

LE SINDROMI ALGODISTROFICHE

Tiziano Villa, F.M. Donelli, A. Corradi

Cenni storici

- La Prima descrizione accurata della patologia risale al 1864 ad opera del Dr Silas Weir Mitchell durante la guerra civile americana.
- Al complesso sindromico valutato ed osservato nei pazienti affetti da postumi di danni neurologici periferici, venne attribuito il nome di “causalgia” (1864).



Viene definita come “un’affezione dolorosa regionale a topografia non metamerica che nel suo decorso può associarsi a una serie di manifestazioni locali quali l’edema, le alterazioni vasomotorie e sudomotorie, la rigidità articolare e l’osteoporosi con una possibile evoluzione verso manifestazioni distrofiche e atrofiche”.

[Foot Ankle Clin.](#) 2011 Jun;16(2):351-66. doi: 10.1016/j.fcl.2011.03.001. **Complex regional pain syndrome.**[Shah A,](#) [Kirchner JS.](#)

Introduzione

- Nota anche come sindrome complessa del dolore regionale, osteoporosi post-traumatica, sindrome/morbo/atrofia di Sudek, Osteodistrofia simpatico-riflessa e causalgia, è una sindrome multifattoriale caratterizzata da:
 1. Dolore (sindrome algica)
 2. Atrofia (sindrome distrofica)

Epidemiologia

- Colpisce prevalentemente l'adulto (range 30-60 anni); rara nel bambino o nell'adolescente
- Frequenza uomo : donna = 1 : 4
- Incidenza: 26/100,000 casi

The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study", Pain 129 (2007) 12-20

- Localizzazioni principali:
 - Mano
 - Piede
 - Anca
 - Ginocchio
 - Spalla

Etiologia: Multifattoriale

Traumatica meccanica

- Forma Prevalente, con o senza immobilizzazione del segmento scheletrico, anche iatrogena da manovre riduttive.

Traumatica da agente chimico, fisico, biologico

Atraumatica

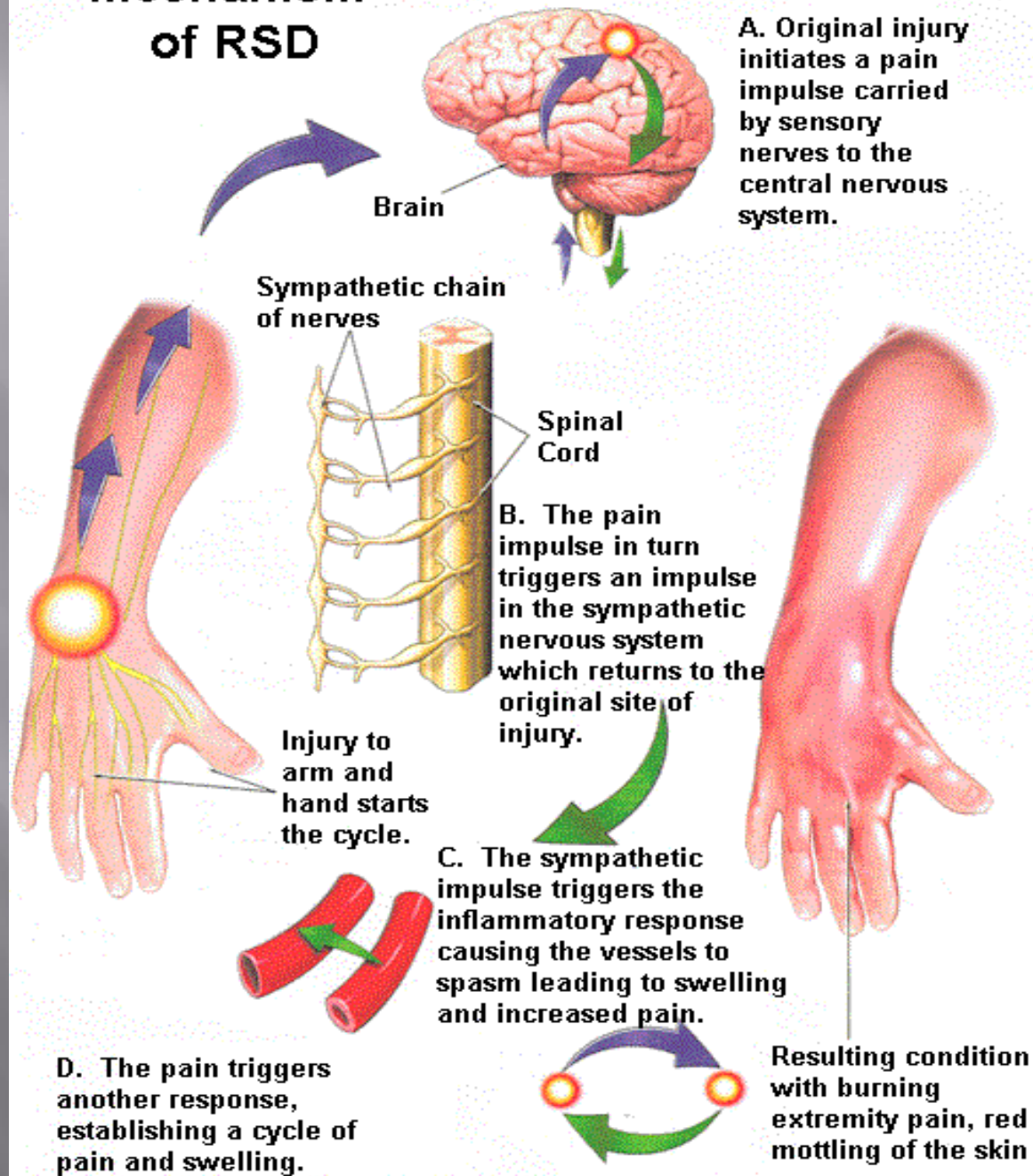
- legame con infarto miocardico (5%)
emiplegia (12-20%), eventi cerebrovascolari, neoplasie e terapie con farmaci anticonvulsanti e antitubercolari
- Rari casi descritti in letteratura

