

La sindrome algodistrofica (Complex Regional Pain Syndrome): aggiornamento clinico-terapeutico

Algodystrophy (Complex Regional Pain Syndrome): a clinical-therapeutic update

Massimo Varenna¹, Pietro Randelli^{2,3}

¹ Centro per la Diagnosi e il Trattamento dell'Osteoporosi e delle Malattie Osteometaboliche. ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano; ² 1° Clinica Ortopedica, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano; ³ Laboratorio di Biomeccanica Applicata, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

Riassunto

L'algodistrofia, oggi definita Complex Regional Pain Syndrome, è malattia caratterizzata da un'intensa sintomatologia dolorosa, da alterazioni sensitive e vasomotorie, edema e deficit funzionale. Importanti acquisizioni sono state recentemente ottenute circa i meccanismi patogenetici di malattia. L'increzione locale di neuropeptidi proinfiammatori e di alcune citochine potrebbe essere l'evento che innesca e mantiene la malattia, causando iperalgesia e allodinia. Successivamente, l'alterata permeabilità capillare, l'edema interstiziale e la conseguente ipossia e acidosi locale potrebbero costituire le successive dinamiche patogenetiche. La diagnosi tempestiva e il conseguente precoce inizio del trattamento costituiscono i presupposti fondamentali per ottenere i migliori risultati terapeutici. La localizzazione al piede, la fisioterapia prescritta in assenza di una precisa diagnosi e una malattia con un'espressività clinica contenuta, rappresentano variabili in grado di ritardare la corretta diagnosi. Le opzioni terapeutiche più attuali fanno riferimento alla somministrazione di Bisfosfonati a dosaggio elevato. L'elevata concentrazione locale di questi farmaci consente un rapido controllo della sintomatologia dolorosa e un effetto antiflogistico, interrompendo un metabolismo anaerobio, l'acidosi locale e l'increzione locale di neuromediatori. Neridronato somministrato per via endovenosa è la molecola che negli ultimi anni ha raccolto le più convincenti evidenze di efficacia e dal 2014 rappresenta l'unica terapia che possiede la specifica indicazione. Recentemente è stato possibile osservare un'analogia di efficacia del farmaco somministrato per via intramuscolare. Tali riscontri accreditano i Bisfosfonati quale miglior strategia terapeutica nel trattamento dell'Algodistrofia quando tuttavia vengano impiegati molecole e schemi terapeutici adeguati.

Parole chiave: algodistrofia, *Complex Regional Pain Syndrome*, diagnosi, trattamento, neridronato

Summary

Algodystrophy, nowadays called CRPS, is a painful syndrome characterized by sensory and vasomotor disturbance, edema and functional impairment. Significant progress in knowledge about the pathogenic mechanisms of the disease has been recently achieved. The local release of pro-inflammatory neuropeptides and some cytokines may be the event that triggers and maintains the disease, causing hyperalgesia and allodynia. In the following phases, the impaired capillary permeability, the interstitial edema and the consequent hypoxia and local acidosis have been proposed as possible pathophysiological pathways. An early diagnosis and an early treatment are

Ricevuto: 12 novembre 2020
Accettato: 24 novembre 2020

Corrispondenza

Massimo Varenna

E-mail: Massimo.Varenna@asst-pini-cto.it

Conflitto di interessi

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

Come citare questo articolo: Varenna M, Randelli P. La sindrome algodistrofica (*Complex Regional Pain Syndrome*): aggiornamento clinico-terapeutico. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:299-306; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-291>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

acknowledged to be essential steps to achieve the best therapeutic results. Foot localization, prior physiotherapy prescribed for symptoms later diagnosed as CRPS, and a disease without overt clinical manifestations are independent predictive factors for a delayed diagnosis. Treatment options are currently addressed to high-dosage bisphosphonates administration. The high local concentrations reached by these molecules allow a prompt pain relief and an anti-inflammatory effect, stopping an anaerobic metabolism, the low ambient pH, and the release of proinflammatory mediators. Among bisphosphonates, neridronate is the drug that in the last years has collected the most convincing evidence of efficacy when intravenously administered and in 2014 Neridronate has been registered as specific treatment for CRPS. Recently, a similar efficacy was also observed when the treatment is administered intramuscularly. These data support that bisphosphonate use could be viewed as a helpful therapeutic strategy for CRPS treatment as long as proper molecules and dose regimens are used.

