

# LA SINDROME ALGODISTROFICA

## INTRODUZIONE

La sindrome algodistrofica (SA) 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”.

In assenza di criteri diagnostici oggettivabili, i tentativi di inquadramento nosologico a fini assicurativi (ma dal prossimo futuro anche di appropriatezza terapeutica) si sono basati su una serie di dati anamnestici e clinici condensati in algoritmi (o criteri) diagnostici. I “criteri di Budapest” (**Tabella 1**) sono quelli più recenti ed a cui si tende a fare riferimento nel disegnare trials clinici o per eventuali DRGs [1].

**Tabella 1. Criteri clinici per la diagnosi di CRPS-I (“criteri di Budapest”)**

<p><b>La diagnosi clinica di CRPS-I può essere posta in presenza di:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dolore continuo, sproporzionato all’evento scatenante</li><li>• Deve essere presente almeno un sintomo in <i>tre delle seguenti quattro categorie</i> di sintomi:<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>alterazioni della sensibilità:</b> iperestesia e/o allodinia</li><li>- <b>alterazioni vasomotorie:</b> asimmetria di temperatura e/o modificazioni del colorito cutaneo e/o asimmetria del colorito cutaneo</li><li>- <b>alterazioni sudomotorie/edema:</b> edema e/o alterazioni della sudorazione locale e/o asimmetria della sudorazione locale</li><li>- <b>alterazioni motorie/trofiche:</b> ridotta escursione articolare e/o disfunzioni motorie (debolezza, tremore, distonia) e/o alterazioni trofiche (peli, unghie o cute)</li></ul></li><li>• Deve essere presente almeno <i>un segno al momento della valutazione clinica in due o più</i> delle seguenti categorie di segni:<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>alterazioni della sensibilità:</b> evidenza di iperalgesia (alla stimolazione) e/o allodinia (alla stimolazione leggera e/o alle variazioni di temperatura e/o alla pressione profonda e/o al movimento articolare)</li><li>- <b>alterazioni vasomotorie:</b> evidenza di asimmetria di temperatura (&gt;1 grado centigrado) e/o modificazioni del colorito cutaneo e/o asimmetria del colorito cutaneo</li><li>- <b>alterazioni sudomotorie/edema:</b> evidenza di edema e/o alterazioni della sudorazione locale e/o asimmetria della sudorazione locale</li><li>- <b>alterazioni motorie/trofiche:</b> evidenza di ridotta escursione articolare e/o di disfunzioni motorie (debolezza, tremore, distonia) e/o alterazioni trofiche (peli, unghie, cute)</li></ul></li><li>• Assenza di una diagnosi alternativa in grado di spiegare la patologia in questione</li></ul>
--

I criteri di Budapest non fanno alcun riferimento di localizzazione, anche se nel testo di accompagnamento si sostiene che mano e piede sono sedi di elezione (non chiaro se obbligatorie) e hanno inoltre mancato di prendere in considerazione le alterazioni scheletriche, anche quando evidenti, che accompagnano sin dall'esordio la malattia. Una spiegazione possibile può essere fatta risalire al fatto che questi criteri, redatti da un comitato di esperti di estrazione algologica, abbiano ommesso il coinvolgimento dell'osso considerandolo secondario al dolore e alla limitazione funzionale. E' tuttavia esperienza comune a Ortopedici e Reumatologi abitualmente in grado di cogliere le prime fasi cliniche di malattia che la compartecipazione del tessuto osseo locale è già rappresentata in fase precoce, in concomitanza con l'esordio delle manifestazioni cliniche. A supporto di questo riscontro depongono i risultati degli studi mediante Scintigrafia ossea e Risonanza Magnetica (RMN) che documentano un aumento di captazione del tracciante e la presenza di edema dell'osso [2].

Ad ingenerare ulteriore confusione vi è la consuetudine di molti radiologi a definire "algodistrofici" una serie di quadri clinici in cui sono totalmente assenti i sintomi e i segni citati nei criteri diagnostici in presenza tuttavia di un alterato segnale alla RMN compatibile con "edema osseo".

