



Umberto Tarantino<sup>1</sup> (foto)

Giovanni Iolascon<sup>2</sup>

Luca Neri<sup>3</sup>

Andrea Piccioli<sup>4</sup>

Giuseppe Sessa<sup>5</sup>

Paolo Cherubino<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università Tor Vergata, Fondazione Policlinico Tor Vergata;

<sup>2</sup> Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche ed Odontoiatriche, Seconda Università degli Studi di Napoli;

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; <sup>4</sup> Centro Oncologico di Palazzo Baleani, Azienda Policlinico Umberto I, Roma; <sup>5</sup> Clinica Ortopedica, Università di Catania; <sup>6</sup> Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Varese

#### Indirizzo per la corrispondenza:

**Umberto Tarantino**

Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università di Roma "Tor Vergata",  
Fondazione Policlinico "Tor Vergata"

viale Oxford, 81  
00133 Roma

E-mail: [umberto.tarantino@uniroma2.it](mailto:umberto.tarantino@uniroma2.it)

## Orthopaedic Algodystrophy Syndrome in Italy (OASI).

### Risultati da un'indagine coinvolgente 289 ortopedici

#### *Orthopaedic Algodystrophy Syndrome in Italy (OASI). Results from a survey involving 289 orthopaedic surgeons*

#### Riassunto

**Introduzione.** Nonostante la sindrome algodistrofica rappresenti un'evenienza rara nella popolazione generale, nel 4-7% può complicare l'evoluzione di un intervento chirurgico/frattura di un arto. L'obiettivo principale del presente studio è valutare l'orientamento diagnostico-terapeutico della sindrome algodistrofica da parte dei chirurghi ortopedici.

**Materiali e metodi.** I dati sono stati ottenuti tramite la somministrazione di un questionario appositamente designato, composto da 23 item a risposta multipla.

**Risultati.** 289 chirurghi ortopedici hanno partecipato allo studio. La maggior parte dei partecipanti non si avvale di alcun criterio diagnostico, ma si basa principalmente sulla propria esperienza clinica. Le classi farmacologiche più comunemente utilizzate sono risultate i bisfosfonati (93%), seguiti dai FANS (43%).

**Conclusioni.** Il mancato utilizzo dei criteri diagnostici proposti in letteratura può portare, considerando anche l'incidenza non frequente di questa patologia, a possibili errori o ritardi nella diagnosi definitiva. In accordo con quanto suggerito dai più recenti studi i bisfosfonati, ed in particolare il neridronato, rappresentano i farmaci di prima scelta.

**Parole chiave:** algodistrofia, complex regional pain syndrome, bisfosfonati, trattamento, diagnosi, neridronato

#### Summary

**Introduction.** Despite algodystrophy represents a rare occurrence in the general population, in 4-7% of cases can complicate the surgery/fracture of a limb. The main objective of this study is to assess diagnostic and therapeutic practice patterns toward algodystrophy syndromes by orthopedic surgeons.

**Materials and methods.** The data were obtained through the administration of a specially designated 23-items questionnaire.

**Results.** 289 orthopedic surgeons participated in the study. Most of them do not use any diagnostic criteria, but only rely for the diagnosis on their clinical experience. The most commonly used drugs were bisphosphonates (93%), followed by NSAIDs (43%).

**Conclusions.** The lack of knowledge of validated diagnostic criteria proposed in literature can lead to possible errors or delay in the diagnosis of algodystrophy. In accordance with the recommendations from the most recent studies bisphosphonates represent the first choice drugs.

**Key words:** algodystrophy, complex regional pain syndrome, bisphosphonates, treatment, diagnosis, neridronate

## Introduzione

Con il termine sindrome algodistrofica viene definito un disturbo caratterizzato da dolore persistente a localizzazione regionale (non riferibile al territorio di innervazione di un singolo ramo nervoso o ad un dermatomero), solitamente associato ad altri segni e sintomi di natura sensitiva, motoria, vasomotoria e trofica<sup>1</sup>. Il dolore è tipicamente sproporzionato, per estensione temporale ed intensità, a quanto atteso dopo l'evento scatenante, rappresentato solitamente dalla frattura/chirurgia di un arto o da un trauma minore (distorsione/contusione)<sup>1-3</sup>. È possibile che in una piccola percentuale di casi (3-11%) l'esordio possa essere spontaneo<sup>4,5</sup>.

