

Postherpetic neuralgia – current facts and therapeutic possibilities

Neuralgia postherpetică – actualități și posibilități terapeutice

Ana-Maria CIOTI¹, Ana Maria Alexandra STĂNESCU¹,
Ioana Veronica GRĂJDEANU¹, Daniela Oana TOADER^{2,3},
Camelia Cristina DIACONU^{1,4}

¹ CMI „Dr. Grăjdeanu Ioana Veronica”, București, România

² Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

³ Obstetrică-Ginecologie și Neonatologie, INSC „Alessandrescu Rusescu” – Clinica Polizu, București, România

⁴ Spitalul Clinic de Urgență, București, România

ABSTRACT

Neuropathic pain in postherpetic neuralgia has an impact on important aspects of the patient's day to day life, lowering it's quality. Understanding the complex pathophysiological mechanisms of postherpetic neuralgia and assesing the patient's pain profile helps optimize the individualized, multimodal analgesic therapy that acts at different levels along the pain pathway. This paper is a review of the latest data in the literature regarding the pathophysiological mechanisms that lead to the emerging and evolution of postherpetic neuralgia and the up to date therapeutic possibilities.

Keywords: postherpetic neuralgia, neuropathic chronic pain, somatosensory profile, management

REZUMAT

Durerea neuropată din neuralgia postherpetică influențează aspecte importante ale vieții de zi cu zi a pacientului, scăzând calitatea acesteia. Cunoașterea mecanismelor fiziopatologice complexe ale neuralgiei postherpetice și stabilirea unui profil al durerii permit aplicarea unei terapii analgezice individualizate, multimodale, ce acționează la diferite nivele ale căilor de transmisie a impulsului dureros. Această lucrare este o trecere în revistă a ultimelor date disponibile în literatura de specialitate referitoare la procesele fiziopatologice ce stau la baza apariției și evoluției neuralgiei postherpetice, dar și a opțiunilor terapeutice de actualitate.

Cuvinte cheie: neuralgia postherpetică, durere neuropată cronică, profil somatosenzitiv, management

INTRODUCERE

Nevralgia postherpetică (NPH) este o complicație debilitantă a infecției acute cu herpes zoster (AHZ), cu consecințe medicale și socioeconomice, respectiv depresie, limitarea activităților cotidiene, afectarea somnului, fatigabilitate și scăderea calității vieții, ce implică costuri notabile de îngrijire a sănătății. Durerea lancinantă este de cele mai multe ori refractară la tratament, reprezentând o provocare terapeutică pentru medici și o povară pentru pacient.

NPH reprezintă complicația cea mai frecventă a afecțiunii determinate de herpesul zoster, afectând aproximativ 1 din 5 pacienți (1). Herpesul zoster este mult mai frecvent în rândul vârstnicilor, iar probabilitatea ca durerea din AHZ să devină nevralgie postherpetică crește brusc odată cu înaintarea în vârstă. NPH este definită ca durere neuropată severă ce persistă ≥ 3 luni după apariția leziunilor de herpes zoster, frecvent durând doar câteva săptămâni, alteori câteva luni sau chiar ani (2).

FIZIOPATOLOGIA DURERII DIN INFECȚIA ACUTĂ CU HERPES ZOSTER (AHZ) ȘI DIN NEURALGIA POSTHERPETICĂ (NPH)

Virusul varicelo-zosterian, numit și herpesvirus tip 3 (HHV-3), este un virus ADN din ordinul herpesvirusurilor, care, în primoinfecție, este agentul cauzal al varicelei. AHZ apare ca urmare a reactivării virusului latent în ganglionii nervoși spinali sau cranieni. Odată reactivat, virusul migrează de-a lungul traiectului nervos senzitiv, provocând leziuni neuronale, pentru a ajunge la dermatomul corespunzător la nivelul pielii (1). Simptomatologia prodromală (prurit, durere), ce precede apariția leziunilor cutanate caracteristice, poate orienta diagnosticul într-o direcție greșită. Persoanele afectate dezvoltă leziuni cutanate eritemato-veziculoase extrem de dureroase, cu distribuție dermatomerică, ce se transformă în pustule, ulterior dezvoltă crustă hematică, iar în urma vindecării leziunilor rămân frecvent cicatrici sau modificări pigmentare (1,2,3).

