



Algodistrofia

Relatori



Indice

- 193 **Prefazione**
Paolo Cherubino
- 194 **Introduzione**
Andrea Piccioli
- 195 **Algodistrofia: una diagnosi controversa**
Biagio Moretti, Giovanni Vicenti, Antonella Abate
- 198 **Algodistrofia: concetti di base e recenti acquisizioni**
Giuseppe Solarino, Andrea Piazzolla, Giovanni Vicenti, Biagio Moretti
- 201 **L'algodistrofia post-traumatica**
Michele D'Arienzo, Antonella Conti, Antonio D'Arienzo, Giuseppe Margiotta
- 204 **L'algodistrofia nella chirurgia ortopedica maggiore**
Andrea Campi, Simone Ripanti
- 205 **Algodistrofia: manifestazioni cliniche associate**
Federico A. Grassi, Riccardo Alberio
- 208 **Algodistrofia: l'approccio multidisciplinare**
Giuseppe Sessa, Luciano Costarella, Francesco Roberto Evola
- 211 **Algodistrofia: trattamento**
Umberto Tarantino, Dario Marziali, Eleonora Piccirilli

Prefazione

Paolo Cherubino

Past-President SIOT

È con grande piacere che presento questa importante Consensus SIOT sull'algodistrofia, una malattia rara, ma estremamente importante e di difficile inquadramento clinico e strumentale.

Quando, Presidente SIOT, mi fu presentata l'occasione di partecipare alla seconda edizione del World Medicine Park (9-12 maggio 2015) con l'intento di portare l'esperienza della nostra Società di ortopedici ad un grande evento internazionale e multidisciplinare sul dolore, non ho esitato e, dopo aver avuto il via libera dal CD, abbiamo preparato un programma che svolgesse e sviscerasse in maniera dettagliata tutto quanto della malattia avesse pertinenza con la nostra branca specialistica.

All'interno di questa manifestazione che ha avuto un uditorio multidisciplinare di più 900 partecipanti, l'evento SIOT è stato, a detta dei più, uno dei momenti più interessanti e scientificamente vivaci dell'intero Congresso raccogliendo consensi unanimi anche da specialisti di altre branche e dando vita ad un confronto che ha dimostrato ancora una volta quanto la nostra Società scientifica sia all'avanguardia anche nel campo delle malattie rare.

Da questo sforzo di SIOT nasce quindi, in tempi brevissimi, una Consensus interessante del mondo ortopedico che ritengo estremamente utile per i nostri Soci e che quindi pubblichiamo sul GIOT, organo scientifico della SIOT e luogo principe deputato all'aggiornamento per i tanti colleghi in prima linea che sicuramente incontrano questa sindrome meno raramente di quanto si pensi.

Introduzione

Andrea Piccioli

Direttore Scientifico GIOT

Le malattie rare vengono viste e vissute come una sfida impegnativa da parte della comunità medico-scientifica e del Sistema Sanitario Nazionale. Per valutare le dimensioni e la difficoltà di questa sfida è necessario avere informazioni precise sui quadri epidemiologici, sull'accesso alla diagnosi, alle terapie oltre che sull'organizzazione socio-sanitaria. Le malattie rare sono spesso accomunate da difficoltà diagnostiche e di trattamento soprattutto dovute alla scarsità di conoscenze scientifiche. Esse, in quanto rare, faticano ad essere riconosciute e comprese dai medici, che nel loro percorso professionale non incontrano un numero di casi sufficienti a formare una "esperienza" veramente valida. Proprio per questo abbiamo voluto dedicare uno spazio importante all'interno del GIOT per chiarire meglio gli aspetti peculiari di questa patologia.

L'algodistrofia è, appunto, una malattia rara che esordisce, principalmente, con un dolore spesso localizzato a livello degli arti (mano-spalla oppure piedi) in genere resistente ai comuni antidolorifici. L'esordio può essere, in alcuni casi, conseguente ad un evento traumatico, ma la gravità del dolore e l'andamento della malattia non sono in ogni caso correlati alla gravità del trauma originario. I criteri per la diagnosi di sindrome algodistrofica sono stati definiti nel 2010 da Harden RN et al. su Pain e si basano sul riscontro di segni e sintomi collocati nella sfera sensitiva, vasomotoria, sudomotoria e motorio-funzionale, associati ad assenza di una interpretazione diagnostica alternativa.

La malattia, nella sua forma più tipica è caratterizzata da dolore e tumefazione con notevole impotenza funzionale associati ad alterazioni del trofismo cutaneo e a segni d'instabilità della componente vasomotoria. Il dolore è il sintomo principe di questa insidiosa malattia ed è spesso aggravato dal carico o dalla mobilizzazione, ma è presente anche durante il riposo notturno. È in genere associato ad edema e dall'esame radiologico può comparire una osteoporosi localizzata, che in genere regredisce con il regredire della malattia. La malattia viene identificata prevalentemente con il termine di sindrome complessa da dolore regionale (CRPS) tipo 1.

Nell'inquadrare clinicamente questa sindrome si incontrano difficoltà oggettive in ragione di diversi fattori, infatti questa patologia non si colloca entro i confini di una precisa competenza specialistica tanto che molto spesso vengono chiamati in causa specialisti diversi come ortopedici, neurologi, reumatologi, internisti o terapisti del dolore e, se da una parte tale "interesse trasversale" ne assicura una multidisciplinarietà che può essere importante a livello di comprensione, dall'altra spesso ne condiziona una visione omogenea che si trasferisce poi nell'ambito del trattamento e delle cure.

L'importante rilevanza sociale di questa patologia, pur relativamente rara, e la scarsa conoscenza e difficoltà del suo inquadramento diagnostico oltre che all'aspetto negativo di una competenza spesso "frastagliata" nella sua multidisciplinarietà, impone da parte delle Società Scientifiche di riferimento una divulgazione capillare nei confronti dei propri associati che contengano raccomandazioni utili agli specialisti ed ai pazienti. È proprio questa difficoltà di inquadramento che ha portato la SIOT a programmare questa Consensus, questo Focus, che vede riportata sulle pagine della nostra rivista l'apprezzata partecipazione della nostra Società al World Medicine Park 2015 ed il cui svolgimento editoriale ricalca in maniera precisa ciò che è stato detto a questo importante Evento internazionale.

Algodistrofia: una diagnosi controversa

Biagio Moretti¹, Giovanni Vicenti¹, Antonella Abate²

¹ UOC Ortopedia e Traumatologia - AOU Policlinico- Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso - Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"; ² UOC Ortopedia e Traumatologia a direzione Universitaria - AOU Ospedali Riuniti di Foggia

E-mail: biagio.moretti@uniba.it

La terminologia utilizzata per identificare un determinato quadro patologico è importante almeno quanto l'approccio terapeutico ad esso dedicato. Nella maggior parte dei casi, ogni patologia racchiude, nella sua denominazione, elementi facenti riferimento ai meccanismi eziopatogenetici ovvero agli aspetti clinici che la caratterizzano.

A tale proposito l'utilizzo puntuale della terminologia clinica in ambito medico appare di fondamentale importanza al fine di garantire una adeguata comunicazione tra medici.

Tali considerazioni assumono un significato ancora più importante quando le patologie in questione presentano un corredo sintomatologico ed obiettivo estremamente variegato, tale appunto da richiedere l'intervento di più specialisti del settore medico e chirurgico. Sempre più spesso infatti vengono riconosciute delle patologie meritevoli di un inquadramento diagnostico e terapeutico multidisciplinare al fine di garantire al paziente un risultato qualitativamente valido.

A partire dal XVII secolo diversi autori hanno cercato di descrivere ed attribuire un multiforme corteo di sintomi ad una sindrome storicamente difficile da inquadrare e per la prima volta presentata in maniera dettagliata da parte di S.W Mitchell nel 1864, denominata appunto "causalgia" ¹. Da quel momento numerosi sono stati i contributi offerti da diversi ricercatori che hanno permesso di definirla oggi, finalmente, come "sindrome dolorosa regionale complessa". Ad oggi, tuttavia, non esiste unanimità rispetto alla definizione nosologica della stessa; considerando la sola produzione scientifica italiana, si riconoscono ben 13 diversi appellativi ad essa riferiti fino ad arrivare ai 49 della sola lingua inglese ². Appare comprensibile come tutto questo renda difficoltosa la comunicazione tra specialisti nonché la stessa comprensione da parte del paziente della sua condizione.

Intorno agli anni '90 il termine "distrofia simpatica riflessa" veniva ampiamente utilizzato per enfatizzare il ruolo del sistema nervoso simpatico nella caratterizzazione dei sintomi e dei segni tipici di tale sindrome. Progressivamente, tuttavia, si comprese che tale terminologia non risultava appropriata, mancando in molte forme lo stesso contributo del sistema nervoso simpatico nonché gli aspetti di tipo distrofico ³.

A tal proposito, nel 1993, l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) riunì una consensus conference che, valutando gli aspetti eziologici, patofisiologici nonché le caratteristiche cliniche, provvide a denominarla "sindrome dolorosa regionale complessa" ⁴. Di lì a poco si distinsero due tipi di CRPS, il tipo II in cui è possibile riconoscere un danno nervoso ed il tipo I in cui tale danno non appare riconoscibile.

Tuttavia, la diffusione della nuova terminologia per indicare tale condizione sindromica ha incontrato non pochi ostacoli e reticenza da parte degli specialisti.

Todorova et al. ⁵ hanno recentemente evidenziato un aderenza pressoché completa degli specialisti della medicina del dolore a tale definizione, seppure permanga, in diverse branche, una tendenza all'utilizzo di appellativi inadeguati che contribuisce a creare confusione e difficoltà nella comprensione nonché nel trattamento della stessa.

Nel tentativo di contribuire ulteriormente all'inquadramento e di conseguenza all'approccio terapeutico della CRPS, la IASP ha riconosciuto degli elementi specifici, riferiti al periodo anamnestico nonché alla valutazione clinica del paziente che, qualora riconosciuti, permettono di porre diagnosi di certezza. Il primo contributo in tal senso è stato quello fornito nel 1994 alla consensus conference tenutasi ad Orlando (Tab. I) ⁶.

Tali criteri hanno tuttavia mostrato col tempo, a fronte di una elevata sensibilità, una bassa specificità. Pertanto si è resa necessaria una revisione degli stessi, integrati, più che sostituiti, dai criteri di Budapest, provvisti, infine, di maggiore specificità e comprensivi di elementi riguardanti caratteristiche motorie della sindrome ⁷ (Tab. II).

Un recente studio di coorte ha confermato la validità di tali criteri. La diagnosi basata sui criteri di Budapest fa riferimento all'identificazione di segni e sintomi appartenenti a 4 categorie distinte; ciò ha permesso, conseguentemente, di attribuire un punteggio a ciascun segno/sintomo, in modo da poter quantificare in maniera longitudinale le variazioni del quadro clinico ⁸.

Utile ai fini diagnostici appare la necessità di conoscere le caratteristiche epidemiologiche della CRPS. Anche questo aspetto, tuttavia, non sembra di facile comprensione, viste le difficoltà oggettive riscontrate nel processo di iden-

Tabella I. Criteri di Orlando.