In letteratura sono stati utilizzati numerosi sinonimi del termine sindrome algodistrofica, dei quali i più comuni sono: *complex regional pain syndrome* (CRPS), distrofia simpatica riflessa, morbo di Sudeck, algoneurodistrofia, causalgia. Il tasso d'incidenza varia dal 5,5 al 26,2 per 100.000 persone/anno, con un rischio nel sesso femminile maggiore di 3,4-4,0 volte rispetto agli uomini<sup>6,7</sup>. La patogenesi è ancora oggetto di studio, ma sembra coinvolgere diversi meccanismi che possono essere sinteticamente raggruppati nei seguenti tre principali:

1. meccanismo afferente, collegato all'evento flogistico e rappresentato dal rilascio locale di neuropeptidi e citochine pro infiammatorie, che determinano l'aumento della sensibilità nocicettiva, l'edema e l'aumento della temperatura locale<sup>9</sup>;
2. meccanismo efferente, legato all'attività del sistema nervoso simpatico con aumentata sensibilità dei vasi sanguigni alle catecolamine, responsabile della vaso-costrizione a livello arteriolare e vasodilatazione a livello venulare<sup>8</sup>;
3. meccanismo centrale, comune alle varie forme di dolore cronico, caratterizzato da una riorganizzazione plastica del sistema nervoso centrale (sia del midollo spinale che del cervello)<sup>10</sup>.

La diagnosi di algodistrofia è essenzialmente basata su criteri clinici<sup>1</sup>. Non esistono test laboratoristici o indagini strumentali specifiche che ne accertino la diagnosi; tuttavia questi possono essere utili per escludere possibili diagnosi differenziali<sup>11</sup>.

Numerosi criteri diagnostici sono stati proposti tra cui quelli di Veldman<sup>4</sup>, di Atkins<sup>15</sup> e quelli proposti dall'*International Association for the Study of Pain* (IASP, Orlando 1993 e Budapest 2003)<sup>12,14,16</sup> (Tab. I). Questi ultimi rappresentano i criteri diagnostici più comunemente utilizzati per la CRPS.

L'obiettivo principale del presente studio è di valutare l'orientamento diagnostico-terapeutico per la sindrome algodistrofica da parte dei chirurghi ortopedici tramite un'inchiesta online offerta sul sito web della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) ai suoi membri.

**Tabella I.** Criteri clinici di Budapest per la diagnosi di sindrome algodistrofica<sup>16</sup>.

1. Dolore continuo sproporzionato rispetto all'evento scatenante
2. Il paziente deve riferire almeno un sintomo in tre delle quattro categorie seguenti:
  - a. Sensoriali: iperalgesia e/o allodinia
  - b. Vasomotorie: alterazioni/asimmetria del colorito e/o temperatura cutanea
  - c. Sudomotorie/edema: alterazioni/asimmetria della sudorazione e/o gonfiore
  - d. Motorie/trofiche: debolezza, tremore, distonia, riduzione dell'articolazione, alterazioni/asimmetria del trofismo di unghie, pelle e/o capelli
3. All'esame obiettivo deve essere presente almeno un segno in almeno due delle categorie sopra riportate
4. I segni e sintomi non devono essere meglio giustificati da una possibile diagnosi alternativa

## Materiali e metodi

Per valutare l'orientamento diagnostico-terapeutico dei chirurghi ortopedici italiani è stato redatto un questionario autosomministrato e pubblicato sul sito web della SIOT. I chirurghi ortopedici hanno partecipato allo studio OASI (*Orthopaedic Algodystrophy Syndrome in Italy*) accedendo alla pagina protetta del sito web della SIOT tramite le loro credenziali istituzionali. Il questionario era composto da 23 item a risposta multipla: le prime 8 domande erano mirate a valutare il livello di esperienza del chirurgo ortopedico in tale ambito e le caratteristiche demografiche della casistica osservata nel corso della pratica clinica; i successivi 10 item erano volti a valutare l'utilizzo dei principali criteri diagnostici, l'adozione di esami strumentali e radiologici per la diagnosi, le tempistiche mediamente impiegate per arrivare alla diagnosi definitiva e l'eventuale coinvolgimento di altri specialisti nel processo diagnostico; infine, gli ultimi 5 item valutavano il pattern di prescrizione dei trattamenti farmacologici e non farmacologici. Ai medici partecipanti veniva inoltre richiesto di fornire una autovalutazione del proprio grado di conoscenza della patologia assegnando un punteggio da 1 (= per nulla), a 5 (= moltissimo). I chirurghi ortopedici sono stati classificati come "esperti" per lo scopo delle successive analisi se hanno assegnato il punteggio 5 a questa domanda.

