

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

QUADERNI

***L-acetilcarnitina nelle
neuropatie del distretto
cervicobrachiale e
lombosacrale in pazienti
naive o poor responder a
precedente trattamento con
acido alfa-lipoico***

Now free on-line
www.actabiomedica.it

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITORS

Loris Borghi - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

HONORARY EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Franco Aversa - Parma, Italy

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Parma, Italy

Sergio Bernasconi - Parma, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky - Rochester, NY, USA

Ovidio Bussolati - Parma, Italy

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Paolo Caffarra - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Franco Chiarelli - Chieti, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Giuseppe Fabrizi - Parma, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Dominique Gendrel - Paris, France

Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Annarosa Leri - Harvard, Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

Emilio Marangio - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Tiziana Meschi - Parma, Italy

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Federico Quaini - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Shaukat Sadikot - Mumbai, India

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Mario Savi - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Nino Stocchetti - Milano, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Pietro Vitali - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Anna Scotti
Mattioli 1885 srl - Casa Editrice
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 530383
Fax ++39 0524 82537
contact@actabiomedica.it

Alessandro Corrà
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033027

PUBLISHER

Mattioli 1885 srl Casa Editrice
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 530383
Fax ++39 0524 82537
E-mail: edit@mattioli1885.com



Mattioli 1885

srl - Strada di Lodesana 649/sx
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/530383
fax 0524/82537
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale
Paolo Cioni
Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni
Vice Presidente e Direttore Sviluppo
Massimo Radaelli

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli
Segreteria
Manuela Piccinu

MARKETING E PUBBLICITÀ

Marketing Manager
Luca Ranzato
Project Manager
Natalie Cerioli
Massimo Radaelli
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni
Responsabile Area ECM
Simone Agnello



EXECUTIVE COMMITTEE OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

PRESIDENT

Almerico Novarini

VICE-PRESIDENT

Silvia Iaccarino

PAST-PRESIDENT

Maria Luisa Tanzi

GENERAL SECRETARY

Maria Luisa Tanzi

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi

Giorgio Cocconi

Angelo Franzè

Enrico Cabassi

Patrizia Santi

INDEX

Volume 84 / Quaderno 3/2013

Original Article

- 5 *Leonardo Scarzella*
L-acetilcarnitina nelle neuropatie del distretto cervicobrachiale e lombosacrale in pazienti *naïve* o *poor responder* a precedente trattamento con acido alfa-lipoico

L-acetilcarnitina nelle neuropatie del distretto cervicobrachiale e lombosacrale in pazienti *naive* o *poor responder* a precedente trattamento con acido alfa-lipoico

Leonardo Scarzella

Specialista in Neurologia, Consulente Fondazione Piero Pietro e Giovanni Ferrero, Consulente SOC Neurologia Ospedale di Asti

Sommario. Le neuropatie del distretto cervicobrachiale e lombosacrale sono relativamente frequenti nella popolazione generale e, quando di grado moderato-severo, possono risultare altamente invalidanti. I trattamenti disponibili sono frequentemente insoddisfacenti ed in genere puramente sintomatici. In uno studio retrospettivo abbiamo valutato l'effetto del trattamento con L-acetilcarnitina (LAC) alla dose di 1 g/die *i.m.* per 10 giorni ed a seguire 1 g/die *per os* per ulteriori 30 giorni, su pazienti affetti da cervicobrachialgia o lombosciatalgia, mai trattati in precedenza (n=32) oppure *poor responder* a precedente trattamento con acido alfa-lipoico (AL) alla dose di 600 mg/die per 60 giorni. La risposta è stata valutata sia con test aspecifico per il dolore (VAS) sia con questionari specifici per il dolore neuropatico (DN4 e NIS-LL). La somministrazione di LAC si è dimostrata efficace su tutte le manifestazioni del dolore neuropatico e l'entità degli effetti sembra correlare direttamente con la gravità della sintomatologia. In un sottogruppo di nove pazienti con lombosciatalgia e con risultanza ENG di riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto (CMAP) del nervo peroneale comune, il trattamento con LAC ha evidenziato un favorevole effetto neurotrofico. (www.actabiomedica.it)

Key words: L-acetilcarnitina, neuropatie, dolore neuropatico, acido alfa-lipoico

Il dolore neuropatico è di frequente riscontro nella popolazione generale. In uno studio su un vasto campione di pazienti afferenti a vari centri di medicina generale, il dolore neuropatico era presente nel 18% dei soggetti esaminati (Perez 2009). Se si escludono le forme correlate a specifiche patologie (es. diabete) e quelle iatrogene, la maggioranza delle neuropatie origina da compressione meccanica di una radice nervosa a livello del rachide lombosacrale (sciatalgia) o cervicale (brachialgia), con possibile erniazione di uno o più dischi intervertebrali (Hart 1995).

