

# L'INQUADRAMENTO CLINICO DELLA SINDROME ALGODISTROFICA (COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME DI TIPO I). RECENTI ACQUISIZIONI

## The clinical framework of algodystrophy (Complex Regional Pain Syndrome type I). An update

### Riassunto

L'algodistrofia è una sindrome regionale caratterizzata da dolore, alterazioni del trofismo cutaneo, edema ed alterazioni circolatorie. Il fattore predisponente più comune è un evento traumatico e la frattura di Colles rappresenta la tipologia di trauma più spesso responsabile. Da un punto di vista patogenetico, il processo flogistico locale in grado di innescare e mantenere un disturbo del microcircolo è attualmente l'ipotesi più condivisa. Accanto alle forme "complete" nelle quali la malattia presenta le classiche manifestazioni cliniche che tendono ad evolvere in stadi successivi, va segnalata la presenza di forme che non presentano il tipico corteo clinico e sintomatologico (forme "incomplete" o a esordio "freddo"). In assenza di un laboratorio indicativo, le indagini strumentali sono fondamentali ai fini diagnostici. L'indagine radiologica molto spesso evocativa ("osteoporosi maculata"), richiede una latenza di alcune settimane rispetto all'esordio clinico. La scintigrafia ossea costituisce la metodica diagnostica che offre con maggior precocità informazioni utili alla diagnosi. La classe farmacologica che al momento sembra offrire le maggiori garanzie di efficacia nel trattamento della sindrome algodistrofica è rappresentata dai Bisfosfonati. Le elevate concentrazioni raggiunte localmente consentono di esercitare un effetto analgesico ed antiflogistico, interrompendo il metabolismo anaerobio e l'acidosi locale e contrastando la produzione di mediatori flogistici.

**Parole chiave:** Algodistrofia, Complex Regional Pain Syndrome type I, patogenesi, diagnosi, terapia

### Summary

Algodystrophy is a regional syndrome characterized by pain, dystrophic skin changes, swelling and vascular instability. Trauma is the commonest event acting as predisposing factor and Colles' fracture is the most frequent type of trauma involved. At present, a regional inflammatory response able to trigger and maintain microvascular disturbances is the most widely accepted pathogenetic hypothesis. Besides the usual clinical stages recognized in the "complete" forms, no such stages were found in some patients, without clinical signs and symptoms in a predictable pattern ("incomplete" or "cold" forms). Because laboratory investigations show no characteristic biochemical abnormalities, imaging of Algodystrophy is often needed to ensure the diagnosis. Plain X-rays show in many cases typical radiographic changes ("patchy" osteoporosis), but these features usually appear only after several weeks. Radionuclide scintigraphy can be considered the most useful diagnostic tool showing a very early increased uptake before to any radiographic changes. Treatment options are currently addressed to high-dosage Bisphosphonates administration. The high local concentrations reached by these molecules allow a prompt pain relief and an anti-inflammatory effect, stopping an anaerobic metabolism, the low ambient pH, and the release of proinflammatory mediators.

**Key words:** algodystrophy, Complex Regional Pain Syndrome type I, pathogenesis, diagnosis, treatment

### M. VARENNA

U.O. Centro per la Diagnosi e il Trattamento delle Patologie Osteometaboliche, Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico "Gaetano Pini", Milano

### Indirizzo per la corrispondenza:

Massimo Varenna  
U.O. Centro Diagnosi e Terapia Patologie Osteometaboliche, Istituto Gaetano Pini, via Gaetano Pini 9, 20122 Milano  
Tel. +39 02 58296897 – Fax +39 02 58296495  
E-mail: varenna@gpini.it

Ricevuto il 15 luglio 2011  
Accettato il 30 agosto 2011

Inquadrare clinicamente la sindrome Algodistrofica (SA) incontra un'oggettiva difficoltà in ragione di diversi fattori. In primo luogo tale affezione non si colloca entro i confini di una precisa competenza specialistica e se da una parte tale "trasversalità" assicura una visione la più ampia possibile, dall'altra non può prescindere da un approccio che inevitabilmente condiziona non solo le modalità e i fini della ricerca, ma anche l'omogeneità delle casistiche a seconda che queste provengano da ambienti dove operano ortopedici, reumatologi, neurologi, internisti, algologi o neurofisiologi. Se a tali disparità sommiamo quella che è l'estrema variabilità patomorfologica della SA che oscilla tra forme con un corteo di manifestazioni locali così imponente da essere definite "pseudoflemmonose", a forme in cui il dolore costituisce l'unica manifestazione clinica, può succedere che la Letteratura offra un panorama così variegato in termini di eventi predisponenti o scatenanti, ipotesi patogenetiche, manifestazioni cliniche, criteri valutativi, approcci terapeutici e studio delle modalità di risposta ai diversi trattamenti utilizzati che diventi estremamente difficoltoso trarre delle conclusioni definitive.

