

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"



Facoltà di Medicina e Psicologia

Master di II° Terapia del Dolore cronico: Tecniche
invasive, mini-invasive e terapia farmacologica

(Coordinatore: Prof. Marco Merceri)

“LA CICATRICE NELLA FBS”

Trattamento antalgico infiltrativo
della cicatrice chirurgica nei
pazienti con FBS

(studio sperimentale in corso)

Relatore Prof. M. Miscusi

Tesi di

Dott.ssa Maria Antoaneta COMAN

Matricola 1379629

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

1. INTRODUZIONE
2. CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA CUTE
3. LA CICATRICE
4. LA SINDROME DEL FALLIMENTO CHIRURGICO SPINALE (FBS)
5. GLI ANESTETICI LOCALI
6. STUDIO PROSPETICO IN CORSO
7. CONCLUSIONE
8. BIBLIOGRAFIA
9. RINGRAZIAMENTI

1. INTRODUZIONE

Partendo dalla premessa che la Sindrome di Fallimento Chirurgico Spinale (FBS) è una condizione di dolore persistente e/o recidiva spesso debilitante che si verifica dopo un intervento chirurgico alla colonna vertebrale è importante considerare anche il ruolo delle cicatrici nel suo sviluppo. La formazione di tessuto cicatriziale in seguito ad un processo di infiammazione dopo una lesione di continuità, si riscontra su tutta la linea che corrisponde al campo chirurgico d'intervento (dalla superficie cutanea fino in profondità peridurale).

Spesso la sindrome FBS si ritiene che la denominazione è inappropriata in quanto raggruppa in maniera semplicistica un largo spettro di scenari clinici post-chirurgici attribuibili ad un altrettanto ampio spettro di possibili cause e concause tra le quali, una possibile, ma assolutamente non unica, il fallimento dell'intervento chirurgico vertebrale.

Si stima che l'incidenza tra di FBS sia tra il 10% ed il 40% dei casi dopo l'intervento chirurgico alla colonna vertebrale. Questa ampiezza di intervallo rispecchia la complessità della diagnosi e del trattamento della colonna vertebrale rimanendo una condizione sfidante sia per il medico che per il paziente e dove l'approccio multidisciplinare viene richiesto.

L'esatta fisiopatologia rimane sconosciuta.

La presenza di una cicatrice di una cicatrice “ anomala” spesso dolorosa, in questo caso come risultato di un trattamento chirurgico, non è solo un problema estetico ma può avere ripercussioni funzionali e psicologiche.

Questo è uno studio sperimentale in corso ed ha come obiettivo di valutare l'efficacia dell'infiltrazione della cicatrice come trattamento innovativo per i pazienti affetti dalla sindrome di fallimento chirurgico spinale .

La ricerca di questo studio è di tentare di valutare un collegamento tra l'uso di anestetici locali ed il trattamento delle cicatrice dolorose, in particolare esaminando il loro impatto sull'infiammazione, sulla meccano-trasduzione, sulla biotensegrità e sulla matrice extracellulare.

Gli anestetici locali, noti per la loro capacità di attenuare il dolore, potrebbero svolgere un ruolo chiave nella modulazione dell'infiammazione associata alle cicatrice dolorosa. Questo a sua volta, può influenzare la meccano-trasduzione - il processo attraverso il quale le cellule convertono gli stimoli meccanici in segnali biochimici - che è fondamentale nella guarigione delle ferite .

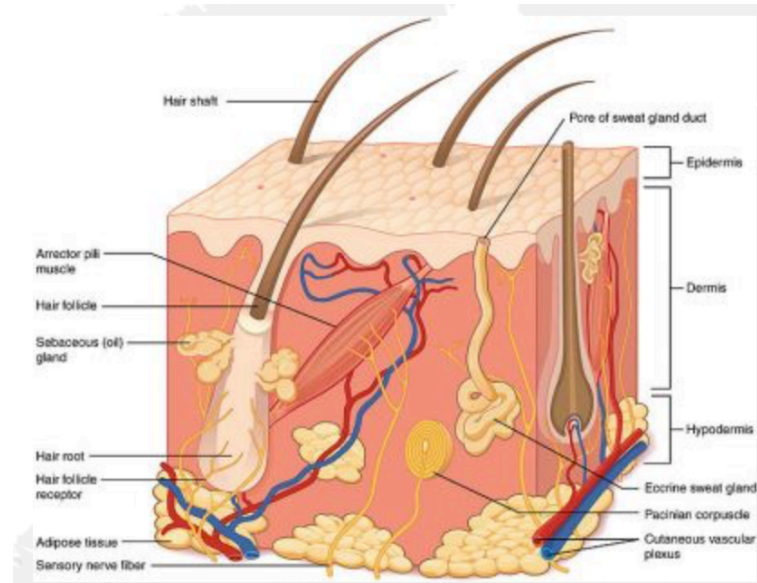
Inoltre, si ipotizza che gli anestetici locali possano avere effetto sulla biotensegrità, (un principio che governa l'equilibrio strutturale dei tessuti) e della matrice extracellulare (che fornisce supporto e struttura ai tessuti).

Modificando l'ambiente della cicatrice attraverso l'infiltrazione diretta di anestetici locali (come per esempio lidocaina) si spera di ridurre il dolore migliorando la mobilità e la qualità di vita di questi pazienti con una patologia complessa dove l'approccio multidisciplinare gioca un ruolo chiave.

2. CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA CUTE

La cute rappresenta il rivestimento di tutta la superficie corporea e si divide dal punto di vista strutturale e funzionale in epidermide (origine ectodermica), derma ed ipoderma (di origine mesodermica) che si trovano in condizioni ambientali analoghe a quelle degli organi interni che a livello degli orifizi naturali si continuano con un tessuto di transizione. Dall'ectoderma origina l'epidermide della pelle e sue strutture derivate, rivestimento epiteliale interno della bocca e del retto, recettori sensoriali epidermici, cornea e cristallino, midollare surrenale, smalto dei denti, ossa dermiche e infine il tessuto nervoso, mediante il processo detto di neurulazione.

Il mesoderma dà origine allo scheletro, ai muscoli, al tessuto connettivo, al sistema circolatorio (cuore e vasi sanguigni), linfatico e urinario, al derma e agli organi genitali.



Caratteri macroscopici sono rappresentati dallo spessore (che varia a seconda delle regioni), colore, aspetto (liscio ma ricco di lievi irregolarità che ne condizionano la scarsa lucentezza), depressioni puntiformi, solchi, creste-pieghe e rughe.

Caratteri microscopici della cute sono rappresentati da un epitelio pluristratificato (l'epidermide); da un'impalcatura connettivale ricca di strutture vasculo-nervose (derma papillare, reticolare e profonda che presenta una componente fibrosa ricca di fibre di collagene, fibre elastiche, fibre reticolari) una componente cellulare (fibroblasti, mastociti, dendrociti, istiociti, PMNS, linfociti e plasmacellule) e la sostanza fondamentale che si poggia su un tessuto adiposo organizzato in lobulo (l'ipoderma) . La cute rappresenta inoltre un importante riserva lipidica.

A queste strutture si aggiungono gli annessi cutanei: ghiandole sudoripare, sebacee, peli.

L'innervazione cutanea è caratterizzata da terminazioni nervose sensitive di origine cerebrospinale, libere e corpuscolate e da fibre vegetative ortosimpatiche distinte in pilomotorie, vasomotorie ed eccentriche.