In assenza di ernie di grandi dimensioni, la remissione avviene nell'arco di 6-8 settimane, benché le riacutizzazioni non siano rare. Il paziente presenta dolore di grado più o meno severo, con alterazioni della sensibilità cutanea. La funzionalità articolare può es-

sere gravemente compromessa e, nel caso delle cervicobrachialgie, il paziente può presentare ridotta sensibilità tattile dei polpastrelli con impossibilità ad eseguire operazioni fini.

I trattamenti (corticosteroidi, analgesici centrali, gabapentinoidi, FANS, paracetamolo) sono in grado di ridurre la sintomatologia dolorosa, ed in certi casi il loro effetto persiste se le concentrazioni farmacologiche circolanti rimangono al di sopra di un valore soglia (pregabalin/gabapentin), per scomparire alla sospensione. Ne consegue che la maggior parte dei pazienti non è adeguatamente compensata e convive cronicamente con una sintomatologia neuropatica.

La complessità gestionale del paziente con dolore neuropatico origina dalle differenti manifestazioni del dolore e dalle differenti vie coinvolte nella sua pa-

togenesi. Nelle forme croniche, quale che sia la causa (compressiva, metabolica, etc), la sintomatologia origina oltre che dall'attivazione della cascata delle cicloossigenasi (COX) anche dall'aumentato stress ossidativo conseguente alla condizione di ipossia che si instaura sia nei neuroni che nelle cellule gliali (Dyck 1989; Ozkul 2010).

Il ridotto apporto di O₂ e sostanze nutritive esita in tre diverse alterazioni metaboliche: 1) riduzione della capacità di produrre energia a livello mitocondriale, con disfunzione nella genesi e nella conduzione del potenziale elettrico; 2) aumento dei fattori ossidanti (ROS), con conseguente perossidazione dei fosfolipidi di membrana; 3) ridotta sintesi e/o risposta ai fattori neurotrofici.

Anche in questo secondo caso sopraggiungono alterazioni della conducibilità dell'impulso elettrico. Il risultato finale di tali alterazioni elettrofisiologiche è che le fibre nervose presentano deficit nella capacità di generare e ricevere segnali (disestesia, allodinia, iperalgesia) (Tan 2009; Kim 2010).

Sulla base di queste acquisizioni, numerose ricerche sono state dirette ad individuare molecole dotate di attività antalgica indipendente dalla vie convenzionali.

La L-acetilcarnitina (LAC) è oggetto da oltre venti anni di studi clinici e sperimentali nell'ambito delle disfunzioni neuronali sia centrali che periferiche per via della sua capacità di agire su alcuni dei meccanismi neuropatici appena citati. Questa molecola si è infatti dimostrata capace di accelerare la maturazione neuronale, accelerare il metabolismo mitocondriale e proteggere le cellule nervose dalla perossidazione di membrana (De Angelis 1992; Tesco 1992; Rampello 1992; Hart 2002).

Evidenze sperimentali indicano peraltro che LAC regola processi che vanno ben oltre il suo classico ruolo nel metabolismo energetico. Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare l'effetto protettivo di LAC nei confronti del danno nervoso e del dolore associato alle neuropatie periferiche. Questi comprendono cambiamenti nella sensibilità dei recettori del fattore di crescita neuronale (NGF), attivazione di recettori colinergici muscarinici M1 nel SNC e, aspetto fondamentale, una *up-regulation* dei recettori metabotropici del glutammato di tipo 2 (mGlu2), nei neu-

roni dei gangli delle radici posteriori. L'induzione dei recettori mGlu2 è mediata da meccanismi di acetilazione che coinvolgono fattori di trascrizione della famiglia del fattore nucleare (NF)-κB (Chiechio 2007).

