

PRIMO PIANO

LA SINDROME ALGODISTROFICA: PATOGENESI, DIAGNOSI E TRATTAMENTO

**Massimo Varenna,
Silvia Casari,
Luigi Sinigaglia**

Dipartimento
di Reumatologia,
Istituto Gaetano Pini,
Milano

Il primo e fondamentale requisito della ricerca scientifica è di conoscere esattamente l'ambito e i confini del problema da risolvere e, nel caso della ricerca medica, individuare quelle caratteristiche che accomunano diversi pazienti al fine di definire correttamente una patologia, passo essenziale per qualsiasi studio eziopatogenetico e terapeutico. Tali presupposti sembrano trovare un'oggettiva difficoltà a essere applicati quando l'obiettivo dello studio è la Sindrome Algodistrofica (SA) e ciò avviene in ragione di diversi fattori. Innanzitutto questa affezione non si colloca entro i confini di una precisa competenza specialistica e, se da una parte tale "trasversalità" assicura una visione il più possibile omnicomprensiva, dall'altra non può prescindere da un approccio che inevitabilmente condiziona non solo le modalità e i fini della ricerca, ma anche l'omogeneità delle casistiche a seconda che queste provengano da ambienti dove operano neurologi, reumatologi, ortopedici, internisti, algologi o neurofisiologi. Se a tali disparità sommiamo quella che è l'estrema variabilità patomorfologica della SA – variabilità che oscilla tra forme con un corteo di manifestazioni locali così imponente da essere definite "pseudoflemmonose", e forme in cui il dolore costituisce l'unica manifestazione clinica – può succedere che la letteratura offra un panorama talmente complesso in termini di eventi predisponenti o scatenanti, manifestazioni cliniche, criteri valutativi, approccio terapeutico e studio delle modalità di risposta ai diversi trattamenti utilizzati che diventi estremamente difficile trarre delle conclusioni definitive.

È sulla base di tali premesse e nel tentativo di uniformare il più possibile le diverse casistiche che, sotto l'egida dell'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore, è stata pubblicata nel 1994 un'ulteriore serie di criteri diagnostici che definiscono un'entità clinica denominata *Complex Regional Pain Syndrome* di tipo I.¹ Il nuovo inquadramento tassonomico aveva lo scopo di uniformare lo sterminato numero di appellativi ed eponimi presenti nella letteratura medica dell'ultimo secolo. Questo, prescindendo da implicazioni patogenetiche rivelatesi non corrette come, per esempio, la denominazione più frequentemente impiegata nella letteratura anglosassone di *Reflex Sympathetic Dystrophy*. La nuova denominazione aveva lo scopo di sottolineare alcune delle più tipiche manifestazioni cliniche di tale affezione. L'aggettivazione *complex* è, infatti, da riferirsi all'estrema variabilità dei fenomeni clinici rilevabili durante il decorso di malattia; *regional* sottende alla localizzazione anatomica che prescinde da una distribuzio-

ne metamerica e che interessa le regioni distali di un arto (mano e piede), mentre *pain* fa riferimento all'unica manifestazione clinica imprescindibile e cioè la sintomatologia dolorosa. Nell'ambito della *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) veniva poi eseguita una successiva distinzione tra il tipo I, riferibile alla classica SA, e il tipo II che inglobava la sindrome causalgica,² conseguente cioè a una lesione nota di un ramo nervoso. In base a tali caratteristiche la CRPS I veniva definita come "una varietà di condizioni dolorose che seguono un evento scatenante, a manifestazione regionale con una predominanza distale delle possibili manifestazioni cliniche che eccedono per gravità e durata il decorso clinico atteso sulla base dell'evento scatenante e con una progressione variabile nel tempo". I criteri diagnostici sono riportati in Tabella 1.

Il tentativo di definire questa affezione sulla base di criteri necessariamente ampi (e soprattutto sulla base di riscontri clinici che potevano essere esclusivamente anamnestici) ha sortito due ordini di effetti. Da una parte, la scarsa accettazione di tali criteri comprovata dal modesto impiego con cui sono stati utilizzati;³ dall'altra, accomunando alla classica SA una serie di situazioni cliniche non sicuramente assimilabili a tale patologia, è stata resa ancora più difficoltosa e confusa l'interpretazione dei risultati di studi che impiegavano tali criteri nella selezione della casistica. Ed è proprio sulla base di questi presupposti, e sul riscontro della modesta specificità (0,36), che tali criteri mostravano nei confronti di sindromi dolorose neuropatiche, quali per esempio la neuropatia diabetica o la nevralgia post-erpetica, che nel 1999 ne è stata proposta una successiva revisione⁴ che, allo stato attuale e fatta salva la possibilità di un'ulteriore "revisione critica", si propone quale strumento operativo da impiegare per porre diagnosi di SA/CRPS I (Tabella 2).

