

## Algodistrofia: diagnosi e terapia

**G. Taccardo, R. De Vitis, M. Passiatore**

### **Definizione**

L'algodistrofia è una affezione dolorosa regionale a topografia non metamERICA caratterizzata da dolore continuo (spontaneo e/o evocato) apparentemente sproporzionato nel tempo o nel grado rispetto a un evento traumatico noto o altra lesione. Essa può associarsi a una serie di manifestazioni locali che la caratterizzano come Sindrome Algodistrofica (*Complex Regional Pain Syndrome, CRPS*), le cui manifestazioni cliniche (anomalie sensoriali, motorie, sudomotorie, vasomotorie e/o trofiche) hanno una predominanza distale. La sua patogenesi è multifattoriale ed è caratterizzata da fattori favorevoli di difficile inquadramento diagnostico e terapeutico<sup>1</sup>.

Una diagnosi precoce e una terapia adeguata sono fondamentali per il buon esito clinico, prima che si instaurino fenomeni di neuroplasticità maladattativa e si verifichi una evoluzione verso manifestazioni distrofiche e atrofiche<sup>2</sup>.

### **Cenni storici**

La prima documentazione storica di questa sindrome risale al XVI secolo. Il medico francese Ambroise Paré descrisse un dolore anomalo e persistente in seguito a una ferita da moschetto, che rese necessaria l'amputazione dell'arto<sup>3</sup>. Tale trattamento sembra oggi assolutamente assurdo e improponibile, tuttavia, sulla base dell'esperienza clinica di alcuni autori, in casi estremamente rari l'amputazione può essere l'unico trattamento possibile per un arto in cui i fenomeni maladattativi hanno compromesso irrimediabilmente sensibilità e funzione<sup>4</sup>.

Silas Weir Mitchell nel XIX secolo studiò i feriti della guerra civile americana e descrisse per la prima volta in maniera chiara un quadro sindromico caratterizzato da dolore urente cronico localizzato distalmente a una lesione di un nervo periferico associato ad alterazioni cutanee. Tale descrizione riportata nel trattato "*Injuries of Nerves and their Consequences*" rappresenta la prima descrizione della causalgia, definita oggi come CPRS di tipo 2<sup>5</sup>.

In seguito all'avvento della Radiologia si poté effettuare la descrizione delle caratteristiche cliniche dell'algodistrofia. Paul Sudek nel 1900 descrisse l'osteoporosi acuta post-traumatica o dovuta a una patologia localizzata di altra natura, distinguendola dall'osteoporosi senile, così inquadrando un quadro modernamente definito come CPRS di tipo 1<sup>6</sup>.

Il termine algodistrofia racchiude quindi il sintomo principale (il dolore) e le manifestazioni cliniche associate (distrofia della cute, dell'osso, ecc.) che caratterizzano la sindrome<sup>1,7</sup>.

### **Il problema diagnostico**

Al di là dei casi clinicamente inequivocabili come quelli descritti da Mitchell e Sudek, l'algodistrofia presenta una serie infinita di sfumature cliniche che spesso rendono difficile la diagnosi e ritardano quindi il trattamento<sup>1</sup>.

Esiste tutt'oggi un problema di diagnosi e d'interpretazione dei segni e dei sintomi, oltre che un problema terapeutico, legato alla difficile comprensione della fisiopatologia dell'algodistrofia, soprattutto a quella di tipo

1, dato che può essere la conseguenza di qualsiasi fattore traumatico/patogenetico scatenante, e, diversamente dal tipo 2, non include per forza una lesione nervosa tra le sue cause<sup>7</sup>.

Questa confusione è testimoniata dalla grande varietà di nomi con cui la CPRS di tipo 1 viene definita sia in letteratura che nella pratica clinica oltre a quelli già usati sopra: distrofia simpatico riflessa, algoneurodistrofia, atrofia di Sudeck, distrofia riflessa neurovascolare, *Shoulder-hand syndrome*<sup>7</sup>.

La maggior parte di queste definizioni farebbero riferimento al sistema nervoso simpatico quale principale responsabile della patogenesi. Tuttavia la patogenesi è incerta ed è probabile che il simpatico non abbia un ruolo unico nella genesi della malattia.

### **Patogenesi**

Un trauma innesca un processo di neuroflogosi locale, che include edema, eritrosi, aumento della temperatura locale e sudorazione<sup>8-11</sup>.