Key words: *algodystrophy, Complex Regional Pain Syndrome, diagnosis, treatment, neridronate*

È sufficiente passare in rassegna la letteratura medica degli ultimi due decenni per rendersi conto di come l'ampliamento delle conoscenze raggiunto in questo periodo circa la Sindrome Algodistrofica (SA) (*Complex Regional Pain Syndrome*) abbia di gran lunga superato tutto ciò che era stato acquisito fin dalla sua iniziale descrizione, ovvero in oltre un secolo e mezzo. L'affinarsi della ricerca biochimica e la creazione di modelli animali in grado di replicare in modo attendibile la malattia umana, hanno sicuramente contribuito in modo rilevante a tali progressi. Inoltre, le conoscenze circa la centralità del ruolo patogenetico del tessuto osseo ¹, del processo di neuroflogosi ², dei disturbi del microcircolo ³ e del coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale negli stadi più avanzati di malattia, hanno più chiaramente delineato le dinamiche fisiopatologiche e le implicazioni patomorfogenetiche rimaste per decenni sconosciute.

La clinica

La qualità degli studi epidemiologici, superando i confini del singolo centro di riferimento e quindi la pregiudiziale di casistiche gestite da un unico tipo di specialista, ha conosciuto innegabili progressi ⁴. A tal proposito ha ricevuto una conferma il ruolo dell'evento traumatico quale principale evento predisponente la comparsa della SA, evento traumatico che prescinde dalla gravità, oscillando da fratture pluriframmentarie con dislocazione alla (micro)frattura da stress (insufficienza) secondaria al microtraumatismo ripetuto o ad un semplice evento distorsivo anche di modesta gravità; in tal senso, più è accurata l'anamnesi, meno frequenti risultano essere le forme "idiopatiche" ⁵. Allo stesso modo, l'intervento chirurgico, anche di elezione e a carico solo dei tessuti molli (release del nervo mediano, asportazione di neuroma di Morton, etc.) viene annoverato tra i più comuni fattori predisponenti. A proposito dell'epidemiologia della SA, va anche riportato come nelle casistiche di più recente pubblicazione sembrano ridursi i casi secondari ad altre patologie (per esempio le sindromi emiplegiche o l'infarto

del miocardio), verosimilmente per strategie più tempestive circa il percorso riabilitativo di tali pazienti. Un'ultima acquisizione circa la clinica della SA ottenuta in anni recenti e che merita di essere citata è l'inconsistenza delle osservazioni che sostenevano un passaggio obbligato da una fase iniziale "calda", ove prevalgono i fenomeni flogistici, a una fase "distrofica" o "fredda" per arrivare allo stadio terminale ("atrofico") ove prevalgono le manifestazioni legate a un danno anatomico e funzionale permanente ⁶. Tale riscontro conferma l'esperienza clinica che individua soprattutto nelle forme pediatriche o degli adolescenti una malattia che si presenta in fase "fredda" sin dall'esordio.

La diagnosi

A dimostrazione che non tutte le novità tecnologiche comportano un effettivo beneficio sulla qualità della gestione clinica del paziente, merita una riflessione il ruolo svolto dalla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) nella diagnosi della SA. Pur essendo i criteri diagnostici attualmente in uso (criteri di Budapest) ⁷ uno strumento sicuramente perfezionabile, essi si basano esclusivamente sulla rilevazione anamnestica o attraverso l'esame obiettivo di sintomi e segni specifici della malattia algodistrofica (Tab. I). Tali criteri che hanno avuto il pregio di essere adottati a livello internazionale e hanno quindi reso le diverse casistiche sicuramente più omogenee, non prendono in considerazione alcun accertamento strumentale (radiologia standard, scintigrafia ossea, termografia e RMN). Ciò malgrado, l'alterazione di segnale alla RMN usualmente definita "edema osseo", viene a volte erroneamente interpretata come patognomica di SA, mentre non possiede i necessari requisiti di sensibilità e specificità per poterla considerare come tale. In termini di sensibilità è un riscontro che compare precocemente, ma tende ad attenuarsi e a scomparire nell'arco di alcune settimane, mentre in termini di specificità è un'alterazione di segnale condivisa da almeno una ventina di patologie diverse, spesso per nulla assimilabili alla SA ⁸ (Tab. II).

Tabella I. Criteri clinici diagnostici della CRPS. IASP Criteria ⁷.

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 obiettabili 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

A rendere ancora più complessa la problematica della diagnosi di SA, vi è da citare un'ampiamente condivisa "expert opinion", ovvero che tanto più precoce è la diagnosi e quindi il trattamento della malattia, tanto maggiori sono le probabilità di successo ⁹ e tale opinione ha trovato negli ultimi anni riscontri comprovati dall'analisi retrospettiva di ampie casistiche ^{10,11}. Per la rilevanza che ha quest'aspetto nella pratica clinica quotidiana e cioè quelli che devono essere gli sforzi finalizzati al contenimento del ritardo diagnostico, può valere la pena citare i risultati di un recente studio ¹². Tale indagine era finalizzata a individuare le variabili cliniche che correlano con un intervallo di tempo maggiore tra esordio clinico e diagnosi, in buona sostanza le variabili cliniche riferite alla malattia e alla sua gestione che ostacolano una diagnosi precoce. La localizzazione al piede piuttosto che alla mano, qualsiasi evento predisponente diverso dalla frattura, una malattia con espressività clinica incompleta, una fisiokinesiterapia prescritta e praticata prima di porre diagnosi di SA, rappresentano tutti eventi in grado di ritardare significativamente la diagnosi e quindi l'attuazione di un programma terapeutico adeguato. Nel tentativo di interpretare criticamente il significato di tali riscontri, il provvisorio beneficio conferito dalla terapia

Tabella II. Patologie per le quali è stato descritto un riscontro di edema midollare osseo alla RMN ⁸.