## Analisi statistica

Abbiamo riportato medie e deviazioni standard oppure frequenze assolute e relative per le risposte fornite al questionario. Inoltre abbiamo confrontato le risposte fornite

dai partecipanti “esperti” con la restante parte del campione tramite  $\chi^2$  oppure Wilcoxon test per variabili categoriche o continue rispettivamente. Una  $p < 0,05$  è stata considerata statisticamente significativa.

## Risultati

Duecentoottantanove chirurghi ortopedici hanno partecipato allo studio. Tra i partecipanti, 42 hanno dichiarato di ritenersi molto bene informati in merito alla diagnosi e al trattamento dell'algodistrofia, mentre gli altri 247 medici si sono dichiarati per nulla, poco, sufficientemente, o abbastanza informati. In Tabella II sono riportati i risultati relativi alle caratteristiche demografiche della casistica osservata dagli specialisti, la tempistica media per arrivare alla diagnosi definitiva, i sintomi riferiti dalla maggior parte dei pazienti, mentre in Tabella III è riportato il processo diagnostico adottato per la definizione della sindrome algodistrofica. In particolare, l'età media della casistica osservata dai clinici è risultata di 53 anni con una maggiore prevalenza della patologia nel sesso femminile. Il tempo medio per la diagnosi definitiva è di circa 5 settimane, leggermente minore per coloro definiti “esperti” rispetto ai “non esperti” (4,4 vs 5,0 settimane). La maggior parte dei chirurghi ortopedici non si avvale di alcun criterio diagnostico, ma si basa principalmente sulla propria esperienza clinica; infatti i criteri di Budapest sono utilizzati solo nel 12% e 17% rispettivamente dai chirurghi classificati come

“esperti” e “non esperti”. Gli esami diagnostici più frequentemente utilizzati sono risultati essere nel 75% dei casi la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), seguita dalla radiografia standard nel 70%, gli esami di laboratorio nel 25% e la scintigrafia ossea nel 19% dei casi. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata confrontando l'approccio diagnostico adottato da “esperti” e “non esperti” (Tab. III).

Riguardo alle opzioni terapeutiche il 95% dei chirurghi ortopedici preferisce il trattamento farmacologico rispetto al trattamento fisioterapico e psicoterapico. Le classi farmacologiche più comunemente utilizzate sono risultate essere i bisfosfonati (93%), seguiti dai FANS (43%), oppioidi deboli (30%), analgesici deboli (26%), antidepressivi (14%), oppioidi forti (12%), anticonvulsivanti (11%), corticosteroidi (7%), vitamina D3 (5%), calcio carbonato (2%), vasodilatatori (1%), ansiolitici (1%), calcitonina (1%). Nessuna differenza significativa è stata osservata confrontando l'approccio terapeutico tra “esperti” e “non esperti”, eccetto che per la prescrizione di vitamina D3 e di farmaci vasodilatatori (Tab. IV).

## Discussione

Nonostante la sindrome algodistrofica rappresenti un'evenienza rara nella popolazione generale, nel 4-7% può complicare l'evoluzione di un intervento chirurgico o di una lesione traumatica di un arto<sup>17-18</sup>. Una diagnosi ed