Obiettivo di questo studio era verificare l'efficacia della LAC in pazienti con cervicobrachialgia o lombosciatalgia *naive* o già trattati con acido alfa-lipoico (AL), antiossidante in grado di prevenire il danno cellulare secondario allo stress ossidativo e alla sintesi di radicali liberi. Inoltre, l'acido alfa-lipoico sembra favorire la rigenerazione di altri antiossidanti endogeni come vitamina E, vitamina C e glutatione (Kagan 1992; Ametov 2003; Ziegler 2006). L'efficacia dell'acido alfa-lipoico nella pratica clinica è stata valutata in diversi studi clinici condotti su pazienti affetti da differenti forme di neuropatia, come la neuropatia diabetica e la lombosciatalgia.

Pazienti e Metodi

Pazienti e disegno

Studio retrospettivo su soggetti adulti con diagnosi clinica di cervicobrachialgia o lombosciatalgia e indagine radiografica (ove disponibile), trattati per la prima volta (*naive*) con L-acetilcarnitina (LAC) (n=53) oppure *poor responder* a precedenti trattamenti e sottoposti a *nuovo trattamento farmacologico* con LAC (n=21) in monoterapia. Risultavano come *poor responder* i pazienti in cui era stata ottenuta, a seguito del primo trattamento, una riduzione inferiore al 50% del punteggio assegnato al dolore oppure se il soggetto aveva necessariamente dovuto ricorrere a più trattamenti antalgici in combinazione.

Lo studio è stato condotto su un database contenente le cartelle cliniche di 988 pazienti trattati fra marzo 2006 e dicembre 2012. Su questo database sono stati applicati i seguenti filtri, corrispondenti ad altrettanti criteri di inclusione: 1) età compresa fra 35 e 75 anni; 2) diagnosi clinica di cervicobrachialgia o lombosciatalgia e indagine radiografica (ove disponibile); 3) disponibilità di una valutazione sintomatologica del dolore e della sensibilità sia all'inizio (T₀) che alla fine del periodo di trattamento in esame (T_i); 4) somministrazione di LAC in soggetti mai trattati in

precedenza o già trattati con altri farmaci e/o integratori e sottoposti a *nuovo trattamento farmacologico* con LAC perché considerati *poor responder* all'intervento iniziale.

Al primo screening sono risultati eleggibili a valutazione 174 pazienti: 32 trattati per la prima volta con LAC e 142 precedentemente trattati con altri farmaci e/o integratori e ritrattati con LAC in monoterapia per risposta inadeguata all'intervento iniziale. Per rendere omogenea la comparazione, da questo secondo gruppo sono stati isolati 21 pazienti precedentemente trattati con acido alfa-lipoico (600 mg/die) per 60 giorni. Sia i pazienti trattati per la prima volta con LAC sia quelli ritrattati avevano ricevuto L-acetilcarnitina secondo lo schema standard raccomandato di 1 g/die intramuscolo per i primi 10 giorni ed a seguire 1 g/die per via orale per altri 30 giorni continuativi.

Dei 32 pazienti *naive*, 20 erano affetti da lombosciatalgia e 12 da cervicobrachialgia. I 21 pazienti *poor responder* erano affetti da lombosciatalgia; di questi 21, relativamente a 9 pazienti erano disponibili anche dati neurofisiologici (ENG).

Valutazione

Tutti i pazienti selezionati avevano ricevuto una valutazione sintomatologica con vari protocolli diagnostici sia al T₀ prima di inizio trattamento che al termine del trattamento stesso. La valutazione del dolore era stata eseguita con scala VAS numerica da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore insopportabile). La valutazione della sintomatologia sensoriale era stata eseguita con questionario DN4 (dolore neuropatico in quattro domande), strumento di aiuto alla diagnosi e specifico per il dolore neuropatico (Bouhassira 2004). Il questionario indaga, attraverso 10 quesiti, quattro aree della sensibilità cutanea; il punteggio varia da 0 a 10. Il risultato del test è considerato positivo per neuropatia se lo score è ≥ 4 . Per punteggi ≥ 4 , il test è in grado di individuare una sofferenza neuropatica con una sensibilità pari all'82.9% ed una specificità pari all'89.9%.