Traumi/Ridotta resistenza meccanica scheletrica
<ul style="list-style-type: none"> • Fratture (acute, osteoporotiche, da stress) • Osteoporosi transitoria dell'anca • Osteoporosi regionale migrante • Traumi ossei (microfratture?) • Osteocondrite
Patologie articolari degenerative
<ul style="list-style-type: none"> • Artrosi • Artropatia di Charcot • Neuropatia diabetica degli arti inferiori ed altre neuropatie croniche
Patologie articolari/entesitiche infiammatorie
<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide • Artropatia psoriasica • Spondilartrosi/Entesiti
Patologie vascolari
<ul style="list-style-type: none"> • Necrosi avascolare • Sindrome Algodistrofica (CRPS) • Anemia a cellule falciformi
Patologie infettive
<ul style="list-style-type: none"> • Artriti settiche • Osteomieliti
Patologie metaboliche
<ul style="list-style-type: none"> • Condrocalsinosi • Gotta
Patologie iatrogene
<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia ossea • Radioterapia
Patologie neoplastiche

fisica, ne conferma il ruolo terapeutico complementare, ma che non può prescindere dalla terapia farmacologica; il minor ritardo diagnostico quando l'evento predisponente è la frattura può riferirsi alle maggiori opportunità di arrivare alla diagnosi precoce del paziente già seguito in ambiente specialistico per i postumi dell'evento fratturativo o, alternativamente, della maggior sensibilità dello specialista ortopedico nell'individuare una SA incipiente quale evento subentrante e indipendente dalle sequele dell'evento scatenante, cioè la frattura. Più articolato può essere il percorso interpretativo di come la localizzazione al piede/caviglia

agisca quale evento predisponente il ritardo diagnostico. Speculativamente è possibile ipotizzare che i segni locali di flogosi presenti nelle fasi iniziali della malattia algodistrofica possono più facilmente essere interpretati come la conseguenza di una ritardata risoluzione di un pregresso evento distorsivo o di una frattura. Inoltre, l'impatto funzionale di una localizzazione di malattia a livello del piede è solitamente meno invalidante rispetto alla sintomatologia dolorosa e al deficit funzionale generato da una localizzazione di malattia a livello della mano¹³. Infine, alcuni segni della malattia algodistrofica (edema, subcianosi, alterazioni del termotatto) possono essere erroneamente interpretati come manifestazioni cliniche generate da un disturbo vascolare.

La terapia

La gestione terapeutica ottimale della SA ha incontrato da sempre una serie di problematiche motivate da diversi ostacoli. In primo luogo, l'incompleta conoscenza delle diverse dinamiche patogenetiche condizionava, inevitabilmente, l'impostazione di quello che può essere considerato l'approccio terapeutico più efficace. Altre difficoltà si assommano a far sì che a tutt'oggi non esistano nella letteratura medica delle linee guida unanimemente condivise circa il trattamento ottimale della SA. Ad esempio, la diversa estrazione specialistica di coloro chiamati a curare tale malattia si riflette inevitabilmente sulle scelte terapeutiche; la variabilità delle manifestazioni cliniche nel decorso di malattia condiziona le modalità con cui la SA viene trattata in funzione della fase di malattia; gli studi spesso basati su casistiche che per essere sufficientemente numerose sono inevitabilmente eterogenee per i fattori predisponenti e lo stadio della malattia stessa, impediscono frequentemente il raggiungimento di risultati definitivi. A livello speculativo, un ulteriore possibile fattore confondente, in grado forse di spiegare le discordanze in termini di risultati terapeutici rilevabili nei diversi studi, può essere legato alle modificazioni temporali dei meccanismi patogenetici dominanti e cioè il processo flogistico locale, il disturbo del microcircolo, la sensibilizzazione degli afferenti somatosensoriali (periferica) e una possibile sensibilizzazione centrale. Tali possibili dinamiche presentano verosimilmente un profilo di rilevanza che, intersecandosi e modificandosi nel tempo e nei diversi pazienti, può condizionare una diversa risposta terapeutica ai diversi trattamenti. Tali problematiche trovano un corrispettivo nell'elevatissimo numero di terapie proposte (oltre 60) che spaziano da approcci estremamente conservativi come il solo supporto psicologico del paziente a interventi decisamente più radicali come l'amputazione del segmento anatomico interessato.