1.	Presenza di una noxa patogena iniziale riconoscibile ovvero di un periodo di immobilizzazione
2.	Dolore continuo, allodinia, iperalgesia di entità sproporzionata rispetto alla causa scatenante
3.	Evidenza occasionale di edema, alterazioni cromatiche della cute, alterazioni dell'attività sudomotoria nella regione dolente
4.	Tale diagnosi è da escludere in caso vengano riconosciute condizioni capaci di spiegare il corteo sintomatologico

Tabella II. Criteri di Budapest.

1.	Dolore continuo sproporzionato all'evento scatenante
2.	Il paziente deve riferire la presenza di almeno un sintomo in tre delle quattro seguenti categorie: <ul style="list-style-type: none"> • 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 obiettivabili almeno un segno in due o più delle seguenti categorie: <ul style="list-style-type: none"> • 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

tificazione della patologia. L'incidenza è particolarmente elevata in soggetti entro i 70 anni di età ed è sicuramente più tipica del sesso femminile che di quello maschile (rapporto 3-4:1). In circa il 60% dei casi interessa l'arto superiore; nel restante 40%, l'arto inferiore⁹⁻¹⁰.

A completamento della schematicità provvista dai criteri IASP, risulta necessario non tralasciare il classico approccio della medicina all'inquadramento diagnostico di tale condizione sindromica. In tale ottica, appare di fondamentale importanza procedere con una accurata indagine

anamnestica nonché un altrettanto puntuale esame obiettivo. Tramite questo approccio, sarà più semplice escludere le altre possibili cause di dolore o quelle condizioni che entrano facilmente in diagnosi differenziale con la CRPS, in genere secondarie a patologie neurologiche ovvero a carico dell'apparato muscolo-scheletrico.

La raccolta delle informazioni demografiche (età, sesso, scolarità, attività lavorativa, stato sociale, origine etnica) possono fornire una serie di elementi che permettono di prevedere la risposta alla terapia nonché il rischio di incorrere in una cronicizzazione della stessa.

Andrà successivamente indagata la modalità di insorgenza della sintomatologia, in particolare di quella dolorosa. Il paziente deve essere invitato a descrivere minuziosamente i sintomi riguardo alla loro entità ed alla evoluzione nel tempo. La definizione dell'intensità del dolore e delle sue caratteristiche (urente, intermittente, continuo, lancinante, ecc.), la presenza di tumefazione e aumento di temperatura distrettuale, i cambiamenti nell'aspetto della cute e degli annessi, la presenza di disfunzioni motorie quali distonia, debolezza e tremori costituiscono elementi di notevole importanza nel processo diagnostico-terapeutico.

In particolare, la caratterizzazione del dolore riferito dal paziente, ovvero la sua localizzazione ed eventuale distribuzione, permette al medico di distinguere un dolore centrale da uno periferico. Il ricorso ad un metodo quantitativo quale l'utilizzo della scala VAS da parte del paziente più volte al giorno può aiutare il medico a comprendere l'eventuale presenza di fattori scatenanti ed aggravanti.

Appare inoltre utile indagare come il paziente tende a gestire i sintomi con cui spesso convive da alcune settimane se non da mesi; in particolare, comprendere se l'assunzione di determinati farmaci analgesici/anti-infiammatori migliora il corteo di sintomi e segni. La valutazione di eventuali comorbidità e di precedenti interventi chirurgici permetterà di individuare eventuali interazioni esistenti tra quadro clinico e patologie coesistenti.

Vista la relazione spesso intercorrente tra patologie croniche e disturbi ansioso-depressivi, sarebbe indicato procedere con una rapida valutazione del tono dell'umore; nel caso si riscontrino problematiche psicologiche e/o psichiatriche, converrebbe proporre al paziente una adeguata assistenza complementare.

Con la necessaria prudenza andranno poi indagate tematiche quali un eventuale pregresso o attuale abuso di sostanze, la coesistenza di problematiche quali compensi medico-legali e pratiche di infortunio sul lavoro/invalidità.

La comunicazione col paziente, a questo punto, si concentrerà sulla necessità di comprendere quali sono le reali aspettative dello stesso; sarà utile illustrare il quadro patologico e rendere il soggetto partecipe del processo terapeutico e degli obiettivi da raggiungere.

È raccomandabile eseguire un esame obiettivo ortopedico e neurologico completo al fine di escludere problematiche che possono entrare in diagnosi differenziale con la CRPS; a tale scopo, sarà necessario concentrarsi sul distretto interessato dal corteo sintomatologico tipico. L'ispezione evidenzierà eventuali alterazioni del trofismo cutaneo e degli annessi, atrofia muscolare, alterazioni del turgore cutaneo, tumefazione e discromie.

Alterazioni della temperatura cutanea rispetto a distretti vicini possono mancare nelle fasi precoci della sindrome; tuttavia, alterazioni anche di un solo grado centigrado possono essere considerate diagnostiche. Per tale motivo, è indicato il ricorso a tecniche di misurazione della temperatura oggettive ovvero strumentali. L'edema locale è valutabile tramite test volumetrici e confronto tra circonferenze degli arti.

Il ROM attivo e passivo delle articolazioni limitrofe andrà valutato ed indagata l'eventuale presenza di limitazione funzionale antalgica. Contemporaneamente verranno valutati i riflessi osteotendinei, il trofismo muscolare, disestesia, contratture, distonie e tremore.

Da tale trattazione si comprende come sia necessario indagare in maniera completa il paziente prima di fare riferimento ai criteri di Budapest per formulare una diagnosi di CRPS. Qualora venga accertato un quadro clinico di tale tipo, appare dunque indicato procedere con l'approccio terapeutico previsto e condiviso dalla comunità medica, consistente nel ricorso a farmaci corticosteroidi e/o triciclici per os; il ricorso a terapia fisica e riabilitativa, blocco del sistema nervoso simpatico e farmaci analgesici oppioidi rappresentano ulteriori presidi terapeutici, nonché l'uso del bifosfonato neridronato che di recente ha avuto l'indicazione per questa patologia.

Qualora si renda necessario un programma terapeutico diverso da quello sopra indicato, appare utile completare la diagnosi derivante dalla risposta ai criteri di Budapest con almeno 2 tra le seguenti indagini strumentali:

1. radiologia tradizionale;
2. risonanza magnetica;
3. scintigrafia ossea trifasica;
4. termografia a raggi infrarossi;
5. test del riflesso assonale sudomotorio quantitativo;
6. blocco del simpatico.

La CRPS appare un'entità nosologica ancora poco conosciuta e soprattutto difficile da riconoscere visto l'ampio corredo di sintomi che la caratterizzano. L'assenza di una completa comprensione dei meccanismi eziopatogenetici alla base del suo sviluppo complica e ritarda il momento

diagnostico nonché l'approccio terapeutico; ciò si traduce spesso in una cronicizzazione del corteo sintomatologico con ripercussioni sulla psicologia del paziente e, secondariamente, sul suo ruolo sociale.

L'adeguata conoscenza del quadro clinico tipico della CRPS ed il corretto approccio da parte del medico possono sicuramente contribuire ad identificare e a risolvere precocemente tale condizione patologica. Buona parte del lavoro va tuttavia ancora compiuto nell'ambito della ricerca dei meccanismi eziopatogenetici che la innescano ed alimentano in maniera cronica; solo dalla comprensione degli stessi sarà possibile procedere in primis alla prevenzione e poi, nell'eventualità, alla cura adeguata.

Bibliografia

- 1 Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. *Gunshot wounds and other injuries of nerves*. Philadelphia: Lippincott & Co 1864 (reprinted in Clin Orthop Relat Res 2007;458:35-9).
- 2 Angelova J. *On the issue of defining the terminology of a frequently observed syndrome of the musculoskeletal system*. Collection of resumes from the Anniversary Scientific Session "75 Years Medical Faculty – Sofia". Sofia, Medical Academy, 1993, p. 5.
- 3 Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain: description of chronic pain syndrome and definitions of pain terms*. Ed 2. Seattle: IASP Press 1994.
- 4 Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, et al. *Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy*. Pain 1995;63:127-33.
- 5 Todorova J, Dantchev N, Petrova G. *Complex regional pain syndrome acceptance and the alternative denominations in the medical literature*. Med Princ Pract 2013;22:295-300.
- 6 Van Rijn MA, Marianus J, Putter H, et al. *Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process*. J Neural Transm 2011;118:1301-9.
- 7 Oaklander AL, Field HL. *Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy?* Ann Neurol 2009;65:629-38.
- 8 Baron R, Jänig W. *Complex regional pain syndromes: taxonomy, diagnostic criteria, mechanisms of vascular abnormalities, edema, and pain*. Behav Brain Sci 1997;20:437-9.
- 9 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.
- 10 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.

Algodistrofia: concetti di base e recenti acquisizioni

Giuseppe Solarino, Andrea Piazzolla, Giovanni Vicenti, Biagio Moretti

UOC Ortopedia e Traumatologia, AOU Policlinico, Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

E-mail: giuseppe.solarino@uniba.it

Introduzione

Chiamata causalgia (dal greco kausos [calore], algos [dolore]), l'algodistrofia fu inizialmente descritta nel 1864 durante la Guerra Civile Americana grazie alle osservazioni cliniche sui soldati che sviluppavano dolore cronico. Sebbene dunque se ne riconosca l'origine da ben oltre 100 anni orsono, purtroppo ancora oggi non vi è uniformità di vedute sulle sue varie manifestazioni cliniche e sulle caratteristiche anatomico-fisio-patologiche che dovrebbero contraddistinguere questa condizione, pur nella certezza che il quadro sindromico è focalizzato da un dolore intrattabile che solitamente colpisce una o più estremità. Di fatto, è per questa ragione che il più moderno termine di Sindrome Regionale Dolorosa Complessa (CRPS) appare il più appropriato, dovendosi così indicare sia l'algodistrofia, che la causalgia, che la distrofia simpatico riflessa.

Eziologia

La causa della CRPS è al momento sconosciuta, riconoscendosi come fattori scatenanti più comuni un trauma e la chirurgia, pur se non appare esserci alcuna correlazione fra la gravità delle lesioni riportate dopo un evento traumatico, che peraltro in circa il 10% dei casi non è per nulla presente come dato anamnestico. Deve altresì essere subito chiarito che l'eventuale instaurarsi di una CRPS dopo intervento chirurgico non significa affatto che esso sia stato eseguito in maniera non ottimale.