Con una finalità meramente pratica riportiamo infine la definizione più antica, ma forse la più adeguata a descrivere il quadro clinico più evocativo della patologia, che qui di seguito verrà denominata impiegando la sigla SA/CRPS I, che

**TABELLA 1. CRITERI DIAGNOSTICI DELLA SINDROME ALGODISTROFICA
(COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME TYPE I)
(MERSKEY H, BOGDUK N. IASP 1994¹)**

CRITERI DIAGNOSTICI	SEGNI E SINTOMI
<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di un evento predisponente o scatenante • Dolore continuo, allodinia e/o iperalgesia, con una sintomatologia dolorosa non proporzionata all'evento scatenante • Evidenza in qualche momento nel corso di malattia di edema, anomalie circolatorie e/o un'anomala attività sudomotoria nella regione interessata • La diagnosi è possibile previa esclusione di altre possibili condizioni che possono essere responsabili della sintomatologia dolorosa e delle altre manifestazioni 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore urente • Iperestesia • Differenze di temperatura rispetto al segmento controlaterale • Alterazioni del colorito cutaneo • Alterazioni della sudorazione • Edema • Alterazioni ungueali • Alterazioni cutanee • Ipostenia • Tremori • Distonia • Ridotta escursione articolare • Iperalgesia • Allodinia

**TABELLA 2. REVISIONE DEI CRITERI DIAGNOSTICI
DELLA COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME I
(BRUEHL S ET AL. PAIN 1999⁴)**

Dolore continuo sproporzionato all'evento scatenante

Il paziente deve riferire la presenza di almeno un sintomo per ognuna delle seguenti categorie:

- Alterazioni sensoriali: iperestesia
- 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)

Deve essere obiettivabile almeno un segno in due o più delle seguenti categorie:

- 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)

tiene conto cioè sia della vecchia denominazione di sindrome algodistrofica, sia di quella più attuale di *Complex Regional Pain Syndrome type I*: "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 un possibile esito verso manifestazioni distrofiche e atrofiche".

Epidemiologia

Con gli inevitabili limiti legati all'impiego di differenti criteri diagnostici, la gran parte degli studi epidemiologici offre risultati solo in parte confrontabili riportando, retrospettivamente, tassi d'incidenza in popolazioni di pazienti provenienti da diversi ambienti specialistici e che presentano differenti eventi predisponenti. Generalmente la SA/CRPS I sembra essere più frequente nelle decadi intermedie di vita, tra i 40 e i 60 anni, con una maggior incidenza nel sesso femminile che sembra essere più interessato con un rapporto compreso tra 2:1 e 4:1 nelle diverse serie di pazienti. Alcune segnalazioni riportano un eccesso di casi nel sesso femminile osservabile in particolare nei soggetti al di sotto dei 40 anni. Nessuna fascia d'età sembra tuttavia essere esente, ivi compresa l'età pediatrica e, soprattutto, la prima adolescenza dove le manifestazioni cliniche e i dati strumentali sembrano mostrare una maggior incidenza di quelle che vengono definite forme "fredde", ipocaptanti all'indagine scintigrafica.⁵ Nell'unico studio di popolazione finora pubblicato, dove inevitabilmente i limiti metodologici legati all'appropriatezza e alla latenza della diagnosi non possono che essere amplificati (anche tenendo conto che, verosimilmente, le forme meno gravi non

vengono diagnosticate con la dovuta accuratezza), viene segnalata un'incidenza annuale di 5,4/100.000 con una prevalenza del 20,5/100.000.⁶ Viene peraltro confermato il dato di come circa la metà dei casi (dal 40 al 65%) riconosca quale evento scatenante un trauma⁷ che prescinde dalla gravità dello stesso (frattura, distorsione, intervento chirurgico, microtrauma ripetuto) e che può interessare strutture scheletriche, articolari o semplicemente i tessuti molli. In tale ambito è la frattura dell'estremità distale del radio (frattura di Colles) l'evento traumatico che più frequentemente si complica con una SA/CRPS I, anche se l'esatta incidenza presenta ampie differenze tra i diversi studi, oscillando tra il 2 e il 35% dei casi,^{8,9} e a tale evento viene da taluni ascritta la maggior incidenza di SA/CRPS I registrata nel sesso femminile. È comunque dibattuto se la comparsa di una SA/CRPS I possa dipendere dalla gravità della frattura, dalle modalità di riduzione della stessa e dalle procedure di immobilizzazione.¹⁰

