-1. PubMed PMID: 12098635.
Sekiyama H, Hanaoka K. [Diagnosis and assessment of pain]. Nihon Rinsho. 2001 Sep;59(9):1713-6. Review. Japanese. PubMed PMID: 11554040.

Allegato n. 11: flow chart riassuntiva

degli articoli inclusi ed esclusi



Allegato n. 12: tabella riassuntiva delle scale di valutazione del dolore neuropatico

<i>Scala</i>	LANSS	DN4	painDETECT	NPQ	IDpain
<i>Sensibilità</i>	83% (82-91%)	83%	85%	66%	Non Valutata
<i>Specificità</i>	87% (80-94%)	90%	80%	74%	Non Valutata
<i>Items intervista</i>	5	7	7+2	10+2	5+1
<i>Items esame clinico</i>	2	3	NO	NO	NO
<i>Autori</i>	Bennett	Bouhassira et al.	Freyenhagen et al.	Krause e Backonja	Portenoy
<i>Anno di validazione</i>	2001	2005	2006	2003	2006
<i>Lingua originale</i>	Inglese	Francese	Tedesco	Inglese	Inglese
<i>Articolo di pubblicazione</i>	13	14	59	62	63
<i>Cut-off indicativo di DN</i>	$x > 0 = 12$ (su 24)	$x > 0 = 4$ (su 10)	$x > 0 = 19$	$x > 0 = 0$	$x > 0 = 3$ (su 5)
<i>Varianti (forme brevi o autocompilare)</i>	S-LANSS (autocompilaz)	Primi 7 items (autocompilaz)	-	3 items (forma breve)	-
<i>Tipo di somministrazione</i>	Operatore sanitario	Operatore sanitario	Auto- compilata	Auto- compilata	Auto- compilata

Sitografia

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

Qualità della vita e stato di salute. Strumenti di valutazione.

Visitato in data 10 marzo 2014.

<http://crc.marionegri.it/qdv/downloads/SF36%20Questionario.pdf>

Bibliografia

1. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27.
2. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. Self-reported pain severity, quality of life, disability, anxiety and depression in patients classified with 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central sensitisation' pain. The discriminant validity of mechanisms-based classifications of low back ($\pm$ leg) pain. *Man Ther*. 2012 Apr;17(2):119-25.
3. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008 Jul 31;137(3):473-7.
4. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2013 Nov 26.
5. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun;136(3):380-7.
6. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 2008 Jul 31;137(3):681-8.
7. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain*. 2006 May;122(1-2):156-62.
8. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006 Apr;7(4):281-9.

9. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*. 2011 Dec;152(12):2836-43.
10. George AK, Sadek MA, Saluja SS, Fariello JY, Whitmore KE, Moldwin RM. The impact of neuropathic pain in the chronic pelvic pain population. *J Urol*. 2012 Nov;188(5):1783-7.
11. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 2 of 3: symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back ($\pm$ leg) pain. *Man Ther*. 2012 Aug;17(4):345-51.
12. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans--how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2013 Oct;9(10):572-82.
13. Bennett MI. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147-57.
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
15. Di Stefano G, La Cesa S, Biasiotto A, Leone C, Pepe A, Cruccu G, Truini A. Laboratory tools for assessing neuropathic pain. *Neurol Sci*. 2012 May;33 Suppl 1:S5-7.
16. Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Belobradkova J, Sommer C. Small-fibre involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. *Diabet Med*. 2008 Jun;25(6):692-9.
17. Pan CL, Tseng TJ, Lin YH, Chiang MC, Lin WM, Hsieh ST. Cutaneous innervation in Guillain-Barré syndrome: pathology and clinical correlations. *Brain*. 2003 Feb;126(Pt 2):386-97.

18. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007 Feb;127(3):199-203.

19. Attal N. Screening tools for neuropathic pain: are they adaptable in different languages and cultures? *Pain Med*. 2010 Jul;11(7):985-6.

20. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005 Mar;6(3):149-58.

21. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, Rejas J. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 4;5:66.

22. Chaudakshetrin P, Prateepavanich P, Chira-Adisai W, Tassanawipas W, Leechavengvongs S, Kitisomprayoonkul W. Cross-cultural adaptation to the Thai language of the neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *J Med Assoc Thai*. 2007 Sep;90(9):1860-5.

23. De Andrés J, Pérez-Cajaraville J, Lopez-Alarcón MD, López-Millán JM, Margarit C, Rodrigo-Royo MD, Franco-Gay ML, Abejón D, Ruiz MA, López-Gomez V, Pérez M. Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. *Clin J Pain*. 2012 Mar-Apr;28(3):243-53.

24. El Sissi W, Arnaout A, Chaarani MW, Fouad M, El Assuity W, Zalzal M, Dershaby YE, Youseif E. Prevalence of neuropathic pain among patients with chronic low-back pain in the Arabian Gulf Region assessed using the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale. *J Int Med Res*. 2010;38(6):2135-45.

25. Gürsoy AE, Kolukısa M, Yıldız GB, Kocaman G, Celebi A, Koçer A. Relationship between electrodiagnostic severity and neuropathic pain assessed by the LANSS pain scale in carpal tunnel syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:65-71.

26. Weingarten TN, Watson JC, Hooten WM, Wollan PC, Melton LJ 3rd, Locketz AJ, Wong GY, Yawn BP. Validation of the S-LANSS in the community setting. *Pain*. 2007 Nov;132(1-2):189-94.
27. Elzahaf RA, Tashani OA, Unsworth BA, Johnson MI. Translation and linguistic validation of the self-completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) scale for use in a Libyan population. *Pain Pract*. 2013 Mar;13(3):198-205.
28. Schestatsky P, Félix-Torres V, Chaves ML, Câmara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, Nascimento O, Bennett MI. Brazilian Portuguese validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for patients with chronic pain. *Pain Med*. 2011 Oct;12(10):1544-50.
29. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain*. 2004 Oct;5(8):427-32.
30. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3186-91.
31. Barbosa M, Bennett MI, Verissimo R, Carvalho D. Cross-Cultural Psychometric Assessment of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Pain Scale in the Portuguese Population. *Pain Pract*. 2013 Dec 1.
32. Koc R, Erdemoglu AK. Validity and reliability of the Turkish Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) questionnaire. *Pain Med*. 2010 Jul;11(7):1107-14.
33. Van Seventer R, Vos C, Giezeman M, Meerding WJ, Arnould B, Regnault A, van Eerd M, Martin C, Huygen F. Validation of the Dutch version of the DN4 diagnostic questionnaire for neuropathic pain. *Pain Pract*. 2013 Jun;13(5):390-8.

34. Harifi G, Ouilki I, El Bouchti I, Ouazar MA, Belkhou A, Younsi R, Amine M, Tazi I, Abouqal R, Niamane R, El Hassani S. Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 Questions) for differential diagnosis of pain syndromes with a neuropathic or somatic component. *Pain Pract.* 2011 Mar-Apr;11(2):139-47.
35. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain.* 2010 May;11(5):484-90.
36. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med.* 2013 Dec;14(12):1933-43.
37. Gauffin J, Hankama T, Kautiainen H, Hannonen P, Haanpää M. Neuropathic pain and use of PainDETECT in patients with fibromyalgia: a cohort study. *BMC Neurol.* 2013 Feb 14;13:21.
38. Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R: A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009, 146:34–40.
39. Hadjistavropoulos HD, MacLeod FK, Asmundson GJ. Validation of the Chronic Pain Coping Inventory. *Pain.* 1999 Apr;80(3):471-81.
40. Monticone M, Ferrante S, Giorgi I, Galandra C, Rocca B, Foti C. Development of the Italian version of the 42-item Chronic Pain Coping Inventory, CPCI-I: cross-cultural adaptation, factor analysis, reliability and validity. *Qual Life Res.* 2013 Aug;22(6):1459-65.
41. Bijur PE, Silver W, Gallagher J. Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain. *Acad Emerg Med* 2001; 8 (12): 1153-7. □
42. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 378-81.

43. Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 560.
44. Gaston-Johansson F. Measurement of Pain: The Psychometric Properties of the Pain-O-Meter, A Simple, Inexpensive Pain Assessment Tool That Could Change Health Care Practices. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 172-81.
45. Arostegui I, Núñez-Antón V, Quintana JM. Analysis of the short form-36 (SF-36): the beta-binomial distribution approach. *Stat Med* 2007; 26 (6): 1318-42.
46. Jenkinson C, Layte R, Coulter A, Wright L. Evidence for the sensitivity of the SF- 36 health status measure to inequalities in health: results from the Oxford healthy lifestyles survey. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50 (3): 377-80.
47. Torrance N, Smith BH, Lee AJ, Aucott L, Cardy A, Bennett MI. Analysing the SF- 36 in population-based research. A comparison of methods of statistical approaches using chronic pain as an example. *J Eval Clin Pract* 2009; 15 (2): 328-34.
48. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Russell IT. SF 36 health survey questionnaire: II. Responsiveness to changes in health status in four common clinical conditions. *Qual Health Care* 1994; 3 (4): 186-92.
49. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (11): 1025-36.
50. Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, Stratford PW, Alonso J, Patrick DL, Bouter LM, de Vet HC. Protocol of the COSMIN study: COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments. *BMC Med Res Methodol*. 2006 Jan 24;6:2.
51. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S74-83.

52. Boureau F, Doubrere JF, Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain. *Pain* 1990;42:145–52.
53. Dubuisson D, Melzack R. Classification of clinical pain descriptions by multiple group discriminant analysis. *Exp Neurol* 1976;51:480–7.
54. Masson EA, Hunt L, Gem JM, Boulton JM. A novel approach to the diagnosis and assessment of symptomatic diabetic neuropathy. *Pain* 1989;38:25–8.
55. Searle RD, Bennett MI, Tennant A. Can neuropathic screening tools be used as outcome measures? *Pain Med*. 2011 Feb;12(2):276-81.
56. Bennett MI, Bouhassira D. Epidemiology of neuropathic pain: can we use the screening tools? *Pain*. 2007 Nov;132(1-2):12-3.
57. Gjersing L, Caplehorn JR, Clausen T. Cross-cultural 8. adaptation of research instruments: Language, setting, time and statistical considerations. *BMC Med Res Methodol* 2010;10:13.
58. Cruccu G, Truini A. Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Med*. 2009 Apr 7;6(4).
59. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T. painDETECT: A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22: 1911–1920.
60. Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, Griffin RS, Rawal B, et al. A novel tool for the assessment of pain: Validation in low back pain. *PLoS Med* 2009;6(4).
61. Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ, Edwards RR, Freeman R, Gracely R, Haanpaa MH, Hansson P, Hatem SM, Krumova EK, Jensen TS, Maier C, Mick G, Rice AS, Rolke R, Treede RD, Serra J, Toelle T, Tugnoli V, Walk D, Walace MS, Ware M, Yarnitsky D, Ziegler D. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain*. 2013 Sep;154(9):1807-19.

62. Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain*. 2003 Sep-Oct;19(5):306-14.
63. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Aug;22(8):1555-65.

Ringraziamenti

Grazie a Marco Testa e a tutto il MRDM, per l'eccellenza della formazione che ci hanno messo a disposizione.

Grazie ad Andrea Polli, per avermi seguita nella stesura della tesi.

Grazie ai miei genitori e a Dennis, per avermi sostenuta, assecondata e sopportata, per la terza volta.

Grazie a Luca, per tutti i giorni di assenza dal lavoro.

Grazie a Marika, Chiara, Chiara, Luca e Marco, per i momenti passati insieme.