Come tutti i tessuti, anche la pelle è costituita da cellule e da ciò che le circonda ,la cosiddetta matrice extracellulare (MEC),già destritta da Pischinger in passato, che si può definire come uno strato “tridimensionale” di proteine e carboidrati che da uno supporto strutturale ed interviene nelle funzioni cellulari. Una corretta omeostasi tissutale permette un ricambio permette un ricambio fisiologico nei tessuti e nella matrice extracellulare.⁰³

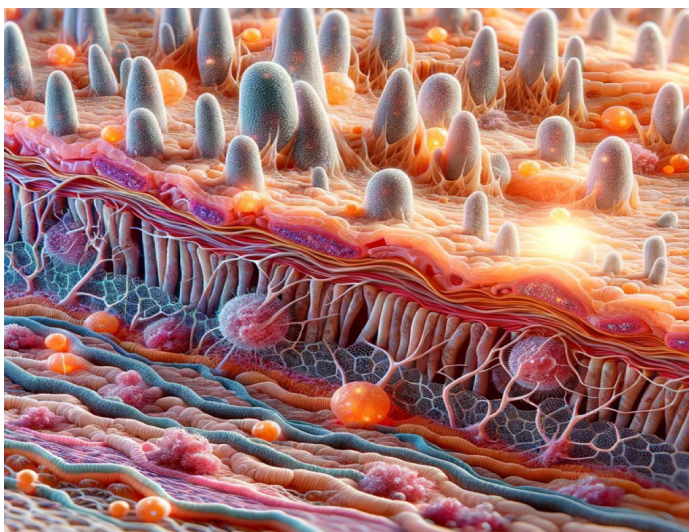
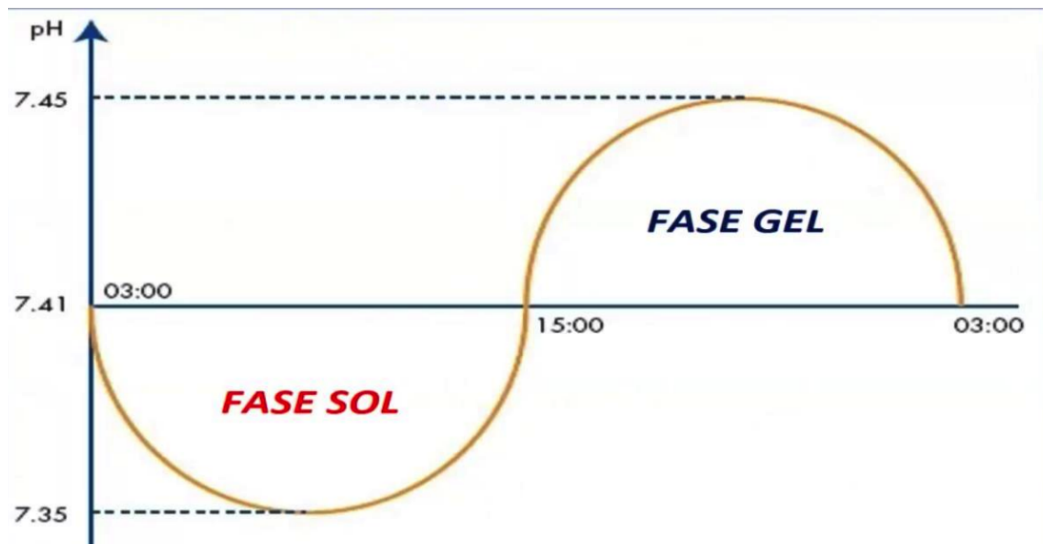
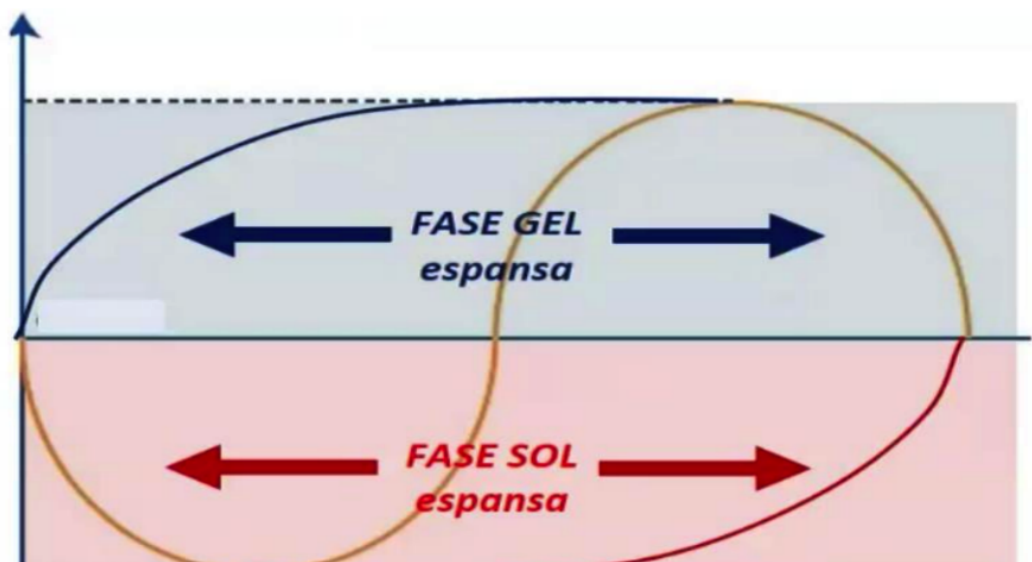


FOTO MATRICE:
microscopia della matrice
extracellulare nella pelle con
rete dettagliata di fibre e di
proteine collagene ed
elastina)

La plasticità della Matrice Extracellulare è importantissima per il mantenimento di tutte le funzioni biologiche e questa è garantita dall'alternanza tra le fasi SOL-GEL (cronobiologia del turnover fisiologico).

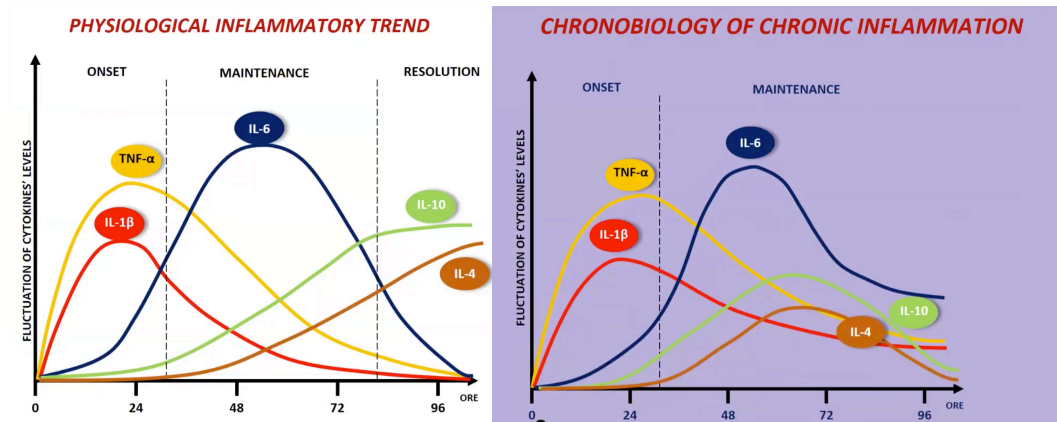


Se ci troviamo di fronte ad una matrice extracellulare intossicata possiamo assistere ad una disfunzione dell'alternanza SOL-GEL.



Fibrosi-Rigidità

L'infiammazione può essere considerata un processo “fisiologico” se ci troviamo di fronte ad una risposta immune idonea.



Rispetto ad altri tessuti, la cute (in particolare il derma) è composta principalmente da componenti extracellulari, che le conferiscono le sue proprietà strutturali e meccaniche, inclusa l’elasticità e la viscoelasticità. In breve, la matrice extracellulare è composta da cellule, fibre proteiche insolubili (collagene, elastiche, reticolari), acqua e sostanza fondamentale (complessi solubili di carboidrati e proteine come i mucopolisaccaridi (proteoglicani, glicoproteine, glucosaminoglicani) che varia di continuo il suo stato in base alle esigenze (fluida - solida) . I PG/GAGs presentano una carica elettrica negativa essendo in grado di produrre acqua e scambiare ioni influenzando sull’intera attività dello spazio extracellulare. Il centro metabolico attivo della sostanza fondamentale è il fibroblasto capace di produrre PG e importantissimi nella riparazione della MEC.

La matrice extracellulare contiene l’unità funzionale della vita degli organismi superiore ovvero la triade capillari-mesenchima-cellula. Nella matrice sboccano tutte le terminazioni nervose, vegetative e vascolari e vi sono immerse tutte le strutture cellulari, organizzate in parenchimi oppure singole.

Le proprietà della cute legate all’elasticità, alla viscoelasticità sono importanti per comprendere come la pelle risponda a diverse forze e tensioni.

L'elasticità cutanea consiste nella capacità della pelle di ritornare rapidamente allo stato originale dopo essere stata sottoposta a contrazione o stiramento.