Tra le altre situazioni cliniche che con discreta frequenza sembrano costituire eventi predisponenti vanno riportati l'infarto miocardico e le sindromi emiplegiche, così come in alcune casistiche di provenienza internistica il diabete mellito sembra rappresentare un fattore predisponente.

Va tuttavia segnalato che in una percentuale variabile dal 10 al 26%, a seconda delle diverse casistiche, la comparsa di una SA/CRPS I non consente di identificare alcun evento o patologia a essa correlabile.¹¹ Un elenco delle patologie e degli eventi clinici più frequentemente associati alla SA è riportato nella Tabella 3.

TABELLA 3. SINDROME ALGODISTROFICA (CRPS I): FATTORI PREDISPONENTI

CRITERI DIAGNOSTICI

- Traumatismi (microtraumatismi ripetuti)
- Immobilizzazione
- Ischemia cerebrale
- Interventi neurochirurgici
- Infarto miocardico
- Neoplasie
- Farmaci (anticonvulsivanti, antitubercolari)
- Manovre intra-articolari (artroscopia)
- Puntura arteriosa e venosa
- Elettrocuzione

Patogenesi

La costruzione di un modello patogenetico in grado di rendere conto di come la SA/CRPS I possa essere l'esito di situazioni predisponenti così disparate (e a volte non identificabili) ha determinato il susseguirsi di una serie di ipotesi. A tutt'oggi, tuttavia, nessuna di queste è universalmente accettata, soprattutto in ragione del fatto che un unico modello patogenetico non può rendere conto di eventi causali non riferibili solo a insulti locali, ma che possono originarsi da strutture anatomiche remote, com'è osservabile a seguito di coronaropatie o di sindromi emiplegiche. Un'iperattivazione del sistema nervoso simpatico – ipotizzata sin dai primi anni del secolo scorso sulla base di alcuni segni clinici evocativi in tal senso (instabilità vasomotoria, iperidrosi) – non ha ricevuto confer-

me da studi neurofisiologici. Sia in situazioni basali, sia dopo stimolo simpatico, tali studi non hanno rilevato un aumento delle concentrazioni ematiche di neuromediatrici simpatici nel sangue refluo dall'arto affetto che, al contrario, sembrano essere ridotti a dimostrazione di un'ipoattività secondaria a un processo inibitorio.¹² In via ipotetica, la denervazione simpatica, che a sua volta incrementa la sensibilità delle pareti vasali alle catecolamine, legata a un aumento dei recettori¹³ potrebbe essere responsabile del ridotto flusso ematico cutaneo osservabile negli stadi avanzati della SA. Tale ipotesi ha ricevuto conferme indirette dal riscontro di un aumento dei recettori adrenergici in biopsie cutanee di pazienti affetti da SA/CRPS I.¹⁴

Negli ultimi anni, a contrastare le ipotesi che prevedono in prima istanza un coinvolgimento del sistema nervoso simpatico, è stata proposta la cosiddetta "teoria flogistica neurogena" che definisce la SA/CRPS I come "un'esagerata risposta flogistica regionale". L'ipotesi si basa sull'osservazione che manifestazioni cliniche tipiche della SA, così come la sintomatologia dolorosa, possono essere determinate dalla sensibilizzazione diretta dei nocicettori e dei meccanocettori a bassa soglia da parte di sostanze vasoattive rilasciate a livello delle stesse terminazioni periferiche.¹⁵ Questo fenomeno è in grado di determinare un'aumentata permeabilità del microcircolo, presupposto fondamentale sia dell'edema sottocutaneo clinicamente apprezzabile, sia dell'edema midollare osseo, osservabile talvolta tramite risonanza magnetica nelle prime fasi di malattia. L'affinarsi delle metodologie immunoistochimiche e l'impiego di particolari metodiche di studio, quali le tecniche microdialitiche transcutanee locali, hanno consentito negli ultimi anni di osservare, a livello delle sedi di malattia, un'elevata concentrazione di neuromediatrici e citochine. Tali sostanze sono potenzialmente responsabili sia dell'alterazione del microcircolo, sia della sintomatologia dolorosa e, quindi, in grado di innescare e mantenere le manifestazioni cliniche della SA/CRPS I.¹⁶