È sulla base di tali premesse e nel tentativo di uniformare il più possibile le diverse casistiche che, sotto l'egida dell'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore, è stata pubblicata nel 1994 l'attuale definizione dell'entità clinica denominata "Complex Regional Pain Syndrome" (CRPS) <sup>1</sup>. Il nuovo inquadramento tassonomico aveva in primo luogo lo scopo di uniformare lo sterminato numero di appellativi ed eponimi presente nella Letteratura medica dell'ultimo secolo (prescindendo da implicazioni patogenetiche rivelatesi non corrette come ad esempio la denominazione più frequentemente impiegata nella Letteratura anglosassone di Reflex Sympathetic Dystrophy). Tale affezione è stata quindi definita come una "sindrome che solitamente si sviluppa

a seguito di un evento scatenante con manifestazioni cliniche sproporzionate rispetto alla noxa patogena ed è associata alla presenza di edema, ad alterazioni del microcircolo cutaneo, ad un'importante sintomatologia dolorosa e caratterizzata da disturbi sensitivi quali l'allodinia e l'iperalgia". Nell'ambito della CRPS veniva poi eseguita una successiva distinzione tra il tipo I, riferibile alla classica SA, e il tipo II che corrispondeva alla sindrome causalgica <sup>2</sup>, conseguente cioè ad una lesione nota di un ramo nervoso. I criteri diagnostici elaborati in tale occasione hanno da subito mostrato dei limiti legati alla scarsa specificità e sono stati nel tempo rielaborati per arrivare a quelli attuali pubblicati nel 2007 che sembrano presentare un buon compromesso, garantendo un'adeguata accuratezza diagnostica <sup>3</sup> (Tab. I). Con una finalità meramente pratica verrà di seguito impiegata la sigla SA/CRPS I che tiene conto cioè sia della vecchia denominazione di Sindrome Algodistrofica, accanto a quella più attuale di CRPS tipo I.

## EPIDEMIOLOGIA

La gran parte degli studi epidemiologici offre risultati solo in parte confrontabili, riportando retrospettivamente tassi di incidenza in popolazioni di pazienti provenienti da diversi ambienti specialistici e che presentano differenti eventi predisponenti. Generalmente la SA/CRPS I sembra essere più frequente nel sesso femminile, con un rapporto compreso tra 2:1 e 4:1 e nelle decadi intermedie di vita, tra i 40 e i 60 anni. Nessuna fascia d'età sembra tuttavia essere esente, ivi compresa l'età pediatrica e la prima adolescenza. Sono stati finora pubblicati solamente due studi riguardanti l'epidemiologia della SA/CRPS I nella popolazione generale. Un tasso d'incidenza del 5,4/100.000/anno e una prevalenza di 20,5/100.000 emergono dai risultati di un'indagine condotta tra tutti gli abitanti di un distretto nordamericano <sup>4</sup>. Lo studio più recente che ha preso

### TAB. I.

#### Criteri clinici attualmente impiegati per la diagnosi di Sindrome Algodistrofica (CRPS I) (Criteri di Budapest<sup>3</sup>).

##### 1. Dolore continuo sproporzionato all'evento scatenante

##### 2. Il paziente deve riferire la presenza di almeno un sintomo in tre delle quattro seguenti categorie:

- Alterazioni sensoriali: iperestesia e/o allodinia
- Alterazioni vasomotorie: asimmetria di temperatura e/o alterazione e/o asimmetria del colorito cutaneo
- Alterazioni sudomotorie/edema: edema e/o anomalie e/o asimmetria della sudorazione
- Alterazioni motorie/trofiche: ridotta escursione articolare e/o anomalie motorie (ipostenia, tremori, distonia) e/o alterazioni trofiche (cute, unghie, annessi piliferi)