Patofisiologia

La patofisiologia della CRPS non è ad oggi del tutto compresa: in letteratura vi è un continuo dibattito e le attuali conoscenze portano a ritenere che siano coinvolti meccanismi vari e variabili, di tipo non soltanto periferico – sia afferente che efferente – ma anche centrale. Fra i meccanismi periferici certo si annovera l'ipossia causata dalla vasocostrizione, a sua volta indotta da una disfunzione endoteliale, che da ultimo porterebbe ad un diminuito livello di acido nitrico ed ad un aumentato livello di endotelina-1 nelle estremità affette; a ciò si sovrapporrebbe una sorta di infiammazione sterile, anch'essa dimostrabile per l'au-

mento di alcune citochine pro-infiammatorie, quali l'interleuchina-6 (IL-6) ed il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alpha). Tale infiammazione è prevalentemente di carattere neurogeno, causata dall'escrezione di neuropeptidi da parte di nocicettori; tanto che l'impulso doloroso afferente sarebbe dovuto all'aumentato numero di recettori alfa 1 nell'estremità dell'arto colpito e dalla ipersensibilità dell'esagerata presenza in periferia di recettori alfa-adrenergici. A ciò concorre inoltre l'accoppiamento, su basi chimiche, fra i nocicettori presenti sulla cute ed il sistema simpatico. Di concerto, possibili meccanismi efferenti sarebbero riconosciuti in una disfunzione del surricchiato sistema simpatico, che genererebbe anomalie nella vasocostrizione, ipossia ed ipo- o iper-idrosi. Le disfunzioni nei meccanismi efferenti motori, parimenti, possono concludersi con diminuzione della funzione articolare, con movimenti involontari e con distonia. Da ultimi, ma non per ultimi, intervengono anomalie dei meccanismi di regolazione a livello centrale, quali sensibilizzazione spinale e sopra-spinale attraverso l'interazione dei recettori della neurochina-1 e dell'N-metil-D-aspartato; infine non possono essere sottaciuti i secondari risvolti di carattere psicologico, manifestati dalla paura del dolore e dall'ansietà al movimento^{1,2}.

Diagnosi

Certo non facile, soprattutto nelle prime fasi della malattia, appare sempre utile l'eventuale riscontro anamnestico di un evento traumatico e/o chirurgico ad un arto, con il corredo sintomatologico ed obiettivo che però tende ad allargarsi prossimalmente oltre la zona interessata: ad esempio, nel caso del distretto polso-mano estendendosi a mo' di guanto, nel distretto caviglia-piede a mo' di calza. I sintomi lamentati consistono in una combinazione di: dolore pressoché continuo, con iperalgesia ed allodinia meccanica; disfunzioni sensoriali quali la ipoestesia; segni vasomotori e sudomotori, dalla asimmetria della temperatura al cambiamento di colorito della cute, dalla iper- o ipoidrosi all'edema; disturbi motori, più tipicamente rappresentati dalla riduzione dell'escursione articolare, ma talora anche da debolezza, tremore, movimenti involontari, bradicinesia e finanche distonia; segni di alterato trofismo degli annessi piliferi, del cuoio capelluto innanzitutto, e nella crescita

e lucidezza delle unghie. Purtroppo gli usuali test ematochimici di laboratorio (emocromo con conta leucocitaria, VES, PCR) sono solitamente normali, ma potrebbero risultare di ausilio per escludere infezioni o patologie reumatologiche. Più utili gli esami strumentali: se l'ecocolordoppler dovrebbe far escludere una malattia vascolare periferica, l'elettromiografia altresì potrebbe da un lato eliminare il dubbio di neuropatie periferiche maggiori o, al contrario, confermare il coinvolgimento nervoso. Le indagini radiologiche standard del segmento scheletrico – ma ancor più la risonanza magnetica – possono dimostrare una osteoporosi distrettuale; la scintigrafia ossea con Tc99 sarà ipercaptante, svelando un aumentato metabolismo osseo. In definitiva, la CRPS richiede un'attenta ed una estesa valutazione, perché i segni e i sintomi (e le indagini strumentali) possono essere comuni ad altre malattie. La diagnosi differenziale va fatta nei confronti di sindromi neuropatiche (nevralgia post-herpetica, polineuropatia periferica, radiocolopatie meccaniche), problematiche vascolari (flebite, trombosi venosa, ostruzioni linfatiche, acrocianosi, malattia di Raynaud, malattia di Burger), disturbi miofasciali (tendiniti, borsiti, fibromialgia), processi infiammatori/infezioni (eresipela, artriti), compressioni meccaniche (sindrome dell'egresso toracico, sindrome compartimentale), lesioni osteoarticolari (fratture da stress, artrosi in fase acuta)^{1,2}. In virtù dunque della incertezza nella sua eziopatogenesi, il trattamento della CRPS non potrà che essere empirico, ponendosi quale fine ultimo quello di cercare di interrompere, e possibilmente bloccare, il cosiddetto "circolo del dolore", attraverso varie opzioni terapeutiche: la gestione farmacologica con il ricorso ad analgesici, antiinfiammatori, vasodilatatori, spasmolitici, antirassorbitivi; le procedure di riabilitazione; l'interventistica conservativa con blocchi regionali intravenosi di guanetidina, neurostimolazioni, blocchi nervosi centrali e periferici; infine con il ricorso alla chirurgia di riparazione e/o liberazione di nervi periferici e muscoli, o addirittura demolitiva di amputazione¹.

Appare quindi chiaro che, per quanto finora enunciato sulle tante incertezze clinico-diagnostico-terapeutiche che accompagnano la CRPS, diventa altamente difficile proporre alla comunità scientifica medica dei nuovi concetti con cui approcciare tale sindrome, non essendo – si ribadisce – un consenso univoco; ciò è stato ampiamente dimostrato dalla letteratura recente, che dunque non potrà fornirci una *Evidence-Based-Medicine* di riferimento. O'Connell et al. hanno infatti condotto uno studio per cercare di riassumere l'efficacia delle terapie proposte, attraverso l'analisi di 19 review (sei Cochrane e 13 non Cochrane), giungendo alla conclusione che nella CRPS c'è una critica mancanza di evidenza di alta qualità circa l'efficacia della maggior parte delle terapie utilizzate, e che ulteriori studi sono necessari prima di

poter pensare di parlare di medicina basata sull'evidenza³. Nello stesso anno, Harden e coll. proposero un approccio pratico, suggerendo alcune linee guida di trattamento, ma sottolineando altresì la necessità di un'analisi specifica, caso per caso; l'anno seguente Wertli e coll. effettuarono una metanalisi sui possibili trattamenti farmacologici ed evidenziarono come il razionale di strategia terapeutica doveva prevedere il ricorso ai bifosfonati nelle fasi iniziali della sindrome e la calcitonina negli stadi più cronici, perché tale classe di farmaci (unitamente ai vasodilatatori ed agli analoghi dell'N-metil-D-aspartato) mostravano una migliore e duratura riduzione del dolore, rispetto al placebo^{4,5}. L'efficacia dei bifosfonati, molecole di largo utilizzo nella pratica clinica ortopedica, era stata dimostrata già negli anni scorsi: Varenna e coll. avevano infatti valutato l'outcome, in termine di dolore percepito con scala VAS, fra due popolazioni di pazienti tutti affetti da CRPS, randomizzate per ricevere placebo o 300 mg/die di clodronato per via endovenosa, riscontrando differenze statisticamente significative a favore dei quindici pazienti trattati con il clodronato⁶. Più recentemente è stato introdotto sul mercato l'acido neridronico o neridronato, una molecola appartenente alla classe dei bifosfonati che è in grado di inibire il riassorbimento osseo senza modificare il processo di mineralizzazione. In Italia, dal 2013, per il neridronato vi è indicazione terapeutica anche per l'algodistrofia, alla dose raccomandata di 100 mg al giorno, somministrati in infusione endovenosa lenta (almeno due ore) previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica, ogni tre giorni e per un totale di 400 mg di neridronato. Uno studio randomizzato, a doppio cieco, con gruppo di controllo con placebo, dimostra i benefici persistenti e rilevanti rinvenienti dal ricorso a tale terapia farmacologica: in 82 pazienti affetti da CRPS alla mano o al piede, i pazienti con regime terapeutico di neridronato mostravano valori di dolore, nei primi venti giorni e anche questa volta valutati con scala VAS, significativamente migliori rispetto al gruppo con placebo, con ripercussioni positive sulla qualità di vita⁷.

Di pari passo con la terapia farmacologica, è sovente necessario affiancare procedure riabilitative, ben consci purtuttavia che, malgrado l'impegno profuso, i pazienti affetti da CRPS sono estremamente difficili da riabilitare, anche a causa della variabilità dei sintomi e del dolore cronico, che li induce – come detto – a presentarsi con limitazioni funzionali che possono apparire esageratamente severe per la paura correlata al movimento. Ecco perché l'approccio rieducativo, che si ritiene di fondamentale importanza per il recupero funzionale, dovrà essere, per così dire, multidisciplinare e condotto da diverse figure professionali, non solo di competenza strettamente fisiatrica, ma anche psicologica/psichiatrica⁸⁻¹⁰.

Le procedure interventistiche, non chirurgiche, prevedono la possibilità di effettuare blocchi neurologici periferici. In un lavoro di recente pubblicazione, Muhl e coll. hanno riportato i risultati ottenuti in 14 pazienti che erano stati sottoposti a 17 blocchi periferici: fra questi, 10 avevano sortito una normalizzazione della funzione articolare, 3 avevano permesso un miglioramento solo parziale del movimento e 4 si erano rivelati inefficaci. Considerando anche che quasi la metà dei pazienti trattati erano ritornati alla loro precedente attività lavorativa, gli Autori concludevano che il blocco nervoso periferico può considerarsi una valida opzione diagnostica e terapeutica per la gestione della rigidità articolare conseguente alla CRPS¹¹.

Il trattamento chirurgico si avvale in prima istanza della possibilità di intervenire sui nervi periferici, con procedure specifiche, singole e/o combinate. Dellon L e coll. hanno dimostrato l'efficacia di tale opzione terapeutica, attraverso la valutazione di 30 pazienti, affetti da CRPS all'arto inferiore; 13 di questi pazienti sono stati seguiti per oltre 4 anni in media dal trattamento chirurgico, che era consistito in neurolisi, denervazioni articolari, resezione di neuromi con trasposizioni muscolari da sole o in combinazione fra loro. I risultati sono stati misurati valutando la funzione articolare ed il diminuito ricorso all'uso di farmaci analgesici e si sono rivelati eccellenti e buoni nell'85% dei casi¹².

Infine, qualora ogni tentativo di migliorare la condizione oggettiva e soggettiva con metodiche farmacologiche, riabilitative, interventistiche e chirurgiche ricostruttive non si fosse rivelato efficace, si è anche proposta la chirurgia demolitiva con amputazione dell'arto affetto da CRPS. Invero, anche il ricorso a questa chirurgia, eufemisticamente definibile "aggressiva", è a tutt'oggi controverso, non essendo stata provata la sua sicura efficacia. Marlies in una revisione della letteratura di riferimento, per cercare di fornire delle linee guida di riferimento che possano indicarci se e quando amputare, ha identificato 160 articoli scientifici, fra i quali 26 studi con livello IV di evidenza, per un totale di 107 pazienti sottoposti a 111 amputazioni per dolore cronico nell'80% dei casi e di disfunzione dell'arto nel 72% dei casi. Ebbene, l'analisi dei dati dimostra che vi è una recurrence della CRPS nel moncone di amputazione in 31 su 65 casi e che la sindrome "dell'arto fantasma" era presente in ulteriori 15 casi; che malgrado l'amputazione fosse stata considerata ben eseguita, 36 pazienti su 49 erano in grado di indossare una protesi esterna, ma che solo 14 di essi ne faceva uso routinario. Infine il grado di soddisfazione dei pazienti era riportato solo in otto studi, ma spesso era poco chiaro come esso fosse valutato; pochi pazienti, dopo l'amputazione, erano ritornati alla loro attività lavorativa. In definitiva, l'analisi della letteratura non era in grado di chiarire gli aspetti benefici e quelli avversi dell'amputazione eseguita per

CRPS, e quindi la domanda se – e quando – amputare rimaneva senza risposta¹³.