La sensibilizzazione degli afferenti nocicettivi e dei meccanocettori a bassa soglia può, infatti, determinare la liberazione di alcuni neuromediatrici polipeptidici presenti a tale livello, quali la sostanza P e il *calcitonin gene-related peptide*, cioè le sostanze ritenute attualmente coinvolte sia nella genesi dell'alterata percezione dolorosa, sia nel determinismo del disturbo del microcircolo inteso come vasodilatazione e aumento della permeabilità. La compartecipazione secondaria simpatico-mediata dipendente da un'ipersensibilità da denervazione sarebbe, in via ipotetica, responsabile di una vasocostrizione arteriolare che, insieme all'edema midollare osseo, costituisce una delle alterazioni frequentemente apprezzabili all'indagine istologica in fase tardiva¹⁷ e che, da un punto di vista clinico, trovano un corrispettivo nella "fase fredda" delle SA/CRPS I. Tale "supersensibilità simpatica" potrebbe, secondo alcuni ricercatori, essere a sua volta responsabile del mantenimento della SA/CRPS I in virtù di un aumento dell'eccitabilità degli afferenti nocicettivi.¹⁸ I fenomeni ipossici comprovati dalla ridotta estrazione ematica di O₂¹⁹ e dall'aumento locale di acido lattico²⁰ determinerebbero, a loro volta, la liberazione da parte della popolazione monocito-macrofagica midollare e dei mastociti²¹ di alcuni mediatori locali quali la prostaglandina E₂, la bradichinina, il *tumor necrosis factor α* (TNFα) e l'interleuchina 6 (IL-6) in grado di mantenere sia le alterazioni del microcircolo, l'iperalgisia e la produzione locale della sostanza P e del *calcitonin gene-related peptide*,

perpetuando quindi lo stimolo nocicettivo e il disturbo del microcircolo. Tale interpretazione potrebbe, in via ipotetica, rendere conto anche di uno degli aspetti più tipici della SA/CRPS I e cioè la precoce comparsa di un'osteoporosi regionale: questa, sia per la rapidità con la quale compare, sia per le caratteristiche istologiche, non può essere spiegata unicamente con un'iperattivazione osteoclastica, peraltro possibile e secondaria al rilascio locale di mediatori quali la prostaglandina E_2 , il $TNF\alpha$ e l'IL-6. I fenomeni ipossici locali e la diminuzione del pH che ne consegue sarebbero responsabili di un riassorbimento "extraosteoclastico" mediato dalla dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite dovuta al microambiente acido e dalla lisi enzimatica della componente ossea organica a seguito della liberazione di proteasi cellulari e dell'attivazione delle collagenasi interstiziali mediata dall'insulto ischemico. Non va infine dimenticato che alcuni studi sembrano dimostrare come sia alcuni neuromediatori quali il *calcitonin gene-related peptide*, sia le catecolamine derivanti dalle stesse terminazioni del sistema nervoso simpatico siano in grado di influenzare direttamente i processi di rimodellamento osseo.²²

Se tali ipotesi sono in linea teorica in grado di interpretare la SA/CRPS I secondaria a una noxa locale, resta ancora dibattuta la genesi di tale affezione secondaria a patologie "remote". A tal proposito le ipotesi patogenetiche si concentrano su un possibile deficit dei centri di inibizione del dolore a partenza dalla sostanza grigia periacqueduttale e a seguente localizzazione midollare. La mancata soppressione dello stimolo nocicettivo periferico costituirebbe il presupposto per l'innescò della flogosi neurogena a partenza dagli afferenti nocicettivi.¹⁸

Anatomia patologica

Per l'assenza di indicazioni chirurgiche al trattamento della SA e per le facilmente comprensibili riserve ad attuare procedimenti invasivi in grado di esacerbare la sintomatologia dolorosa, gli studi istologici riportati in letteratura sono rari e, soprattutto, descrivono aspetti a volte discordanti in relazione al tempo intercorso dall'esordio e, quindi, alla fase di malattia che viene a essere indagata.