Patogenesi

- Non ben nota;
- Tra le teorie, la più accreditata è l'alterazione di un meccanismo simpatico che per via assonica e midollare, o per via cortico-cerebrale inneschi fenomeni vascolonervosi e linfatici responsabili dell'atrofia;
- (iperemia, ipertono arteriale, restringimento sfinteri pre-capillari, atonia capillare e venulare con conseguente comunicazioni artero-venose e ristagno circolatorio nei capillari dilatati e nelle venule)

Importanti i fattori psico-sociali.

Mechanism of RSD



- I neuropeptidi e le citochine possono provocare vasodilatazione, aumentare la permeabilità vascolare e scatenare nelle fibre sensitive un fenomeno chiamato "infiammazione neurogenica".
- Il sistema nervoso centrale riceve un aumento di stimoli dai nocirecettori periferici che ne altera il meccanismo.

- In condizioni normali il sistema nervoso simpatico riduce la sua attività dopo alcuni minuti o dopo alcune ore in seguito del trauma. Ma nei casi traumatici d'algodistrofia il sistema simpatico rimane attivo.
- L'attività del sistema simpatico nella parte traumatizzata causa alterazioni vasomotorie con edema e ristagno vascolare e linfatico.
- Il maggiore dolore stimola un'altra risposta determinando un circolo vizioso doloroso.

Cascata dell' algodistrofia

evento scatenante



disturbo del SNS
comparsa di dolore



Dolore



alterazione della perfusione
edema e alterazione del trofismo

Meccanismo del dolore

- evento iniziale,
 - informazione afferente,
 - interpretazione e modulazione efferente del sistema nervoso centrale.
- Percezione cosciente dell'intensità del dolore è in relazione alla capacità fisiologica d'adattamento del corpo ed alla modulazione ed al bilanciamento dell'informazione delle fibre afferenti ed efferenti.
- Tra un individuo ed un altro é presente una grande variabilità nella capacità di modulare gli eventi dolorosi acuti e cronici.
- Le fibre discendenti dalla corteccia cerebrale, dal cervelletto e il midollo spinale modulano la percezione nocicettiva.
- L'interpretazione corticale dell'evento nocirecettivo periferico come "dolore" dipende da un complesso gioco di eventi fisiologici e fattori psicologici

- Lo stato distrofico prolungato può portare ad un danno irreversibile agli organi e alle strutture periferiche, ad un danno dei meccanismi di shunt artero-venoso o artro-fibrosi delle articolazioni, ad una alterata funzionalità dei neurorecettori o delle vie nervose.