In conclusione, appare non certo facile soffermarsi sulle recenti acquisizioni nella diagnosi e nel trattamento della CRPS, quando – come si evince dalla lettura di questo capitolo – anche i concetti di base appaiono per nulla chiariti. L'analisi della più recente letteratura non è in grado di fornire risposte ai nostri dubbi con il criterio della medicina basata sull'evidenza, ma certo di fronte a tale sindrome bisogna che l'approccio sia multimodale e multidisciplinare, con il coinvolgimento di tutte le figure professionali in ambito sanitario le cui capacità potranno essere richieste a seconda dei casi e delle fasi della sindrome: dal medico di medicina generale al chirurgo ortopedico, dal reumatologo al dermatologo, dal neurologo al neurochirurgo, dal dermatologo all'anestesista, dal fisiatra allo psicologo, dal fisioterapista all'infermiere professionale. L'auspicio è che si possa giungere a parlare tutti lo stesso linguaggio, per poter diagnosticare la CRPS e per poter informare ed educare il paziente che dovrà – con ogni probabilità – affrontare un difficile tortuoso percorso terapeutico¹⁴.

Bibliografia

- van Eijs F, Stanton-Hicks M, Van Zundert J, et al. *Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 16. Complex regional pain syndrome*. Pain Pract 2011;11:70-87.
- Turner-Stokes L, Goebel A on behalf of the Guideline Development Group. *Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance*. Clin Med 2011;11:596-600.
- O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et al. *Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome- an overview of systematic reviews*. Cochrane Database Syst Rev;4:CD009416.
- Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al. *Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition*. Pain Med 2013;14:180-229.
- Wertli MM, Kessels AGH, Perez RSGM, et al. *Ratio- nal pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1) - a network meta-analysis*. Pain Med 2014;15:1575-89.
- Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, et al. *Intravenous clonidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study*. J Rheumatol 2000;27:1477-83.
- Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. *Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Rheumatology 2013;52:534-42.
- Nedeljković UD. *How to treat complex regional pain syndrome in rehabilitation settings?* Acta Chir Iugosl 2013;60:69-75.

- ⁹ Santamato A, Ranieri M, Panza F, et al. *Role of biphosphonates and lymphatic drainage type leduc in the complex regional pain syndrome (shoulder-hand syndrome)*. Pain Med 2009;10:179-85.
- ¹⁰ Veizi IE, Chelimsky TC, Janata JW. *Chronic regional pain syndrome: what specialized rehabilitation services do patients require?* Curr Pain Headache Rep 2012;16:139-46.
- ¹¹ Muhl C, Isner-Horobeti ME, Laalou FZ, et al. *The value of nerve blocks in the diagnoses and treatment of complex regional pain syndrome type 1: a series of 14 cases*. Ann Phys Rehabil Med 2014;57:381-93.
- ¹² Dellon L, Andonian E, Rosson GD. *Lower extremity complex regional pain syndrome: long-term outcome after surgical treatment of peripheral pain generators*. J Foot Ankle Surg 2010;49:33-6.
- ¹³ Marlies I. *Therapy-resistant complex regional pain syndrome type i: to amputate or not?* J Bone Joint Surg Am 2011;93:1799-805.
- ¹⁴ Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, et al. *Complex regional pain syndrome in adults: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care*. London: RCP 2012.

L'algodistrofia post-traumatica

Michele D'Arienzo, Antonella Conti, Antonio D'Arienzo, Giuseppe Margiotta

Clinica Ortopedica e Traumatologica, Università di Palermo

E-mail: michele.darienzo@unipa.it

Introduzione

L'algodistrofia post-traumatica o *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) di tipo I, secondo la classificazione del 1994 ¹ introdotta dalla IASP (*International Association Study of Pain*) allo scopo di uniformare l'eccessivo numero di eponimi utilizzati per denominare questa patologia (algodistrofia, algo-neurodistrofia, distrofia post-traumatica, reflex syndromedistrophy, atrofia di Sudek, ecc.) è una sindrome caratterizzata da dolore di tipo trafittivo presente anche di notte, impotenza funzionale, edema, alterazioni del microcircolo cutaneo, allodinia ed iperalgesia. I criteri clinici attualmente impiegati per la diagnosi di CRPS 1 sono quelli di Budapest definiti da Harden e Bruehel nel 2007 ² (vedi Tabella II, pagina 196).

Epidemiologia

L'incidenza della CRPS1 varia da 5 a 45/100.000/anno a seconda delle varie casistiche con il sesso femminile più frequentemente interessato con un rapporto femmine/maschi di 4 a 1 ³. Più colpita è la mezza età anche se nessuna fascia di età sembra essere esclusa, compresa l'età pediatrica e la prima adolescenza. Eventi predisponenti all'insorgenza di tale sindrome sono i traumi, quali per esempio le fratture o gli interventi chirurgici. In Tabella I sono riportati gli eventi clinici e le patologie più frequentemente associati alla CRPS di tipo 1 ⁴.

Eziopatogenesi

Il trauma è un fattore scatenante nel 40-70% ⁵ dei casi e può essere rappresentato da una semplice distorsione, da una frattura specie se comminuta e/o articolare, da un trauma da schiacciamento o micro traumi ripetuti. Fattori favorenti ⁶ sono rappresentati dall'applicazione di un gesso stretto, dalla posizione anti-fisiologica in cui si immobilizza un arto, dalla prolungata immobilizzazione e dall'assenza di carico.

Tabella I. 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)

Le sedi più frequentemente interessate sono il collo del piede, il polso, il piede, la mano, il ginocchio, la spalla, il gomito e l'anca ⁷.

Riguardo al meccanismo patogenetico si pensa che il rilascio di neuro-peptidi infiammatori e di alcune citochine sia l'evento che innesca e mantiene le prime fasi del processo ⁸, mentre nella fase cronica prevale il disturbo del micro circolo. I fenomeni ipossici locali e la seguente acidosi potrebbero spiegare la comparsa precoce di una osteoporosi localizzata o maculata che è l'alterazione radiografica di più frequente riscontro e che viene diagnosticata precocemente con una scintigrafia con bisfosfonati marcati con tecnezio ⁹.

Quadro clinico e radiografico

Il quadro clinico e radiografico delle forme post-traumatiche è sovrapponibile alle altre forme ed è caratterizzato principalmente da dolore di tipo urente e continuo, che viene aggravato dal carico ed è presente anche di notte, edema con notevole impotenza funzionale, alterazioni del colorito della cute, allodinia e iperalgesia, con gli annessi piliferi che il più delle volte si diradano fino a scomparire, mentre radiograficamente il quadro che si osserva frequentemente è, come già detto precedentemente, l'osteoporosi localizzata o maculata (spotty osteoporosis) (Fig. 1).

Terapia

Il trattamento dell'algodistrofia post-traumatica è medico e fisiochinesiterapico, anche se a nostro avviso è importante la prevenzione, evitando di eseguire ripetute manovre riduttive, di applicare apparecchi gessati troppo stretti, di immobilizzare l'arto in posizione anti-fisiologiche e somministrando a scopo preventivo Vitamina C, in ragione delle sue proprietà antiossidanti, che riduce significativamente l'incidenza della sindrome algodistrofica in pazienti andati incontro a frattura di Colles ¹⁰.

Tra i farmaci più utilizzati ricordiamo gli analgesici maggiori per il controllo del dolore, i corticosteroidi, per via sistemica per ridurre l'edema alla luce delle ipotesi flogistica locale quale meccanismo fisiopatologico responsabile della CRPS di tipo 1, anche se sulla base degli studi pubblicati, non è possibile trarre conclusioni definitive circa l'efficacia di tale trattamento nè circa la posologia ottimale.

L'impiego locale di "scavengers" dei radicali liberi, quali il dimetilsulfossido ha mostrato un discreto effetto nei segni di flogosi locale senza tuttavia alcuna efficacia sulla sintomatologia dolorosa.

La classe farmacologica che sembra offrire le maggiori garanzie di efficacia è rappresentata ¹¹ dal neridronato, l'unico bifosfonato indicato per il trattamento della CRPS,

somministrato per via endovenosa al dosaggio di 100 mg al giorno ogni tre giorni per un totale di quattro infusioni. Il meccanismo di azione di neridronato, nella CRPS-I, è ancora oggi oggetto di studio. Oltre alla preservazione dell'integrità dell'osso, grazie alla sua capacità di legarsi all'idrossiapatite e di prevenirne la dissoluzione è probabile che neridronato agisca inibendo il metabolismo anaerobio, la produzione di acido lattico e quindi la stimolazione nocicettiva generata dal ridotto pH locale. L'efficacia dell'azione potrebbe inoltre essere mediata dall'interferenza con la produzione di GTPasi e quindi con la genesi e la produzione dello stimolo doloroso.

La fisio-chinesiterapia ed in particolare la magnetoterapia e la mobilizzazione attiva e passiva assistita, è raccomandata dalla quasi totalità degli autori nelle fasi iniziali della malattia allo scopo di ridurre l'edema locale e di migliorare la funzionalità articolare, anche se va considerato che non esistono studi controllati in grado di dimostrarne l'efficacia.

Non trovano più indicazioni sulla base degli studi attuali i blocchi del simpatico, in quanto dall'analisi della letteratura non emerge a lungo termine un effetto terapeutico superiore al placebo.

Conclusioni

La sindrome algodistrofica/CRPS di tipo 1 è una patologia non frequente con genesi multifattoriale: tra i fattori scatenanti, il trauma, sia esso una semplice contusione o una frattura, specie se comminuta e articolare, sia esso un trauma da schiacciamento o micro traumi ripetuti, è riscontrabile in oltre la metà dei casi, mentre tra i fattori favorevoli annoveriamo le manovre riduttive ripetute, un gesso troppo stretto, una immobilizzazione in posizione anti-fisiologica e prolungata, e l'assenza di carico. Tutti gli autori concordano per una prevalenza del sesso femminile con un rapporto di 4 a 1 nei riguardi di quello maschile e nei pazienti ansiosi o depressi e che il BMI non ha alcuna influenza nell'insorgenza della patologia. Di contro quello che tutti gli autori non riescono a spiegarsi, è perché pazienti che hanno la stesse caratteristiche e che subiscono lo stesso tipo di trauma rispondono al trattamento in maniera differente.

L'osteoporosi localizzata è dovuta non solo ad un'attività osteoclastica, ma anche ad un riassorbimento extra-osteoclastico mediato dalla dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite dovuto all'ipossia e all'abbassamento del pH locale ¹³.

La prognosi in questi pazienti che subiscono una frattura, con scarso interessamento delle parti molli, che hanno un buon supporto sociale e che instaurino una precoce terapia medica con neridronato e fisio-chinesiterapia è in genere favorevole con una restitutio ad integrum nel 80-90% dei casi ⁷ e questo grazie alla disponibilità di metodiche di



Figura 1. Quadro radiografico di osteoporosi maculata (spotty osteoporosis) a carico del polso destro.

ricerca più accurate che ha profondamente migliorato le conoscenze patogenetiche della CRPS di tipo 1. Anche se tuttora esistono aree di incertezza, la attuale interpretazione della patogenesi della sindrome algodistrofica trova conferma in approcci terapeutici che vanno ad interferire con alcune tessere del mosaico di eventi alla base della patologia ed aprono la strada a studi mirati alle alterazioni fisiopatologiche che interessano il tessuto osseo il cui ruolo fondamentale è dimostrato da dati epidemiologici che evidenziano come le lesioni ossee rappresentino gli eventi che più spesso sono comuni con l'inizio di questa patologia.