##### 3. Devono essere obiettivamente almeno un segno in due o più delle seguenti categorie:

- Alterazioni sensoriali: iperalgesia e/o allodinia
- Alterazioni vasomotorie: evidenza di un'asimmetria al termotatto e/o alterazione e/o asimmetria del colorito cutaneo
- Alterazioni sudomotorie/edema: evidenza di edema e/o anomalie e/o asimmetria della sudorazione
- Alterazioni motorie/trofiche: evidenza di: ridotta escursione articolare e/o anomalie motorie (ipostenia, tremori, distonia) e/o alterazioni trofiche (cute, unghie, annessi piliferi)

##### 4. Assenza di una interpretazione diagnostica alternativa

in considerazione i dati relativi alle diagnosi poste in 10 anni su tutti gli assistiti dal servizio sanitario olandese ha rilevato un'incidenza di 26,2/100.000/anno, cioè oltre 4 volte superiore a quella del precedente studio<sup>5</sup>. Un dato ampiamente condiviso è che circa la metà dei casi (dal 40 al 65%) riconosce quale evento scatenante un trauma<sup>6</sup> che prescinde dalla gravità dello stesso (frattura, distorsione, intervento chirurgico, microtrauma ripetuto) e che può interessare strutture scheletriche, articolari o semplicemente i tessuti molli. In tale ambito, è la frattura dell'estremità distale del radio (frattura di Colles) l'evento traumatico che più frequentemente si complica con una SA/CRPS I, anche se l'esatta incidenza presenta ampie differenze tra i diversi studi, oscillando tra il 1 e il 37% dei casi<sup>7</sup> e a tale evento viene da taluni ascritta la maggior incidenza di SA/CRPS I registrata nel sesso femminile. È comunque dibattuto se la comparsa di una SA/CRPS I possa dipendere dalla gravità della frattura, dalle modalità di riduzione della stessa e dalle procedure di immobilizzazione. Esistono in tal senso segnalazioni che riportano come la confezione di un apparecchio gessato troppo stretto rappresenti un possibile fattore predisponente<sup>8</sup>. Tra le altre situazioni cliniche che più raramente sembrano costituire eventi predisponenti vanno riportati l'infarto miocardico e le sindromi emiplegiche. Va tuttavia segnalato che in una percentuale variabile dal 10 al 26% a seconda delle diverse casistiche, la comparsa di una SA/CRPS I non consente di identificare alcun evento o patologia ad essa correlabile. Un elenco delle patologie ed eventi clinici più frequentemente associati alla SA/CRPS I è riportato in Tabella II.

## PATOGENESI

Comporre il mosaico dei meccanismi che innescano e sostengono la SA/CRPS rappresenta un esercizio non agevole per il fatto che le più attuali acquisizioni si sovrappongono alle precedenti, sostituendole solo in parte,

creando un reticolo di possibili dinamiche patogenetiche. Le più recenti acquisizioni ottenute su pazienti attraverso test biochimici estremamente sensibili applicati a metodiche particolari quali la microdialisi transcutanea, hanno spostato le interpretazioni più condivise verso i processi di neuroflogosi locale in grado di innescare la malattia e verosimilmente connessi con le manifestazioni cliniche presenti nelle sue prime fasi (edema, eritrosi, aumento della temperatura locale e della sudorazione). Il recente sviluppo di alcuni modelli animali ha poi consentito di indagare le diverse possibili dinamiche patogenetiche, ottenendo sindromi cliniche somiglianti alla SA/CRPS I umana e che, soprattutto, sembrano presentare un'analogia evoluzione temporale.

Il rilascio locale di neuropeptidi proinfiammatori e di alcune citokine può rappresentare l'evento che innescano e mantiene le prime fasi di malattia<sup>9</sup>, mentre nelle fasi successive il disturbo del microcircolo e il danno microvascolare sembrano essere i meccanismi patogenetici responsabili dell'evoluzione clinica osservabile nella maggior parte dei casi verso lo stadio che veniva una volta definita "distrofica" o "fredda", caratterizzato dalla scomparsa dell'edema e dalla presenza di una subcianosi e un termotatto diminuito. I fenomeni ipossici locali e la conseguente acidosi che trovano riscontri negli studi fisiopatologici ed istologici potrebbero rendere conto anche di uno degli aspetti più tipici della SA/CRPS I e cioè la precoce comparsa di un'osteoporosi regionale, la quale sia per la rapidità con la quale compare, sia per le caratteristiche istologiche, non può essere spiegata unicamente con un'iperattivazione osteoclastica che non trova conferma negli studi istologici. La diminuzione del pH locale sarebbe responsabile di un riassorbimento "extraosteoclastico", mediato dalla dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite dovuta al microambiente acido.