Forme algodistrofiche

- Tipo I: non associata a danno neurologico periferico.
- Tipo II: associato a danno neurogeno con alterazione documentata della conduzione nervosa. Tendenza alla cronicizzazione del quadro morboso.

Kelly Lamont, May Chin e Mikhail Kogan, *Mirror Box Therapy – Seeing is Believing*, in *EXPLORE: The Journal of Science and Healing*, vol. 7, n° 6, pp. 369-372, DOI:[10.1016/j.explore.2011.08.002](https://doi.org/10.1016/j.explore.2011.08.002).

Lorimer G. Moseley, Alberto Gallace e Charles Spence, *Is mirror therapy all it is cracked up to be? Current evidence and future directions*, in *Pain*, vol. 138, n° 1, pp. 7-10, DOI:[10.1016/j.pain.2008.06.026](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.026).

Inquadramento Clinico

□ Criteri di Budapest

□ Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome

[R. Norman Harden](#), [Stephen Bruehl](#), [Roberto S.G.M. Perez](#), [Frank Birklein](#), [Johan Marinus](#), [Christian Maihofner](#), [Timothy Lubenow](#), [Asokumar Buvanendran](#), [Sean Mackey](#), [Joseph Graciosa](#), [Mila Mogilevski](#), [Christopher Ramsden](#),^a [Melissa Chont](#), and [Jean-Jacques Vattine](#) - *Pain*. 2010 Aug; 150(2): 268-274. Published online 2010 May 20. doi: [10.1016/j.pain.2010.04.030](#)

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'articolari , 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

Limiti dei criteri clinici

- non riferimento di localizzazione
- non riferimento alle alterazioni scheletriche che accompagnano sin dall'esordio la malattia con evidenza RM e scintigrafica sicura e ruolo patogenetico fondamentale.

Cappello ZJ, Kasdan ML, Louis DS. Meta-analysis of imaging techniques for the diagnosis of complex regional pain syndrome type I. J Hand Surg Am 2012;37:288-96

1. L'edema osseo riscontrabile con la RMN, associato alla ipercaptazione scintigrafica del tracciante documenta una condizione infiammatoria locale che si traduce in un alterato turnover scheletrico regionale.
2. Studi epidemiologici dimostrano che l'osteoporosi è la patologia più frequentemente associata alla SA

de Mos M, Huygen FJ, Dieleman JP, Koopman JS, Stricker BH, Sturkenboom MC. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2009;139:458-66

3. Il modello animale di frattura della tibia del ratto è quello che più fedelmente riproduce la SA umana

Guo TZ, Offley

SC, Boyd EA, Jacobs CR, Kingery WS. Substance P signaling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. Pain 2004;108:95-107

4. La perdita di densità ossea regionale si verifica in tempi brevi e non può quindi essere spiegata come secondaria alla sofferenza neurologica

Arriagada M, Arinovic R. X-ray bone densitometry in the diagnosis and followup of reflex sympathetic dystrophy syndrome. J heumatol 1994;21:498-500

- Evidenza dell' efficacia terapeutica dei bifosfonati. *Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study* [Massimo Varenna](#) [Silvano Adami](#) [Maurizio Rossini](#) [Davide Gatti](#) [Luca Idolazzi](#) [Francesca Zucchi](#) [Nazzarena Malavolta](#) [Luigi Sinigaglia](#) - 2012

5. Prevalenza etiopatogenetica traumatica del sistema scheletrico

de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12-20

7. difficoltà ad includere altre affezioni correlate alla SA come l'Osteoporosi Transitoria dell'anca (*Transient Osteoporosis of the Hip: TOH*) e l'Osteoporosi Ricorrente Migrante (*Recurrent Migratory Osteoporosis: RMO*)

Limiti dei criteri clinici

- La complessa manifestazione algodistrofica viene rinominata in «sindrome complessa del dolore regionale» a favore di una visione incentrata esclusivamente sul dolore rispetto alla descrizione più articolata elaborata da Sudeck ove il protagonista era l'osso.