La maggior responsività agli stimoli adrenergici dei tessuti oggetto dell'insulto traumatico li rende più sensibili alle catecolammine surrenaliche, la cui produzione a livello surrenalico è stimolata in primis come reazione immediata al trauma, e successivamente il coinvolgimento emotivo del paziente può determinare la loro produzione e un rilascio prolungato nel tempo<sup>11, 12</sup>. Con il passare del tempo il dolore diventa cronico e si instaurano meccanismi di mantenimento del dolore a livello del sistema nervoso centrale<sup>2</sup>.

Il ruolo del presunto accoppiamento fra afferenti nocicettivi e sistema nervoso centrale così come le modificazioni funzionali a livello del sistema nervoso centrale nelle strutture coinvolte negli aspetti emozionali del dolore (amigdala, giro cingolato anteriore, corteccia prefrontale) restano ancora ipotesi. Tuttavia i meccanismi della cronicizzazione del dolore sono stati ampiamente descritti<sup>13</sup>.

Il dolore cronico mantiene gli stati di iperattivazione adrenergica e di elevato coinvolgimento emotivo, alimentando il meccanismo in un circolo vizioso di stimolo alla produzione delle catecolammine surrenaliche<sup>13</sup>.

Queste agiscono sul microcircolo locale al livello della zona colpita dal trauma e determinano l'instaurarsi vero e proprio dell'algodistrofia franca<sup>14</sup>.

I segni clinici del disturbo della funzionalità del microcircolo e del danno microvascolare sono rappresentati dall'edema, subcianosi e termotatto diminuito.

In effetti il disturbo della permeabilità vascolare alimenta l'edema interstiziale, rendendo più difficile l'apporto dell'ossigeno ai tessuti. Da qui l'acidosi locale dei tessuti che, unitamente all'ischemia tissutale cronica, determina effetti di atrofia su tutti i tessuti (osso, muscoli, articolazioni, cute). Il conseguente disuso del segmento scheletrico coinvolto alimenta ulteriormente l'atrofia<sup>1, 7</sup>.

### **Il quadro clinico**

La suddetta descrizione della patogenesi dell'algodistrofia, spiega sufficientemente il quadro clinico, che è stato descritto dalla IASP (*International Association for Study of Pain*) in tre stadi successivi<sup>15</sup>:

1. **Stadio algico**: presenza di dolore severo e localizzato e può essere accompagnato da sudorazione localizzata, crampi muscolari e rigidità articolare. All'inizio la cute appare calda e arrossata, assottigliata e disidratata e lentamente può diventare cianotica, ipotermica con brividi (cambiamenti trofici). Il paziente può avere iperidrosi.
2. **Stadio distrofico**: dolore e sudorazione più diffusa. Le unghie crescono più lentamente e diventano più lucide e affette da strie bianche; rigidità articolare e perdita di tono muscolare; episodi di severa distonia e stress psicologico causati da crampi spontanei; aumento del

riassorbimento osseo, osteoporosi o osteopenia (simile alla descrizione dell'atrofia di Sudek).

3. **Stadio atrofico**: severa atrofia tissutale con perdita della massa muscolare che può diventare irreversibile.

Tale descrizione in stadi è oggi ritenuta fuorviante. Per quanto clinicamente talvolta si possa rilevare una certa consequenzialità, l'analisi statistica dei dati riportati in letteratura ci suggerisce di considerare piuttosto dei sottotipi: 1) una sindrome relativamente limitata con segni vasomotori predominanti; 2) una sindrome relativamente limitata con dolore neuropatico/anomalie sensoriali predominanti; e 3) una sindrome CRPS florida simile alle descrizioni della "classica distrofia simpatico-riflessa"<sup>16</sup>.

La caratterizzazione sulla base dei sottotipi, se fosse confermata, permetterebbe di orientare le terapie in modo più mirato<sup>1</sup>.

### **Diagnosi**

Sebbene il quadro clinico sia sufficientemente chiaro, non esistono ad oggi parametri ematochimici, criteri radiologici o score clinici multidisciplinari che permettano di effettuare la diagnosi. Pertanto la diagnosi è clinica, e si basa su criteri come dolore, anomalie sensoriali, anomalie trofiche, anomalie motorie e anomalie autonome<sup>1</sup>.