Un'iperattivazione del sistema nervoso simpatico ipotizzata sulla base di alcuni segni clinici evocativi in tal senso (instabilità vasomotoria, iperidrosi) non ha ricevuto conferme da studi neurofisiologici. Sia in situazioni basali che dopo stimolo simpatico, tali studi non hanno rilevato un aumento delle concentrazioni ematiche di neuromodulatori simpatici nel sangue refluo dall'arto affetto che, al contrario, sembrano essere ridotti a dimostrazione di un'ipoattività secondaria a un processo inibitorio. La denervazione simpatica che a sua volta incrementa la sensibilità delle pareti vasali alle catecolamine legata ad un aumento dei recettori potrebbe essere responsabile in via ipotetica del ridotto flusso ematico cutaneo osservabile negli stadi avanzati della SA. Il ruolo del presunto accoppiamento patologico tra gli afferenti nocicettivi e il SNS, così come le modificazioni funzionali a livello del Sistema Nervoso Centrale restano ipotesi che necessitano di più robuste dimostrazioni.

**TAB. II.**  
Eventi clinici associati alla comparsa di una sindrome algodistrofica.

- Trauma
- Immobilizzazione
- Emiplegia
- Interventi chirurgici del midollo spinale
- Affezioni pleuropolmonari
- Affezioni cardiache (infarto)
- Ipertiroidismo
- Neoplasie
- Farmaci (antitubercolari, anticonvulsivanti)
- Elettrocuzione
- Manovre intra-articolari (artrocentesi, artroscopia, infiltrazioni)

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le diverse manifestazioni cliniche della SA/CRPS I possono presentarsi con variabile evidenza e con una dinamica temporale che si modifica sostanzialmente a seconda del periodo di osservazione. A fronte della forma "classica" o "completa" di seguito descritta il cui quadro clinico è altamente indicativo, va tenuto conto di come le sindromi "incomplete" rappresentino affezioni la cui diagnosi necessita spesso di un conforto proveniente dalle indagini strumentali. La malattia nella sua patomorfosi più tipica si presenta caratterizzata da dolore e tumefazione con notevole impotenza funzionale. Il dolore spesso definito come trafittivo o urente è continuo, viene aggravato dal carico o dalla mobilizzazione ed è presente anche durante il riposo notturno, quindi in grado di disturbare notevolmente la qualità del sonno. Tipico è il modesto controllo esercitato da farmaci analgesici o anti-infiammatori. In una discreta percentuale di pazienti sono presenti alcuni segni tipici di un'alterata percezione dolorosa quali l'*allodinia* cioè la percezione dolorosa per stimoli normalmente non algogeni e l'*iperpatia* cioè la sensazione dolorosa che tende ad aumentare al ripetersi della stimolazione e che persiste anche dopo la cessazione dello stimolo stesso. La sensibilità tattile e termica è spesso diminuita con topografia non metamerica ("a calza" o "a guanto"). La tumefazione e i disturbi vasomotori intesi come un'alterazione del colorito cutaneo (eritrosi), a volte così imponenti da entrare in diagnosi differenziale con forme flemmonose, tendono a modificarsi nel tempo durante il decorso della malattia (pallore, subcianosi). L'edema sottocutaneo, solitamente più evidente durante le fasi iniziali di malattia, può presentare o meno il segno della fovea e tende ad essere più intenso in sede periarticolare; solitamente anche le dita vengono coinvolte e la cute si presenta tesa, ispessita e lucida con la scomparsa delle pliche cutanee e del disegno dei tendini (Fig. 1). L'interessamento degli annessi cutanei è testimoniato dalle alterazioni strutturali delle unghie che, divenendo fragili, tendono a sfaldarsi e, nelle fasi avanzate di malattia, mostrano in qualche caso alterazioni di forma con aumento delle curvature (unghie "a vetrino d'orologio"). Gli annessi piliferi possono diradarsi sino a scomparire o, al contrario, viene descritta in qualche caso un'ipertricosi. In poco meno della metà dei pazienti è presente un'iperidrosi.