La mancanza di riferimento alla patologia dell'osso rende anche ragione della creazione dell'acronimo Chronic Regional Pain Syndrome (CRPS) secondo una dizione concentrata esclusivamente sul parametro clinico del dolore che si allontana dalla originaria e più complessiva descrizione del quadro clinico secondo Sudeck che al contrario aveva il merito di mantenere al centro dello scenario clinico la patologia dell'osso [3].

Il limite principale dei criteri di Budapest sta quindi nell'aver ignorato le alterazioni scheletriche quale evento fondamentale nella patogenesi della SA.

Il ruolo fondamentale che riveste il tessuto osseo in corso di SA si basa infatti sulle seguenti osservazioni:

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 [4].
3. Il modello animale di frattura della tibia del ratto è quello che più fedelmente riproduce la SA umana [5].
4. La perdita di densità ossea regionale si verifica in tempi brevi e non può quindi essere spiegata come secondaria alla sofferenza neurologica [6].
5. La riduzione della sintomatologia clinica che fa seguito alla terapia con bisfosfonati è molto spesso definitiva per cui è possibile sostenere che la terapia con dosi adeguate di bisfosfonati "cura" la malattia, mentre è ragionevole escludere che possa risolvere anche momentaneamente un aspetto finora ritenuto patogeneticamente irrilevante della malattia.
6. I più frequenti eventi predisponenti coinvolgono sistematicamente il tessuto scheletrico [7].

Un ulteriore aspetto fondamentale delle problematiche nosografiche sopra esposte è la difficoltà ad includere sulla base degli attuali criteri diagnostici altre affezioni correlate alla SA quali, ad esempio, l'Osteoporosi Transitoria dell'anca (*Transient Osteoporosis of the Hip: TOH*) e l'Osteoporosi Ricorrente Migrante (*Recurrent Migratory Osteoporosis: RMO*). Tali patologie sono caratterizzate da una topografia delle sedi interessate che preclude molto spesso la possibilità di obiettivare i segni clinici di malattia, più evidenti in caso di localizzazioni distali (mano e piede), e che rappresentano i criteri fondamentali per la diagnosi in accordo con i criteri attualmente in uso. Ciò ha portato nel tempo a considerare la SA una patologia di quasi esclusiva pertinenza distale, quando in realtà le affezioni sopraccitate condividono con la SA, perlomeno in fase "florida", numerose caratteristiche patogenetiche e cliniche quali ad esempio l'evidente

compartecipazione del tessuto osseo sotto forma di alterazioni del tutto analoghe in termini di parametri scintigrafici, densitometrici e di riscontro in RMN [8].

Va infine ricordato che il coinvolgimento di sedi prossimali in corso di SA è storicamente documentato nella variante spalla-mano (sindrome di Steinbrocker). Ed infine, epicriticamente, la risposta terapeutica ottenibile con la somministrazione di bisfosfonati somministrati per via venosa è altrettanto brillante in corso di SA ad esordio recente rispetto a quanto numerosi case reports e studi in aperto sembrano dimostrare relativamente al trattamento della TOH e della RMO.

Le forme evolute di SA, o le rare forme con un esordio “distrofico freddo”, caratterizzate da una più probabile evoluzione verso quadri atrofici con frequente esito in contratture irreversibili, presentano forme cliniche peculiari che si discostano dalla SA in “fase florida”. Queste forme, rappresentanti un sottogruppo delle SA, possono essere caratterizzate da osteoporosi regionale assimilabile a una sofferenza dell’osso secondaria a immobilizzazione, con basso turnover e scarsa risposta alla terapia con bisfosfonati. E’ a tutt’oggi dibattuto se le due varianti rappresentino stadi diversi di malattia dove la forma “classica” può evolvere verso una forma “distrofica fredda” [9]. Nella maggior parte delle forme in cui sono presenti segni di flogosi locale l’interessamento scheletrico è precoce, con rapida demineralizzazione ossea segmentaria e possibile riscontro radiologico di microcisti o di pseudoerosioni, edema osseo alla RMN e ipercaptazione scintigrafica del tracciante con una possibile tendenza alla risoluzione spontanea dei sintomi nel lungo termine e con pronta risposta alla terapia con bisfosfonati ad elevato dosaggio.