Ciò a cui possiamo fare affidamento per la diagnosi sono dei criteri. Nel tempo diversi autori si sono cimentati nella difficile scelta dei criteri per la diagnosi. Ad oggi la lista dei criteri più accreditata è stata stilata da un *consensus group* internazionale, riunitosi a Budapest (Ungheria) nel 2007<sup>17</sup>. Tali criteri, noti come "Criteri di Budapest" (CdB), derivano dalla revisione di criteri diagnostici individuati negli anni precedenti. I criteri vengono spesso riconsiderati con lo scopo di apportare delle migliorie.

Sulla base della letteratura prodotta, il gruppo internazionale dei CdB ha recentemente rivisto i criteri. Nel 2013 sono

state proposte delle linee guida aggiornate per il trattamento e per la diagnosi<sup>1</sup>.

Attualmente sono suggerite due versioni dei CdB:

- una versione clinica, per aumentare il più possibile la sensibilità diagnostica con una adeguata specificità;
  1. il dolore continuo, che è sproporzionato a qualsiasi evento scatenante;
  2. deve riportare almeno un sintomo **in tre delle quattro categorie seguenti**:
    - a) sensoriale: rapporti di iperalgesia e/o allodinia;
    - b) vasomotorio: rilevazione di asimmetria della temperatura e/o cambiamenti del colore della pelle e/o asimmetria del colore della pelle;
    - c) sudomotorio/edema: rilevazione di edema e/o sudorazione cambiamenti e/o asimmetria della sudorazione;
    - d) motorio/trofico: rapporti di diminuzione della gamma di movimento e/o disfunzione motoria (debolezza, tremore, distonia) e/o cambiamenti trofici (capelli, unghie, pelle);
  3. deve esporre **almeno un segno** (osservato obbligatoriamente al momento della diagnosi) al momento della valutazione in due o più delle seguenti categorie;
    - a) sensoriale: evidenza di iperalgesia (alla puntura di spillo) e/o allodinia (al tocco leggero e/o alla pressione somatica profonda e/o movimento articolare);
    - b) vasomotorio: evidenza di asimmetria della temperatura e/o cambiamenti del colore della pelle e/o asimmetria;
    - c) sudomotorio/edema: evidenza di edema e/o cambiamenti nella sudorazione e/o asimmetria della sudorazione;
    - d) motorio/trofico: prove di diminuzione della gamma di movimento e/o disfunzione motoria

- (debolezza, tremore, distonia) e/o cambiamenti trofici (capelli, unghie, pelle);
4. assenza di una diagnosi migliore per spiegare segni e sintomi.
- una versione per fini di ricerca, con un maggior equilibrio tra sensibilità e specificità:
    1. il dolore continuo, che è sproporzionato a qualsiasi evento scatenante;
    2. deve riportare almeno un sintomo **in ognuna delle quattro categorie seguenti**:
      - a) sensoriale: rapporti di iperalgesia e/o allodinia;
      - b) vasomotorio: rilevazione di asimmetria della temperatura e/o cambiamenti del colore della pelle e/o asimmetria del colore della pelle;
      - c) sudomotorio/edema: rilevazione di edema e/o sudorazione cambiamenti e/o asimmetria della sudorazione;
      - d) motorio/trofico: rapporti di diminuzione della gamma di movimento e/o disfunzione motoria (debolezza, tremore, distonia) e/o cambiamenti trofici (capelli, unghie, pelle);
    3. deve esporre **due o più segni** (osservati obbligatoriamente al momento della diagnosi) al momento della valutazione in due o più delle seguenti categorie:
      - a) sensoriale: evidenza di iperalgesia (alla puntura di spillo) e/o allodinia (al tocco leggero e/o alla pressione somatica profonda e/o movimento articolare);
      - b) vasomotorio: evidenza di asimmetria della temperatura e/o cambiamenti del colore della pelle e/o asimmetria;
      - c) sudomotorio/edema: evidenza di edema e/o cambiamenti nella sudorazione e/o asimmetria della sudorazione;

d) motorio/trofico: prove di diminuzione della gamma di movimento e/o disfunzione motoria (debolezza, tremore, distonia) e/o cambiamenti trofici (capelli, unghie, pelle);

4. assenza di una diagnosi migliore per spiegare segni e sintomi.

In effetti tali criteri diagnostici presentano alcune limitazioni importanti: mancano riferimenti a dati quantitativi (i criteri sono squisitamente clinici!), a parametri obiettivabili mediante esami strumentali e risultano essere molto inclusivi soprattutto nella "versione clinica".