La viscoelasticità identifica invece la capacità della pelle di ritornare rapidamente allo stato originale dopo essere stata sottoposta a compressione.

L'elasticità cutanea è legata soprattutto al contenuto di una proteina chiamata elastina, mentre la viscoelasticità dipende soprattutto dal contenuto di acqua della pelle.

Quando viene applicata una forza, le sottili fibre elastiche della cute forniscono una risposta immediata. Questa rapida reazione elastica è seguita da una reazione viscosa più lenta, che coinvolge i

componenti fluidi della pelle e le fibre elastiche più spesse, in modo da facilitare un'estensione ancora maggiore dei componenti nonché un pieno ritorno allo stato originale

In condizioni fisiologiche nella cute si trova uno stato di tensione elastica ordinata secondo un sistema di linee dette linee di Langer che sono disposte perpendicolarmente alla direzione nella quale la cute può essere maggiormente distesa. Inoltre la pelle presenta una importantissima funzione sensoriale: con il suo strato più superficiale registra e trasmette stimoli pressori (tattili), dolorifici e termici, mentre con quello più profondo percepisce anche segnali termici e vibratorii.

La sua "istologia funzionale" ha permesso di scoprire delle funzioni importanti come quelle di funzione di supporto, alimentazione, difesa non specifica, adattamento a delle nuove condizioni, memorizzazione e conduzione delle informazioni.

La matrice extracellulare presente anche nella pelle sembrerebbe coinvolta nella resistenza meccanica della pelle, nella sua elasticità e nella facilitare il processo di guarigione in caso di ferite o lesioni .

La formazione di una massa gelatinosa densa che incorpora le fibre e le cellule del derma (lo strato profondo della pelle) è responsabile della viscoelasticità e del turgore cutaneo.

La componente fibrosa, data principalmente da elastina e collagene, è invece responsabile dell'elasticità della pelle e della sua resistenza alla trazione.

Sempre collegato alla matrice extracellulare riscontriamo più spesso termini come meccanotrasduzione, biotensigrity e piezoelettricità.

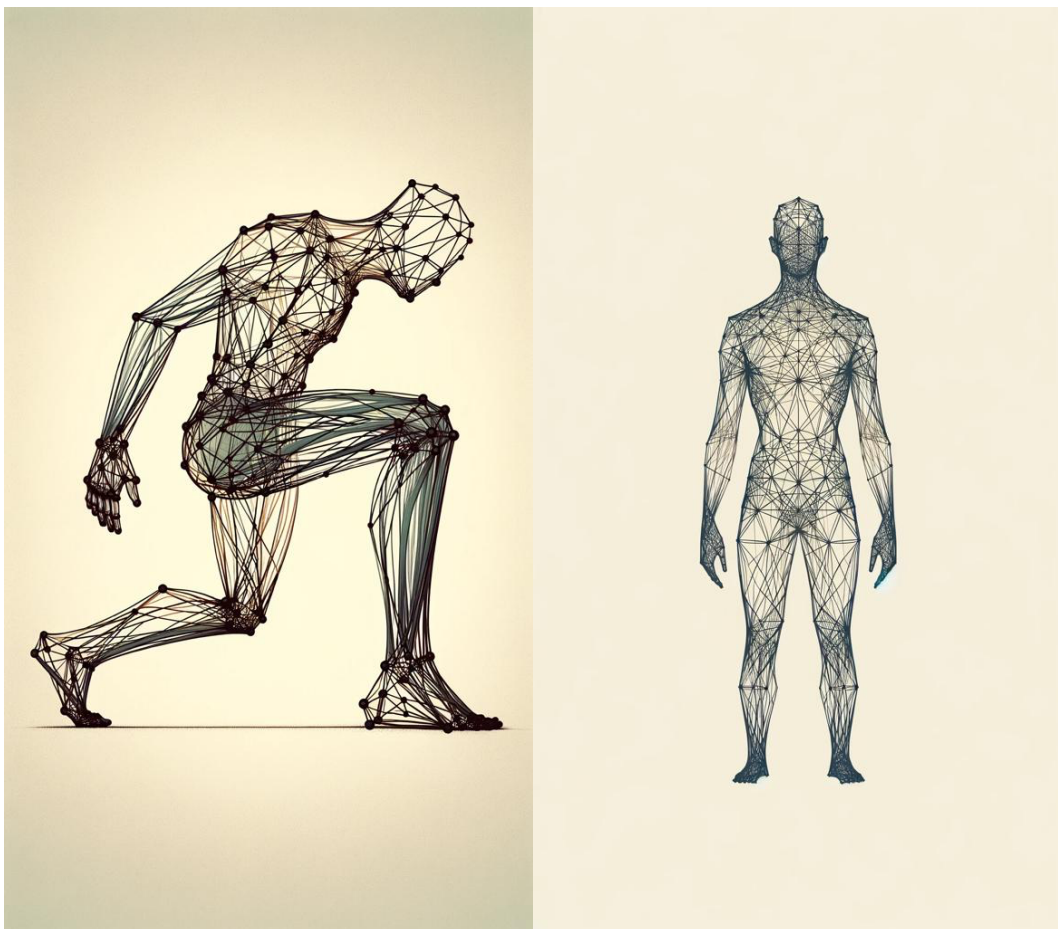
La meccanobiologia (Wang e Thampatty 2006, Eyckmans et al 2011) è il campo che indaga come le cellule viventi “sentono” e rispondono alle forze meccaniche nel loro ambiente.

La meccanotrasduzione è il fenomeno per cui le forze meccaniche (compressione e tensione) applicate alle cellule, distorcendo la loro membrana cellulare, si trasformano in rilevanti cambiamenti biochimici e genetici (Shivashankar 2011, Gauthier et al 2012).

In seguito ai cambiamenti biochimici e genetici vengono generati diversi processi fisiologici associati allo sviluppo, alla fisiologia ed alla patologia (Ingber 2003, Noguera et al 2012).

Si può affermare che esiste un'interazione “della parte con il tutto” poiché ogni volta che muoviamo un muscolo la pelle si raggrinzisce, un osso riceve compressione, un tessuto riceve lo stimolo e risponde. Il movimento della sostanza fondamentale potrebbe innescare una risposta cellulare secondario al fenomeno di meccanotrasduzione.¹³

La meccanotrasduzione trova un collegamento stretto con la biotinesi-grità (tensione + integrità) ((Ingber 1997, Chen e Ingber 1999) è rappresentata l'equilibrio tra le diverse proprietà biomeccaniche di una cellula dando una certa integrità e la tensione per mantenere la sua forma e morfologia, descritto dal Dr. Donald E. Ingber (Ingber 2003, Ingber 2008) trasportato il concetto architettonico di tensegrità nel dominio cellulare.



La piezoelettricità' è la capacità di alcuni materiali cristallini di manifestare una carica elettrica se sottoposti a stress meccanico oppure deformarsi se sottoposti ad un campo elettrico. Si conoscono 2 tipi: diretto (deformazione meccanica) o inverso di Lippmann (deformazione elastica in seguito ad una tensione elettrica).

Nel corpo umano le ossa (Nakamura et al 2012) la pelle, le proteine (soprattutto quelle del citoschelettro, le proteine muscolari, le proteine del tessuto connettivo come il collagene ed i proteoglicani) ed il DNA, tra gli altri sono sostanze piezoelettriche, cristallo e semiconduttori in grado di condurre radiazioni dopo essere stati sottoposti a stress meccanici (stimolo).

La sostanza fondamentale è costituita da un materiale omogeneo di viscosità variabile (dallo stato liquido allo stato simil gel) complesso biochimicamente e altamente idratato.

3. LA CICATRICE

Il termine cicatrice proviene dal latino Cicatrix che a sua volta trae origine dalla radice Cingere – legare attorno – indica il significato della cicatrice, ovvero quello di connettere i tessuti circostanti, rimasti illesi o comunque in grado di partecipare alla guarigione della ferita.

La cicatrizzazione è un processo biologico complesso finalizzato al riempimento della soluzione di continuo, in seguito ad una ferita o trauma della pelle o di altri tessuti del corpo, che in condizioni fisiologiche porta alla guarigione.

La struttura di riempimento è di natura connettivale e si chiama cicatrice.