A queste manifestazioni iniziali fa seguito, dopo un periodo variabile compreso da qualche settimana a qualche mese, una seconda fase nella quale la maggior parte dei segni clinici descritti precedentemente tende a regredire in modo spontaneo per lasciare il posto ad alterazioni definite "distrofiche". L'edema tende progressivamente a recedere e la cute si presenta fredda e lucida con perdita della normale elasticità. Si rende evidente un deficit funzionale articolare legato ad un ispessimento e ad una perdita di elasticità delle capsule articolari e delle guaine

tendinee. L'ipertonica muscolare spesso evidenziabile nelle prime fasi a volte associata a tremore, lascia gradualmente il posto ad una contrattura e ad un'ipotrofia. Non raramente la fascia palmare o plantare si presenta ispessita ed anelastica con aspetti che possono evocare l'esito di fenomeni fascitici o a tipo malattia di Dupuytren. In un tempo variabile da qualche settimana a qualche mese tale quadro evolve, secondo la classica descrizione, verso lo stadio caratterizzato da fenomeni atrofici evidenti soprattutto a carico della cute e del tessuto sottocutaneo; la contrattura fasciale, muscolare e capsulare progrediscono ulteriormente, rendendo tale condizione irreversibile. Tale descrizione in fasi successive che corrisponde al tradizionale e forse al più didattico inquadramento delle forme "classiche" secondo un'evoluzione temporale del quadro clinico, viene attualmente riconsiderata anche alla luce di studi epidemiologici basati su di un rilevante numero di casi<sup>6</sup>. La differenza sostanziale che emerge dai risultati di tali studi sembra essere rappresentata da un esordio "freddo", senza cioè i classici segni ascrivibili alle fasi iniziali di malattia che interesserebbe circa un terzo di tutti i pazienti che, incidentalmente, avrebbero una prognosi peggiore in termini di durata di malattia e di disabilità permanente.

In effetti, benché la SA/CRPS I possa essere malattia a decorso autolimitato, soprattutto nelle forme meno conclamate, alcuni studi sembrano indicare come gli esiti funzionali siano comuni anche a lungo termine, in particolare quando è la mano ad essere interessata. In oltre un quarto dei pazienti sono osservabili limitazioni funzionali anche dopo dieci anni dall'esordio di malattia<sup>10</sup>. Ipostenia, deficit di

**FIGURA 1.**  
Sindrome Algodistrofica della mano sinistra. Importante edema di tutta la mano con cute ispessita e lucida.



mobilità articolare e di coordinazione in misura tale da interferire con le normali attività lavorative e della vita quotidiana vengono riportati dalla maggioranza dei pazienti per molto tempo dopo essere stati affetti da SA/CRPS I<sup>11</sup>.

### DIAGNOSI

Se le forme "classiche" o "complete" non pongono solitamente dubbi diagnostici, soprattutto quando sia individuabile un evento predisponente, diverso è il caso di una SA/CRPS I che non si presenta con il tipico corteo clinico e sintomatologico (forme incomplete) e dove le indagini strumentali costituiscono un elemento di importanza fondamentale. I dati di laboratorio non offrono solitamente informazioni utili alla diagnosi e gli indici di flogosi sono costantemente nella norma. L'indagine radiologica, viceversa, rappresenta spesso la chiave diagnostica fondamentale, anche se la comparsa dei segni radiologici richiede una latenza di qualche settimana rispetto all'esordio clinico. Il quadro più tipico è costituito da un'osteoporosi "maculata", d'aspetto cioè disomogeneo per la presenza di aree dove il riassorbimento osseo e quindi l'ipertrasparenza è più evidente (Fig. 2). Tali alterazioni sono più facilmente apprezzabili a livello dell'osso subcondrale e delle epifisi dove in alcuni casi il disegno del tessuto osseo scompare totalmente, facendo sì che si evidenzino in maniera anomala la linea corrispondente alla lamina subcondrale (Fig. 3), o immagini evocative delle alterazioni osservabili in corso di malattie "artritiche" ed erroneamente descritte come erosive. Quando vi sia un interessamento delle diafisi delle ossa lunghe, anche il tessuto osseo corticale appare assottigliato con segni di riassorbimento periostale, endostale ed intracorticale. Con il progredire del quadro clinico diviene più frequente il riscontro di osteoporosi omogenea con una riduzione della densità ossea che alcuni studi densitometrici quantificano in circa un 30% e che tende a risolversi più lentamente rispetto al quadro clinico e che persiste anche dopo l'avvenuta guarigione<sup>12</sup>.