I bisfosfonati

La classe farmacologica che a tutt'oggi offre le maggiori garanzie di efficacia nel trattamento della SA è rappresentata dai bisfosfonati e questa è la conclusione alla quale sono giunte diverse meta-analisi pubblicate nell'ultimo decennio, ovvero lo strumento più attendibile di dimostrazione di evidenza scientifica¹⁴⁻¹⁸. Il razionale d'impiego di tali farmaci ha fatto inizialmente riferimento all'interessamento del tessuto osseo in corso di SA e cioè l'osteoporosi regionale, e all'efficacia analgesica di questi farmaci nel trattamento di alcune patologie scheletriche quali, ad esempio, il morbo di Paget o la malattia metastatica. Il loro più noto effetto biologico è la riduzione del rimodellamento osseo attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica, evento che, paradossalmente, non trova riscontri istologici o biochimici in corso di SA. Il reale meccanismo d'azione dell'effetto terapeutico dei Bisfosfonati deve quindi fare riferimento alle molteplici azioni farmacologiche che tali molecole possono esercitare una volta che raggiungano localmente concentrazioni elevate, come dimostra la valutazione scintigrafica in corso di SA impiegando quale *carrier* del Tecnezio⁹⁹ il metilenebisfosfonato, offrendo quindi il corrispettivo iconografico della farmacocinetica di tali farmaci in corso di SA¹⁹.

Esistono infatti evidenze di altri effetti biologici extra-scheletrici. In particolare i bisfosfonati sembrano avere effetti antinfiammatori, influenzando la produzione locale di citochine pro-flogistiche²⁰. Oltre a un possibile effetto di inibizione della dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite indotta dall'acidosi locale²¹, è verosimile ipotizzare che l'effetto citotossico diretto sulle popolazioni cellulari midollari inibisca il metabolismo cellulare anaerobio determinato dal disturbo del microcircolo, la produzione di acido lattico e, quindi, la stimolazione nocicettiva generata dal ridotto pH locale²². L'efficacia dell'azione analgesica e la capacità di contrastare i fenomeni flogistici potrebbero inoltre essere in relazione all'interferenza con la sintesi locale di alcuni mediatori (IL-6, TNF α , prostaglandina E₂) che numerosi studi hanno individuato quali verosimili mediatori delle prime fasi di malattia²³. Contrastando il disturbo del microcircolo, l'acidosi locale e l'aumento della pressione intramidollare causato dall'aumentata permeabilità capillare, si verrebbe a determinare un'inibizione dello stimolo nocicettivo e dei meccanismi a bassa soglia con un conseguente effetto analgesico²⁴ (Fig. 1)²⁵. I bisfosfonati potrebbero inoltre agire interferendo localmente con l'attività macrofagica²⁶, coinvolta nell'espressione di mediatori quali il *Nerve Growth Factor* probabilmente correlati all'innescamento e al mantenimento dell'infiammazione neurogenica²⁷. L'efficacia terapeutica dipende quindi dalla capacità dei bisfosfonati di contrastare tali dinamiche patogenetiche quando esse sono preminenti, ovvero nelle prime fasi di malattia. Coerentemente con tali ipotesi vanno interpre-