Sudeck P. Über die acute entzündliche knochenatrophie. Archiv Klin Chir 1900;62:147-56

Diagnosi

- Clinica
 - Diagnostica per immagini
 - Convenzionale: latenza 4 settimane circa dall' esordio
 - RM: utile in tutte le fasi, potendo esplorare i tessuti molli e l' edema osseo
 - Non patognomónico!
- Eriksen EF, Ringe JD. Bone marrow lesions: a universal bone response to injury? Rheumatol Int. 2012;32:575-84
- Scintigrafia: aumento perfusione (Fase precoce) e captazione (fase tardiva). Nelle fasi inveterate, evidenza di ridotta perfusione

L'evoluzione in 3 Stadi

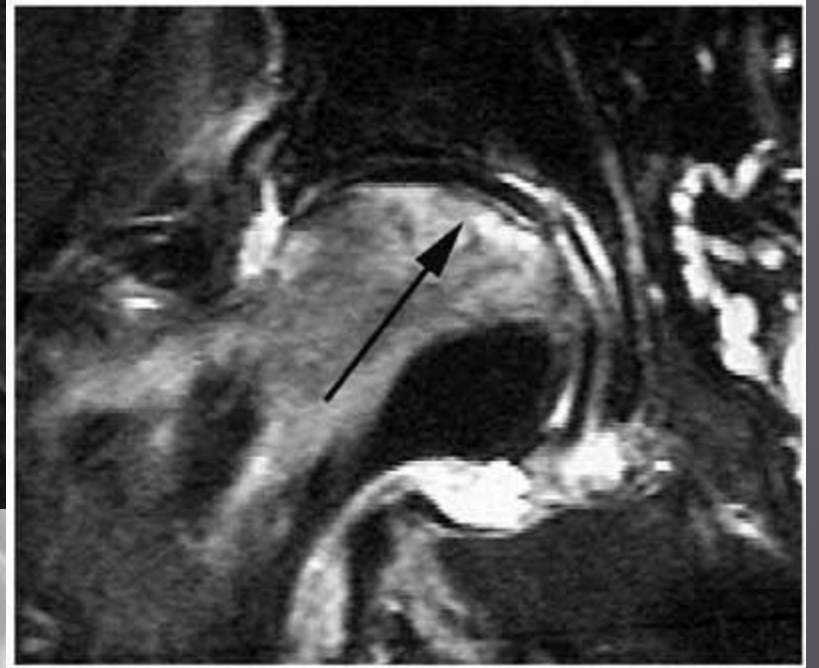
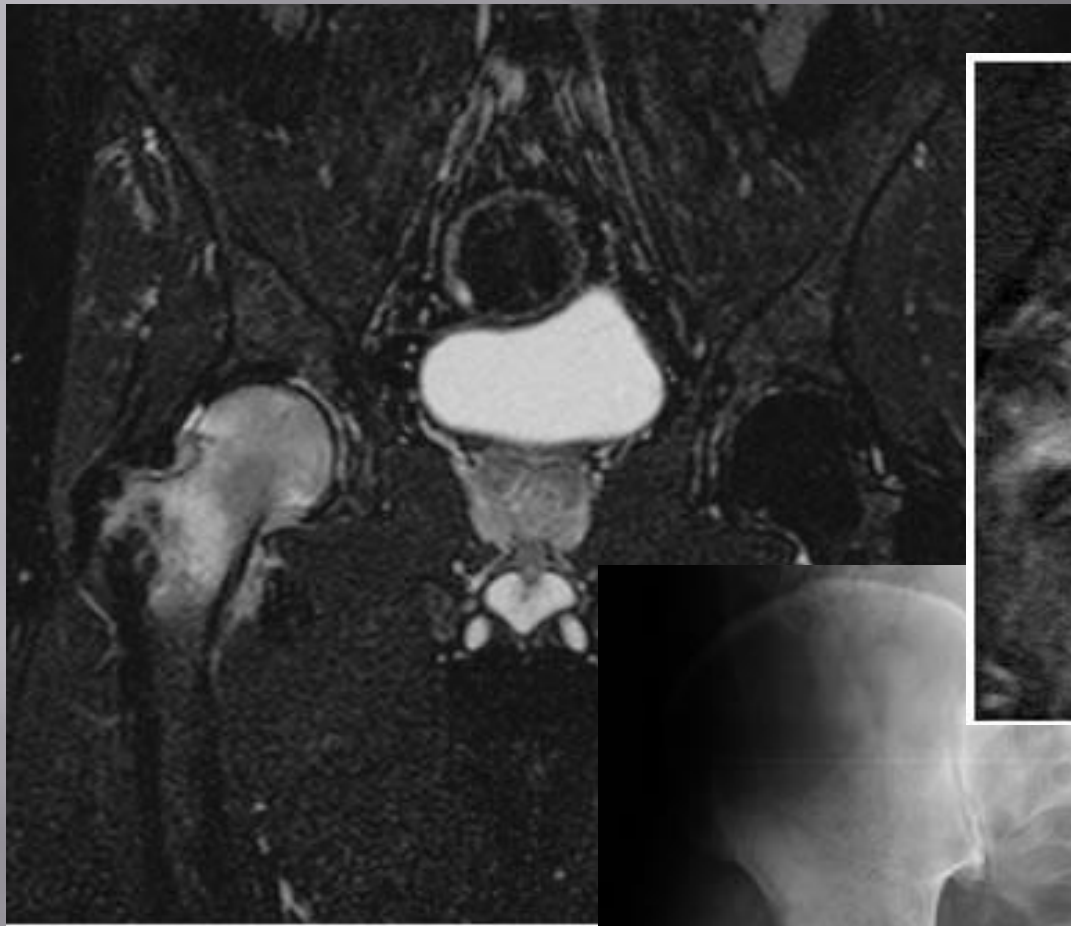
Stadio 1 o del dolore acuto:

1. Segmento edematoso, dolore molto intenso esacerbato dall'uso con impotenza funzionale.
2. Cute, calda e arrossata, talora iperidrosi.
3. All'rx alterato assorbimento fotonico con immagine a "a pelle di leopardo" → quadro di specie epifisaria subcondrale e nelle zone metafisarie.
4. Istologicamente si osserva intenso riassorbimento osteoclastico delle trabecole e degli osteoni, associato a riparazione insufficiente (distrofia atrofica)

L

R

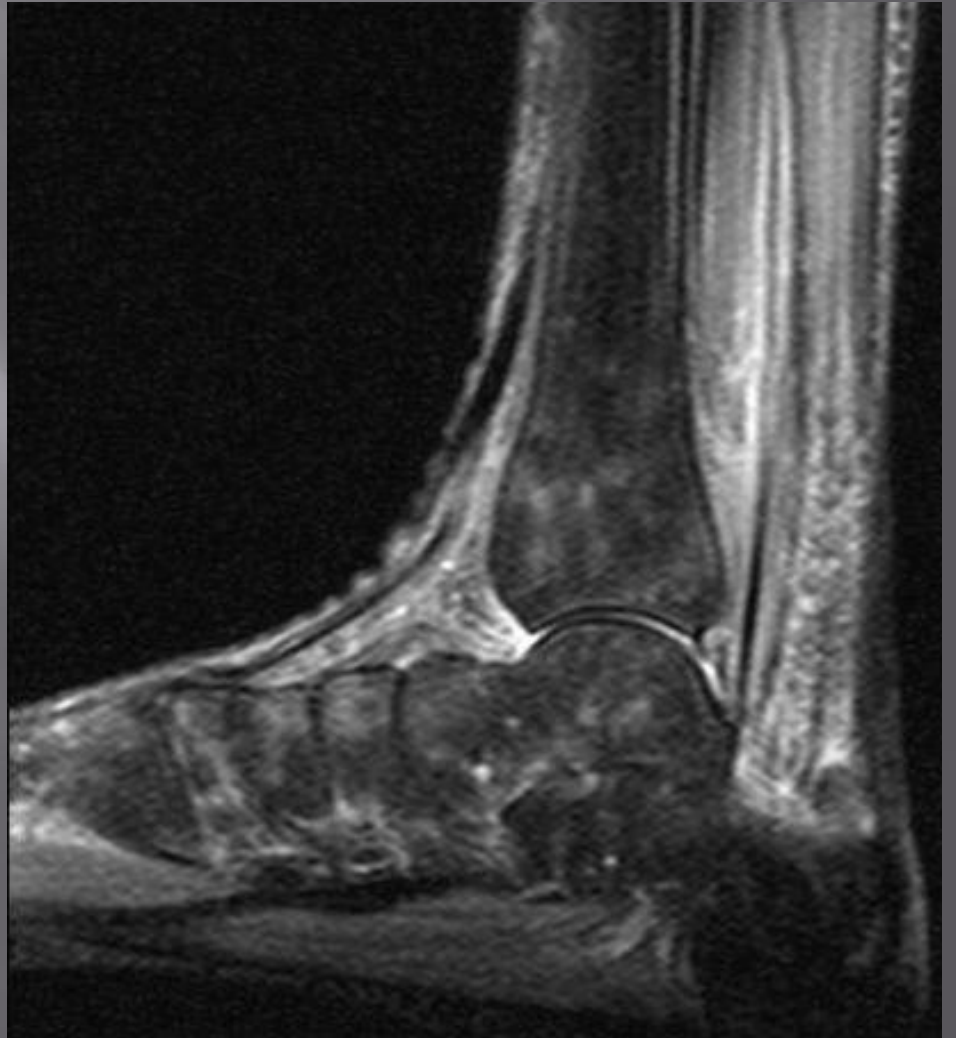






Stadio 2, cronico

- Atrofia cutanea, alterazione degli annessi cutanei, non rubor; Sudorazione locale accentuata.
- Rigidità articolare, atrofia muscolare anche da disuso, atteggiamento antalgico;
- Nella mano accelerata crescita ungueale e comparsa di striature biancastre
- All' Rx quadro di rarefazione osteoporotica spiccato



Stadio 3, atrofia cronica inveterata:

- Atrofia muscolare severa ed irreversibile;
- Severa atrofia ossea e dei tessuti molli;

Trattamento

Deve essere etiologico e combinato:

1. Farmacologico
2. Riabilitativo;
3. Cure fisiche - magnetoterapia;
4. Supplementazione di Calcio e vit D
5. Neurostimolatori midollari
6. Cure «Sperimentali?»

Pharmacologic Therapies for Complex Regional Pain Syndrome [Sean Mackey](#), MD, PhD and [Steven Feinberg](#), MD, MPH

Cure farmacologiche

□ Antiepilettici

■ Gabapentin per azione modulatoria sui canali del calcio; il pregabalin non è mai stato verificato in studi pubblicati

- Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. Clin Ther. 2003;25:81-104. [\[PubMed\]](#)
- 6. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA. 1998;280:1837-1842. [\[PubMed\]](#)
- van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1 [ISRCTN84121379] BMC Neurol. 2004;4:13. One of the few randomized trials performed with one of the most widely used drugs for CRPS.