La baza durerii din nevralgia postherpetică stau unele procese fiziopatologice diferite față de cele implicate în durerea nociceptivă, uneori implicând impulsuri dureroase generate spontan, independent de acțiunea vreunui stimul (4). Cauza NPH nu a fost clarificată încă în mod concludent, dar se presupune că provine din procesele de reorganizare rezultate în cornul posterior, cu pierderea concomitentă a inhibării durerii, și prin demielinizarea inflamatorie, cu deteriorarea secundară a fibrelor

nervoase periferice (5). Multiple mecanisme au fost propuse pentru explicarea producerii durerii neuropate din nevralgia postherpetică. Printre acestea se numără „nociceptorul iritabil” sau senzitivizare primară, pierderea controlului inhibitor, senzitivizare centrală, reorganizarea centrală și, mai recent, generarea de impulsuri spontane la nivelul ganglionului senzitiv primar, în zone ce au căpătat rol de pacemaker ectopic (4,6,7). O explicație pentru generarea de impulsuri ectopice este expresia anormală a canalelor de sodiu. Ipoteza pacemakerului ectopic aduce în discuție o schimbare majoră în managementul terapeutic, respectiv posibilitatea utilizării unor analgezice ce acționează doar asupra sistemului nervos periferic, evitând astfel reacțiile adverse generate de stimularea sistemului nervos central, precum somnolență, scăderea capacității de concentrare, vertij sau greață. Se lucrează în prezent la dezvoltarea unor stabilizatori de membrană care acționează selectiv asupra subtipurilor de canale Na^+ prezente în neuronii SNP, dar nu și în SNC (6,7).

Un studiu realizat pe un lot de 198 de pacienți a urmărit producția de anticorpi anticitokine care ar putea determina o reactivare necontrolată, exagerată, a virusului varicelo-zosterian, generând, prin urmare, NPH secundară prin împiedicarea semnalizării imune. Acesta concluzionează că apariția nevralgiei postherpetice reprezintă un proces complex, multifactorial, condus de factori genetici, de mediu sau dobândiți, precum autoanticorpii anticitokine, dar nu aduce rezultate concludente, fiind necesare studii suplimentare. Prezența autoanticorpilor și a declinului imun în rândul vârstnicilor reprezintă un fapt cunoscut, ceea ce sugerează probabilitatea existenței unor autoanticorpi patogeni suplimentari, nerecunoscuți, împotriva altor componente imune la subiecții mai în vârstă, care pot crește susceptibilitatea la NPH (8).

NEURALGIA POSTHERPETICĂ (NPH)

Durerea asociată leziunilor din herpesul zoster poate fi clasificată în trei etape: durere acută, etapă ce durează până într-o lună; etapa de durere subacută, durere resimțită între 1 lună și 3 luni de la vindecarea leziunilor cutanate, și NPH, durere ce persistă mai mult de 90 de zile de la debutul erupției cutanate (2).

Nevralgia postherpetică se caracterizează adesea prin prezența durerii spontane cu caracter de arsură sau de înțepătură, ce asociază uneori prurit și paroxisme dureroase. La nivelul dermatomului în cauză, sensibilitatea mecanică și dureroasă sunt

afectate, prezentând un răspuns exagerat la stimuli nocivi (hiperalgezie) sau stimuli nonnocivi (alodinie) (8). Aceste simptome pozitive pot fi însoțite de deficite senzoriale (semne negative), în special estomparea răspunsului la stimuli termici, sau de senzația de amorțeală și parestezii (7,10).

Evaluarea pacientului cu nevralgie postherpetică presupune o anamneză amănunțită, este de preferat ca pacientul să noteze într-un jurnal episoadele dureroase și să înregistreze tipul și intensitatea acestora, modul cum le afectează activitățile cotidiene, dar și fluctuațiile apărute de-a lungul timpului (8). Examinarea clinică presupune testarea sensibilității mecanice, termice și dureroase la nivelul dermatomului afectat, dar și comparativ, la nivelul dermatomului contralateral. Există numeroase teste senzoriale standardizate, cantitative, care evaluează spectrul de percepții senzoriale anormale din durerea neuropată (11).

Un studiu a urmărit un lot de pacienți cu NPH grupați în funcție de fenotipul clinic, cei cu fibrele de tip C normale cu funcție senzorială conservată și cei cu fibrele de tip C deteriorate, cu pierdere senzorială. Pacienții cu funcție de fibră C conservată sunt mai predispuși să dezvolte semne de sensibilizare centrală, fapt demonstrat de un prag scăzut al durerii pentru sensibilitatea mecanică. Funcția fibrelor de tip C deteriorate se poate îmbunătăți pe parcursul bolii, ceea ce susține ideea dinamicii în timp a profilului dureros în nevralgia postherpetică (9). Alți cercetători susțin ideea clasificării pacienților cu NPH în funcție de anomalii senzoriale din zona tegumentului, unde durerea este cea mai intensă, identificând profilul senzorial individual predominant și, cel mai probabil, mecanismul de bază generator de durere (11). Cunoașterea dezvoltării profilurilor somatosenzoriale în cursul bolii oferă posibilitatea optimizării tratamentului bazat pe mecanismul declanșării durerii (9,11).