**Tabella II.** Caratteristiche della casistica valutata dagli ortopedici partecipanti all'inchiesta.

	Non esperti (N = 247)	Esperti (N = 42)	P
	<i>media ± DS o n (%)</i>		
<b>N. di pazienti affetti da algodistrofia visitati nei 6 mesi precedenti</b>	14,2 ± 32,2	32,1 ± 69,9	< 0,01
<b>Età media</b>	53,4 ± 8,5	53,9 ± 7,5	0,34
<b>Uomini</b>	39,5 ± 25,9	37,1 ± 21,1	0,11
<b>% di casi in cui è stato lei a porre diagnosi di algodistrofia</b>	85,0 ± 24,4	88,7 ± 16,0	0,35
<b>Tempo impiegato mediamente per porre diagnosi di algodistrofia (settimane)</b>	5,0 ± 4,8	4,4 ± 6,4	0,51
<b>N° di ipotesi diagnostiche scartate prima di formulare la diagnosi di algodistrofia</b>	3,0 ± 2,8	4,3 ± 7,6	0,27
<b>Sintomi riportati dalla maggior parte dei pazienti N (%)</b>			
Allodinia	71 (28,7)	14 (33,3)	0,55
Aumentata sensibilità cutanea al caldo/freddo	27 (10,9)	1 (2,4)	0,08
Cute rossa, calda e secca	14 (5,7)	4 (9,5)	0,34
Cute bluastro e sudata	25 (10,1)	7 (16,7)	0,21
Dolore urente	138 (55,9)	21 (50,0)	0,48
Edema/gonfiore	200 (81,0)	33 (78,6)	0,72

**Tabella III.** Procedure diagnostiche adottate dagli ortopedici intervistati.

	Non esperti (N = 247)	Esperti (N = 42)	P
	<i>media ± DS o n (%)</i>		
<b>Criteria diagnostici utilizzati N (%)</b>			<b>0,83</b>
Budapest	40 (17,0)	5 (12,2)	
Atkins	9 (3,7)	3 (7,3)	
Veldman	3 (1,2)	0	
Nessun criterio (la sola esperienza clinica)	173 (71,8)	30 (73,2)	
<b>Esami strumentali</b>			
Quadro clinico	4 (1,7)	1 (2,4)	
Anamnesi	9 (3,7)	2 (4,9)	
	3 (1,2)	0	
<b>Esami diagnostici utilizzati N (%)</b>			
Esami di laboratorio	64 (25,9)	7 (16,7)	0,20
RMN	184 (74,5)	32 (76,2)	0,81
Radiografia	182 (73,7)	29 (69,0)	0,53
TC	18 (7,3)	2 (4,8)	0,55
Ecografia	7 (2,8)	2 (4,8)	0,51
Scintigrafia Ossea	48 (18,0)	6 (21,7)	0,43

un approccio terapeutico adeguati e tempestivi aumentano le probabilità di ottenere un outcome favorevole<sup>19</sup>, mentre una diagnosi errata ed un trattamento qualitativamente e temporalmente non idoneo possono portare alla cronicizzazione del dolore e della disabilità<sup>11</sup>. Dal presente studio si evince che la maggioranza dei chirurghi ortopedici coinvolti, sia quelli classificati come “esperti” sia quelli classificati come “non esperti”, non si avvale ai fini diagnostici dei criteri standardizzati (Budapest, Atkins, Veldman) proposti in letteratura, bensì si basa principalmente sulla propria esperienza clinica (Tab. III). A tale atteggiamento possono conseguire, considerando anche l’incidenza non frequente di questa patologia, errori o ritardi nella diagnosi definitiva. Gli esami diagnostici più comunemente utilizzati dai chirurghi ortopedici coinvolti nello studio sono risultati la RMN, l’esame radiografico standard e la scintigrafia. Il reperto radiografico tipico è rappresentato da un’osteoporosi distrettuale riscontrabile solitamente solo negli stadi avanzati della malattia. La radiografia standard non rappresenta tuttavia un test sensibile ed i tipici segni di atrofia subcondrale, identificabili solo in caso di riduzione di almeno il 30% della massa ossea<sup>20</sup>, appaiono solitamente dopo 3-6 settimane dall’esordio della malattia. La scintigrafia ossea al contrario è positiva già nei primi giorni dall’esordio di malattia. In fase florida, mostra un’intensa captazione del tracciante osteotropo (un bisfosfonato

marcato), tuttavia pur essendo molto sensibile questa metodica è poco specifica ai fini diagnostici. La RMN è divenuta in questi anni la tecnica diagnostica di riferimento nell’inquadramento di tutte le sindromi caratterizzate da edema midollare, soprattutto quando il quadro radiologico tradizionale sia negativo. Rispetto alla scintigrafia, è in grado di localizzare con maggior appropriatezza l’edema e di quantificarne l’estensione<sup>20</sup>.