Spesso questo termine viene usato soprattutto per la cute ma può riguardare tutti i tipi di tessuti biologici.

Dal punto di vista anatomo-istologico si possono distinguere i seguenti stadi che iniziano immediatamente l'instaurarsi di una lesione, sia intenzionale (chirurgica) che non intenzionale (traumatica) e continuano per un periodo che può andare da alcune settimane fino a mesi o anni:

- coagulazione ed infiammazione come risposta immediata per fermare il sanguinamento e l'arrivo delle cellule del sistema immunitario (macrofagi per esempio per detergere)
- formazione del tessuto di granulazione composto principalmente da nuovi vasi sanguigni, fibroblasti ed altri tipo di cellule responsabile per la riparazione del tessuto
- sintesi del collagene che fornisce supporto strutturale alla ferita
- rimodellamento e maturazione del tessuto granulare che si trasforma gradualmente in tessuto cicatriziale più maturo e la cicatrice diventa simile al tessuto circostante

- contrazione della ferita dove i miofibroblasti possono indurre una contrazione della ferita riducendo così le dimensioni della cicatrice.

Diversi fattori possono interferire col processo di guarigione della ferita in qualsiasi momento degli stadi già descritti, determinando la comparsa di cicatrici anomale.¹⁹

Tra i fattori responsabili possiamo elencare:

- il tipo della ferita
- predisposizione genetica
- tipo di pelle (le pelli più scure sono più suscettibili)
- infezioni (durante il processo di guarigione)
- infiammazione (risposta eccessiva),
- tensione sulla ferita (nelle aree di movimento), cura inadeguata della ferita ed eccessiva esposizione al sole.

Possiamo distinguere 4 tipologie di cicatrice patologica:

- **Cicatrice ipertrofica:** le cicatrici di questo tipo normalmente si formano a seguito di un processo di guarigione meccanicamente stressato (spesso nelle ferite intorno alle articolazioni) presentandosi dopo 1-2 mesi dalla guarigione completa. Si manifesta come un'alterazione rossa ed è associata a dolore e/o prurito di diversa intensità.



- **Cicatrice cheloide:** cicatrice esuberante che copre una superficie maggiore della ferita che l'ha causata. Esiste una predisposizione che si verifica anche a seguito di traumi minori. Può interferire con il movimento normale delle eventuali articolazioni coinvolte.



- **Cicatrice atrofica:** leggermente avvallata a causa di una mancanza di collagene che non riempie completamente l'area danneggiata (varicella)



- **Cicatrice retraente:** è caratterizzata da una retrazione cutanea con riduzione della superficie ed ha come sede tipica le aree articolari sottoposte a flessione o estensione. Sono responsabile di un deficit funzionale soprattutto quando interessa regioni come il collo, l'arto superiore, la mano e l'arto inferiore.



Possiamo dire che la formazione della cicatrice è il risultato di una infiammazione cronica del derma e l'attivazione incontrollata dei miofibroblasti che provocano una crescita della cicatrice esuberante, in questo caso domina la fase anabolica rispetto alla catabolica con aumento della sintesi di collagene (cicatrice ipertrofica e cheloide) mentre se la cicatrice è insufficiente domina la fase catabolica con diminuzione della sintesi del collagene (cicatrice atrofica, ulcere croniche).

Nonostante siano comuni in tutto il mondo, l'epidemiologia delle cicatrici non è stata ancora adeguatamente studiata e spesso determinano in base alla loro localizzazione un impatto negativo sul confort fisico e sul funzionamento.

Ci sono più scale di valutazione delle cicatrici che dipendono da molteplici fattori.

Una scala di valutazione che è considerata più esaustiva è la Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) introdotto nel 2004 che valuta le cicatrici da entrambe le prospettive del paziente e dell'osservatore, coprendo vari aspetti come la pigmentazione, la vascolarizzazione, la pliabilità, il rilievo e l'area della cicatrice. Questa scala riflette l'opinione sia dei pazienti che degli operatori sulla qualità della cicatrice.

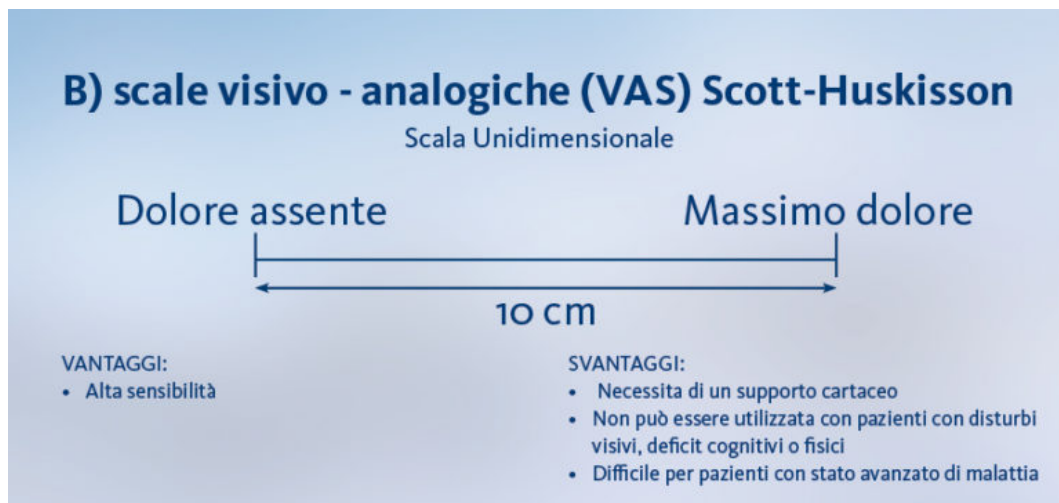
The observer scale was assessed by the plastic surgeon, and the patient scale was assessed by the patients or their parents. A lower score meant less scarring.

Observer Scar Assessment Scale											
	Normal skin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Worst scar imaginable
Vascularity		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pigmentation		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hypo _ Mixed _ Hyper _
Thickness		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Relief		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pliability		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Total score Observer Scar Scale :											
Patient Scar Assessment Scale											
	No, no complaints	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Yes, worst imaginable
Is the scar painful?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Is the scar itching?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	No, as normal skin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Yes, very different
Is the color of the scar different?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Is the scar more stiff?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Is the thickness of the scar different?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Is the scar irregular?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Total score Patient Scar Scale :											

Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

Le cicatrici possono essere associate a sintomi come dolore, prurito, sensazione di “essere tirata”, ecc.

Esiste la Scala del Dolore Visuale Analogica (VAS) che valuta l'intensità del dolore con la quale si può valutare anche la cicatrice alla manovra di pincè roulé. Questo metodo fornisce una valutazione quantitativa del dolore che può essere utile per monitorare l'efficacia del trattamento o i cambiamenti nel tempo.



Per valutare il VAS della cicatrice possiamo usare la palpazione (tipo pince roulé) per valutare la Dermalgia.



Le Aderenze Cicatriziali sono particolari cicatrici costituite da fasci di tessuto fibroso che si formano fra tessuti, organi o articolazioni che connettono aree anatomiche normalmente non collegate tra loro , determinando un grave problema di scorrimento e movimento dei tessuti circostanti .

Le aderenze cicatriziali possono portare a diversi problemi come per esempio:

- Limitazione dei movimenti e rigidità
- Dolore cronico nell'area interessata
- Compressione nervosa: in base alla localizzazione possono essere coinvolti nervi spinali , radici nervose come per esempio il ramo dorsale del nervo spinale che si proietta in superficie (sensitivo) dando come sintomi dolore, intorpidimento o debolezza).

La pelle è un fondamentale recettore del sistema tonico posturale, la presenza di cicatrici costituisce un disturbo a tale recettore.⁰⁴

Si può definire che il campo di disturbo è costituito da cellule che hanno perso la loro carica elettrica e non sono più in grado di ripolarizzarsi (difetto del meccanismo della pompa sodio-potassio), che diventa un elemento fortemente irritativo del sistema nervoso autonomo (SNA) . Le cicatrici sono campi di disturbo il cui il potenziale elettrico è possibile misurare in mV. Le cellule hanno una memoria neuro-vegetativa e la risoluzione del disordine prevede il ripristino della carica elettrica primaria.