La scintigrafia ossea con bisfosfonati marcati con Tecnezio costituisce a tutt'oggi la metodica diagnostica in grado di fornire con maggior precocità le informazioni utili alla diagnosi. Secondo alcuni studi la sensibilità e la specificità di tale metodica superano entrambe il 95%<sup>13</sup>. I soggetti che presentano una captazione del radiotracciante normale (o più frequentemente un deficit di captazione) sono il più delle volte i casi inveterati (stadio atrofico) o i pazienti in età pediatrica. Nella metodica a tre fasi è apprezzabile un aumento dell'uptake in tutte le fasi anche se viene segnalato come solamente una diffusa ed estesa ipercaptazione durante la fase ossea possiede gli adatti requisiti di specificità (Fig. 4). Limitatamente alle fasi precoci di malattia, la Risonanza Magnetica consente di osservare quadri riferibili ad un aumento del contenuto

### FIGURA 2.

Sindrome Algodistrofica della mano destra in esiti di frattura di Colles. Quadro di osteoporosi "maculata" più evidente a livello del carpo e delle epifisi di metacarpi e falangi.



### FIGURA 3.

Sindrome Algodistrofica di piede. Si nota l'importante riassorbimento osseo sottocorticale con la lamina di osso compatto subcondrale ancora conservata.



midollare, con il limite tecnico che tali alterazioni sono presenti a carico di segmenti ossei di limitate dimensioni, quali quelle della mano e del piede.

In termini di diagnosi differenziale vanno tenuti in conto oltre alle fratture da stress e le patologie vascolari arterio-

**FIGURA 4.**

Scintigrafia ossea con Metileno-bisfosfonato marcato con Tecnezio99. In fase ossea è evidente l'accumulo del radioisotopo a livello del carpo e delle epifisi dei metacarpi e delle falangi.



se e venose, le forme artritiche soprattutto a genesi infettiva o microcristallina, così come le localizzazioni settiche delle guaine tendinee e delle fasce; tutte queste affezioni sono, infatti, in grado di determinare imponenti quadri di flogosi locale o alterazioni vascolari con caratteristiche cliniche relativamente simili alla SA/CRPS I in fase florida. Negli stadi avanzati devono essere escluse altre patologie quali la sclerodermia e la malattia di Dupuytren.

**TERAPIA**

La variabilità della durata e di gravità della malattia, studi basati su casistiche che per essere sufficientemente numerose sono inevitabilmente eterogenee per i fattori predisponenti e per lo stadio della malattia stessa e le difficoltà nel quantificare i diversi parametri clinici al fine di obiettivamente una loro oggettiva variazione nel tempo, rappresentano le problematiche connesse all'individuazione del trattamento più efficace della SA/CRPS I. A conferma di ciò vi è l'elevatissimo numero di trattamenti proposti (circa 60) in assenza di linee guida terapeutiche ampiamente condivise. In termini preventivi, l'impiego di Vitamina C, in ragione delle proprietà antiossidanti, sembra essere in grado di ridurre significativamente l'incidenza della SA/CRPS I in soggetti andati incontro a frattura di Colles<sup>14</sup>. Nelle fasi più iniziali di malattia il trattamento fisioterapico viene raccomandato dalla quasi totalità degli Autori. Tale approccio, associato il più delle volte ad un'adeguata copertura della sintomatologia dolorosa ottenibile eventualmente con gli analgesici

maggiori, ha lo scopo di ridurre l'edema locale e di migliorare la limitazione funzionale. È tuttavia singolare il dato che, pur con le inevitabili difficoltà a disegnare uno studio in cieco, non esistano studi controllati in grado di dimostrarne l'efficacia.

Sulla base dell'antica ipotesi che il momento patogenetico cardinale fosse riferibile all'instaurazione di un arco riflesso anomalo a mediazione simpatica, il deprimere l'attività del sistema nervoso simpatico sembrava costituire l'approccio terapeutico più razionale. L'analisi critica della Letteratura consente di individuare solo un'esigua minoranza di studi basati su di un disegno in doppio cieco contro placebo. Prescindendo dalle diverse metodiche impiegate, mediche o chirurgiche, dalla sede dei blocchi simpatici (pregangliare, gangliare o periferica), dalle modalità di somministrazione e dai farmaci utilizzati (Fenossibenzamina, Bretilio, Reserpina, Guanetidina), nella grande maggioranza dei casi non emerge a lungo termine un effetto terapeutico superiore al placebo. Tali riscontri limitano fortemente allo stato attuale l'indicazione e l'impiego di tale approccio terapeutico<sup>15</sup>.