I pazienti con lombosciatalgia (20 *naive* + 21 *poor responder*) avevano ricevuto oltre alla valutazione VAS e DN4 anche un test specifico per la neuropatia degli arti inferiori il NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limb) (Bril 1999). Questo test è

costituito da 3 campi (sensibilità, riflessi, forza muscolare) per 14 parametri complessivi (di ciascuno si rileva il livello di compromissione con attribuzione di un punteggio), con uno *score* che varia da 0 a 44 punti se applicato su un solo emisoma (come in questo studio), o da 0 ad 88 punti se applicato ad entrambi i lati del corpo, come di prassi nelle neuropatie diabetiche.

Inoltre, limitatamente a 9 pazienti appartenenti al gruppo dei *poor responder* ritrattati, erano disponibili le valutazioni neurofisiologiche (ENG) dell'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto (CMAP) a livello del nervo peroneale comune.

Poiché la maggior parte dei pazienti aveva assunto il trattamento con AL per periodi di durata maggiore rispetto a quella richiesta dal disegno di questo studio, sono stati selezionati solo pazienti che avessero ricevuto, dopo il basale, un controllo compreso fra 60 e 70 giorni dall'inizio del trattamento, indipendentemente dal proseguimento dello stesso.

Analisi statistica

I parametri oggetto di valutazione sono stati analizzati con metodiche di statistica descrittiva. I valori al basale ed al termine del trattamento sono stati comparati usando il test *t* di Student o il test del chi-quadro se appropriato. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0.05$.

Risultati

In totale sono risultati valutabili 53 pazienti (età media 59.7 anni; range 37-74 anni; maschi 25, femmine 28). Di questi, 21 pazienti erano già stati trattati con solo AL (600 mg/die) per 60 gg. I due gruppi erano sostanzialmente omogenei per caratteristiche demografiche.

Pazienti naive

Il gruppo 32 pazienti *naive* presentavano al basale un punteggio medio VAS pari 6.4 ed un punteggio medio DN4 pari a 5.8. Al termine dello studio il punteggio VAS si era ridotto di 4.1 punti e lo score DN4 di 2.8 punti (tabella 1).

Tabella 1. Variazioni della sintomatologia in 32 pazienti naive trattati con LAC

Indice	T ₀ (media)	T ₁ (media)	Δ (%)
VAS (0-10)	6.4	2.3	- 64.1
VAS *	8.8	2.4	- 72.7
DN4 (0-10)	5.8	3.0	- 48.3

* sottogruppo 12 pazienti con dolore severo a T₀

Queste variazioni corrispondono ad una riduzione del punteggio VAS del 64.1% ($p < 0,05$). L'efficacia del trattamento è risultata correlata con la gravità del punteggio VAS: un sottogruppo di 12 pazienti con *dolore severo* al basale (VAS = 8.8) ha evidenziato una riduzione maggiore (-72.7%; $p < 0,05$). L'assenza di un follow-up intermedio non ha permesso di verificare la riduzione di questo sintomo nel tempo. La riduzione del punteggio DN4 è risultata pari al 48.3%, senza differenze intragruppo ($p < 0,05$) (tabella 1).

Nei 20 pazienti *naive* con lombosciatalgia, il NIS-LLC score si è ridotto di 18.2 punti rispetto al basale ($\Delta = - 75.2\%$; $p < 0,05$) (figura 1).

Pazienti *poor responder* ad AL

Ventuno pazienti affetti da lombosciatalgia erano stati trattati con solo AL (600 mg/die per 60 gg.) senza successo. I soggetti erano stati classificati come *poor responder* se il trattamento era stato interrotto prima

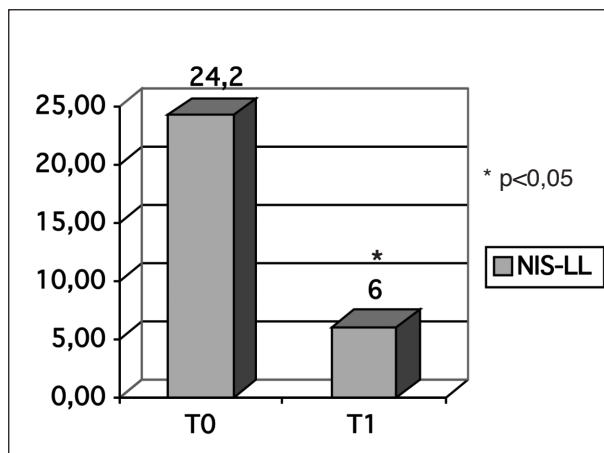


Figura 1. Variazione del NIS-LL score nei 20 pazienti naive con lombosciatalgia

Tabella 2. Variazioni medie della sintomatologia clinica in 21 pazienti con lombosciatalgia *poor responder* ad acido alfa-lipoico e ritrattati con LAC. I dati di CMAP si riferiscono ad una sottopopolazione di 9 pazienti