TRATAMENT TOPIC

Terapia topică poate fi utilizată în monoterapie ca tratament de primă linie pentru durerea ușoară sau în combinație cu medicamente sistemice, atunci când durerea este moderată sau severă (10).

Plasturele cu lidocaină 5% este cel mai studiat agent anestezic local pentru tratamentul nevralgiei neuropate localizate și este utilizat ca terapie de primă linie, având ca posibilă reacție adversă eritemul local (12). Lidocaina este un blocant nespecific al canalelor de Na ce reduce descărcările ectopice, ameliorând astfel durerea (13). De asemenea,

plasturele în sine conferă protecție împotriva stimulilor mecanici ce pot declanșa durere (12). Se pot utiliza până la 3 plasturi/zi, pe o durată de maximum 12 ore (10).

Capsaicina este un alcaloid ce se găsește în diferite specii de ardei iute și care se leagă de receptorul TRPV1 localizat la nivelul fibrelor nervoase de tip Aδ și C (14). Expunerea cronică la capsaicină suprastimulează și desensibilizează receptorii, alterându-le funcționalitatea (15). Spre deosebire de lidocaină, plasturele cu capsaicină 8% poate cauza mai multe reacții adverse topice, precum senzație de arsură tranzitorie la nivelul zonei de aplicare, eritem local, prurit, edem local, papule sau uscarea tegumentului (12). Plasturele cu capsaicină 8% se aplică de către personalul medical pentru o durată de la 30 la 90 de minute. Anterior aplicării, se pot administra antialgic oral sau anestezic local pe întreaga suprafață ce urmează a fi acoperită de plasture. Tratamentul cu plasture cu capsaicină se poate repeta la 3 luni, în funcție de persistența sau reapariția durerii (10).

Olvanil este un analog sintetic al capsaicinei aflat acum în studiu, iar datele de laborator au indicat un efect analgezic mai mare prin desensibilizarea directă a canalelor TRPV1, cu mai puține efecte secundare în aplicații topice. Rezultatele studiului susțin potențialul substanței sintetice Olvanil în dezvoltarea unor preparate topice care să trateze durerea neuropată fără reacțiile adverse nedorite cauzate de capsaicină (16).

TRATAMENT SISTEMIC

Gabapentin este analogul acidului gama aminobutiric (GABA) și acționează ca blocant al canalelor de Ca, având efect în durerea neuropată printr-un mecanism neînțeles pe deplin. Printre reacțiile adverse se numără somnolența, oboseala, diplopia, nistagmusul, constipația și xerostomia (17,18). Au fost raportate și disfuncții sexuale, inclusiv disfuncție erectilă, anorgasmie și pierderea libidoului, efecte adverse care au dispărut complet la câteva săptămâni după încheierea tratamentului (19). Doza standard la adult pentru managementul durerii este de 300-600 mg de 3 ori/zi până la max 1.800 mg zilnic (18).

Pregabalinul, asemenea gabapentinului, este analog GABA ce blochează canale de Ca de la nivelul SNC. Biodisponibilitatea de peste 90% face ca preparatul oral să aibă eficacitate crescută. Doza la adult pentru tratarea nevralgiei postherpetică este de 150-300 mg de 2 sau 3 ori/zi. Se cunosc următoarele reacții adverse: constipație, xerostomie, somnolență, dificultăți de concentrare și ver-

tij (18). Date recente au evidențiat o posibilă legătură între tratamentul cu gabapentin sau pregabalin și instalarea fibrilației atriale la pacienții vârstnici (20).

Antidepresive triciclice

Antidepresivele acționează ca analgezic în durerea neuropată prin inhibarea recaptării norepinefrinei (21,22). Eficacitatea antidepresivelor triciclice în tratarea nevralgiei postherpetice a fost confirmată în numeroase studii, iar utilizarea lor ca tratament de primă linie este un consens internațional. Reacțiile adverse asociate tratamentului cu antidepresive triciclice constau în efecte de tip anticolinergic, precum xerostomie, retenție urinară, constipație, dar și hipotensiune ortostatică și cardiotoxicitate (23).