Attualmente numerosi trattamenti sia farmacologici che fisioterapici sono stati proposti allo scopo di trattare il dolore e migliorare l’outcome funzionale (Tab. V). Tuttavia il numero limitato di studi randomizzati e controllati (RCT), l’eterogeneità dei trattamenti proposti ed i limiti metodologici in termini di omogeneità e numerosità del campione valutato non permettono di poter arrivare a conclusioni definitive riguardo la maggior parte di questi approcci<sup>3</sup>. I corticosteroidi sono stati proposti per ridurre la componente infiammatoria tipica della fase acuta della malattia. Dosaggi giornalieri pari a 30-40 mg di prednisone per 2 settimane, seguiti da una sospensione graduale, si sono dimostrati efficaci nel miglioramento dei sintomi in fase acuta<sup>21,40</sup>. Alcuni farmaci psicotropi, come ad esempio gli anticonvulsivanti sono stati proposti per il trattamento del dolore neuropatico, tuttavia l’unico studio che ha valutato l’utilizzo del gabapentin nella sindrome algodistrofica ha mostrato risultati di dubbia efficacia<sup>41</sup>. La somministra-

**Tabella IV.** Opzioni terapeutiche e classi farmacologiche più comunemente utilizzate.

	Non esperti (N = 247)	Esperti (N = 42)	P
	N (%)		
<b>Trattamento normalmente suggerito per l'algodistrofia</b>			
Trattamento farmacologico	220 (96,1)	35 (89,7)	0,09
Fisioterapia	199 (86,9)	38 (97,4)	0,06
Psicoterapia	21 (9,2)	4 (10,3)	0,83
Ossigenoterapia iperbarica	5 (2,2)	0	0,35
Magnetoterapia	4 (1,7)	1 (2,6)	0,73
<b>Farmaci utilizzati più frequentemente per l'algodistrofia</b>			
FANS	92 (41,8)	17 (48,6)	0,45
Analgesici deboli (Paracetamolo)	58 (26,4)	8 (22,9)	0,66
Oppioidi deboli (Tramadolo)	65 (29,6)	11 (31,4)	0,82
Oppioidi forti	29 (13,2)	2 (5,7)	0,21
Corticosteroidi	17 (7,7)	1 (2,9)	0,30
Bifosfonati	204 (92,7)	34 (97,1)	0,33
Antidepressivi	30 (13,6)	6 (17,1)	0,58
Anticonvulsivanti (Gabapentin, Pregabalin)	27 (12,3)	2 (5,7)	0,26
Vit. D3	8 (3,6)	5 (14,3)	< 0,01
Calcio Carbonato	3 (1,4)	1 (2,9)	0,51
Calcitonina	2 (0,9)	0	0,57
Vasodilatatori	1 (0,4)	2 (5,7)	<0,01
Ansiolitici	1 (0,4)	1 (2,9)	0,13

**Tabella V.** Trattamenti farmacologici e non farmacologici riportati in letteratura per la sindrome algodistrofica.

Trattamento	Evidenza clinica da RCT
Corticosteroidi Orali	Efficaci <sup>3 21</sup>
Bifosfonati	Efficaci <sup>3,22 23 24 25 26</sup>
Calcitonina	Efficace <sup>22</sup>
N-acetilcisteina	Efficace <sup>3</sup>
Ketamina ev	Efficace <sup>3 22 27 28</sup>
Immunoglobuline ev	Efficaci <sup>29</sup>
Tadalafil	Efficace <sup>30</sup>
Baclofene intratecale	Efficace <sup>31</sup>
Vitamina C (scopo preventivo)	Efficace <sup>3 32-35</sup>
Anticonvulsivanti (gabapentin)	Equivoca <sup>36</sup>
Antidepressivi	Non valutati
Oppiacei	Non efficaci <sup>37</sup>
Blocchi del simpatico (pregangliare, gangliare o periferica)	Non efficaci <sup>3 22</sup>
Stimolazione midollare	Efficace <sup>38 39</sup>
Fisioterapia e terapia occupazionale	Efficace <sup>3 22</sup>

RCT: studi randomizzati e controllati

zione di vitamina C (almeno 500 mg/die per 50 giorni) si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di sindrome algodistrofica dopo frattura di Colles e trattamenti chirurgici di piede/caviglia <sup>32 33-35</sup>.