Bibliografia

- 1 Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle: IASP Press 1994.
- 2 Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, et al. *Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome*. *Pain Med* 2007;8:326-31.
- 3 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.
- 4 de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, et al. *The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study*. *Pain* 2007;129:12-20.
- 5 Roh YH, Lee BK, Noh JH, et al. *Factors associated with complex regional syndrome type 1 in patients with surgical treated distal radius fractures*. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134:1775-81.
- 6 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.
- 7 Marinus J, Van Hilten JJ. *Clinical expression profiles of complex regional pain syndrome, fibromyalgia and a-specific and repetitive strain injury: more common denominators than pain*. *Disabil Rehabil* 2006;28:3351-62.
- 8 Maihofner C, Seifert F, Markovic K. *Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies*. *Eur J Neurol* 2010;17:649-60.
- 9 Fournier RS, Holder LE. *Reflex sympathetic dystrophy: diagnostic controversies*. *Semin Nucl Med* 1998;26:116-23.
- 10 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.
- 11 Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. *Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Rheumatol* 2013;52(3):534-42.
- 12 Varenna M. *L'inquadramento clinico della sindrome algodistrofica (CPRS 1)*. *Recenti acquisizioni*. *Giot* 2011;37:227-34.
- 13 Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsens Y, et al. *Role of alendronate in therapy for post-traumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity*. *Arthritis Rheum* 2004;50:3690-7.

L'algodistrofia nella chirurgia ortopedica maggiore

Andrea Campi, Simone Ripanti

U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

E-mail: and.campi@gmail.com

La sindrome algodistrofica che complica più frequentemente le patologie ortopediche è la CRPS I (secondo la classificazione IASP del 1994), forma non associata a lesioni neurogene e conseguente ad una frattura o ad un trauma chirurgico; il complesso sintomatico che la contraddistingue è: iperalgesia con anomala percezione del dolore ed allodinia, disfunzione vasomotoria e sudorazione, osteoporosi, alterazione del sistema simpatico. Viene descritta una fase precoce caratterizzata da instabilità vasomotoria (alternanza tra vasocostrizione e vasodilatazione), da edema e da limitazione articolare con evolutività; la fase tardiva è contraddistinta da atrofia cutanea e degli annessi e contratture muscolo-tendinee e capsulari con conseguente limitazione articolare. Un segno frequente e spesso dirimente ai fini diagnostici è l'alterazione ossea più evidente: l'osteoporosi.

L'incidenza è estremamente variabile e si attesta tra il 30 e 40% dopo una frattura ed un trauma chirurgico^{1,2}.

La sindrome algodistrofica nelle grandi articolazioni e soprattutto come complicanza di una protesi di anca o di ginocchio è un'evenienza estremamente rara. In letteratura è descritto un solo caso di sindrome algodistrofica dopo una protesi di anca in un paziente diabetico³; la vera incidenza dopo una protesi di ginocchio è sconosciuta, con scarsa letteratura a riguardo, e si attesta⁴ intorno al 0,2%-13%. Un recente studio⁵ riportava che il 21% di protesi di ginocchio manifestava il corredo sintomatico che poneva diagnosi di algodistrofia a un mese dall'intervento, il 13% dopo tre mesi, il 21% dopo sei mesi e nel 50% dei casi l'algodistrofia si cronicizzava; da tali dati sembra evidente come possa esserci un'ampia discrepanza per l'interpretazione dei sintomi e dei segni necessari per una corretta diagnosi di algodistrofia, e una notevole variabilità nell'incidenza di tale patologia. Sono inoltre limitati i lavori che riportano i risultati a lungo termine.

Una diagnosi precoce e un trattamento immediato possono essere estremamente efficaci nel controllo del corso della sindrome, ma risulta comunque difficile fare una corretta diagnosi, anche perché non esistono esami diagnostici specifici per tale sindrome. I criteri diagnostici più evidenti sono legati al quadro dei sintomi descritti (dolore, edema, instabilità vasomotoria ed osteoporosi) che sono quindi i criteri più corretti per identificare tale sindrome. È spesso

associata ad una sindrome ansioso depressiva nel preoperatorio così come spesso legata all'intensità del dolore preoperatorio; il quadro clinico descritto dal paziente è di un dolore esagerato, che porta inevitabilmente ad una riduzione dell'articolazione con una pericolosa evoluzione verso la rigidità, in assenza di altre specifiche cause o segni che indichino problematiche particolari della protesi quali infezione, malallineamento, mal posizionamento od instabilità. Per il chirurgo è inoltre arduo interpretare sintomi quali il dolore e l'alterazione vasomotoria soprattutto dopo poco tempo dall'intervento; i pazienti raramente presentano il completo corredo sintomatico dell'algodistrofia, che può confondersi con i sintomi spesso presenti nel postoperatorio.

Non possiamo avvalerci per la diagnosi di test di laboratorio specifici, in quanto nessuno è risultato specifico per la diagnosi di una sindrome algodistrofica. Tra le indagini strumentali tuttavia possiamo considerare la risonanza magnetica come tecnica diagnostica di riferimento, da associare ad almeno un ulteriore test come radiologia tradizionale, scintigrafia ossea trifasica, termografia a raggi infrarossi, test del riflesso assonale sudomotorio quantitativo, blocco del simpatico.

Molti chirurghi considerano il risultato di una protesi di ginocchio con una sindrome algodistrofica non buono, per il dolore persistente che comporta molto spesso un'evoluzione verso la rigidità, con importante insoddisfazione del paziente per il risultato ottenuto. Nella nostra esperienza, al trattamento farmacologico associamo il trattamento della rigidità in tempi precoci (non oltre i due mesi dall'insorgenza della sintomatologia e della riduzione articolare) con una mobilizzazione in anestesia; i risultati sono buoni per il recupero dell'articolazione, ma con una percentuale di pazienti nei quali la sindrome dolorosa persiste, con chiara insoddisfazione.

In conclusione in una protesi dolorosa spesso il dolore è definito "inspiegabile", perché non è correlato a tutte quelle cause che possono rendere la protesi dolorosa tra le quali le cause intrinseche come infezione, instabilità, mal allineamento, malposizionamento, usura del polietilene con mobilizzazione, problematiche a carico dell'apparato estensore, ipersensibilità ai metalli, o cause estrinseche come le problematiche sovra e sottosegmentarie, patologie vascolari o neurologiche; in questi casi, una

volta escluse tutte queste cause, ci si deve indirizzare verso la possibile sindrome algodistrofica. Il trattamento suggerisce un lavoro di equipe con anestesisti, fisiatristi, neurologi, per impostare una terapia corretta (terapia del dolore con difosfonati [neridronato], gabapentin) e impostare un trattamento adeguato e precoce per l'eventuale rigidità.

La valutazione di una protesi dolorosa è un compito complesso che richiede impegno e pazienza da parte del chirurgo e del paziente stesso e la strada che porta alla revisione può essere breve ma deve essere limitata a pazienti con chiara evidenza di mobilitazione, infezione e/o altre cause. Se l'eziologia del dolore non è stata determinata, il reintervento è imprudente e raramente utile (associato a risultati inferiori). Il trattamento conservativo e l'osservazione (periodiche valutazioni) sono il principale supporto al trattamento fino al raggiungimento di una diagnosi definitiva.

Bibliografia

- 1 Sarangi PP, Ward AJ, Smith EJ, et al. *Algodystrophy and osteoporosis after tibial fractures*. J Bone Joint Surg Br 1993;75B:450-2.
- 2 Stanos SP, Harden RN, Wagner-Raphael L, et al. *A prospective clinical model for investigating the development of CRPS*. In: Harden RN, Baron R, Janig W, eds. *Complex regional pain syndrome*. Seattle, WA: IASP Press 2001, pp. 151-164.
- 3 Munier H, Andrew JG. *Complex regional pain syndrome after hip replacement in a diabetic patient*. Eur J Orthop Surg Traumatol 2010;20:501-50.
- 4 Burns AW, Parker DA, Coolican MR, et al. *Complex regional pain syndrome complicating total knee arthroplasty*. J Orthop Surg (Hong Kong) 2006;14:280-3.
- 5 Norman Hardena R, et al. *Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study*. Pain 2003;106:393-400.

Algodistrofia: manifestazioni cliniche associate

Federico A. Grassi^{1,2}, Riccardo Alberio²

¹ Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro"; ² S.C. di Ortopedia e Traumatologia, A.O.U "Maggiore della Carità", Novara

E-mail: federico.grassi@med.unipmn.it

L'algodistrofia è una sindrome dolorosa, più spesso conseguente ad eventi traumatici o interventi chirurgici, le cui caratteristiche cliniche presentano un'ampia variabilità individuale in termini di comparsa, tipologia, gravità ed evolutività. Oggi viene identificata con la cosiddetta *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) di tipo I al fine di distinguerla da quella di tipo II, prima conosciuta come *causalgia*, sindrome analoga che però si associa alla lesione macroscopica di un tronco nervoso.

Esiste un'obiettivo difficoltà nel descrivere il profilo clinico dell'algodistrofia e, in termini generali, è possibile solo dire che i pazienti che ne sono affetti lamentano dolore, sproporzionato rispetto a quanto atteso in base all'evento scatenante e associato in modo variabile a disturbi sensitivi, autonomici, trofici e motori.

La diagnosi di CRPS-I si basa sui cosiddetti criteri di Budapest (vedi Tabella II, pagina 196), frutto di un lavoro pluriennale portato avanti dall'*International Association for the Study of Pain* (IASP), che ha avuto il merito di migliorare la specificità dei parametri identificativi e quindi di correggere possibili errori di sovrastima diagnostica¹.

Per meglio comprendere le manifestazioni cliniche dell'algodistrofia, è necessario comprenderne la fisiopatologia, che può essere riassunta in quattro meccanismi principali:

- fenomeni infiammatori aberranti;
- disfunzione vasomotoria;
- sensibilizzazione nocicettiva;
- neuroplasticità maladattativa.

Va ricordato che le basi fisiopatologiche di alcune manifestazioni cliniche dell'algodistrofia sono state in larga parte studiate su modelli animali in anni recenti: ciò ha consentito di ottenere preziose informazioni biochimiche e istologiche, che hanno poi trovato corrispondenza negli studi sui pazienti.

Fenomeni infiammatori aberranti

L'evento scatenante, che dà il via al processo flogistico locale, è alla base del rilascio di citochine e neuropeptidi proinfiammatori: l'amplificazione patologica del segnale trasmesso da alcuni di essi (in particolare *nerve growth factor*, sostanza P e *calcitonin gene-related peptide*) si

traduce nell'eccitazione dei nocicettori e nell'induzione di una sensibilizzazione periferica a lungo termine, oltre che in disturbi del microcircolo². Questi fenomeni identificano la cosiddetta "neuroflogosi", che viene riconosciuta come la causa più frequente dei disturbi che caratterizzano le prime fasi dell'algodistrofia. Disturbi sensitivi quali iperalgesia (aumento della sensibilità dolorosa) e allodinia (dolore scatenato da stimoli non dolorosi) si associano ad aumento della temperatura locale per vasodilatazione ed edema per aumentata permeabilità vasale.