I tessuti traumatizzati sono caratterizzati da depolarizzazione permanente delle membrane cellulari. Queste aree inviano segnali di eccitazione irregolari e caotici. A livello delle cicatrici possiamo trovare un'attività afferente nocicettiva, eccessiva depolarizzazione, ipereccitabilità e scariche autonome. Il tessuto depolarizzato diventa una spina irritativa cronica che disturba a gradi e vari livelli la regolazione ceneostatica dell'organismo.

Quali cicatrici sono sospette: iper/ipo/ assensibile al contatto, quelle che alterano la sensazione cinestetica, arrossate, indurite, retratte, aderenti, che pizzicano o bruciano ai cambi del tempo.

4. LA SINDROME DI FALLIMENTO CHIRURGICO SPINALE - FBSS

La sindrome dolorosa post-chirurgia vertebrale anche nota con il termine anglosassone *Failed back surgery syndrome* FBSS , è una condizione caratterizzata dalla persistenza e/o recidiva del dolore dopo un intervento chirurgico spinale.¹¹

Spesso si ritiene questa denominazione inappropriata in quanto raggruppa in maniera semplicistica un largo spettro di scenari clinici post-chirurgici attribuibili ad un altrettanto ampio spettro di possibili cause e concause tra le quali, una possibile, ma assolutamente non unica, è il fallimento dell'intervento chirurgico vertebrale.

L'esatta fisiopatologia rimane sconosciuta.

Tuttavia, l'evidenza dell'esito clinico per ciascun trattamento non è stata chiaramente determinata.

Fattori che possono causare o contribuire alla comparsa di FBSS sono molteplici tra questi possono essere elencati i seguenti:

- Inappropriata indicazione chirurgica, esecuzione inadeguata dell'intervento chirurgico dove l'esame clinico, gli esami radiologici e la loro correlazione sono il presupposto cardine che giustifica la necessità di un intervento chirurgico.¹⁶
- “complicanze post-operatorie tra le quale si possono elencare: recidiva dell'ernia, ernia ad un altro livello, compressione delle radici nervose per la cicatrice peridurale pseudomeningocele, ematoma epidurale instabilità segmentale, stenosi lombare ricorrente, lesioni dei nervi post discectomia, aracnoidite adesiva (infiammazione delle radici lombare in seguito ad un processo di fibrosi che coinvolge tutti i 3 strati della meninge - pia, aracnoide e

dura-) , discite, distrofia simpatica riflessa post - operatoria , cicatrici dolorose etc...

- Numero di procedure chirurgiche: la probabilità di ottenere un buon risultato scende al crescere degli interventi chirurgici eseguiti
- Invasività/distruttività chirurgica: più l'intervento chirurgico è invasivo e/o distruttivo, maggiori sono le probabilità di comparsa di sindromi dolorose postoperatorie.¹⁸
- Competono anche i fattori psico-sociali nella sdr FBSS come per esempio:
 - basso livello di educazione per la prevenzione delle patologie della colonna¹⁷
 - mancanza di programmi di prevenzione ed identificazione di fattori di rischio per lo sviluppo dei disturbi della colonna vertebrale in ambito domiciliare e lavorativo
 - le malattie cosiddette iatrogeniche
 - Fattori psicologici negativi (ad esempio un lutto recente, perdita del posto di lavoro e/o difficoltà lavorative etc.); sindromi dolorose croniche pre-esistenti; disordini psicologici (ad esempio l'isteria o l'ipocondria), possono essere compresi come fattori predittivi per un risultato postoperatorio insoddisfacente e, qualora l'intervento fosse comunque indicato, necessitano di una presa in carico multidisciplinare in termini di gestione psicologica del dolore.
 - Il fumo e l'obesità (soprattutto quando il peso corporeo supera di più del 50% quello ideale) sono considerati fattori predittivi di moderata potenza per un risultato chirurgico negativo.

Lo sviluppo del tessuto cicatriziale può determinare una trazione meccanica sugli elementi nervosi contenuti nel canale vertebrale ma anche sulle strutture

miofasciale e sulla cute in vicinanza del taglio chirurgico. Tale tessuto potrebbe essere considerato un campo di disturbo con tutte le sue conseguenze dalla dolo-ribilità, disturbi posturali etc.

Generalmente si stima che l'incidenza tra di FBSS sia tra il 10% ed il 40% dei casi dopo l'intervento chirurgico alla colonna vertebrale. Questa ampiezza di intervallo rispecchia la complessità della diagnosi e del trattamento della colonna vertebrale rimanendo una condizione sfidante sia per il medico che per il paziente e dove l'approccio multidisciplinare viene richiesto.

Segni e Sintomi

Il dolore è il sintomo principale lamentato dai pazienti.

Può localizzarsi esclusivamente alla regione lombare o irradiarsi agli arti inferiori con caratteristiche in termini di territorio di distribuzione ed intensità variabili da paziente a paziente.

L'esame clinico è fondamentale per stabilire la presenza di disturbi neurologici, in primis deficit di forza muscolare, aggiuntivi rispetto al preoperatorio ma anche l'ispezione, la palpazione ed il pincè rollè dell'area dolente e della cicatrice.

Diagnosi

La clinica è spesso capostipite di questa patologia.

La RMN con mdc a volte viene integrata con TC studio per osso e dei mezzi di sintesi consentendone, il pronto riconoscimento di una complicanza postoperatoria, ad esempio la migrazione e/o dislocazione di mezzi di sintesi, inadeguata decompressione chirurgica degli elementi nervosi coinvolti, recidiva

della patologia di base (ad esempio una recidiva di ernia del disco) o una complicanza di altra natura (ad esempio una spondilodiscite).

Se i sintomi non si associano ad immagini radiologiche evocatrici di complicanze postoperatorie grossolane è necessaria la pianificazione di un iter terapeutico multidisciplinare con l'ausilio di figure specializzate che accostino e che, in alcuni casi, sostituiscano quella del Neurochirurgo come quella del terapista del dolore, dello psicologo o psicoterapeuta, e del fisioterapista.

Trattamento

Nella pianificazione di un iter terapeutico multidisciplinare come già accennato il terapista del dolore ha un ruolo fondamentale.

Importante valutare il dolore e la disabilità con la Scala ODI, scala POSAS e scala VAS prima e dopo del percorso terapeutico.

Il trattamento farmacologico è raccomandato per i pazienti che non presentano segni e sintomi radicolari o per la maggior parte dei pazienti che presentano tessuto cicatriziale o aracnoidite adesiva all'imaging.

Nella maggior parte dei casi di FBSS sono frequentemente necessari oppioidi ed i loro derivati. Gli agonisti deboli degli oppioidi come il tramadolo e la codeina possono migliorare il dolore e la disabilità, in particolare negli individui anziani, evitando gli effetti avversi dei FANS come la tossicità gastrointestinale e renale. D'altra parte, i principali oppiacei orali come la morfina, l'ossicodone e il metadone possono essere un'opzione nel dolore refrattario, con la combinazione di ossicodone e naloxone associata ad un minor rischio di stitichezza e ad una migliore efficacia analgesica rispetto all'ossicodone da solo o alla morfina.

Esistono prove crescenti che indicano che i fattori psicosociali possono influenzare fortemente i risultati della chirurgia della colonna vertebrale e possono essere considerati una delle diverse eziologie alla base del FBSS. Antidepressivi come amitriptilina, duloxetina e venlafaxina sono raccomandati a causa dei loro effetti antidepressivi e analgesici specifici.

Infine, la componente neuropatica del dolore può essere presa di mira utilizzando antiepilettici. Attualmente, pregabalin e gabapentin, che sono analoghi del GABA, sono gli antiepilettici più comunemente usati, hanno la capacità di legarsi alle subunità dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, inibendo di conseguenza il rilascio di neurotrasmettitori come glutammato, noradrenalina e sostanza P. Pregabalin o gabapentin devono essere introdotti gradualmente per evitare sonnolenza e vertigini, i comuni effetti avversi dose-dipendenti. Tuttavia, un recente studio randomizzato e controllato ha mostrato l'inefficacia del gabapentin per l'analgesia nella lombalgia cronica con o senza componente radicolare. Pertanto, il suo utilizzo dovrebbe essere riservato ai pazienti con dolore neuropatico.