Le tre review più recenti sul trattamento dell'algodistrofia concordano nell'attribuire ai bisfosfonati le maggiori evidenze di efficacia, e quindi il ruolo di trattamento di prima scelta <sup>3 41 42</sup>. Essi interferiscono con diversi meccanismi patogenetici coinvolti nelle sindromi algodistrofiche, pur tuttavia alcuni di questi meccanismi d'azione rimangono ipotetici. Infatti, se è ben chiarita la loro attività sul rimodellamento osseo attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica <sup>43</sup>, rimangono probabili, ma ancora non sufficientemente provate, le attività di modulazione della produzione di citochine pro- o antinfiammatorie <sup>44</sup>, l'inibizione della dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite indotta dall'acidosi locale <sup>43</sup>, e l'interferenza con l'attività macrofagica <sup>45</sup>, che sarebbe a sua volta coinvolta nell'espressione di NGF correlata all'infiammazione neurogenica <sup>46</sup>.

Numerosi RCT sono stati condotti negli ultimi 30 anni, a partire dallo studio condotto da Adami et al. nel 1997 <sup>47</sup> per valutare l'efficacia dei bisfosfonati nella sindrome algodistrofica. L'alendronato è stato utilizzato sia per via endovenosa <sup>47</sup> sia per via orale ad alto dosaggio (40 mg/die per 8 settimane) <sup>26</sup> ed ha dimostrato di essere in grado di migliorare la sintomatologia dolorosa, il gonfiore/edema ed il deficit funzionale. Risultati analoghi sono stati ottenuti con pamidronato <sup>25</sup> e ibandronato <sup>48</sup>. Varenna et al. hanno valutato l'efficacia del clodronato per via ev al dosaggio di 300 mg/die per 10 gg consecutivi in 32 pazienti con sindrome algodistrofica, ottenendo una significativa riduzione del dolore e della valutazione globale da parte del paziente <sup>24</sup>. Tuttavia questi studi presentavano importanti limiti metodologici che rendono difficoltosa l'interpretazione dei risultati.

Nell'ambito della famiglia dei bisfosfonati la molecola che recentemente ha offerto le più convincenti dimostrazioni d'efficacia è rappresentata dal neridronato, valutato recentemente in un RCT multicentrico in doppio cieco coinvolgente 82 pazienti con sindrome algodistrofica <sup>23</sup>.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere neridronato o placebo. Il protocollo di somministrazione prevedeva l'infusione endovenosa lenta (in almeno 2 ore) di 100 mg nell'arco di 10 giorni per un totale di 400 mg di farmaco, somministrato al I, IV, VII e X giorno. Entro i primi 20 giorni dall'inizio del trattamento la VAS del dolore si è ridotta in entrambi i gruppi, ma maggiormente nel gruppo trattato con neridronato; nei successivi 20 giorni si è osservata un'ulteriore significativa riduzione del dolore solo nei pazienti che erano stati trattati con neridronato e significativi miglioramenti sono stati osservati anche riguardo il dolore al movimento, l'edema dei tessuti molli e la qualità di vita.

Questo studio si differenzia dagli altri RCT precedentemente riportati per i seguenti fattori:

1. l'elevata numerosità del campione;
2. le caratteristiche demografiche dei pazienti trattati risultate comparabili con quelle riportate in un vasto studio epidemiologico sulla sindrome algodistrofica <sup>7</sup>, rendendo quindi generalizzabili i risultati ottenuti;
3. i pazienti sono stati tutti reclutati in uno stadio precoce di malattia, diversamente dagli altri RCT nei quali il campione presentava una malattia di lunga durata.

Quest'ultimo punto è particolarmente rilevante poiché l'utilizzo dei bisfosfonati nella sindrome algodistrofica trova indicazione soprattutto nelle fasi precoci di questa patologia, quando alla scintigrafia trifasica è rilevabile un'intensa captazione del tracciante osteotropo (un bisfosfonato marcato) <sup>49</sup>. Il neridronato rappresenta, quindi, il trattamento farmacologico di prima scelta per la sindrome algodistrofica in fase acuta ed è l'unica molecola che ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte di AIFA per il trattamento di questa patologia <sup>50</sup>.