- Andidepressivi
 - Efficaci sul dolore neuropatico, non specifici per l' algodistrofia ma per il dolore neuropatico
 - Evidenza di efficacia solo per i triciclici e per gli inibitori selettivi reuptake noradrenalina e serotonina (NRSI, Duloxetine e venlafaxina)

Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60:1284-1289.

Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6:346-356.

- Oppiacei
 - Non evidenza specifica
 - Uso controverso per iperalgesia indotta dagli oppiacei dopo somministrazione prolungata

- FANS e terapia corticosteroidea
 - Comprovata efficacia e consenso nella letteratura all' utilizzo nel complesso trattamento della patologia
 - Raccomandazione all' utilizzo limitato nel tempo dei corticosteroidi

Zhao Z, Chen SR, Eisenach JC, et al. Spinal cyclooxygenase-2 is involved in development of allodynia after nerve injury in rats. *Neuroscience*. 2000;97:743-748. [[PubMed](#)]

Ossipov MH, Jerussi TP, Ren K, et al. Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and (S)-ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of (R)-ketoprofen against tactile allodynia. *Pain*. 2000;87:193-199. [[PubMed](#)]

Bianchi C, Rossi S, Turi S, et al. Long-term functional outcome measures in corticosteroid-treated complex regional pain syndrome. *Eura Medicophys*. 2006;42:103-111. [[PubMed](#)]

Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand*. 1982;148:653-655. [[PubMed](#)]

Analgesici:

1. Dosaggio sufficiente a contenere in maniera significativa la sintomatologia dolorosa.
2. Meglio associazioni di farmaci per agire sui vari meccanismi di controllo del dolore.
3. FANS specie quelli capaci di accumularsi nei liquidi sinoviali. Evidenza di superiorità del Piroxicam rispetto ai Cox2