Limitate evidenze di efficacia provengono anche dall'impiego locale di "scavengers" dei radicali liberi. Il Dime-tilsulfossido impiegato topicamente ha mostrato infatti un discreto effetto sui segni di flogosi locale senza tuttavia contrastare efficacemente la sintomatologia dolorosa.

Il trattamento con corticosteroidi per via sistemica ha riscoperto un proprio razionale alla luce dell'ipotesi flogistica locale quale meccanismo fisiopatologico responsabile della SA/CRPS I. L'efficacia di tale misura terapeutica sembra più di altre condizionata dalla durata di malattia (più elevata nelle prime fasi). La qualità modesta degli studi finora pubblicati non consente di trarre conclusioni definitive circa l'efficacia di tale trattamento né circa la posologia ottimale.

L'assunzione di Calcitonina di salmone al dosaggio di 100 U a giorni alterni ha rappresentato secondo alcuni Autori un efficace schema terapeutico per il quale si ipotizzava un meccanismo analgesico centrale e una riduzione della permeabilità capillare periferica in grado di contrastare l'edema regionale. Studi randomizzati verso placebo non hanno tuttavia dimostrato significativi vantaggi derivanti da tale trattamento<sup>16</sup>. Trattamenti più invasivi quali la clonidina somministrata per via epidurale, il baclofen intratecale e la stimolazione midollare mediante elettrodi impiantati nello spazio epidurale necessitano di dimostrazioni di efficacia più robuste anche in ragione dei costi, dei possibili effetti collaterali e dell'efficacia terapeutica apparentemente solo temporanea.

La classe farmacologica che a tutt'oggi sembra offrire le maggiori garanzie di efficacia è rappresentata dai Bisfosfonati<sup>17</sup>. Il loro razionale d'impiego ha fatto inizialmente riferimento all'efficacia analgesica nel trattamento di al-

cune patologie scheletriche quali il morbo di Paget e la malattia metastatica scheletrica e più recentemente dalla dimostrazione che tali farmaci interferiscono positivamente con l'edema midollare osseo. Il loro esatto meccanismo d'azione rimane tuttavia solamente ipotetico in ragione delle molteplici azioni farmacologiche che tali molecole possono esercitare una volta che raggiungano localmente concentrazioni elevate come la valutazione scintigrafica quantitativa in corso di SA/CRPS I dimostra. Oltre ad un possibile effetto di inibizione della dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite indotta dall'acidosi locale, è verosimile ipotizzare che l'effetto citotossico diretto sulle popolazioni cellulari midollari inibisca il metabolismo anaerobio, la produzione di acido lattico e quindi la stimolazione nocicettiva generata dal ridotto pH locale. L'efficacia dell'azione analgesica potrebbe inoltre essere mediata dall'interferenza con la produzione di GTPasi e quindi con la genesi e la trasmissione dello stimolo doloroso. Contrastando il disturbo del microcircolo, l'acidosi locale e l'aumento della pressione intramidollare causato dall'edema si verrebbe a determinare un'inibizione dello stimolo nocicettivo e dei meccanicocettori a bassa soglia con un effetto analgesico a breve termine<sup>18</sup>.

È sulla base di tali premesse che negli ultimi anni sono comparsi diversi studi che sembrano dimostrare l'efficacia dei Bisfosfonati somministrati per via venosa a dosaggi elevati. Sia il Clodronato<sup>19</sup> che il Pamidronato<sup>20</sup>, che l'Alendronato<sup>21</sup> sembrano tutti possedere un considerevole profilo d'efficacia, anche in considerazione del fatto che le dimostrazioni provengono da studi randomizzati in doppio cieco. Nel caso di Alendronato, anche la somministrazione per os a dosaggi elevati ha

fornito buoni riscontri terapeutici<sup>22</sup>. Nell'ambito di questa famiglia farmacologica, la molecola che più recentemente ha offerto dimostrazioni di efficacia è rappresentata dal Neridronato che sembra possedere un ottimo profilo d'efficacia somministrato per via endovenosa al dosaggio di 100 mg per quattro infusioni ogni quarto giorno<sup>23</sup>. I dati di un recente studio policentrico italiano di prossima pubblicazione confermano la validità di tale strategia terapeutica.