### ***Indagini diagnostiche***

Sebbene non siano contemplate tra i CdB, le indagini diagnostiche vengono sempre effettuate in pazienti che soffrono di CPRS, sia per confermare un sospetto diagnostico (per esempio l'elettromiografia per obiettivare la lesione di un nervo causa di una CPRS di tipo 2), sia per escludere cause di altra natura ed escludere l'algodistrofia come diagnosi.

La teletermografia permette di rilevare arto freddo, come segno di disfunzione del microcircolo, oggettivando una rilevazione clinica<sup>18</sup>. Una semplice radiografia permette di individuare l'osteoporosi localizzata con aspetto a vetro smerigliato<sup>6</sup>. La risonanza magnetica può mostrare un edema osseo intraspongioso, segno di una infiammazione ossea. Tuttavia, per quanto la risonanza magnetica possa essere adatta alla valutazione nel tempo di un edema osseo, la sua specificità non è sufficiente per indurci a usarlo come strumento diagnostico di primo livello<sup>19</sup>. Infine la scintigrafia ossea, che mostrerà la sede di infiammazione di un segmento osseo con elevata sensibilità, ma scarsa specificità anch'essa<sup>20</sup>.

### ***Terapia***

Importante nella gestione di questa sindrome è il trattamento precoce, che riduce

la possibilità di progressione della malattia inizialmente. Sono trattamenti non invasivi, soprattutto di esercizi di rieducazione motoria, che stimolino la propriocezione (*mirror therapy, biofeedback*), la desensibilizzazione (per esempio i bagni di contrasto e gli esercizi propriocettivi) e il linfo-drenaggio passivo (con calze o guanti elastici) e che siano effettuati anche con l'aiuto di un professionista (fisioterapista o terapeuta occupazionale). Sono appropriati trattamenti che includano terapie manuali o strumentali come il linfo-drenaggio, ginnastica posturale, massaggi per il release mio-fasciale, stretching e rinforzo muscolare. Si può utilizzare anche la stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) per il dolore cronico<sup>1</sup>.

Tutto ciò deve essere accompagnato da un incoraggiamento emotivo del paziente, in una alleanza terapeutica solida tra paziente e medico/terapeuta in un unico grande obiettivo: la reintegrazione graduale di un arto temporaneamente alterato nella sua funzione.

In questa prima fase terapeutica sono indicati i FANS (con la loro azione antinfiammatoria e antidolorifica) e gli oppioidi, che presi in dosi appropriate possono aiutare a controllare il dolore<sup>1</sup>.

Laddove il quadro clinico sia molto grave (per esempio a causa di una presa in carico tardiva) o il paziente sia scarsamente collaborante, sarà necessario intraprendere un trattamento che includa il coinvolgimento di altri specialisti (anestesista, psichiatra, ortopedico, reumatologo, neurologo, neurochirurgo) per l'uso di strategie farmacologiche o procedure interventistiche mirate<sup>21</sup>.

In seconda battuta possono essere presi in considerazione:

- antidepressivi e anticonvulsivi. Sono usati per trattare il dolore che ha origine da un nervo danneggiato (dolore neuropatico) come la gabapentina<sup>22, 23</sup>;

- corticosteroidi. Riducono l'infiammazione e migliorano la mobilità nell'arto colpito<sup>23</sup>;
- farmaci per la perdita ossea. Farmaci per prevenire o bloccare la perdita ossea, come neridronato, alendronato e clodronato e calcitonina<sup>23-25</sup>.

Attualmente solo il neridronato ha come indicazione autorizzata per l'uso nell'algodistrofia per via iniettiva endovena<sup>26, 27</sup>.

Infine l'anestesista/terapeuta del dolore può prendere in considerazione la stimolazione elettrica diretta del midollo spinale e pompe per farmaci intratecali<sup>28</sup>. La patologia talvolta può essere così grave da considerare persino l'amputazione dell'arto<sup>4</sup>.

### **Conclusioni**

La CPRS è una patologia estremamente insidiosa nella presentazione e quando chiaramente manifesta può essere difficile da trattare.

In termini diagnostici sembra di essere ancora lontani da una soluzione definitiva, tuttavia l'interesse nei confronti di questo tema e l'importanza che esso ha nella pratica clinica, tende a migliorare la nostra attenzione nei confronti di questa difficile diagnosi<sup>1</sup>.