Per quanto riguarda le cicatrici cutanee che si presentano dolenti negli ultimi anni accanto alle terapie classiche di infiltrazioni di CST come uso "off-label" alcuni professionisti iniziano ad usare l'ozonoterapia e l'infiltrazione di anestetici locali (singole o combinati) ed anche PRP .

L'ozonoterapia in questo caso viene utilizzata come effetto antinfiammatorio perché ha la capacità di modulare il sistema immunitario riducendo l'infiammazione, migliora il microcircolo ma ha anche un effetto analgesico diretto anche se il meccanismo esatto rimane da chiarire.

Esistono diversi modi e tecniche per somministrare farmaci antidolorifici²⁰ come per esempio i cosiddetti blocchi farmacologici o eseguire una stimolazione

mediante radiofrequenza pulsata direttamente sulle strutture responsabili della sintomatologia dolorosa (ad esempio le faccette articolari delle articolazioni intervertebrali o articolazioni zigoapofisarie).

Un'opzione terapeutica potrebbe essere data anche dall'epiduroscopia o peridurolisi endoscopica, procedura miniminvasiva che consente di "sciogliere" aderenze cicatriziali del canale vertebrale con il sacco e le radici spinali e somministrare farmaci analgesici ed antinfiammatori direttamente sulle strutture nervose all'origine dei sintomi (nel caso di accertamento che la causa sono le aderenze).

5. GLI ANESTETICI LOCALI

Gli anestetici locali sono farmaci che bloccano , in modo reversibile, la conduzione nervosa quando vengono applicati sul tessuto nervoso in concentrazione appropriata.

Il capostipite di questi composti è la cocaina , un alcaloide naturale estratto dalle foglie di coca la cui l'azione di anestesia locale sulla congiuntiva umana è stata testata dall'ocultista viennese Karl Koehler nel 1884.

Queste sostanze impiegate soprattutto in campo anestesiológico sin dall'inizio della loro scoperta, hanno trovato impiego anche per la terapia del dolore. Le sostanze maggiormente impiegate sono gli anestetici locali amidi, lidocaina, etidocaina, prilocaina, mepivacaina e bupivacaina, e gli anestetici locali esterici quali la procaina clorprocaina e tetracaina.

In relazione alla struttura chimica, gli AL possono essere classificati in due categorie:

- | |
|---|
| ◆ Amino-esteri: procaina, clorprocaina, tetracaina |
| ◆ Amino-amidi: lidocaina, mepivacaina, prilocaina, bupivacaina, etidocaina, ropivacaina |

Quando si parla di un anestetico dobbiamo tenere conto della potenza, della tossicità , della sicurezza, pKa (è il pH al quale 50% di un anestetico locale si presenta in forma ionizzata-idrosolubile e 50% non ionizzata liposolubile) e dell'onset (tempo di latenza legato al pKa ed alla liposolubili della molecola).

anestetico locale	Tossicità	Potenza	Indice Anestetico
procaina	1	1	1
pontocaina	12	5-10	0.5
clorprocaina	2.4	0.5	0.2
mepivacaina	0.75	3.0	4.0
lidocaina	1.5	3.0	2.0
bupivacaina	3.0	3-4	1.5

Il meccanismo principale dell'anestetico locale coinvolge il blocco dei canali del sodio nelle membrane delle cellule nervose. Normalmente , durante un impulso nervoso, i canali di sodio si aprono, permettendo l'ingresso dei ioni di sodio e la generazione dell'impulso nervoso.¹⁰

Gli anestetici locali impediscono temporaneamente l'apertura di questo canali, ostacolano la conduzione dell'impulso nervoso producendo analgesia.

Oltre alla loro classica azione sui canali del sodio voltaggio-dipendenti, gli anestetici locali interagiscono con il calcio, il potassio e i canali ionici dipendenti dall'iperpolarizzazione, i canali dipendenti dal ligando e i recettori accoppiati alle proteine G. Attivano numerosi percorsi a valle nei neuroni e influenzano la struttura e la funzione di molti tipi di membrane.⁰⁶ Gli anestetici locali devono attraversare diverse barriere tissutali per raggiungere il loro sito d'azione sulle membrane neuronali. In particolare, il perinevrio rappresenta un importante passaggio limitante la velocità.⁰⁷

In tutte le cellule del corpo umano si generano potenziali elettrici a livello della membrana cellulare. Tali potenziali si comportano determinando azioni diverse in base alle strutture che incontrano.⁰⁵

Il potenziale di membrana è la differenza tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare. Questo gradiente elettrico insieme al gradiente di concentrazione rappresenta le forze motrici responsabili al passaggio dei ioni attraverso la membrana cellulare.

L'impiego degli anestetici locali in terapia del dolore è stato quello di realizzare blocchi diagnostici, prognostici o terapeutici (superficiali o profondi, centrali o periferici, singoli o continui, simpatici o sensitivi/somatici).

Negli ultimi anni sono state evidenziate alcune caratteristiche particolari degli anestetici locali amidi Lidocaina e Bupivacaina anche se alcuni effetti sono osservati soprattutto sulla Lidocaina che migliora

l'edema post-ustione, agisce sull'ileo paralitico post-operatorio e nelle cistite per la sua forte proprietà anti infiammatorie.¹⁵

6. STUDIO PROSPETTICO IN CORSO

La mia ricerca è uno studio sperimentale in corso ed ha come scopo di valutare l'efficacia dell'infiltrazione della cicatrice post-chirurgica come trattamento innovativo per i pazienti affetti dalla sindrome di fallimento chirurgico spinale in un contesto di terapia multidisciplinare.

Attraverso l'infiltrazione diretta di anestetici locali (come, per esempio, lidocaina senza conservanti) si spera di ridurre il dolore, migliorando la mobilità e la qualità di vita di questi pazienti.

L'obbiettivo dello studio è inquadrare la fisiopatologia della cicatrice come "campo di disturbo" dove lo studio di interazione tra la biotensegrità, meccanotrasduzione e dell'elettricità della pelle si riflettono sulla matrice extracellulare e sul sistema vegetativo della cute. Tali processi sono coinvolti anche nei processi di immunità ed infiammazione, fattori chiave nella formazione e gestione delle cicatrici.

Selezione partecipanti: pazienti che presentano soltanto dolore post-chirurgico spinale (escludendo i pazienti con la sdr FBS che possono essere candidati a nuovi interventi) e refrattario o con scarso beneficio al trattamento farmacologico standard.

Protocollo di trattamento: La terapia consiste in un ciclo di circa 4 sedute con 2 sedute a cadenza settimanale e 2 bimensile infiltrando la cicatrice con anestetico locale Lidocaina (senza conservanti) ad una concentrazione di 1%.

Tutti pazienti sono in terapia farmacologica antidolorifica e presentano altre patologie come comorbidità. In passato tutti i pazienti sono stati sottoposti a O2-O3 terapia s. c. nell'area lombare ad una concentrazione di 4 gamma/cc (terapia

usata con scopo antidolorifico e di migliorare localmente il microcircolo). Tutti i pazienti ricevono anche una terapia fisica (FKT, massoterapia).

Monitoraggio e valutazione

- Le cicatrici prese in considerazione “sospette” sono: iper/ipo/ assensibile al contatto, quelle che alterano la sensazione cenestetica, arrossate, indurite, retratte, aderenti, che pizzicano o bruciano ai cambi del tempo.
- Valutazione su di esse la bontà di uno specifico protocollo terapeutico, basato sulla infiltrazione locale con anestetico locale lidocaina (senza conservanti) rispetto ad un gruppo di pazienti che proseguono solo con delle terapie fisiche.
- Per la raccolta dei dati uso la scala ODI per il dolore lombare mentre per il dolore provocato dalla cicatrice al test pincè - roulè utilizzo la scala VAS. Utilizzo anche la Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) per avere la doppia valutazione: operatore-paziente
- Questo studio prevede un follow-up a 6 settimane, 6 mesi e 12 mesi per valutare l'efficacia del trattamento con anestetico locale della cicatrice post-chirurgica nella sindrome dolorosa lombare ed ipotizzare il ruolo della cicatrice come un campo di disturbo.
- Questo studio ha come intenzione l'analisi delle differenze tra gruppi di trattamento, utilizzando il test statistico “ t test a due code” per valutare se c'è una differenza significativa nell'intensità del dolore .