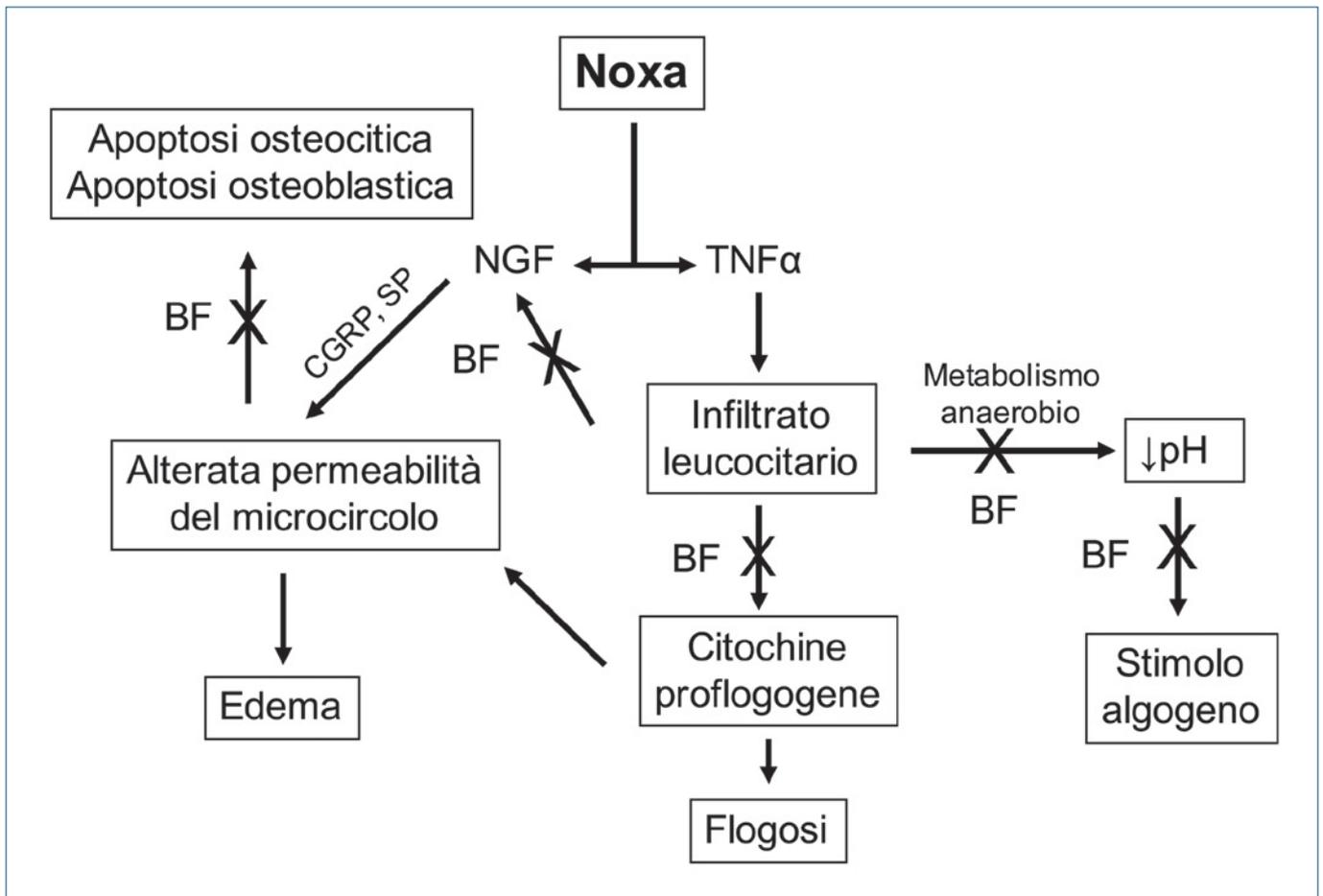


Figura 1. Possibili siti d'interazione dei bisfosfonati (BF) con le dinamiche patogenetiche della sindrome algodistrofica (da Varenna et al., 2014, mod.)²⁵.

tati i modesti risultati terapeutici ottenibili usando bisfosfonati nelle forme inveterate di malattia o quando vengono impiegate molecole di generazioni precedenti (con un'affinità modesta per il tessuto osseo e con un'attività antiflogistica meno evidente) e soprattutto quando impiegate per schemi terapeutici sottodosati che non consentono di controllare efficacemente e in tempi adeguati le manifestazioni cliniche. Le possibili interazioni che i bisfosfonati possono esercitare contrastando le dinamiche patogenetiche della SA sono illustrate nella Figura 1.

Il neridronato

Nell'ambito della classe dei bisfosfonati, la molecola che recentemente ha offerto le più convincenti dimostrazioni d'efficacia è rappresentata dal neridronato, somministrato per via endovenosa al dosaggio di 100 mg/die per 4 volte nell'arco di 10 giorni. A differenza dei trials precedenti

condotti su casistiche limitate in termini di numerosità, nello studio in doppio cieco condotto con neridronato verso placebo e pubblicato nel 2013²⁸ sono stati reclutati 82 pazienti affetti da CRPS-1, con una durata di malattia non superiore ai 4 mesi e con documentata ipercaptazione alla scintigrafia ossea. Entro i primi 20 giorni dall'inizio del trattamento, la scala visuoanalogica del dolore si è ridotta in misura significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattato con neridronato; tale riduzione diveniva oltremodo più evidente alla successiva valutazione (40 giorni) (Fig. 2). Significativi miglioramenti sono stati osservati anche in tutti gli altri *outcomes* dello studio, ovvero i parametri clinici relativi al dolore alla mobilizzazione, ai segni locali di flogosi e alla qualità di vita. Durante la fase in aperto, nella quale dopo 50 giorni i pazienti precedentemente trattati con placebo sono passati al trattamento attivo, sono stati osservati analoghi benefici del trattamento con neridronato osservati nella fase in doppio cieco. Una rivalutazione dei pazienti a un anno non ha