Alterazioni peculiari sono osservabili sia a livello del comparto midollare che osseo. A livello midollare, coerentemente con i risultati degli studi fisiopatologici, sono osservabili quadri riferibili a un sovertimento funzionale del microcircolo. È infatti presente una dilatazione capillare e sinusoidale con uno spazio interstiziale occupato da materiale amorfo eosinofilo verosimilmente riferibile a un'essudazione plasmatica. È possibile osservare quadri che presentano vari gradi di necrosi cellulare interessanti sia le cellule ematopoietiche, sia la popolazione adipocitica con fenomeni di frammentazione e coalescenza cellulare. Alcuni studi riportano la presenza di un infiltrato flogistico cronico, rappresentato in preponderanza da linfociti e cellule di origine monocito-macrofagica. In fase tardiva prevalgono gli aspetti "distrofici", da considerarsi un'evoluzione riparativa e caratterizzati da foci fibrotici che tendono alla coalescenza e a occupare gli spazi midollari.²³

Il tessuto osseo trabecolare mostra segni di necrosi osteocitica, ma il riscontro più caratteristico è sicuramente rappresentato dalla relativa conservazione in termini volumetrici dell'architettura trabecolare che, tuttavia, presenta una riduzione del contenuto di idrossiapatite, indicativo di una ridotta mineralizzazione.²⁴ Tale aspetto, insieme con la scarsità di manifestazioni istologiche riferibili a un

incremento dell'attività osteoclastica (con un aumento dei siti riassorbitivi solo raramente descritto), correla con l'ipotesi patogenetica di una perdita di tessuto osseo non mediata da un'iperattivazione osteoclastica che, peraltro, sarebbe incapace di giustificare l'entità e la rapidità della riduzione di densità minerale (30% in poche settimane).²⁵ A tali peculiari dinamiche di perdita di tessuto osseo sarebbe da riferire la frequente osservazione radiologica di una riduzione della densità ossea disomogenea (maculata). Una caratteristica tipica, più facilmente osservabile nelle fasi avanzate di malattia, è costituita dagli aspetti rigenerativi rappresentati da piccole prominenze rotondeggianti che originano da vecchie trabecole, da una neoapposizione lamellare e da una neoformazione di osso cottonoso, per alcuni aspetti simile all'osso pagetico, composto da nuove trabecole che tendono ad assumere una disposizione circonvolta. Tali aspetti, evocativi di una "rigenerazione anarchica", vengono considerati peculiari della SA/CRPS I.¹⁷ A livello corticale il dato caratteristico è rappresentato da lacune contenenti tessuto fibroso o fibrovascolare osservabili sia a livello periostale, sia endostale e intracorticale e che tendono a persistere anche a guarigione clinica avvenuta.²⁶

La membrana sinoviale, il più delle volte sottoposta a biopsia per escludere altre patologie, si presenta ispessita ed edematosa, con aspetti microscopici caratterizzati da un'ipervascolarizzazione che a volte arriva ad assumere un aspetto similangiomatico. È costantemente assente un infiltrato cellulare di tipo flogistico, il che concorda con le caratteristiche del liquido sinoviale di tipo "meccanico", cioè povero di cellule e con una viscosità conservata. La capsula articolare, nelle fasi più avanzate della malattia, si presenta ispessita e sclerotica con un aumento del numero di fibroblasti e un elevato contenuto di glicosaminoglicani.