## **EPIDEMIOLOGIA**

Stante il lungo e variabile elenco dei precedenti anamnestici in grado di innescare una SA, patologia di pertinenza specialistica trasversale, i dati epidemiologici sono frammentari e non conclusivi. L’elevata frequenza di un precedente traumatico segnalato da svariate casistiche nella maggioranza dei casi

riporta, in una letteratura ortopedica antecedente alla pubblicazione dei recenti criteri diagnostici, una incidenza di SA dopo frattura di Colles estremamente variabile, compresa tra il 2 e il 35% dei casi [10,11]. Nella stessa epoca le stime di derivazione neurologica riportano una SA come sequela di episodio ischemico cerebrale fino al 12,5% dei casi [12], mentre in ambito cardiologico una SA viene segnalata come sequela di un infarto miocardio fino al 5% dei casi [13].

Studi più recenti, con riferimento al set di criteri dettati dalla Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) per la Sindrome Regionale Complessa di tipo I assimilata alla SA, riportano una incidenza pari a 5.5 casi per 100.000 persone/anno con una incidenza quattro volte maggiore nel sesso femminile e una localizzazione all'arto superiore circa doppia rispetto all'arto inferiore [14]. In un altro studio retrospettivo condotto in Europa con la collaborazione dei medici di Medicina Generale l'incidenza era pari a 26.2 nuovi casi per 100.000 persone/anno con una preponderanza di casi nel sesso femminile (M/F=1/3.4) [7]. Dati così eterogenei, ancorché rilevanti per una accezione della SA come malattia non trascurabile dal punto di vista epidemiologico, non possono che sottolineare la difficoltà dell'inquadramento diagnostico che risente da un lato di criteri scarsamente specifici votati all'inclusione di falsi positivi e dall'altro a una sottostima di forme più sfumate quando il riferimento diagnostico è basato sulla semplice valutazione clinica con riferimento esclusivo a casi più severi.

In generale la SA è una patologia gravata da un sensibile ritardo diagnostico (mediamente di 30 mesi con una media di 4.8 valutazioni specialistiche prima dell'invio a un Centro specializzato) [15] che sembra essere direttamente correlato all'evoluzione verso una condizione di disabilità che è stata ufficialmente riconosciuta in uno studio recente fino al 28% dei casi [16].

Sulla base di questi dati si può concludere che attualmente l'epidemiologia della SA soffre ancora di notevoli lacune e che solo uno studio prospettico basato su un ben definito set di criteri dotati di elevata sensibilità e specificità potrà portare ad una visione più precisa e definitiva.

## QUADRO CLINICO

La SA si manifesta tipicamente entro poche settimane da un evento scatenante che nella gran maggioranza dei casi è di tipo traumatico ma che può essere di natura assai disparata e investire un ambito specialistico vascolare, neurologico, neoplastico o chirurgico. La percentuale di forme nelle quali non sia evidenziabile un precedente certo non eccede nelle diverse casistiche il 10% dei casi [7]. La presentazione clinica è variabile in termini di gravità e contempla la possibilità di forme lievi o moderate solitamente destinate a rapida guarigione e di forme iperacute che tendono a guarire meno facilmente e a sfociare con maggior facilità in quadri terminali atrofici.