Indice	T ₀ (media)	T ₁ (media)	Δ (%)
VAS (0-10)	7.7	3.1	- 59.7
DN4 (0-10)	6.9	4.0	- 42.0
NIS-LL (0-44)	27.4	15.3	- 44.2
CMAP *	- 35%	- 22%	13

* sottogruppo di 9 pazienti con valutazione ENG

del tempo per modesta efficacia (riduzione $< 50\%$ del punteggio assegnato al dolore) o se il soggetto aveva necessariamente dovuto ricorrere a più trattamenti analgesici in combinazione. Di 9 pazienti erano disponibili le ampiezze del potenziale d'azione muscolare composto (CMAP) misurate come sopra descritto (tabella 2).

I benefici osservati nei pazienti refrattari a precedente trattamento con AL sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti *naive*, pur partendo da valori basali peggiori per tutti i parametri oggetto di valutazione. La compromissione dei tronchi nervosi è ben evidente dai valori registrati al NIS-LL, maggiori di quelli abitualmente osservati nelle polineuropatie diabetiche.

Relativamente ai valori di CMAP (9 pz), al T₀ si denota una riduzione di ampiezza indicativa di una sofferenza assonale cronica; l'incremento medio dell'ampiezza riportato a T₁ ($\Delta 13\%$ vs T₀), per quanto limitato dalla modesta numerosità della casistica, indica un recupero della funzione assonale imputabile alla componente neurotrofica della LAC.

Nei 21 pazienti con lombosciatalgia, gruppo *poor responder* ad acido alfa lipoico e ritrattati con LAC, il NIS-LLC score si è ridotto di 12,1 punti rispetto al basale ($\Delta = -44,2\%$; $p < 0,05$) e i punteggi VAS e DN4 si sono ridotti rispettivamente del 59,7% e del 42% ($p < 0,05$) (figura 2).

Discussione

I risultati di questo studio confermano che la somministrazione di LAC alla dose di 1 g/die im per

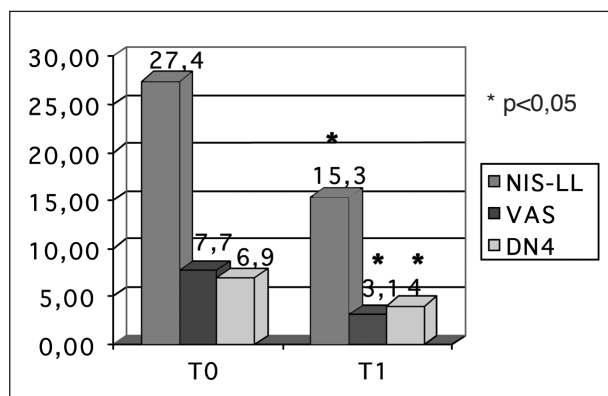


Figura 2. Variazione dei punteggi NIS-LL, VAS e DN4 in 21 pazienti con lombosciatalgia poor responder ad acido alfa-lipoico e ritrattati con LAC

10 giorni, ed a seguire alla stessa dose per via orale per ulteriori 30 giorni, è in grado di migliorare la sintomatologia neuropatica in pazienti con neuropatia del distretto cervicobrachiale o lombosacrale.

Nei pazienti *naïve* mai trattati in precedenza il dolore rilevato alla VAS era di grado moderato-severo (score 6.4). Al termine del trattamento è stata registrata una riduzione di oltre quattro punti.

La risposta clinica alla LAC nei nostri pazienti è stata evidenziata sia tramite scale di valutazione cliniche che possono, almeno in parte, risentire del criterio soggettivo del paziente, sia con dati obiettivi elettrofisiologici come le positive modificazioni della VC dopo terapia. Il ritorno a valori di normalità di VC, seppure ottenuto in un piccolo numero di pazienti, è di particolare rilevanza in quanto tale parametro è facilmente ottenibile durante l'esame neurofisiologico di routine e ben si correla alla severità della sintomatologia clinica.