Caratteristiche cliniche

Le diverse manifestazioni cliniche della SA/CRPS I possono presentarsi con variabile evidenza e con una dinamica temporale che modifica sostanzialmente il quadro clinico a seconda del periodo di osservazione. A fronte della forma "classica" o "completa" di seguito descritta, il cui quadro clinico è altamente indicativo, va tenuto conto di come le sindromi "incomplete" rappresentino frequentemente affezioni la cui diagnosi necessita di un conforto proveniente dalle indagini strumentali. La malattia, nella sua patomorfosi più tipica, presenta segni clinici più facilmente apprezzabili quando interessa un segmento distale, quale la mano o il piede, ed è caratterizzata da dolore e tumefazione con notevole impotenza funzionale associati ad alterazioni del trofismo cutaneo e degli annessi e a segni d'instabilità vasomotoria. Il dolore, spesso definito come trafittivo o urente, esordisce d'improvviso o più spesso progressivamente; solitamente continuo, viene aggravato dal carico o dalla mobilizzazione ed è presente anche durante il riposo notturno, spesso esacerbato dal contatto con le lenzuola e, quindi, in grado di disturbare notevolmente la qualità del sonno. Tipico è il modesto controllo esercitato da farmaci analgesici o antinfiammatori. In una discreta percentuale di pazienti sono presenti alcuni segni tipici di un'alterata percezione dolorosa quali l'*allodinia*, cioè la percezione dolorosa per stimoli normalmente non algogeni, e l'*iperpatia*, cioè la sensazione dolorosa che tende ad aumentare al ripetersi della stimolazione e che persiste anche dopo la cessazione dello stimolo stesso. La sensibilità tattile e termica è spesso diminuita con topografia non metamERICA ("a calza" o "a guanto"). La tumefazione e i disturbi vasomotori intesi co-

me un'alterazione del colorito cutaneo (pallore, eritrosi, subcianosi) – a volte così imponenti da entrare in diagnosi differenziale con forme flemmonose – tendono a modificarsi nel tempo durante il decorso della malattia. L'edema sottocutaneo, solitamente più evidente durante le fasi iniziali della malattia, può presentare o meno il segno della fovea e tende a essere più intenso in sede periarticolare; solitamente anche le dita vengono coinvolte e la cute si presenta tesa, ispessita e lucida con la scomparsa delle pliche cutanee e del disegno dei tendini. L'interessamento degli annessi cutanei è testimoniato dalle alterazioni strutturali delle unghie che, divenendo fragili, tendono a sfaldarsi e, nelle fasi avanzate di malattia, mostrano in qualche caso alterazioni di forma con aumento delle curvature (unghie "a vetrino d'orologio"). Gli annessi piliferi possono diradarsi sino a scomparire o, al contrario, viene descritta in qualche caso un'ipertricosi. In poco meno della metà dei pazienti è presente un'iperidrosi.

Nella classica stadiazione della malattia proposta da Steinbrocker,²⁷ a questa fase iniziale fa seguito, dopo un periodo variabile dai 3 ai 6 mesi, un secondo stadio nel quale la maggior parte delle manifestazioni cliniche riportate precedentemente tende a regredire in modo spontaneo per lasciare il posto ad alterazioni definite "distrofiche". L'edema tende progressivamente a recedere e la cute si presenta fredda e lucida con perdita della normale elasticità. Si rende evidente un deficit funzionale articolare legato a un ispessimento e a una perdita di elasticità delle capsule articolari e delle guaine tendinee. L'ipertonìa muscolare, spesso evidenziabile nelle prime fasi a volte associata a tremore, lascia gradualmente il posto a una contrattura e a un'ipotrofia. Non raramente, la fascia palmare o plantare si presenta ispessita e anelastica con aspetti che possono evocare l'esito di fenomeni fascitici o del tipo malattia di Dupuytren. In un tempo variabile da qualche settimana a qualche mese, lo stadio II (distrofico) evolve, secondo la classica descrizione, verso lo stadio III (atrofico). In questo stadio gli aspetti atrofici della cute e del tessuto sottocutaneo, la contrattura fasciale, muscolare e capsulare progrediscono ulteriormente, rendendo tale condizione irreversibile. Tale descrizione in fasi successive, che corrisponde al tradizionale e forse al più didattico inquadramento delle forme "classiche" secondo un'evoluzione temporale del quadro clinico, viene attualmente riconsiderata anche alla luce di studi epidemiologici basati su un rilevante numero di casi.⁷²⁸ La differenza sostanziale che emerge dai risultati degli studi sembra essere rappresentata da un esordio "freddo", senza cioè i classici segni ascrivibili alle fasi iniziali di malattia, che interesserebbe circa un terzo di tutti i pazienti che, incidentalmente, avrebbero una prognosi peggiore in termini di durata di malattia e di disabilità permanente.

Al di là della suddivisione della malattia in possibili stadi successivi, nella pratica clinica è di frequente riscontro una fluttuazione delle manifestazioni cliniche tra il primo e il secondo stadio, con un progressivo e graduale passaggio verso la fase dell'atrofia e delle contratture nella quale raramente è dato di osservare un sostanziale beneficio terapeutico, qualunque sia il trattamento attuato.