## Conclusioni

Oggi in Italia la diagnosi di algodistrofia viene effettuata dagli ortopedici, esperti e non esperti, sulla base dell'osservazione clinica e diagnostico strumentale. I criteri standardizzati (Budapest, Atkins, Veldman) vengono utilizzati solo a conferma di un indirizzo terapeutico già in atto. Tuttavia considerando questi aspetti, l'impatto di questa patologia è spesso sottostimato, soprattutto per le forme successive ad interventi di chirurgia ortopedica maggiore, comportando effetti su una mancata o ritardata diagnosi. Diventa pertanto urgente produrre delle linee guida basate sull'evidenza, suggerite, a questo proposito, da diversi specialisti quali ortopedici, reumatologi e fisiatristi, che siano in grado di fornire raccomandazioni con un indirizzo più clinico e meno algologico. La convergenza di tali aspetti, sia clinici che algologici, certamente consentirà di effettuare una diagnosi più certa includendo anche le forme di algodistrofia che oggi, non rientrando nei criteri diagnostici standardizzati, sfuggono al trattamento, esitando in outcome clinici sfavorevoli, con aumento dei costi sociali ed economici di tale patologia. Le opzioni terapeutiche più comunemente consigliate sono state il trattamento farmacologico (nel 95% dei casi) ed il trattamento fisioterapico (nell'88% dei casi). Tra i numerosi trattamenti farmacologici disponibili per la sindrome algodistrofica, in accordo con quanto suggerito dai più recenti studi presenti in letteratura i bisfosfonati, ed in particolare il neridronato, rappresentano la classe farmacologica di prima scelta.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al. *Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines*. 4<sup>th</sup> edition. Pain Med 2013;14:180-229.
- <sup>2</sup> Goebel A. *Complex regional pain syndrome in adults*. Rheumatology (Oxford) 2011;50:1739-50.
- <sup>3</sup> Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, et al. *Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1*. BMC Neurol 2010;10:20.
- <sup>4</sup> Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, et al. *Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients*. Lancet 1993;342:1012-6.
- <sup>5</sup> de Rooij AM, Perez RS, Huygen FJ, et al. *Spontaneous onset of complex regional pain syndrome*. Eur J Pain 2010;14:510-3.
- <sup>6</sup> 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.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> Drummond P, Finch PM, Smythe GA. *Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs*. Brain 1991;114:2025-36.
- <sup>9</sup> Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, et al. *Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type I*. Mediators Inflamm 2002;11:47-51.
- <sup>10</sup> Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, et al. *Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome*. Neurology 2003;61:1707-15.
- <sup>11</sup> Albazaz R, Wong YT, Homer-Vanniasinkam S. *Complex regional pain syndrome: a review*. Ann Vasc Surg 2008;22:297-306.
- <sup>12</sup> Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, et al. *Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy*. Pain 1995;63:127-33.
- <sup>13</sup> Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. *External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria*. International Association for the Study of Pain. Pain 1999;81:147-54.
- <sup>14</sup> Harden RN, Bruehl S, Galer BS, et al. *Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive?* Pain 1999;83:211-9.
- <sup>15</sup> Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. *Features of algodystrophy after Colles' fracture*. J Bone Joint Surg Br 1990;72:105-10.
- <sup>16</sup> 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.
- <sup>17</sup> Da Costa VV, de Oliveira SB, Fernandes Mdo C, et al. *Incidence of regional pain syndrome after carpal tunnel release. Is there a correlation with the anesthetic technique?* Rev Bras Anesthesiol 2011;61:425-33.
- <sup>18</sup> Moseley GL, Herbert RD, Parsons T, et al. *Intense pain soon after wrist fracture strongly predicts who will develop complex regional pain syndrome: prospective cohort study*. J Pain 2014;15:16-23.
- <sup>19</sup> Bussa M, Guttilla D, Lucia M, et al. *Complex regional pain syndrome type I: a comprehensive review*. Acta Anaesthesiol Scand 2015;59:685-97.
- <sup>20</sup> Schürmann M, Zaspel J, Löhr P, et al. *Imaging in early post-traumatic complex regional pain syndrome: a comparison of diagnostic methods*. Clin J Pain 2007;23:449-57.
- <sup>21</sup> Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. *Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial*. QJM 2006;99:89-95.
- <sup>22</sup> O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et al. *Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome*. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD009416.
- <sup>23</sup> Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. *Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebocontrolled study*. Rheumatology (Oxford) 2013;52:534-42.
- <sup>24</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>25</sup> Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. *Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I*. Pain Med 2004;5:276-80.
- <sup>26</sup> Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, et al. *Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity*. Arthritis Rheum 2004;50:3690-7.
- <sup>27</sup> Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, et al. *Out-patient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study*. Pain 2009;147:107-15.
- <sup>28</sup> Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, et al. *Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type 1*. Pain 2009;145:304-11.
- <sup>29</sup> Goebel A, Baranowski A, Maurer K, et al. *Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial*. Ann Intern Med 2010;152:152-8.
- <sup>30</sup> Groeneweg G, Huygen FJ, Niehof SP, et al. *Effect of tadalafil on blood flow, pain, and function in chronic cold complex regional pain syndrome: a randomized controlled trial*. BMC Musculoskelet Disord 2008;9:143.
- <sup>31</sup> Van Rijn MA, Munts AG, Marinus J, et al. *Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome*. Pain 2009;143:41-7.