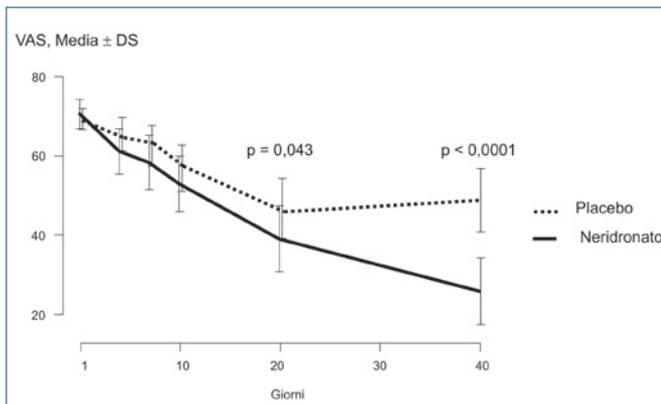


Figura 2. Scala visuoanalogica del dolore. Variazioni al basale e nei successivi 40 giorni in pazienti affetti da algodistrofia e trattati con neridronato e.v. o placebo (da Verenna et al., 2013, mod.)²⁸.

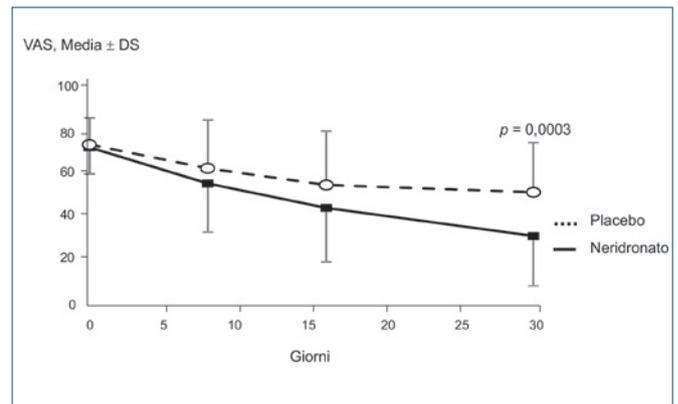


Figura 3. Scala visuoanalogica del dolore. Variazioni al basale e nei successivi 30 giorni in pazienti affetti da algodistrofia e trattati con neridronato somministrato per via intramuscolare o placebo (da Varena et al., mod.)²⁹.

mostrato segni clinici residui di SA o manifestazioni cliniche evocative di una recidiva di malattia.

La rilevanza dei risultati di questo studio è stato il supporto in base al quale il trattamento con neridronato ha ottenuto da parte di AIFA l'indicazione al trattamento della SA (GU N. 28; 4 Febbraio 2014). Tale riconoscimento risulta oltremodo significativo in ragione del fatto che neridronato è a tutt'oggi l'unico farmaco al mondo a possedere tale specifica indicazione.

Il passo successivo nello sviluppo di questa linea di ricerca è stato quello di valutare se il farmaco fosse in grado di mantenere il medesimo profilo di efficacia quando somministrato per via intramuscolare. Il razionale di tale indagine era da porre in relazione al contenimento dei costi evitando la gestione terapeutica ospedaliera e, parallelamente, facilitando la somministrazione della cura presso il domicilio del paziente, senza la necessità di recarsi per quattro volte presso la struttura dove il trattamento veniva somministrato per via venosa. Sono a tutt'oggi disponibili i risultati della prima fase dello studio cioè quando i pazienti affetti da SA sono stati trattati con una iniezione intramuscolare giornaliera di neridronato 25 mg per 16 giorni consecutivi e confrontati con un'analogia popolazione di pazienti trattati con placebo²⁹. Per facilitare la confrontabilità dei risultati con quelli ottenuti somministrando il farmaco per via endovenosa, sono stati mantenuti i medesimi criteri d'inclusione dello studio precedente. La differenza più rilevante consisteva in una valutazione clinica dei risultati più precoce, a soli trenta giorni dall'inizio del trattamento. Ciò malgrado, sia la misura del dolore (Fig. 3), sia tutti gli altri parametri clinici e funzionali (Fig. 4), mostravano una perfetta sovrapposibilità con quanto osservabile quando il farmaco veniva somministrato per via endovenosa. Anche il profilo di sicurezza del farmaco ha mostrato riscontri del tutto tranquillizzanti, sia per quanto

riguarda la tolleranza locale nel sito d'iniezione, sia per la prevedibile "reazione di fase acuta". Tale evento, comune a tutti i bisfosfonati amino-sostituiti, ha mostrato un'incidenza in linea con i dati di letteratura, tuttavia con un'intensità più modesta e una più rapida remissione, verosimilmente in ragione del dosaggio inferiore del farmaco e in ogni caso facilmente controllabile con l'assunzione di paracetamolo.