Le osteoporosi regionali

La diffusione dello studio delle patologie articolari mediante risonanza magnetica (RM) verificatasi negli ultimi anni ha portato a una revisione critica circa l'inquadramento nosologico di affezioni dolorose interessanti le grosse articolazioni degli arti inferiori (anca, ginocchio e caviglia) che, in passato, erano ritenute

possibili sedi di interessamento della malattia algodistrofica. Tali affezioni accomunate dal riscontro alla risonanza di un edema midollare sembrano, in realtà, possedere caratteristiche cliniche distintive rispetto ai classici quadri di SA descritti usualmente a livello dei segmenti distali degli arti (mano e piede). *Osteoporosi transitoria dell'anca* rappresenta, nell'ambito di queste malattie, l'entità clinica meglio descritta e più frequentemente segnalata, anche se mancano a tutt'oggi riscontri in grado di definirne con certezza le dinamiche patogenetiche responsabili. A tal proposito la letteratura riporta interpretazioni discordanti che oscillano tra un'assimilazione alla SA, costituendo una sorta di variante "benigna" a decorso autolimitato e con *restitutio ad integrum*,²⁹ e un'osteonecrosi asettica della testa femorale dove, tuttavia, i processi patogenetici si interrompono prima della comparsa irreversibile dei fenomeni necrotici.³⁰ Si tratta di una patologia relativamente rara che interessa quasi esclusivamente maschi di età media (30-50 anni) e femmine durante il terzo trimestre di gravidanza, con un rapporto di circa 3/1 a favore del sesso maschile. Nella grande maggioranza dei casi non sono riconoscibili eventi scatenanti, anche se alcuni studi riportano "uno sforzo insolito" (per esempio, una lunga camminata) in circa il 10% dei casi. Tale affezione solitamente esordisce con una sintomatologia dolorosa aspecifica che il paziente riferisce alla piega dell'inguine e che s'irradia frequentemente lungo la coscia, esacerbata dal carico al punto da impedire in molti casi la deambulazione. Nell'arco di qualche settimana si instaura un'intensa osteoporosi regionale solitamente omogenea che interessa la testa femorale, il collo e il gran trocantere. Il corrispettivo scintigrafico è rappresentato da un'intensa e uniforme ipercaptazione, localizzata nelle medesime sedi e dove la risonanza magnetica mostra gli aspetti tipici dell'edema midollare con una riduzione dell'intensità del segnale nelle immagini in T₁ e un incremento di segnale nelle acquisizioni in T₂, a testimoniare un aumento del contenuto idrico locale. L'indagine densitometrica può costituire un utile complemento per monitorare il decorso di tale affezione.³¹ Anche se la letteratura riporta un'occasionale progressione verso quadri a tipo osteonecrosi asettica, l'esito pressoché costante è la guarigione spontanea nell'arco di 4-24 mesi, con una durata media di malattia di circa 6 mesi. Il trattamento per via venosa con alcuni farmaci appartenenti alla famiglia dei bisfosfonati sembra abbreviare notevolmente la durata di malattia.³²

A fianco di questa affezione va infine segnalata una serie di quadri clinici ancora alla ricerca di un'interpretazione patogenetica unificatrice che vanno dall'*osteoporosi ricorrente migrante*, affezione dolorosa che interessa con andamento recidivante le grosse articolazioni degli arti inferiori, alla *sindrome da edema midollare post-traumatica*, più frequentemente documentata a livello del ginocchio, patologie alle quali è possibile assimilare per alcuni aspetti le *poussées* dolorose in corso di artrosi a carico dell'anca e del ginocchio.³³ Ognuna di tali affezioni è caratterizzata da un riscontro alla risonanza di un aumento del contenuto idrico midollare che, secondo alcune interpretazioni patogenetiche, potrebbe essere il risultato di eventi fratturativi trabecolari epifisari che si verificano a seguito di un singolo evento traumatico o quale conseguenza di un accumulo di microdanni strutturali in un tessuto osseo meccanicamente incompetente per alterazioni quantitative o qualitative. L'aumento della pressione locale – dovuta a un aumento del contenuto idrico interstiziale nel contesto del compartimento osseo rigido e inestensibile – sarebbe il momento patogenetico fondamentale sia del-

la sintomatologia dolorosa secondaria allo stimolo delle terminazioni nervose mi-dollari, sia dei fenomeni necrotici interessanti il tessuto adiposo ed ematopoietico osservabili istologicamente. Rimane ancora da chiarire definitivamente la possibilità che tali manifestazioni cliniche possano evolvere verso quadri osteonecrotici conclamati.