- Farmaci attivi sui canali del sodio – anestetici
 - Evidenza di efficacia sul dolore neuropatico e nell'algodistrofia

Galer BS, Miller KV, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion differs based on clinical diagnosis and site of nervous system injury. *Neurology*. 1993;43:1233–1235. [[PubMed](#)]

Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, et al. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology*. 2000;92:75–83. [[PubMed](#)]

- Modulatori per il recettore del Glutammato
NMDA – Ketamina
 - Efficacia per il dolore neuropatico e da algodistrofia

Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, et al. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. Pain Med. 2004;5:263–275. [[PubMed](#)]

- Bifosfonati
 - Comprovata efficacia specifica
 - Clodronato e Neridronato godono di numerose evidenze bibliografiche. Il neridronato è l'unico con approvazione in-label. Dose complessiva 400mg ev in somministrazioni da 100mg ogni 3 gg

Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, et al. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:201-204.

Varennà 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;27:1477-1483

Varennà M et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Rheumatology*. 2013;52:534-542.

Anesth Analg. 2016 Oct;123(4):1033-45. Bisphosphonates Inhibit Pain, Bone Loss, and Inflammation in a Rat Tibia Fracture Model of Complex Regional Pain Syndrome. [Wang L](#)¹, [Guo TZ](#), [Wei T](#), [Li WW](#), [Shi X](#), [Clark JD](#), [Kingery WS](#).

□ Antiossidanti

- Vit C, L-Acetilcisteina, ed acido tiotico ed alfa-lipoico sembrano essere utili, in combinazione ad altri farmaci nel ridurre il danno da stress ossidativo e dunque modulare positivamente il dolore
- One possible mechanism of CRPS is that it is induced by an exaggerated inflammatory response to tissue injury that is mediated by excess production of oxygen radicals. Free-radical scavengers (alpha lipoic acid, dimethyl sulfoxide [DMSO], N-acetylcysteine [NAC], and vitamin C) have been studied with some success
- Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. Lancet. 1999;354:2025-2028

Case report - SA Tipo II

[PM R.](#) 2016 Oct 31. pii: S1934-1482(16)31072-3. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.10.014. [Epub ahead of print]

Effect of Botulinum Toxin on Disabling Neuropathic Pain: A Case Report Suggesting a New Therapeutic Strategy.

[Buonocore M](#) [Demartini L](#) [Mandrini S](#) [Dall'Angelo A](#) [Dalla Toffola E](#)

Immunomodulatori?

Identification of KRT16 as a target of an autoantibody response in complex regional pain syndrome.

[Tajerian M¹](#), [Hung V²](#), [Khan H²](#), [Lahey LJ³](#), [Sun Y⁴](#), [Birklein F⁵](#), [Krämer HH⁶](#), [Robinson WH³](#), [Kingery WS⁷](#), [Clark JD⁴](#).

CONCLUSIONS:

- Pursuing autoimmune contributions to CRPS provides a novel approach to understanding the condition and may allow the development of mechanism-based therapies. The identification of autoantibodies against KRT16 as a biomarker in mice and in humans is a critical step towards these goals, and towards redefining CRPS as having an autoimmune etiology.

Neurostimolatori midollari

[Eur J Pain](#). 2016 Oct 7. doi: 10.1002/ejp.944. [Epub ahead of print]

Preferred frequencies and waveforms for spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: A multicentre, double-blind, randomized and placebo-controlled crossover trial.

[Kriek N](#)¹, [Groeneweg JG](#)², [Stronks DL](#)², [de Ridder D](#)³, [Huygen FJ](#)².

Conventional tonic spinal cord stimulation (SCS) is an effective treatment for patients with therapy-resistant complex regional pain syndrome (CRPS).

FKT

- Mantenimento del tono e del trofismo muscolare; riduzione della rigidità articolare e ripresa funzionale

Massoterapia/linfodrenaggio

- Nelle fasi iniziali riduce l' edema e con esso l' entità del dolore.

Magnetoterapia a campi pulsati

- Da mantenere almeno 5h die.
- Ha un effetto osteoinducente ed antalgico, riduce l' edema.

Grazie!