Conclusioni

In base a tali riscontri, emergono come imprescindibili alcune considerazioni che il clinico non può trascurare nella gestione della SA. In primo luogo, la malattia è una possibile manifestazione che compare in seguito a riconosciuti eventi clinici e che necessariamente deve essere tenuta in considerazione e quindi diagnosticata in tempi rapidi. La diagnosi deve basarsi sulla rilevazione dei sintomi e segni clinici evocativi per la SA e, quale accertamento strumentale in grado di supportare il sospetto diagnostico, la scintigrafia ossea deve essere considerata la metodica di scelta, anche per una possibile indicazione terapeutica. Una volta posta la diagnosi, la malattia deve essere trattata in prima battuta con i bisfosfonati, nella fattispecie con il neridronato che è l'unico farmaco che possiede una specifica indicazione. È auspicabile che anche la via di somministrazione intramuscolare possa ottenere nell'arco di breve tempo l'avallo dell'ente regolatore. Infine, una volta ottenuto un adeguato controllo della sintomatologia dolorosa e delle manifestazioni flogistiche locali, andrà necessariamente intrapreso un programma kinesiterapico al fine di recuperare completamente il deficit funzionale che la SA può determinare quando non precocemente diagnosticata o impropriamente trattata.

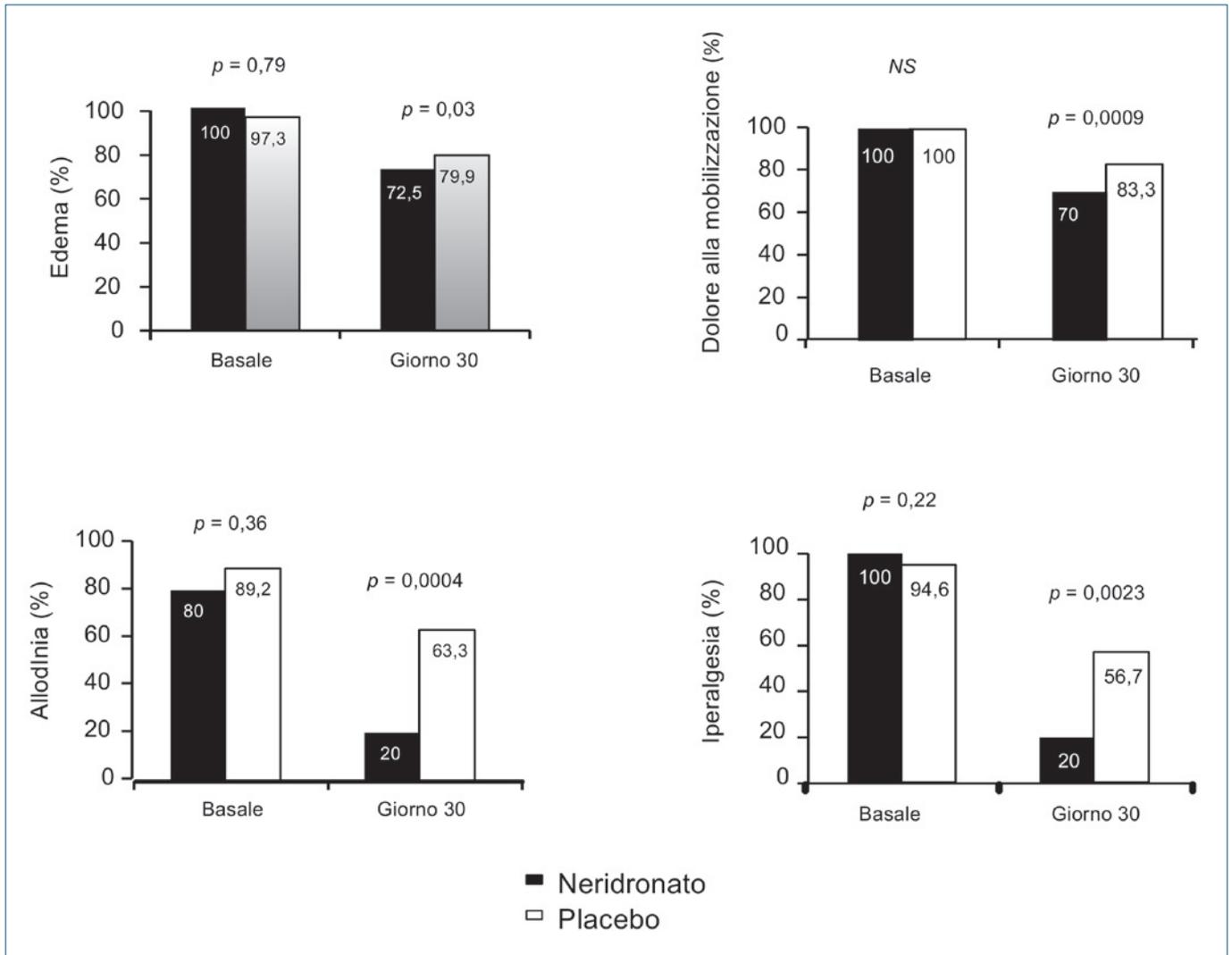


Figura 4. Variazione dei parametri clinici in pazienti affetti da algodistrofia al basale e nei successivi 30 giorni dall’inizio del trattamento con neridronato somministrato per via intramuscolare o placebo (da Varena et al., mod.)²⁹.