Vitamina C

Date din literatura de specialitate susțin faptul că administrarea de vitamina C poate prezenta proprietăți analgezice în unele afecțiuni clinice prin rolul acesteia de antioxidant, protejând astfel țesuturile, inclusiv structurile nervoase de stresul oxidativ. Are, de asemenea, rol în procesul de sinteză al colagenului, neurotransmițătorilor și rol de cofactor în biosinteza aminopeptidelor opioide (24,25,26). S-a observat că nivelul seric al vitaminei C scade în AHZ și în NPH, iar administrarea intravenoasă de vitamina C 2,5-15 g zilnic sau la 2 zile, timp de 5-14 zile, ameliorează durerea și reduce incidența NPH prin modularea nivelurilor serice de citokine, interleukină (IL)-6 și IL-8 (25,27).

TRATAMENT INTERVENȚIONAL

Pacienții a căror durere este refractară la tratamentele noninvazive pot recurge la tratamente intervenționale. Luând în considerare cât de invazivă este tehnica, profilul de siguranță și costurile, se recomandă inițial intervenții precum injectarea subcutanată a toxinei botulinice tip A, stimularea nervului periferic, stimularea nervilor electric transcutanat, blocul nervos periferic și blocul ganglionului stelat, urmate de blocul paravertebral și radiofrecvența pulsată (28,29). În cazul persistenței durerii de severitate crescută, se pot realiza stimularea măduvei spinării, injecții intratecale cu metilprednisolon sau distrugerea ganglionului ră-

dăcinii dorsale, având în vedere balanța risc-beneficiu (28,30).

Acupunctura

Acupunctura poate reduce intensitatea durerii, poate ameliora starea de anxietate și poate îmbunătăți calitatea vieții. Electroacupunctura activează receptorii μ -opioizi, scade nivelul chemoattractantului netrin-1, cu rol în creșterea axonală, transformând mediul de la nivelul ganglionului senzitiv spinal dintr-un mediu ce permite creșterea într-unul inhibitor, scăzând astfel înmugurirea axonală regenerativă și durerea neuropată (31,32).

PREVENȚIA NEURALGIEI POSTHERPETICE

Cel mai eficient mod de a preveni nevralgia postherpetică este prin prevenția herpesului zoster. Cel mai recent lansat vaccin împotriva herpesului zoster este Shingrix, un vaccin recombinant recomandat persoanelor cu vârsta > 50 ani, ce se administrează în două doze, la distanță de 6 luni. S-a dovedit că oferă protecție de peste 85% pe o perioadă de minim 4 ani împotriva herpesului zoster și a complicațiilor bolii, precum NPH (33).

Unele studii au demonstrat faptul că strategii preventive, precum tratamentul agresiv cu antivirale, asociat sau nu cu corticoterapia în faza acută a herpesului zoster, ar putea scădea incidența NPH (6,34). De asemenea, tehnicile intervenționale precum injecțiile epidurale, blocurile paravertebrale sau blocurile nervoase periferice asociate terapiei antivirale în faza acută scurtează durata și severitatea durerii din AHZ, dar și a incidenței NPH (3).

CONCLUZII

Având în vedere că NPH este dificil de tratat, fiind deseori refractară la tratament, prevenția AHZ are o importanță capitală. În ciuda dovezilor ce susțin eficacitatea vaccinării cu Shingrix, rata de vaccinare a populației este mică, cel mai probabil din cauza costului vaccinului, care nu face parte din schema națională de vaccinare. Sunt necesare facilitarea accesului la vaccin și investiții financiare în vederea dezvoltării unor noi agenți terapeutici pentru NPH, cu reacții adverse minime.