Poiché la LAC non interferisce con le comuni vie infiammatorie, la riduzione del dolore va attribuita ad altri meccanismi. Quelli maggiormente coinvolti sembrano essere l'innalzamento della soglia del dolore (effetto analgesico) e/o la normalizzazione della esagerata risposta agli stimoli (effetto anti-iperalgescico) (Schenone 2012).

I meccanismi farmacologici che sono alla base della risposta terapeutica agli antiepilettici, quali il pregabalin, svolgono azione essenzialmente sintomatica, dose dipendente, scomparendo al di sotto di valori

soglia a volte elevati; in queste situazioni si determinano spesso collateralità di tipo psichico con sonnolenza diurna, rallentamento psicomotorio e deficit attentivi. La letteratura internazionale, al contrario, evidenzia la LAC come farmaco ben tollerato (anche alla massima posologia) come è stato confermato dall'assenza di reazioni avverse, comprese quelle di grado lieve, nel nostro studio.

L'effetto anti-iperalgescico sembra responsabile anche dell'ampia riduzione del DN4 score rilevata sia nei pazienti *naïve* sia in quelli *poor responder* al trattamento con AL. Questo dato è confermato dalla riduzione del punteggio NIS-LL, specifico per le neuropatie degli arti inferiori.

Nei 21 pazienti con lombosciatalgia *poor responder* ad AL, i punteggi medio al basale erano maggiori, ad indicare la gravità della neuropatia; anche in questi pazienti è stato registrato un miglioramento significativo sia della sensibilità cutanea sia della forza muscolare (valutazione tramite NIS-LL). Questi effetti esulano dalle proprietà antiossidanti della LAC, che pure sono presenti, non essendo stato osservato beneficio dal precedente trattamento con AL.

Attraverso lo studio electroneurografico si valutano le velocità di conduzione nervosa sensitiva e motoria (VCS/VCM), che peraltro possono essere invariate (escludendo i casi severi) nelle neuropatie assonali, e l'ampiezza dei potenziali d'azione motori e sensitivi (CMAP e SAP); se questi ultimi sono ridotti, l'indirizzo diagnostico è verso una neuropatia assonale.

L'incremento dell'ampiezza del potenziale d'azione motorio composto (CMAP), registrato in un sottogruppo di 9 pazienti, con ripristino dei valori nel range di normalità, richiama in causa le proprietà neurotrofiche della LAC (Rampello 1992; Hart 2002).

Nel caso di sintomi localizzati all'arto inferiore, sia la neuropatia del nervo peroneo sia la radicolopatia L5 possono presentarsi con dolore alla gamba accompagnato da deficit dei dorsiflessori del piede e delle dita e da parestesie localizzate al dorso del piede ed al margine laterale del polpaccio. Nei casi più severi, la diagnosi differenziale clinica fra una radicolopatia ed un *entrapment* è usualmente facile. Nei casi lievi ed iniziali, tuttavia, tale distinzione è spesso molto difficile e la conduzione nervosa è utile nel dimostrare o escludere una sofferenza focale da compressione.

Quando i meccanismi fisiopatologici della compressione radicolare determinano una perdita di assini motori, le anomalie correlate a tale disturbo possono essere osservate dallo studio della conduzione nervosa motoria. L'assonopatia determina frequentemente una riduzione dell'ampiezza del CMAP con, solo raramente, un lieve rallentamento della velocità di conduzione ed un lieve allungamento della latenza distale, specialmente se sono coinvolte le fibre nervose di maggior calibro. I più frequenti riscontri in tali condizioni sono quelli di una riduzione dell'ampiezza dei CMAP, soprattutto se confrontata con i valori ottenuti dallo stesso nervo controlateralmente (Alfonsi 2010).

I benefici della somministrazioni di LAC sul trofismo assonale erano stati già osservati da altri autori in una vasta coorte di pazienti con neuropatie di varia eziologia (De Grandis 1995; De Grandis 1998). Nel nostro studio il ridotto numero di pazienti e la natura retrospettiva dei dati, non ha permesso di compiere valutazioni più accurate di natura qualitativa. In questo contesto sarebbero auspicabili studi prospettici con neurografia a risonanza magnetica, allo scopo di associare le variazioni elettrofisiologiche alle caratteristiche morfologiche dei segmenti nervosi studiati.