Il quadro clinico della SA è dominato dal **dolore** a distribuzione regionale, non metamerica, che può avere varia intensità ma che è solitamente invalidante, subacuto, continuo, spesso descritto come di natura urente o trafittiva. Clinicamente fanno da corollario al dolore **l'allodinia**, intesa come la percezione dolorosa per stimoli che normalmente non inducono dolore, **l'iperalgisia** cioè una sproporzionata risposta dolorosa a stimoli normalmente algogeni e **l'iperpatia**, cioè la sensazione dolorosa che tende ad aumentare al ripetersi della stimolazione e che persiste dopo la cessazione dello stimolo stesso. **La tumefazione** compare precocemente e interessa globalmente la regione colpita sotto forma di un edema, a volte improntabile, che coinvolge l'intera estremità. Molto frequentemente l'edema si associa a modificazioni del colorito cutaneo sotto forma di pallore o di eritrosi o di subcianosi, a volte così imponenti da mimare una localizzazione settica o un flemmone (**alterazioni vasomotorie**). La cute si presenta tesa, ispessita e lucida con scomparsa della normale plicatura e del disegno tendineo. Al dolore e alla tumefazione si associa **la limitazione funzionale** che si compendia in una rigidità articolare e in vere e proprie alterazioni motorie. La rigidità articolare è secondaria inizialmente all'edema delle parti molli ma può essere ascritta a una vera e propria flogosi articolare consensuale. Nelle fasi avanzate la rigidità è invece sostenuta da contratture irreversibili che contrassegnano la fase "atrofica" cui alcuni pazienti non trattati

tempestivamente possono andare incontro. Le limitazioni motorie comprendono i deficit muscolari consensuali che interessano la muscolatura distale e prossimale alla sede colpita, la possibile presenza di fini tremori e la comparsa di movimenti distonici che possono interessare fino al 10% dei pazienti. **L'interessamento degli annessi cutanei** è frequente e comporta alterazioni strutturali delle unghie che divengono fragili e tendono a sfaldarsi. Anche gli annessi piliferi possono diradarsi fino a scomparire, mentre in altri casi è stata descritta una vera e propria ipertricosi. Completano il quadro clinico **le manifestazioni sudomotorie** (sotto forma di iperidrosi e sudorazione accentuata dal lato affetto).

Una volta esaurita la fase acuta, la SA può presentare spontaneamente o dopo adeguato trattamento una completa remissione ma, in un variabile numero di casi, soprattutto in assenza di un trattamento efficace, lascia progressivamente il posto ad alterazioni meglio definibili come “distrofiche” caratterizzate da una progressiva riduzione dell'edema e della temperatura locale con cute che si presenta progressivamente più fredda e lucida, con perdita della normale elasticità. Il progressivo interessamento capsulitico e delle guaine tendinee comporta una nuova forma di rigidità e di limitazione funzionale correlata alle modificazioni anatomiche dei tessuti molli periarticolari. L'ipertonìa muscolare, correlata al dolore, lascia il posto a una progressiva contrattura con segni di ipotrofia. Spesso si associa un ispessimento delle fasce volari (palmare o plantare) con perdita di elasticità ed esito in quadri che possono evocare una contrattura fasciale altrimenti acquisita. In un tempo variabile da qualche settimana a qualche mese, lo stadio distrofico nei pazienti non trattati evolve ulteriormente verso lo stadio atrofico in cui dominano l'atrofia cutanea e sottocutanea, le contratture fasciali, muscolari e capsulari con esito verso un quadro di limitazione funzionale irreversibile.

In conclusione la SA è un evento non raro, la cui diagnosi poggia su un ricco corteo di segni e sintomi, che deve essere sospettata soprattutto dopo un precedente traumatico o chirurgico. E' opinione comune che il ritardo diagnostico, così frequente in questi pazienti, possa rappresentare il principale predittore di prognosi negativa.

## DIAGNOSI

La rilevazione clinica dei sintomi e dei segni presenti in corso di SA è lo strumento diagnostico ad oggi riconosciuto essere il più attendibile e, come tale, adottato dalla Letteratura sia a livello di ricerca che nella gestione clinica dei pazienti. Tale approccio tuttavia non è esente dai limiti precedentemente accennati, segnatamente:

- l'eterogeneità delle possibili manifestazioni di malattia
- le modificazioni di tali manifestazioni con il trascorrere della durata di malattia
- le problematiche a rilevare tali manifestazioni in caso di interessamento di sedi non distali

Non esistono accertamenti di laboratorio routinariamente accessibili che posseggano una qualche utilità nel porre diagnosi di SA.