BIBLIOGRAFIE

1. Saguil A, Mercado M, Lauters R. Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *Am Fam Physician* 2017; 96(10):656-663.
2. Johnson WR, Alvarez-Pasquin MJ et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: A multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines* 2015;3(4):109-120.
3. Mishra S, Rasul A, Usmani H. Role of interventional treatment in acute pain of herpes zoster and prevention of postherpetic neuralgia. *Indian J Pain* 2019;33:7-10.
4. Motoc D, Turtoi NC et al. Durerea neuropată – particularități fiziologice și fiziopatologice. Direcții terapeutice. *Revista Medicală Română* 2011;58(1):21-27.
5. Hüning S, von Dücker L, Kohl WK et al. Therapy of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *The Dermatologist* 2019;70:645.
6. Sirianni J, Ibrahim M et al. Molecular and Cell Biology of Pain. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2015; 131:565-611.
7. Devor M. Rethinking the causes of pain in herpes zoster and postherpetic neuralgia: The ectopic pacemaker hypothesis. *PAIN Reports* 2018; 3(6):e702.
8. Bayat A, Burbel PD et al. Anti-cytokine autoantibodies in postherpetic neuralgia. *Journal of Translational Medicine* 2015; 13:333.
9. Gierthmuhlen J, Braig O et al. Dynamic of the somatosensory system in postherpetic neuralgia. *PAIN Reports* 2018;3(6):e668.
10. Johnson RW, Rice ASC. Postherpetic Neuralgia. *New England Journal of Medicine* 2014; 371:1526-33.
11. Forstenpointner J, Rice ASC et al. Up-date on Clinical Management of Postherpetic Neuralgia and Mechanism-Based Treatment: New Options in Therapy 2018. *Journal of Infectious Diseases* 2018; 218(S2):S120-6.
12. DeLeón-Casasola OA, Mayoral V. The topical 5% lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: A reappraisal of the clinical evidence. *J Pain Res.* 2016; 9:67-79.
13. Liu M, Wood JN. The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of neuropathic pain. *Pain Med* 2011;12 Suppl 3:S93-9.
14. Fattori V, Hohmann MSN et al. Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. *Molecules* 2016;21:844.
15. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: potential mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 2011; 107(4):490-502.
16. Alsalem M, Millns P, Altarifi A et al. Anti nociceptive and desensitizing effects of olvanil on capsaicin-induced thermal hyperalgesia in the rat. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2016;17:31-41.
17. Sampathkumar P, Drage LA et al. Herpes Zoster (Shingles) and Postherpetic Neuralgia. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(3):274-280.
18. Viswanath O, Urits I et al. Membrane Stabilizer Medications in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain: A Comprehensive Review. *Current Pain and Headache Reports* 2019; 23:3.
19. Hamed SA. Sexual dysfunctions induced by pregabalin. *Clin Neuropharmacol.* 2018; 41(4):116-2.
20. Ortiz de Landaluce L, Carbonell P et al. Gabapentin and Pregabalin and Risk of Atrial Fibrillation in the Elderly: A Population-Based Cohort Study in an Electronic Prescription Database. *Drug Saf.* 2018; 41(12):1325-31.
21. Max MB, Lynch SA et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *New Engl J Med.* 1992; 326:1250-1256.
22. Stefani C, Grajdeanu IV, Serban B, et al. Abordarea depresiei în practica medicului de familie. *Revista Medicală Română* 2019; LXVI(1):24-28.
23. Bruckenthal P, Barkin RL. Options for treating postherpetic neuralgia in the medically complicated patient. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013; 9:329-340.
24. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: New insights. *Journal of Translational Medicine* 2017;15:77.
25. Chaitanya NCSK, Muthukrishnan A et al. An Insight and Update on the Analgesic Properties of Vitamin C. *J Pharm Bioallied Sci.* 2018;10(3):119-125.
26. Totan A, Greabu M, Stanescu II et al. Uric acid – history, present and future. *Revista Medicală Română* 2019;LXVI(2):150-152.
27. Jen-Yin Chen JY, Chu CC et al. Nutrient deficiencies as a risk factor in Taiwanese patients with postherpetic neuralgia. *British Journal of Nutrition* 2011;106:700-707.
28. Chen CC, Lao HC et al. Interventional Treatments for Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review. *Pain Physician* 2019; 22:209-228.
29. Makharita MY. Prevention of Post-herpetic Neuralgia from Dream to Reality: A Ten-step Model. *Pain Physician* 2017; 20:E209-E220.
30. Codreanu IF, Comănci VD, Stan IV, et al. Hemangiomatoza cutanată infantilă asociată cu hemangiomatoză hepatică multifocală – prezentare de caz. *Practica Medicală* 2018; 13,2(57):114-116.
31. Pei W, Zeng J. Is acupuncture an effective postherpetic neuralgia treatment? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain Research* 2019; 12:2155-2165.
32. Li HP, Su W, Shu Y et al. Electroacupuncture decreases Netrin-1-induced myelinated afferent fiber sprouting and neuropathic pain through μ -opioid receptors. *Journal of Pain Research* 2019; 12:1259-1268.
33. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2018). Shingles (Herpes Zoster) Vaccine Safety.
34. Stefani C, Grajdeanu IV, Serban B et al. Importanța cunoașterii manifestărilor cutanate fiziologice în sarcină pentru managementul corect al afecțiunilor cutanate în sarcină. *Practica Medicală* 2019;14,1(64):26-29.