- <sup>32</sup> Besse JL, Gadeyne S, Galand-Desm. S, et al. *Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery*. *Foot Ankle Surg* 2009;15:179-82.
- <sup>33</sup> Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, et al. *Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study*. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1424-31.
- <sup>34</sup> Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, et al. *Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomized trial*. *Lancet* 1999;354:2025-8.
- <sup>35</sup> Shibuya N, Humphers JM, Agarwal MR, et al. *Efficacy and safety of highdose vitamin C on complex regional pain syndrome in extremity trauma and surgery-systematic review and meta-analysis*. *J Foot Ankle Surg* 2013;52:62-6.
- <sup>36</sup> Van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, et al. *Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1 (ISRCTN84121379)*. *BMC Neurol* 2004;4:13.
- <sup>37</sup> Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, et al. *The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study*. *Anesth Analg* 2001;92:488-95.
- <sup>38</sup> Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, et al. *Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy*. *N Engl J Med* 2000;343:618-24.
- <sup>39</sup> Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, et al. *The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years follow-up of the randomized controlled trial*. *Ann Neurol* 2004;55:13-8.
- <sup>40</sup> Atalay NS, Ercidogan O, Akkaya N, et al. *Prednisolone in complex regional pain syndrome*. *Pain Phys* 2014;17:179-85.
- <sup>41</sup> Tran DQ, 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>42</sup> Cossins L, Okell RW, Cameron H et al. *Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012*. *Eur J Pain* 2013;17:158-73.
- <sup>43</sup> Fleisch H. *Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical applications*. In: Peck WA, eds. *Bone and mineral research, Annual 1*. Amsterdam: Excerpta Medica 1982, pp. 319-537.
- <sup>44</sup> Cecchini MG, Fleisch H. *Bisphosphonates in vitro specifically inhibit, among the hematopoietic series, the development of the mouse mononuclear phagocyte lineage*. *J Bone Miner Res* 1990;5:1019-27.
- <sup>45</sup> Moreau MF, Guillet C, Massin P et al. *Comparative effects of five bisphosphonates on apoptosis of macrophage cells in vitro*. *Biochem Pharmacol* 2007;73:718-23.
- <sup>46</sup> Sabsovich I, Guo TZ, Wei T et al. *TNF signaling contributes to the development of nociceptive sensitization in a tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I*. *Pain* 2008;137:507-19.
- <sup>47</sup> Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, et al. *Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome*. *Ann Rheum Dis* 1997;56:201-4.
- <sup>48</sup> Breuer B, Pappagallo M, Ongseng F et al. *An open-label pilot trial of ibandronate for complex regional pain syndrome*. *Clin J Pain* 2008;24:685-689.
- <sup>49</sup> Varenna M. *Bisphosphonates beyond their anti-osteoclastic properties*. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:965-7.
- <sup>50</sup> Gazzetta Ufficiale N° 28 – 4 Febbraio 2014 <http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2014/20140028/14A00533.htm>

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.