Conclusioni

I risultati di questo studio dimostrano che la somministrazione di LAC determina un beneficio significativo sulla sintomatologia neuropatica di pazienti affetti da cervicobrachialgia o lombosciatalgia. I miglioramenti sono apprezzabili sia in pazienti *naive* mai trattati, sia in pazienti *poor responder* ad acido alfa-lipoico.

Il miglioramento registrato nei pazienti refrattari a precedente trattamento con AL indica che l'esaltato stress ossidativo è solo una delle molteplici componenti nella patogenesi del dolore neuropatico. In questo contesto gli effetti pleiotropici della LAC potrebbero giocare un ruolo decisivo rispetto agli effetti analgesici ed antiinfiammatori convenzionali.

In conclusione, la molteplicità dei meccanismi d'azione della LAC ben si associa ai diversi processi patogenetici responsabili del dolore neuropatico. La

LAC conferma di possedere, anche alla luce dell'ottima tollerabilità, un ruolo terapeutico importante nel trattamento delle neuropatie del distretto cervicobrachiale e lombosacrale, così diffuse nei pazienti afferenti sia agli ambulatori specialistici che ai centri di medicina generale.

Bibliografia

1. Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, et al. Prevalence and characterization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 441-50.
2. Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC, et al. Physician office visits for low back pain: frequency, clinical evaluation, and treatment patterns from a US national survey. *Spine* 1995; 20: 11-9.
3. Ozkul A, Ayhan M, Yenisey C, et al. The role of oxidative stress and endothelial injury in diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31 (2): 261-4.
4. Dyck PJ. Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? The 1988 Robert Wartenberg lecture. *Neurology* 1989; 39: 111-8.
5. Tan EC, Bahrami S, Kozlov AV, et al. The oxidative response in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *J Surg Res* 2009; 152: 84-8
6. Kim HK, Zhang YP, Gwak YS, et al. Phenyl N-tert-butyl-nitron, a free radical scavenger, reduces mechanical allodynia in chemotherapy-induced neuropathic pain in rats. *Anesthesiology* 2010; 112: 432-9.
7. De Angelis C, Scarfò C, Falcinelli M et al. Levocarnitine acetyl stimulates peripheral nerve regeneration and neuromuscular junction remodelling following sciatic nerve injury. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12: 269-79.
8. Hart AM, Wiberg M, Terenghi G. Pharmacological enhancement trial of peripheral nerve regeneration in the rat by systemic acetyl-L-carnitine treatment. *Neurosci Lett* 2002; 334: 181-5.
9. Tesco G, Latorraca S, Piersanti P, et al. Protection from oxygen radical damage in human diploid fibroblasts by acetyl-L-carnitine. *Dementia* 1992; 43: 1469-77.
10. Rampello L, Giammona G, Aleppo MG, et al. Trophic action of acetyl-L-carnitine in neuronal culture. *Acta Neurol* 1992; 14: 14-21.
11. Chiechio S, Agata Copani, Robert W. Gereau e Ferdinando Nicoletti *CNS Drugs* 2007; 21 Suppl. 1: 31-37
12. Sima AAF, Calvani M, Mehra M, et al. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 89-94.
13. De Grandis D. Tolerability and efficacy of L-acetylcarnitine in patients with peripheral neuropathies: a short-term, open multicentre study. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 73-9.

14. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E, et al. Dihydrolipoic acid: a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl, and chroma- noxyl radicals. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 1637-49.
15. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. *Diabetes Care* 2003; 26: 770-6.
16. Ziegler D, Ametov AS, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365-70.
17. Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol* 1999; 41 (Suppl 1): 8-13.
18. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36.
19. Schenone A. LAC: evidenze cliniche e prospettive future. *Expert Series* 2012; 2:9-12.
20. De Grandis D, Santoro L, Di Benedetto P. L-acetylcarnitine in the treatment of patients with peripheral neuropathies. *Clin Drug Invest* 1995; 10:317-322.
21. Alfonsi E, Apporto delle indagini elettrofisiologiche alle patologie del rachide. *Quaderni di Medicina Legale del Lavoro* 2010; Suppl. Notiziario Inca N. 7-8

Indirizzo per la corrispondenza:
Dr. Leonardo Scarzella
E-mail: leonardoscarzella@yahoo.it