Bibliografia

¹ Varena M, Crotti C. Bisphosphonates in the treatment of complex regional pain syndrome: is bone the main player at early stage of the disease? *Rheumatol Int* 2018;38:1958-62. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4101-6>

² Harden RN. Cytokine imbalance/activity as a unifying hypothesis for the pathogenesis and pathophysiology of complex regional pain syndrome? *Pain* 2011;152:247-8. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.019>

³ Müller M, Disch AC, Zabel N, et al. Initial intramuscular perfusion pressure predicts early skeletal muscle function following isolated tibial fractures. *J Orthop Surg Res* 2008;17:3-14. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-3-14>

⁴ 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. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.008>

⁵ Ott S, Maihöfner C. Signs and symptoms in 1,043 patients with complex regional pain syndrome. *J Pain* 2018;19:599-611. [doi:10.1016/j.jpain.2018.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.004)

⁶ Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 2002;95:119-24. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00387-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00387-6)

⁷ 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. <https://doi.org/10.1111/pme.12033>

- ⁸ Varenna M. L'edema midollare osseo. Inquadramento patogenetico e clinico. *Osteoporosi.it* 2017;2:24-7.
- ⁹ Breivik H, Stubhaug A. Importance of early diagnosis of complex regional pain syndrome (CRPS-1 and CRPS-2): Delayed diagnosis of CRPS is a major problem. *Scand J Pain* 2016;11:49-51. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2015.11.009>
- ¹⁰ Varenna M, Manara M, Rovelli F, et al. Predictors of responsiveness to bisphosphonate treatment in patients with complex regional pain syndrome type I: a retrospective chart analysis. *Pain Med* 2017;18:1131-8. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw207>
- ¹¹ Iolascon G, Moretti A. Pharmacotherapeutic options for complex regional pain syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:1377-86. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1612367>
- ¹² Varenna M, Crotti C, Ughi N, et al. Determinants of diagnostic delay in complex regional pain syndrome type 1: an observational study of 180 consecutive new cases. *Clin Rheumatol* 2020. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001558>
- ¹³ de Mos M, Huygen FJ, Dieleman JP, et al. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2008;139:458-66. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.002>
- ¹⁴ Duong S, Bravo D, Todd KJ, et al. Treatment of complex pain syndrome: an updated systematic review and narrative synthesis. *Can J Anesth* 2018;65:658-84. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1091-5>
- ¹⁵ Chevreau M, Romand X, Gaudin P, et al. Bisphosphonates for treatment of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint Bone Spine* 2017;84:393-9. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.03.009>
- ¹⁶ Xu J, Yang J, Lin P, et al. Intravenous therapies for complex regional pain syndrome: a systematic review. *Anesth Analg* 2016;122:843-56. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000999>
- ¹⁷ Wertli MM, Kessels AG, Perez RS, et al. Rational pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1)-a network meta-analysis. *Pain Med* 2014;15:1575-89. <https://doi.org/10.1111/pme.12466>
- ¹⁸ De QH Tran, Duong S, Bertini P, et al. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anesth* 2010;57:149-166. <https://doi.org/10.1007/s12630-009-9237-0>
- ¹⁹ Varenna M. Bisphosphonates beyond their anti-osteoclastic properties. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:965-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes370>
- ²⁰ Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, et al. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1, IL-6 and TNF α secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharmacol Res* 1995;12:916-22. <https://doi.org/10.1023/a:1016281608773>
- ²¹ Evans JR, Robertson WG, Morgan DB, et al. Effect of pyrophosphate and diphosphonates on the dissolution of hydroxyapatites using a flow system. *Calcif Tissue Int* 1980;31:153-9. <https://doi.org/10.1007/BF02407176>
- ²² 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. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650051005>
- ²³ Uçeyler N, Eberle T, Rolke R, et al. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain* 2007;132:195-205. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.07.031>
- ²⁴ Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, et al. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience* 2002;113:155-66. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00165-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00165-3)
- ²⁵ Varenna M, Adami S, a cura di. *La sindrome algodistrofica*. Springer Verlag Italia Ed. 2014
- ²⁶ Cecchini MG, Felix R, Fleisch H, et al. Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow-derived macrophages. *J Bone Miner Res* 1987;2:135-42. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650020209>
- ²⁷ Sabsovich I, Wei T, Guo TZ, et al. Effect of anti-NGF antibodies in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. *Pain* 2008;138:47-60. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.11.004>
- ²⁸ 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. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes312>
- ²⁹ Varenna M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology*, submitted.