Sto attualmente reclutando pazienti che presentano soltanto dolore post chirurgico nella sdr FBSS senza altri riscontri clinico-radiologici che sono già stati sottoposti a terapie fisiche, farmacologiche classiche, terapie infiltrativa locale (anche terapia con O2-O3 sc o mesoterapia regionale). Finora, ho arruolato 5 pazienti.

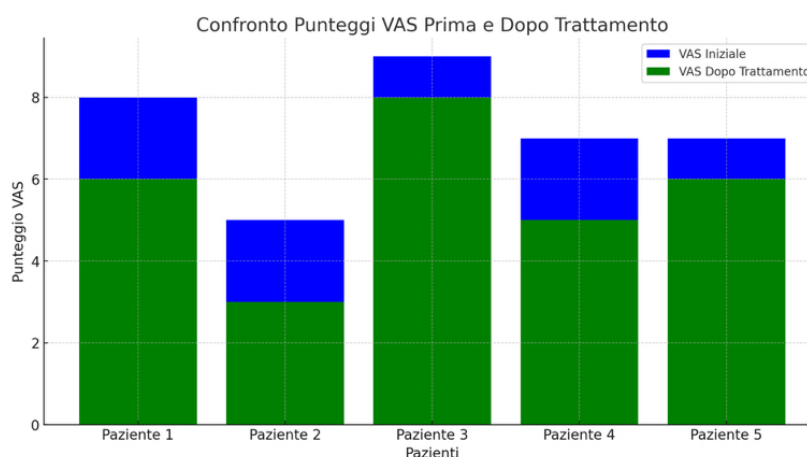
Attualmente il numero di Pazienti con le caratteristiche già descritte sono di 5 pazienti : 3 uomini e 2 donne, con età compresa tra 49 e 76 aa . (studio partito luglio 2023).

Attualmente tutti i 5 pazienti hanno ricevuto l'infiltrazione con anestetico locale della cicatrice cutanea e riferiscono un miglioramento (variabile) del dolore . Nessun paziente ha presentato complicanze dopo l'infiltrazione locale di anestetico. E' stato usato ago 30 G / 4mm. Di questi pazienti due di loro hanno riferito una sensazione di bruciore durante l'infiltrazione con immediata risoluzione.

Al momento risultato provvisorio suggerisce un legame tra l'uso di anestetici locali e la riduzione del dolore nelle cicatrici.

Per la scala VAS pre e post terapia a 6 settimane:

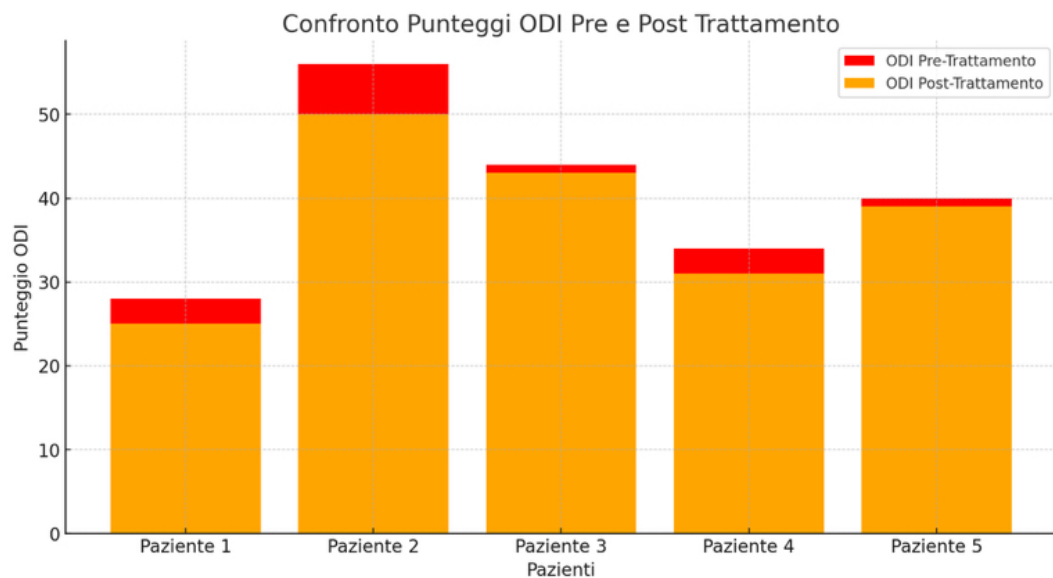
- Paziente 1 : da 8 a 6 (miglioramento di 2 punti)
- Paziente 2 : da 5 a 3 (miglioramento di 2 punti)
- Paziente 3 : da 9 a 8 (miglioramento 1 punto)
- Paziente 4 : da 7 a 5 (miglioramento di 2 punti)
- Paziente 5: da 7 a 6 (miglioramento di 1 punto)



Il grafico evidenzia un cambiamento in lieve miglioramento dopo ciascun trattamento.

Per quanto riguarda la valutazione con la scala ODI abbiamo :

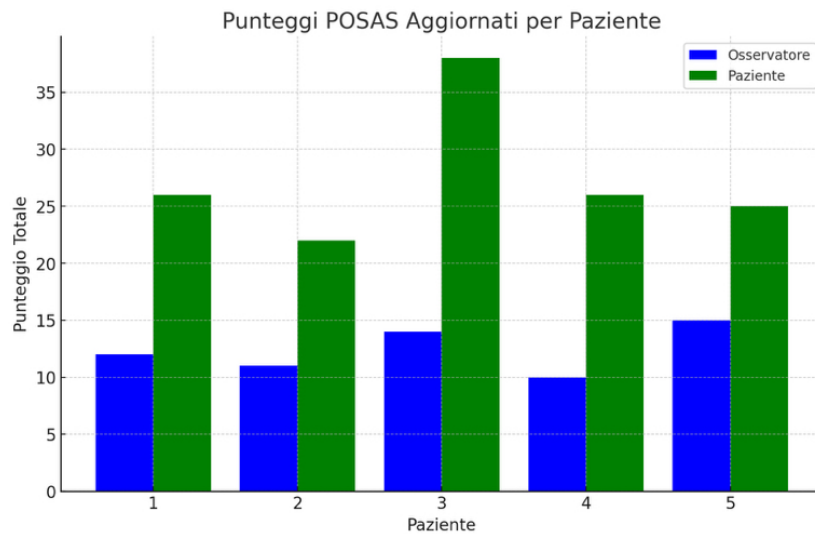
- Paziente 1: da 28% a 25%
- Paziente 2: da 56 % a 50 %
- Paziente 3 :da 44 % a 43%
- Paziente 4: da 34% a 31 %
- Paziente 5: da 40% a 39%



Le barre rosse rappresentano i punteggi prima del trattamento, mentre le barre arancioni indicano un punteggio dopo il trattamento.

Con la scala POSAS dove viene coinvolto sia l'esaminatore che il paziente presenta i seguenti dati (pre trattamento) :

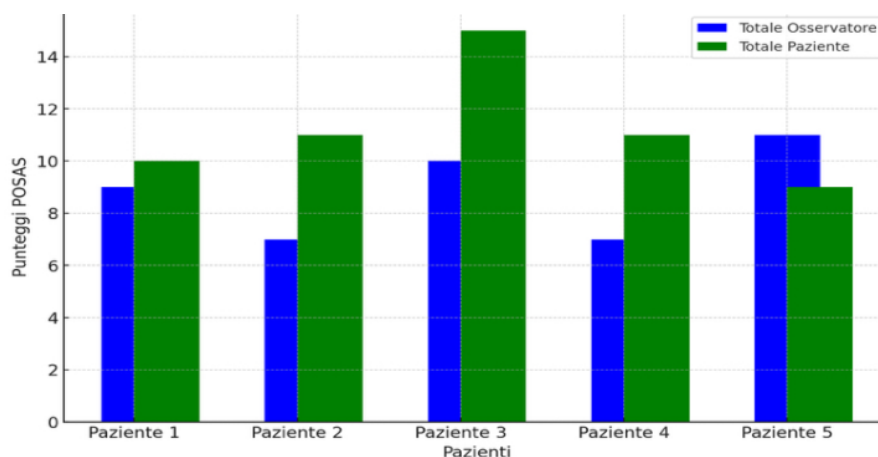
- Paziente 1: Totale Osservatore 12, Totale Paziente 26
- Paziente 2: Totale osservatore 11, Totale Paziente 22,
- Paziente 3: Totale osservatore 14, Totale Paziente 38
- Paziente 4: Totale Osservatore 10, Totale Paziente 26
- Paziente 5 : Totale Osservatore 15, Totale Paziente 25



I punteggi totali dell'osservatore sono rappresentati in blu, mentre quelli dei pazienti sono in verde. Questo grafico offre una rappresentazione visiva delle valutazioni complessive delle cicatrici da parte sia dell'osservatore che dei pazienti prima di iniziare il trattamento.