Nell'ambito dei fenomeni infiammatori devono essere ricordate le reazioni immunitarie, che entrano in gioco con meccanismi ancora non del tutto chiari e che si ritiene abbiano rilevanza nell'insorgenza della sensibilizzazione sia periferica che centrale³.

Disfunzione vasomotoria

L'arto affetto è di solito più caldo nelle fasi precoci per poi diventare più freddo rispetto al controlaterale: questo andamento nel tempo fa ipotizzare che l'attività dei neuroni vasocostrittori si modifichi durante il decorso della CRPS-I. Va peraltro ricordato che circa il 20% dei pazienti affetti da algodistrofia presenta una fase "fredda" fin dall'inizio e che tale presentazione ha un significato prognostico sfavorevole⁴.

Dati sperimentali fanno supporre che, in associazione alla neuroflogosi, la vasodilatazione periferica possa essere causata dall'inibizione di neuroni vasocostrittori simpatici per effetto di disfunzioni a livello del sistema nervoso centrale. Altre osservazioni suggeriscono che l'attività vasocostrittrice simpatica possa tornare normale nel corso dell'algodistrofia e che la comparsa della fase fredda dipenda da un'aumentata densità o responsività di recettori α -adrenergici nella cute. Vi sarebbe cioè un prevalente disturbo centrale nelle efferenze simpatiche in fase acuta, per poi passare ad un meccanismo periferico di iper-reattività vascolare alle catecolamine circolanti in fase cronica⁵.

Un altro fattore ritenuto responsabile dei disturbi vasomotori nella CRPS-I è rappresentato dalla compromissione funzionale dell'endotelio, con un'alterata produzione di sostanze che in condizioni normali controllano il flusso ematico a tale livello. In particolare, in pazienti affetti da CRPS-I in fase fredda è stato rilevato un aumento della concentrazione locale di endotelina-1, ad azione vasocostrittrice, e una diminuzione dei livelli di ossido nitrico, ad azione vasodilatatrice⁶. Tuttavia non è ancora chiaro se tale disfunzione sia la causa o la conseguenza delle alterazioni trofiche tissutali che caratterizzano la fase cronica dell'algodistrofia.

Sensibilizzazione nocicettiva

Come già precedentemente scritto, la neuroflogosi è alla base di una sensibilizzazione a lungo termine dei nocicettori periferici. Tuttavia la genesi del dolore non è da ricondurre in modo esclusivo ai fenomeni infiammatori aberranti, che predominano nella fase d'esordio dell'algodistrofia, ma anche a fattori di esclusiva pertinenza neurologica.

Il sistema nervoso simpatico, oltre ad entrare in gioco nei disturbi vasomotori, contribuirebbe al mantenimento della sintomatologia dolorosa attraverso una sensibilizzazione dei nocicettori alle catecolamine. Si verrebbe a creare un cortocircuito (accoppiamento simpato-afferente) in cui uno stimolo nocicettivo fa seguito a un'attivazione adrenergica⁷. Questo accoppiamento potrebbe instaurarsi non solo a livello cutaneo, ma anche in tessuti e strutture più profonde, quali ossa, muscoli e articolazioni.

Neuroplasticità maladattativa

In presenza di dolore cronico, il sistema nervoso centrale va incontro a modificazioni funzionali e strutturali, che si ritiene possano avere particolare importanza nell'algodistrofia.

I neuroni nocicettivi midollari diverrebbero più sensibili agli stimoli provenienti dalla periferia e potrebbero addirittura eccitarsi in modo spontaneo, trasmettendo impulsi alla corteccia che clinicamente si traducono in sintomi quali l'iper-algesia, l'allodinia, l'iperpatia (sensazione dolorosa che tende ad aumentare al ripetersi della stimolazione e che persiste dopo la cessazione dello stimolo stesso) o l'irradiazione del dolore. Per spiegare questa "sensibilizzazione centrale" è stata avanzata la teoria del *priming iperalgesico*, in base alla quale uno stimolo doloroso transitorio innesca alterazioni durature nei nocicettori afferenti, preparandoli (*priming*) ad una condizione di ipersensibilità⁸. Tale teoria potrebbe spiegare l'insorgenza di altre sindromi dolorose croniche, quali la fibromialgia o alcune neuropatie periferiche.

La direzionalità della disfunzione a livello del SNC non è solo in senso caudo-craniale, poiché anche l'encefalo svolge un ruolo nella patogenesi della CRPS-I, influenzandone le manifestazioni cliniche. Si osserva infatti una riduzione dell'attività inibitoria discendente, con una minore capacità adattativa agli stimoli dolorosi, e un aumento della facilitazione, con comparsa di aree più estese di iperalgesia a seguito degli stessi⁹.

Alterazioni maladattative sono state riscontrate anche nelle rappresentazioni cognitive di più alto livello: nell'algodistrofia di lunga durata i pazienti talvolta hanno una percezione alterata delle dimensioni dell'arto affetto o una distorsione della sua immagine mentale o addirittura lo

sentono come un corpo estraneo che desidererebbero amputare ¹⁰.

Studi con RM funzionale hanno dimostrato una riorganizzazione della mappa somatotopica (*homunculus* corticale) sia a livello della corteccia somatosensoriale che di quella motoria. Tali modificazioni sono apparse reversibili, con un ritorno alla normalità al momento della regressione clinica dell'algodistrofia ¹¹.

I diminuiti meccanismi inibitori e l'aumentata eccitabilità della corteccia motoria potrebbero in parte concorrere ai disturbi motori osservati nella CRPS-I, quali distonia, tremore e debolezza.

Questo complessa fisiopatologia, sconosciuta fino a pochi anni fa e con molti aspetti ancora da chiarire, si traduce in una varietà di quadri clinici che per scopi didattici vengono tradizionalmente distinti in tre stadi successivi, in cui l'unica costante caratteristica è rappresentata dal dolore.

Stadio 1 - Acuto
(durata: fino al 3° mese)

Questa fase è caratterizzata da tumefazione edematosa locale, modificazioni di colore e temperatura della

cute (più spesso calda e arrossata), alterata sudorazione, spasmi muscolari e perdita di movimento articolare senza contratture fisse, disturbi sensitivi (iperestesia, allodinia, etc.), crescita più rapida degli annessi cutanei (unghie, peli).

Stadio 2 - Distrofico
(durata: dal 3° al 6° mese)

Si osservano persistenti alterazioni cutanee (cute più spesso fredda e cianotica) con rallentamento della crescita dei peli e maggiore fragilità ungueale, ipotrofia muscolare e retrazioni capsulo-legamentose, aggravamento del dolore.

Stadio 3 - Atrofico
(dopo 6 mesi e potenzialmente irreversibile)

La cute e i muscoli appaiono atrofici, la rigidità articolare strutturata e il dolore tende a diffondersi in senso disto-proximale all'intero arto o addirittura si estende ad un altro arto.

Uno schema volto a collegare gli aspetti fisiopatologici dell'algodistrofia alle sue manifestazioni cliniche è riportato nella Figura 1.

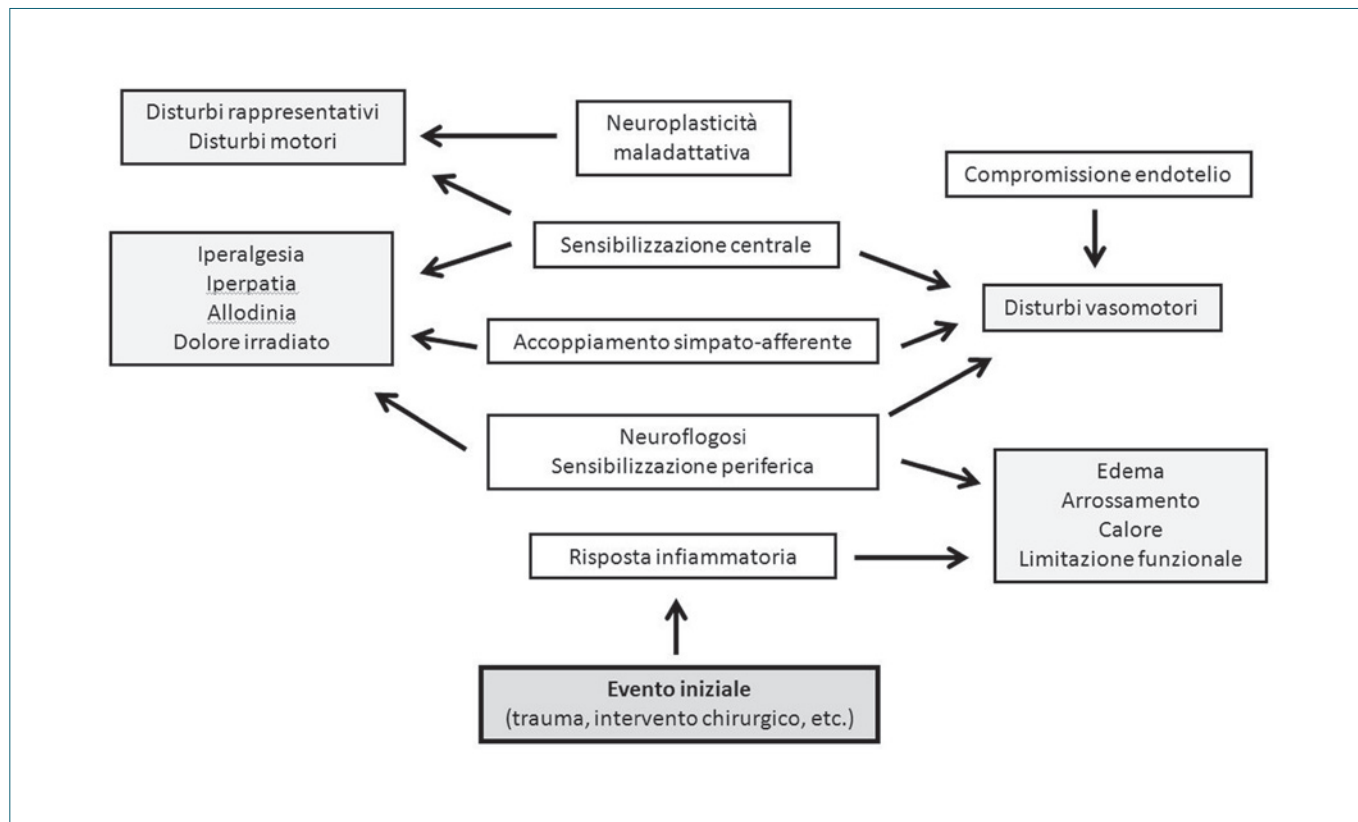


Figura 1. Schema che illustra i meccanismi fisiopatologici implicati nelle manifestazioni cliniche dell'algodistrofia.

La rilevazione clinica dei sintomi e dei segni è lo strumento diagnostico ad oggi riconosciuto come il più attendibile per la diagnosi di CRPS-I. Per questo motivo i criteri di Budapest¹ vanno sempre tenuti presenti quando si valuta un paziente che, di solito dopo un trauma, un intervento chirurgico o un periodo di immobilizzazione, lamenta una sintomatologia dolorosa troppo intensa per essere giustificata dall'evento iniziale.