Gli avanzamenti terapeutici in termini di efficacia e sicurezza dei farmaci potranno in futuro rendere più agevole il trattamento di questa patologia, agendo sulle sue manifestazioni cliniche e riducendo in questo modo l'alimentarsi del meccanismo patogenetico in circolo vizioso<sup>26</sup>.

L'approccio multidisciplinare è fondamentale per il trattamento delle forme avanzate e severe, per quanto una sensibilizzazione diffusa all'argomento sicuramente ridurrebbe l'impatto sociale della patologia.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. 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.
2. Goh EL, Chidambaram S, Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update. *Burn trauma* 2017; 5: 2.
  3. Paré A. Of the cure of wounds of the nervous system. *Collect Work Ambroise Pare*. Published online 1634.
  4. Ayyaswamy B, Saeed B, Anand A, Chan L, Shetty V. Quality of life after amputation in patients with advanced complex regional pain syndrome: a systematic review. *EFORT open Rev* 2019; 4: 533-40.
  5. Mitchell SW. *Injuries of Nerves and Their Consequences*. Philadelphia: JB Lippincott, 1872.
  6. Sudeck P. Über die akute entzündliche Knochenatrophie. *Arch Klin Chir* 1900; 62: 147-56.
  7. Iolascon G, de Sire A, Moretti A, Gimigliano F. Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. *Clin cases Miner bone Metab Off J Ital Soc Osteoporosis, Miner Metab Skelet Dis* 2015; 12: 4-10.
  8. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E, Schuermann M. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006; 22: 235-9.
  9. Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 57: 2179-84.
  10. Leis S, Weber M, Schmelz M, Birklein F. Facilitated neurogenic inflammation in unaffected limbs of patients with complex regional pain syndrome. *Neurosci Lett* 2004; 359: 163-6.
  11. Birklein F, Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett* 2008; 437: 199-202.
  12. de Mos M, Huygen FJPM, Stricker CBH, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM. The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome: Suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS. *Pain* 2009; 142: 218-24.
  13. Urban MO, Gebhart GF. Central mechanisms in pain. *Med Clin North Am* 1999; 83: 585-96.
  14. Shim H, Rose J, Halle S, Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. *Br J Anaesth* 2019; 123: e424-33.
  15. Staats PS. *Bonica's Management of Pain*. *Anesthesiology* 2002; 97: 530.
  16. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 2002; 95: 119-24.
  17. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007; 8: 326-31.
  18. Pérez-Concha T, Tijero B, Acera M, Fernández T, Gabilondo I, Gómez-Esteban JC. Usefulness of thermography in the diagnosis and classification of complex regional pain syndrome. *Neurologia* 2020; 0213-4853(20)30337-6.
  19. Boks SS, Vroegindeweij D, Koes BW, Hunink MGM, Bierma-Zeinstra SMA. Follow-up of occult bone lesions detected at MR imaging: systematic review. *Radiology* 2006; 238: 853-62.
  20. Cheon M, Kang HJ, Do KH, Yang HS, Han EJ, Yoo J. Diagnostic Performance of Three-Phase Bone Scintigraphy and Digital Infrared Thermography Imaging for Chronic Post-Traumatic Complex Regional Pain Syndrome. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2021; 11: 1459.
  21. Misidou C, Papagoras C. Complex Regional Pain Syndrome: An update. *Mediterr J Rheumatol* 2019; 30: 16-25.
  22. Brown S, Johnston B, Amaria K, et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J Pain* 2016; 13: 156-63.
  23. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2013; 4: CD009416.
  24. Varenna M, Adami S, Sinigaglia L. Bisphosphonates in Complex Regional Pain syndrome type I: how do they work? *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 451-4.
  25. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, Juvin R, Baillet A. 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.
26. 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. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021; 13: 1759720X211014020.
27. 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 (Oxford)* 2013; 52: 534-42.
28. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, Carr DB, Birklein F, Stanton TR. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2016; 7: CD004598.

Dott. Giuseppe Taccardo, Dott. Rocco De Vitis,  
Dott. Marco Passiatore, Fondazione  
Policlinico Universitario Agostino Gemelli  
IRCCS, Roma

Per la corrispondenza:  
giuseppe.taccardo@policlinicogemelli.it