Per ciò che concerne gli esami strumentali lo specifico ruolo che posseggono nella diagnostica della SA può essere così schematizzato:

- **Radiologia convenzionale:** può offrire riscontri con una latenza non inferiore alle 4 settimane dall'esordio clinico. La tipica "osteoporosi maculata" ritenuta patognomonica di SA riveste il medesimo significato diagnostico di un'osteoporosi diffusa (omogenea). Tali quadri non presentano una specificità assoluta potendo essere evidenziati anche in forme da disuso e da immobilità.
- **Tomografia assiale computerizzata:** può evidenziare una disomogeneità del tessuto osseo e rendere conto della grave compromissione strutturale dei segmenti scheletrici interessati dalla malattia. Non possiede un profilo di sensibilità e specificità per cui possa essere raccomandata come utile strumento diagnostico della SA.
- **Scintigrafia ossea:** negli stadi precoci di malattia evidenzia sia un aumento della perfusione (fasi scintigrafiche precoci) che un aumento della captazione ossea (fase tardiva) più evidente in sede iuxta-articolare. Negli stadi avanzati di malattia può mostrare una ridotta perfusione. Tra tutte le indagini strumentali,



possiede i più elevati parametri di sensibilità, specificità e predittività diagnostica [2]. Possiede da tale punto di vista una ridotta utilità quando eseguita negli stadi evoluti di malattia.

- **Risonanza Magnetica Nucleare:** consente di apprezzare riscontri di malattia in tutte le sue fasi poiché è in grado di esplorare anche i tessuti molli e quindi evidenziare alterazioni di segnale anche a carico dei tegumenti superficiali (edema sottocutaneo, ispessimento del derma) e dei muscoli (edema, atrofia). Il riscontro di un aumento del contenuto idrico a livello del midollo osseo è sistematicamente rilevato in corso di interessamento di sedi prossimali, mentre a livello distale può essere presente soprattutto nelle fasi più precoci di malattia. E' indispensabile sottolineare come l'edema midollare osseo non rappresenti un riscontro patognomonico di SA potendo essere rilevato in corso di numerose altre patologie [17].

## BIBLIOGRAFIA

1. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;8:326-31
2. 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
3. Sudeck P. Über die acute entzündliche knochenatrophie. *Archiv Klin Chir* 1900;62:147-56
4. 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
5. 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
6. Arriagada M, Arinovic R. X-ray bone densitometry in the diagnosis and followup of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:498-500
7. 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
8. Varena M, Zucchi F, Binelli L, Failoni S, Gallazzi M, Sinigaglia L. Intravenous pamidronate in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Bone* 2002; 31:96-101
9. Harden RN, Bruehl SP. Diagnosis of complex regional pain syndrome: signs, symptoms, and new empirically derived diagnostic criteria. *Clin J Pain* 2006;22:415-9
10. Cooney WP 3rd, Dobyns JH, Linscheid RL. Complications of Colles' fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62:613-19
11. Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72:105-10

12. Petchkrua W, Weiss DJ, Patel RR. Reassessment of the incidence of complex regional pain syndrome type 1 following stroke. *Neurorehab Neural Repair* 2000;14:59-63
13. Rosen PS, Graham W. The shoulder-hand syndrome: historical review with observations on seventythree patients. *Can Med Assoc J* 1957;77:86-91
14. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population based study. *Pain* 2003;103:199-207
15. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999; 80:539-44
16. Duman I, Dincer U, Taskaynatan MA, Cakar E, Tugcu I, Dincer K . Reflex sympathetic dystrophy: a retrospective epidemiological study of 168 patients. *Clin Rheumatol* 2007;26:1433-7
17. Eriksen EF, Ringe JD. Bone marrow lesions: a universal bone response to injury? *Rheumatol Int.* 2012;32:575-84