Va inoltre tenuto presente che l'algodistrofia appare molto eterogenea nelle sue manifestazioni cliniche e che le stesse tendono a modificarsi con il perdurare del dolore.

Enfatizzare questi aspetti nella conclusione di questo lavoro appare necessario, perché una diagnosi precoce e l'adozione tempestiva di una terapia adeguata sono fattori determinanti nel migliorare la prognosi di questa grave condizione morbosa.

Bibliografia

- 1 Harden RN, Bruhl S, Perez RSG, et al. *Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome*. Pain 2010;150:268-74.
- 2 Sommer C, Kress M. *Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia*. Neurosci Lett 2004;361:184-7.
- 3 Blaes F, Schmitz K, Tschernatsch M, et al. *Autoimmune etiology of complex regional pain syndrome (M. Sudeck)*. Neurology 2004;63:1734-6.
- 4 Eberle T, Doganci B, Kramer HH, et al. *Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature?* Neurology 2009;72:505-12.
- 5 Arnold JM, Teasell RW, MacLeod AP, et al. *Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy*. Ann Intern Med 1993;118:619-21.
- 6 Groeneweg JG, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C, et al. *Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type 1*. BMC Musculoskelet Disord 2006;7:91.
- 7 Gibbs GF, Drummond PD, Finch PM, et al. *Unravelling the pathophysiology of complex regional pain syndrome: focus on sympathetically maintained pain*. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008;35:717-24.
- 8 Reichling DB, Levine JD. *Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain*. Trends Neurosci 2009;32:611-8.
- 9 Seifert F, Kiefer G, DeCol R, et al. *Differential endogenous pain modulation in complex-regional pain syndrome*. Brain 2009;132:788-800.
- 10 Lewis JS, Kersten P, McCabe CS, et al. *Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS)*. Pain 2007;133:111-9.
- 11 Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, et al. *Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome*. Neurology 2004;63:693-701.

Algodistrofia: l'approccio multidisciplinare

Giuseppe Sessa, Luciano Costarella, Francesco Roberto Evola

Clinica Ortopedica dell'Università di Catania

E-mail: giusessa@unict.it

Introduzione

L'algodistrofia ha un'eziologia ancora sconosciuta, della quale sono stati individuati fattori di rischio che possono scatenarne l'insorgenza. Nella metà dei casi (40-60%) riconosce come evento scatenante un trauma di entità variabile (frattura, distorsione, contusione, interventi chirurgici, microtraumi ripetuti), mentre in una percentuale variabile dal 10% al 25% non è identificabile alcun evento causale. Infatti si è riscontrato che l'incidenza dell'algodistrofia passa dal 5,5/100.000 nella popolazione generale al 1-35% nei pazienti con frattura⁴. Alcune situazioni

cliniche possono predisporre all'algodistrofia: infarto del miocardio, diabete, polmoniti, emiplegie, terapie anticonvulsivanti, l'ischemia cerebrale e l'immobilizzazione prolungata. Alla base della malattia si suppone la presenza di un disturbo del microcircolo associato ad uno stimolo nocicettivo, quest'ultimo non sempre presente. Sono state proposte diverse teorie per spiegare il meccanismo patogenetico della malattia, anche se nessuna di queste è stata universalmente accettata. Le teorie più accreditate sono: un'alterazione dell'attivazione del Sistema Nervoso Simpativo, un'esagerata risposta flogistica-nervosa (sostanza P e CGRP), un deficit di ossigeno nei tessuti

(prostaglandine, TNF α , IL-6), un'ipofunzionalità del centro di inibizione del dolore (flogosi neurogena). Teorie eziopatogenetiche minori sono: la predisposizione genetica alla malattia, l'alterazione del sistema immunitario, e fattori psicologici (ansietà, depressione, stress psichico).

Approccio multidisciplinare

L'algodistrofia è una malattia che non si colloca entro i confini di una precisa competenza specialistica, quale la figura dell'ortopedico, ma richiede un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento di diversi specialisti del campo medico. Tale approccio multi specialistico si estrinseca sia nell'ambito diagnostico della malattia sia in quello terapeutico.

La diagnosi della malattia è di esclusione, non fatta mediante esami di laboratorio o strumentali, ma basata su criteri clinici. Nel corso degli anni sono stati pubblicati criteri diagnostici dell'algodistrofia che hanno però subito modifiche, facendo sì che le diverse casistiche presenti in letteratura non permettessero un confronto univoco a causa della non omogenea inclusione dei pazienti al loro interno. Inoltre, la presenza di criteri diagnostici "ampi" ha sortito due effetti: da un lato il loro scarso utilizzo nella pratica clinica da parte delle diverse figure specialistiche, dall'altro l'inclusione di diverse situazioni cliniche non assimilabili all'algodistrofia nel senso stretto, rendendo più difficoltosa l'interpretazione dei risultati presenti nei diversi studi clinici. Sono stati pubblicati nel corso degli anni diversi criteri diagnostici: Associazione Internazionale dello Studio sul Dolore (1994); criteri di Veldman (1995); criteri di Harden, Bruehl (1999); Budapest Research Criteria (criteri di Harden Bruehl modificati - 2007) (vedi Tabella II, pagina 196). Quest'ultimi, attualmente, sono quelli più utilizzati dai vari specialisti, e si basano su quattro categorie di segni e sintomi: sensoriale, vasomotorie, sudomotorie, e motorie-trofiche¹⁵.

L'interessamento di diverse tipologie di specialisti, quale il reumatologo, il cardiologo, il pediatra, il fisiatra, il neurologo, il medico di famiglia, lo psichiatra, l'angiologo, l'internista, è dettato dal fatto che la patologia insorge con una estrema variabilità di sintomi e segni, che possono portare il paziente a rivolgersi a diverse figure professionali. Infatti la malattia può presentarsi con i seguenti segni e sintomi: dolore urente spontaneo e progressivo (anche a riposo), sproporzionato per entità all'evento lesivo, tumefazione/edema, alterata temperatura e colore della cute, alterazione degli annessi cutanei (unghia a vetro d'orologio), iperidrosi, allodinia (percezione dolorosa di stimoli normalmente non algogeni), iperpatia (percezione dolorosa che persiste al cessare dello stimolo algogeno), iperalgesia, ridotta sensibilità tattile, rigidità articolare, iperflessia

tendinea, tremori, spasmi muscolari, pseudo paralisi¹. I sintomi iniziano in un solo arto, ma possono interessare più estremità, insorgono distalmente allo stimolo lesivo, possono propagarsi prossimalmente e controlateralmente. L'algodistrofia può presentarsi in una forma "classica o completa", caratterizzata da un corteo di manifestazioni locali così imponenti da essere definite "pseudo flemmose", ed una "incompleta", caratterizzata da pochi segni e sintomi, dove molto spesso il dolore rappresenta l'unico manifestazione clinica, facendo sì che l'inquadramento diagnostico si avvalga molto spesso di metodiche strumentali, quali la radiografia, la scintigrafia e la RMN. Le diverse manifestazioni cliniche possono presentarsi con variabile evidenza e con una dinamica temporale che modifica sostanzialmente il quadro clinico a secondo del periodo di osservazione. Le manifestazioni cliniche possono presentarsi in tre fasi temporali. Nella prima fase, detta acuta, della durata di circa 3-6 mesi, si caratterizza per dolore intenso, tumefazione, iperidrosi, instabilità vasomotoria (pallore, eritrosi, subcianosi); la seconda fase, detta distrofica, si caratterizza per regressione delle manifestazioni precedentemente elencate e presenza di dolore moderato, alterazione dismorfiche della cute, che si presenta fredda e lucida con perdita elasticità, ipotrofia muscolare; la terza fase, detta atrofica, si caratterizza per la presenza di lieve dolore o assenza dello stesso, atrofia della cute ed annessi, rigidità articolare. Un terzo dei casi di algodistrofia si presenterebbero con un esordio "freddo", contraddistinto dalla mancanza del primo stadio delle manifestazioni, e tali pazienti presenterebbero una prognosi peggiore in termini di durata della malattia e disabilità.

Le diverse figure professionali devono differenziare l'algodistrofia con altre patologie simili presenti nel loro ambito specialistico. L'algodistrofia va diversificata da lesioni ossee (fratture da stress), disturbi metabolico-vascolari dell'osso (edema transitorio dell'anca, sindrome da edema midollare post-traumatica) neuropatie (sindrome di Guillain Barre, Malattia di Lyme, lesioni spinali), disordini vascolari (malattia di Raynaud o Burgher), malattie autoimmunitarie (artrite reumatoide, sclerosi multipla), malattie rare (sindrome di Garder-Diamond), intossicazioni da sostanze nocive (metalli pesanti), disturbi psicologici e infezioni.

Per quanto riguarda l'aspetto terapeutico, l'approccio multidisciplinare risulta essere limitato ad alcune categorie specialistiche: L'ortopedico, il radiologo, il fisiatra, l'anestesista, e, in alcuni casi, lo psichiatra. Le linee guida internazionali prevedono una gestione multi specialistica della malattia, con l'obiettivo di ridurre la sintomatologia dolorosa; contrastare l'evoluzione della malattia; favorire il recupero dell'articolari; diminuire la rigidità articolare, le contratture muscolari e le retrazioni tendinee; limitare l'osteoporosi.

Il radiologo svolge un ruolo sia diagnostico, prevalentemente nelle forme incomplete, mediante l'utilizzo della radiografia tradizionale (osteoporosi "maculata"), dell'esame DEXA (riduzione del 30% della densità minerale ossea), della scintigrafia con tecnezio (incremento captazione), e dalla RMN (edema osseo), sia terapeutico, effettuando simpaticotomie mediante radiofrequenze ⁴.

Il ruolo dell'ortopedico si esplica a due livelli: nel primo, con finalità di prevenzione, lo specialista dovrebbe cercare di ridurre i tempi chirurgici e l'utilizzo del tourniquet in sala operatoria, in modo da limitare l'attivazione della stimolazione nocicettiva indotta dalla riperfusione post-ischemica ⁶; nel secondo, con finalità prevalentemente terapeutiche, dovrebbe ridurre la sintomatologia dolorosa nel paziente mediante l'utilizzo di farmaci, quali analgesici (FANS), oppioidi (morfina), corticosteroidi, anestetici, anti-convulsivanti (Gabapentin), calcitonina, bifosfonati (azione antidolorifica e rimodellante sull'osso). Sono presenti in letteratura studi clinici che valorizzano i bifosfonati nel trattamento dell'algodistrofia, risultando più efficaci soprattutto nelle fase iniziale della malattia (< 12 mesi), mentre nella fase tardiva (> 12 mesi), la calcitonina dimostra una migliore efficienza ⁷. Tra i bifosfonati, al momento è neridronato la molecola che recentemente ha offerto le più convincenti dimostrazioni di efficacia ed è l'unica ad avere indicazione per il trattamento dell'algodistrofia. L'ortopedico interviene nelle fasi tardive della malattia mediante una decompressione chirurgica dei nervi periferici, una neurolisi in seguito a fibrosi e alterazioni vascolari, l'asportazione di neurinomi, e, in casi selezionati, con l'amputazione del segmento scheletrico interessato (forme croniche/resistenti) ⁸.