Nel post - trattamento i cinque pazienti presentavano i seguenti punteggi con la scala POSAS:

- Paziente 1: Totale Osservatore 9, Totale Paziente 10
- Paziente 2: Totale Osservatore 7, Totale Paziente 11
- Paziente 3: Totale Osservatore 10, Totale Paziente 15
- Paziente 4: Totale Osservatore 11, Totale Paziente 9
- Paziente 5: Totale Osservatore 11, Totale Paziente 20



7. CONCLUSIONI

Il dolore derivante dal fallimento chirurgico vertebrale rappresenta una sfida significativa nella gestione post-operatoria dove l'approccio multidisciplinare è importante.

La cicatrice post-chirurgica può diventare un campo di disturbo permanente.

In presenza di cicatrici sospette come iper/ipo/ assensibile al contatto, cicatrice che alterano la sensazione cenestetica, arrossate, indurite, retratte, aderenti, che pizzicano o bruciano ai cambi del tempo esiste più probabilità che si verifichi una trazione meccanica sugli elementi nervosi che possono essere coinvolti su tutto il taglio chirurgico dalla superficie (cute, strutture miofasciali) fino in profondità (contenuti del canale vertebrale).

Tale tessuto potrebbe essere considerato, come già accennato, un campo di disturbo con tutte le sue conseguenze dalla dolorabilità a disturbi di postura.

A livello delle cicatrici possiamo trovare un'attività afferente nocicettiva, eccessiva depolarizzazione, ipereccitabilità e scariche autonome. Il tessuto depolarizzato diventa una spina irritativa cronica che disturba a gradi e vari livelli la regolazione ceneostatica dell'organismo.

Negli ultimi anni sono state evidenziate alcune caratteristiche particolari degli anestetici locali amidi soprattutto sulla Lidocaina che migliora l'edema ed ha proprietà antinfiammatorie. Questa osservazione potrebbe essere spiegata dal coinvolgimento della matrice extracellulare e dei processi di infiammazione che influenzano la biotensegrità e la meccano-trasduzione tissutale.

I risultati quantitativi di questo studio (anche se sono in corso) suggeriscono che i pazienti nel complesso sperimentano un maggiore sollievo dal dolore dopo l'infiltrazione con anestetico locale (Lidocaina senza conservanti 1%).

Probabilmente l'anestetico influenza positivamente la meccano-trasduzione/biotensegrità permettendo un rimodellamento del tessuto cicatriziale, visto anche il suo effetto antiedemigeno e antiinfiammatorio.

8. BIBLIOGRAFIA

01. A Review of the Theoretical Fascial Models: Biotensegrity, Fascintegrity, and Myofascial Chains. Bordoni B, Myers T. Cureus. 2020 Feb 24;12(2):e7092
02. Asian Spine J. 2018 Jun; 12(3): 574–585. Published online 2018 Jun 4. Etiology, Evaluation, and Treatment of Failed Back Surgery Syndrome, Amir Sebaaly, 1Marie -Josè Lahoud, Maroun Rizkallah, Gaby Kreichati, Khali Kharrat
03. Cell-extracellular matrix mechanotransduction in 3D. Saraswathibhatla A, Indana D, Chaudhuri O. Nat Rev Mol Cell Biol. 2023 Jul;24(7):495-516
04. Does Autologous Platelet-Rich Plasma Improve Wound Healing and Pain Perception after Cesarean Section in High-Risk Patients? Randomized Controlled Trial Nabih I Elkhoully et al. Gynecol Obstet Invest. 2021.
05. Effect of Local Anesthetic Versus Botulinum Toxin-A Injections for Myofascial Pain Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis , Sara Ahmed , Shoba Subramaniam , Kamaldeep Sidhu , Shereen Khattab , Dhanveer Singh , Jessica Babineau , Dinesh A Kumbhare , Clin J Pain 2019 Apr; 35(4):353-367.
06. Eur J Histochem, 2023 Oct 10;67(4):3879, Ozone and procaine increase secretion of platelet-derived factors in platelet-rich plasma, Chiara Rita Inguscio , Barbara Cisterna, Maria Assunta Lacavalla, Franco Donati, Osvaldo Angelini, Gabriele Tabaracci,
07. Experimental Research on the action of procaine in the healing process in loss of substance of the skin, L.Tobia, Minerva Chirn 1967 Aug 31; 22 (16) : 902-6

08. Failed back surgery pain syndrome: therapeutic approach descriptive study in 56 patients, Manoel Jacobsen Teixeira, Lin Tchia Yeng, Oliver Garcia Garcia, Erich Talamoni Fonoff , Wellingson Silva Paiva , Joaci O Araujo, Rev. Assoc. Med. Bras. 57 (3) • June 2011

09. Failed back syndrome in patients after the surgery for decompression lombosacrale radiculopathy, R.G.Esin, V I Danilov; I Sh Minkina , O R Esin, Comparative Study, Zh Nevrol Psikhiqtr Im S Korsakova 2009; 109 (11): 37-41

10. Gli anestetici locali nel trattamento del dolore, Sabato A.F, Serafini G, Tessitore L., Policlinico Tor Vergata : www.progettosalute 2016/06

11. Greenberg's Handbook of Neurosurgery 2023: Failed back surgery syndrome 1243-1250 ; Chronic lumbar pain 1241

12. Jae Hwan Cho¹ , Jae Hyup Lee² , Kwang Sup Song³ , Jae-Young Hong⁴ , Yoon-Suk Joo¹ , Dong-Ho Lee¹ , 2017 Jan-Feb;20 (1):E29-E43.

13. Mechanisms of mechanotransduction, A Wayne Orr, Brian P Helmke, Brett R Blackman, Martin A Schwartz ,Dev Cell, 2006 Jan;10(1):11-20

14. New local anesthetics : Shah J, Votta- Velis EG, Borgeat A. Best Pract Res Clin Anaesthesiol.2018 Jun; 32 (2): 179-185, Epub 2018 Jul 3

15. Nostre esperienze nel trattamento del dolore cronico benigno mediante infiltrazione di cicatrice con anestetico locale, P.Barbagli, R. Bolettin, Clin Tre 2009, 160 (6) 445-449

16. Outcome following lumbar disc surgery: the role of fibrosis. Almeida DB, et al. Acta Neurochir (Wien). 2008. 150(11):1167-76

17. Pain and emotion : a biopsychosocial review of recent research, Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, Cano A, Radcliffe AM, Porter LS, Schubiner H, Keefe FJ; J Clin Psychol. 2011 Sep;67(9):942-68.

18. Pain Physician Treatment Outcomes for Patients with Failed Back Surgery
Skin Care Management For Medical and Aesthetic Procedures to prevent scarring,
Marie Jourdan, Diane C Madfes, Emerson Lima, Yan Tian, Sophie Seitè, Clinical ,
Cosmetic and Investigational Dermatology, 2019:12

19. Textbook on Scar Management: state of art management and emerging
technologies; chapter 10: Scar symptoms: pruritus and pain; Osama Farrukh and
Ioannis Goutos, published on line 2020

20. Use of Ultrasound-Guided Interfascial Plane Blocks in Anterior and Lateral
Thoracic Wall Region as Safe Method for Patient Anesthesia and Analgesia:
Review of Techniques

9. RINGRAZIAMENTI

Ai miei pazienti, alla mia famiglia (Matteo, Elia, Sara, Pier, Mihaela e mia mamma) ed ai miei amici (Beatrice, Edriane, Francesca, Laura ed Arianna).