## CONCLUSIONI

La disponibilità di metodiche di ricerca più accurate e sensibili individuate nell'ultimo decennio ha profondamente modificato la concezione circa l'architettura patogenetica della SA/CRPS I. L'individuazione di una serie di mediatori coinvolti nel processo di neuroflogosi locale e del conseguente disturbo del microcircolo consente oggi di ipotizzare quella che può essere la cascata di eventi responsabili di tale malattia. A prescindere dalle aree di incertezza tuttora esistenti, va comunque rilevato che l'attuale interpretazione delle dinamiche patogenetiche della SA/CRPS I può trovare conferme in approcci terapeutici che vanno specificatamente ad interferire con alcune tessere del mosaico di eventi alla base della malattia. Ed è proprio sulla base di tali riscontri che i Bisfosfonati rappresentano oggi la classe farmacologica con le più evidenti dimostrazioni di efficacia, aprendo a livello speculativo la strada per indagini finalizzate allo studio delle alterazioni fisiopatologiche a carico del tessuto osseo il cui ruolo fondamentale è comprovato dai dati epidemiologici che dimostrano come le lesioni a tale livello rappresentano gli eventi che più frequentemente sono connessi con l'esordio di tale malattia.

## Bibliografia

- Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of terms*. Seattle: IASP Press 1994.
- Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, et al. *Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy*. Pain 1995;63:127-33.
- Harden RN, Bruhl S, Stanton-Hicks M, et al. *Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome*. Pain Med 2007;83:26-31.
- Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, et al. *Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study*. Pain 2003;103:199-207.
- de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, et al. *The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study*. Pain 2007;129:12-20.
- Veldman PHJM, Reynen HM, Arntz IE, et al. *Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients*. Lancet 1993;342:1012-6.
- Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ, et al. *Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius*. Eur J Pain 2003;7:457-62.
- Field J, Protheroe DL, Atkins RM. *Algodystrophy after Colles fractures is associated with secondary tightness of casts*. J Bone Joint Surg Br 1994;76:901-5.
- Maihöfner C, Seifert F, Markovic K. *Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies*. Eur J Neurol 2010;17:649-60.
- Field J, Warwick D, Bannister GC. *Features of algodystrophy ten years after Colles' fracture*. J Hand Surg Br 1992;17:318-20.
- Geertzen JH, Dijkstra PU, Groothoff JW, et al. *Reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity – a 5.5-year follow-up. Part II. Social life events, general health and changes in occupation*. Acta Orthop Scand 1998;279:19-23.
- Arriagada M, Arinovich R. *X-ray bone densitometry in the diagnosis and follow-up of reflex sympathetic dystrophy syndrome*. J Rheumatol 1994;21:498-500.
- Fournier RS, Holder LE. *Reflex sympathetic dystrophy: diagnostic controversies*. Sem Nucl Med 1998;28:116-23.
- Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, et al. *Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial*. Lancet 1999;354:2025-8.
- Sharma A, Williams K, Raja SN. *Advances in treatment of complex regional pain syndrome: recent insight on a perplexing disease*. Curr Opin Anaesthesiol 2006;19:566-72.
- Bickerstaff DR, Kanis JA. *The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy*. Br J Rheumatol 1991;30:291-4.
- Tran de QH, Duong S, Bertini P, et al. *Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence*. Can J Anaesth 2010;57:149-66.

- <sup>18</sup> Schott GD. *Bisphosphonates for pain relief in reflex sympathetic dystrophy?* Lancet 1997;350:1117.
- <sup>19</sup> Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, et al. *Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study.* J Rheumatol 2000;27:1477-83.
- <sup>20</sup> Robinson JN, Sandom J, Chapman P. *Efficiency of pamidronate in complex regional pain syndrome type I.* Pain Medicine 2004;5:276-80.
- <sup>21</sup> Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, et al. *Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome.* Ann Rheum Dis 1997;56:201-4.
- <sup>22</sup> Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, et al. *Role of alendronate for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity.* Arthritis Rheum 2004;15:284-90.
- <sup>23</sup> Varenna M, Casari S, Zucchi F, et al. *Neridronato endovenoso nel trattamento della Sindrome Algodistrofica.* Atti del IV Congresso Nazionale della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS). Palermo, 15-18 Settembre 2004.