Nel trattamento dell'algodistrofia il fisiatra, attraverso specifici trattamenti riabilitativi individuali, è deputato a ridurre il dolore mio-fasciale, migliorare l'edema degli arti interessati, aumentare il ROM, eliminare le contratture muscolari, ridurre il grado di atrofia muscolare, correggere le anomalie posturali, migliorare la funzionalità dell'arto coinvolto, ridurre la disabilità allo svolgimento delle attività quotidiane ⁹.

L'anestesista aiuta a ridurre il dolore mediante blocchi regionali del simpatico (via endovenosa), la simpaticotomia (farmaci neuroolitici) o l'utilizzo di stimolatori midollari, facendo sì che il paziente possa intraprendere il ciclo fisiokinesiterapico; inoltre, previene l'insorgenza dell'algodistrofia attraverso l'utilizzo di anestesie loco-regionali rispetto a quelle generali e terapie con antiossidanti (dimetilsulfossido) e Vitamina C ⁷.

Il ruolo dello psichiatra è quello di fornire un supporto psicologico alle patologie mentali del paziente (ansia, depressione), e di intraprendere una terapia relazionale

e comportamentale, anche mediante un coinvolgimento dell'ambiente familiare ¹⁰.

Conclusioni

L'algodistrofia rappresenta oggi una patologia difficile da diagnosticare, la cui identificazione si è basata fondamentalmente su criteri clinici che hanno subito variazioni nel corso degli anni, rendendo così difficoltosa la valutazione dei risultati terapeutici a causa di una non omogenea inclusione dei pazienti negli studi clinici. La malattia, che si caratterizza per una guarigione lenta con facile cronicizzazione, richiede una terapia complessa ed un supporto multispecialistico. Ad oggi, la multidisciplinarietà rappresenta la "condicio sine qua non" per ottenere un corretto inquadramento diagnostico, un rapido ed efficace trattamento, una limitazione degli effetti debilitanti e degli esiti invalidanti della malattia.

Bibliografia

- 1 Turner-Stokes L, Goebel A. *Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance*. Clin Med 2011;11:596-600.
- 2 Pavone V, Lionetti E. *Growing pains: a study of 30 cases and a review of the literature*. J Pediatr Orthop 2011;31:606-9.
- 3 Zyluk A. *Algodystrophy in children and adolescents: a review*. Pol Orthop Traumatol 2013;78:265-71.
- 4 Wertli MM, Kessels AG. *Rational pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1) a network meta-analysis*. Pain Med 2014;15:1575-89.
- 5 Bean DJ, Johnson MH. *The outcome of complex regional pain syndrome type 1: a systematic review*. J Pain 2014;15:677-90.
- 6 Sumitani M, Yasunaga H. *Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database*. Rheumatology (Oxford) 2014;53:1186-93.
- 7 Harden RN, Oaklander AL. *Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition*. Pain Med 2013;14:180-229.
- 8 Bodde MI, Dijkstra PU. *Therapy-resistant complex regional pain syndrome type I: to amputate or not?* J Bone Joint Surg Am 2011;93:1799-805.
- 9 Daly AE, Bialocerkowski AE. *Does evidence support physiotherapy management of adult complex regional pain syndrome type one? A systematic review*. Eur J Pain 2009;13:339-53.
- 10 Borchers AT, Gershwin ME. *Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review*. Autoimmun Rev 2014;13:242-65.

Algodistrofia: trattamento

Umberto Tarantino, Dario Marziali, Eleonora Piccirilli

Unità Operativa Complessa di Ortopedia e Traumatologia, Policlinico Tor Vergata, Roma

E-mail: umberto.tarantino@uniroma2.it

Nel paziente con diagnosi di algodistrofia è essenziale l'integrazione di differenti approcci terapeutici al fine di ottenere un buon recupero funzionale¹⁻⁴. La precocità della terapia è fondamentale. Il trattamento sarà più efficace se iniziato non appena posta la diagnosi, senza attendere le modificazioni radiografiche tardive, con lo scopo di ridurre il dolore, evitare contratture e retrazioni capsulari e controllare lo stato ansioso-depressivo in cui potrebbe incorrere il paziente a causa della sintomatologia dolorosa⁵.

La mobilitazione precoce è fondamentale e deve essere incoraggiata, nel rispetto della sintomatologia dolorosa del paziente. In particolare, esercizi attivi e passivi consentono di mantenere l'escursione articolare evitando rigidità e perdita del trofismo muscolare.

Attualmente non esistono linee guida che definiscano in maniera univoca la terapia farmacologica da adottare. Le classi di farmaci disponibili⁶ sono in grado di agire su tre diversi aspetti dell'algodistrofia (Tab. I). Gli antidepressivi triciclici inibiscono il re-uptake di 5-idrossitriptamina e noradrenalina facilitando le vie discendenti antinocicettive. I farmaci anticonvulsivanti inibiscono la funzionalità dei canali cellulari del sodio e del calcio e potenziano l'azione del neurotrasmettitore inibitorio GABA. I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) inibiscono la ciclo-ossigenasi a livello periferico riducendo la concentrazione locale di molecole algogene. Gli oppioidi sono in genere utilizzati in pazienti che non rispondono a terapia con farmaci antinfiammatori e possono dare effetti collaterali come tolleranza e dipendenza. L'azione del paracetamolo si esplica attraverso l'inibizione dell'enzima ciclossigenasi a livello neuronale centrale con importante effetto analgesico e antipiretico. I glucocorticoidi svolgono la loro funzione riducendo l'espressione di citochine proinfiammatorie soprattutto nelle prime fasi di malattia.

Nello scenario della terapia farmacologica dell'algodistrofia la letteratura ha recentemente definito il ruolo dei bifosfonati⁷. Questi farmaci classicamente antiosteoporotici possiedono un buon profilo di sicurezza e possono portare ad una significativa riduzione del dolore spontaneo ed evocato, migliorando l'outcome funzionale dei pazienti nelle fasi precoci di malattia (meno di 6 mesi). A livello molecolare è infatti noto come l'aumentata concentrazioni di bifosfonati nella matrice ossea conduca ad una ridotta attivazione degli osteoclasti e ad una diminuita degradazione del tessuto osseo (Fig. 1). In aggiunta con il loro utilizzo si assiste ad un calo delle concentrazioni di citochine pro-infiammatorie, prostaglandine, enzimi proteolitici ed acido lattico.

Fra i bifosfonati, il clodronato ha suscitato un grande interesse scientifico per il trattamento dell'algodistrofia⁸. Studi effettuati su modelli murini somministrando clodronato a dosi crescenti hanno dimostrato come questo farmaco agisca in maniera sinergica sul dolore e sul riassorbimento osseo. Il clodronato, rispetto ad altri bifosfonati, ha interessanti proprietà antinfiammatorie e un buon effetto sul dolore: il suo effetto analgesico compare a dosi uguali o inferiori a quelle prescritte nei protocolli terapeutici antiosteoporotici.

Recenti ricerche¹⁰ hanno rivelato l'azione promettente di nuove molecole appartenenti alla classe dei bifosfonati, come il neridronato. Neridronato è un amino-bifosfonato strutturalmente correlato ad alendronato e precedentemente registrato per il trattamento della malattia ossea di Paget e l'osteogenesi imperfetta. Questo farmaco possiede un ottimo profilo di efficacia. Il protocollo di somministrazione prevede l'infusione endovenosa lenta (in almeno 2 ore) di 100 mg nell'arco di 10 giorni per un totale di 400mg di farmaco, somministrato al I, IV, VII e

Tabella I. Classi farmacologiche coinvolte nel trattamento dell'algodistrofia.

Dolore neuropatico	Dolore centrale e periferico	Infiammazione
Antidepressivi triciclici	FANS	FANS
Anticonvulsivanti	Oppioidi	Glucocorticoidi
	Paracetamolo	

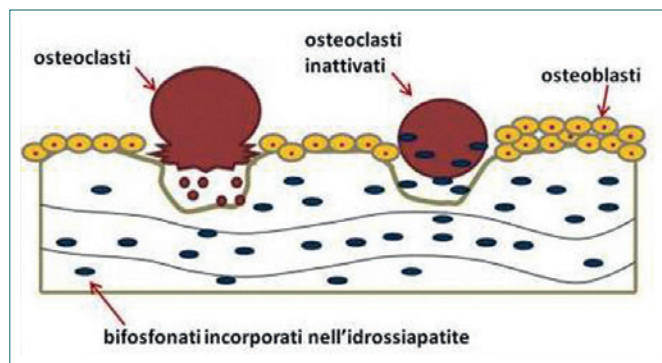


Figura 1. Azione dei bifosfonati.

X giorno. È noto come l'assunzione di questo farmaco si accompagni ad una riduzione di allodinia e iperalgesia e ad un miglioramento della qualità della vita legato allo stato funzionale. L'esperienza clinica ha dimostrato come 40 giorni dopo l'inizio del trattamento si assista ad una significativa riduzione della sintomatologia già dolorosa senza remissione di segni e sintomi anche a lungo termine.

In conclusione l'approccio terapeutico maggiormente condiviso per il trattamento dell'algodistrofia è multimodale e si fonda sull'impiego di diverse classi di farmaci, associato ad una precoce fisioterapia. I bifosfonati, in particolare il neridronato, hanno dimostrato una provata efficacia nel trattamento dell'algodistrofia agendo sia sulla modulazione del dolore che sulla qualità dell'osso coinvolto, grazie alle proprietà pleiotropiche di questa classe farmacologica. Tale efficacia ha fatto sì che l'AIFA autorizzasse l'impiego nella pratica clinica di neridronato negli adulti per il trattamento dell'algodistrofia.

Bibliografia

- 1 Harden RN, Bruehl S, Perez RS, et al. *Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome*. Pain 2010;150:268-74.
- 2 Harden RN1, Oaklander AL, Burton AW, et al. *Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition*. Pain Med 2013;14:180-229.
- 3 Mailis-Gagnon A, Lakha SF, Allen MD, et al. *Characteristics of complex regional pain syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic by community physicians, assessed by the budapest clinical diagnostic criteria*. Pain Med 2014;15:1965-74.
- 4 Sebastin SJ. *Complex regional pain syndrome*. Indian J Plast Surg 2011;44:298-307.
- 5 Rockett M. *Diagnosis, mechanisms and treatment of complex regional pain syndrome*. Curr Opin Anaesthesiol 2014;27:494-500.
- 6 Freedman M, Greis AC, Marino L, et al. *Complex regional pain syndrome: diagnosis and treatment*. Phys Med Rehabil Clin N Am 2014;25:291-303.
- 7 Varenna M, Adami S, Sinigaglia L. *Bisphosphonates in Complex Regional Pain syndrome type I: how do they work?* Clin Exp Rheumatol 2014;32:451-4.
- 8 Kim S, Seiryu M, Okada S. *Analgesic effects of the non-nitrogen-containing bisphosphonates etidronate and clodronate, independent of anti-resorptive effects on bone*. Eur J Pharmacol 2013;699:14-22.
- 9 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.
- 10 Varenna M, Adami S, Rossini M. *Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Rheumatology (Oxford) 2013;52:534-42.