Diagnosi

Se le forme “classiche” o “complete” non pongono solitamente dubbi diagnostici, soprattutto quando sia individuabile un evento o una patologia predisponente, diverso è il caso di una SA/CRPS I che non si presenta con il tipico corteo clinico e sintomatologico (forme incomplete) e quindi le indagini strumentali costituiscono un elemento d'importanza fondamentale. In questi casi l'impiego di criteri diagnostici può costituire un primo strumento verso una corretta diagnosi differenziale (Tabella 2). I dati di laboratorio non offrono solitamente informazioni utili alla diagnosi. Gli indici di flogosi sono costantemente nella norma e solo occasionalmente sono segnalati incrementi di alcuni marcatori del riassorbimento osseo quali l'idrossiprolina, le piridinoline urinarie e il peptide N-terminale del collagene di tipo I.^{34,35} L'indagine radiologica, viceversa, rappresenta spesso la chiave diagnostica fondamentale, anche se la comparsa dei segni radiologici richiede una latenza di qualche settimana rispetto all'esordio clinico e, in alcuni casi, in particolare nelle forme pediatriche, può essere totalmente assente. Il quadro più tipico, che tuttavia non può e non deve rappresentare un criterio diagnostico per il possibile riscontro sin dall'esordio di un'osteoporosi “omogenea”, è viceversa costituito da un'osteoporosi “maculata”, d'aspetto cioè disomogeneo per la presenza di aree dove il riassorbimento osseo, e quindi l'ipertrasparenza, è più evidente. Tali alterazioni sono più facilmente apprezzabili a livello dell'osso subcondrale e delle epifisi, dove in alcuni casi il disegno del tessuto osseo scompare totalmente, facendo sì che si evidenzino in maniera anomala la linea corrispondente alla lamina subcondrale, o immagini evocative delle alterazioni erosive osservabili in corso di malattie “artriche”. Quando vi sia un interessamento delle diafisi delle ossa lunghe, anche il tessuto osseo corticale appare assottigliato con segni di riassorbimento periostale, endostale e intracorticale. Come precedentemente accennato, l'immagine di un riassorbimento osseo disomogeneo, seppur molto suggestiva, non può essere considerata patognomonica di una SA/CRPS I, potendosi riscontrare anche in alcune forme da disuso secondarie, per esempio, a immobilizzazione o a emiplegia. Con il progredire del quadro clinico diviene più frequente il riscontro di osteoporosi omogenea che richiede, per essere individuata, il confronto con l'arto controlaterale. La riduzione della densità ossea, che alcuni studi densitometrici quantificano in circa un 30%, tende a risolversi più lentamente rispetto al quadro clinico, con un riscontro radiologico che persiste anche dopo l'avvenuta guarigione e che, secondo alcuni Autori, è irreversibile.³⁶

La scintigrafia ossea con bisfosfonati marcati con tecnezio costituisce, a tutt'oggi, la metodica diagnostica in grado di fornire con maggior precocità le informazioni utili alla diagnosi, soprattutto quando l'indagine radiologica convenzionale non sia ancora in grado di evidenziare le tipiche alterazioni della SA/CRPS I. Secondo alcuni studi, la sensibilità e la specificità di tale metodica superano entrambe il 95%.³⁷ I soggetti che presentano una captazione del radio-

tracciante normale (o più frequentemente un deficit di captazione) sono il più delle volte i casi inveterati (stadio atrofico) o i pazienti in età pediatrica. Nella metodica a tre fasi è apprezzabile un aumento dell'*uptake* rispetto all'arto controlaterale sia nella prima fase (vascolare), come nella seconda (pool ematico), che nella terza (fase ossea). Alcuni Autori sottolineano, tuttavia, come solamente una diffusa ed estesa ipercaptazione durante la fase ossea possieda i requisiti di specificità, mentre un'ipercaptazione nelle fasi iniziali sia osservabile anche in corso di patologie artritiche o infettive.³⁸

Analogamente a quanto riportato per l'osteoporosi transitoria dell'anca e le altre sindromi da edema midollare regionale, e limitatamente alle fasi precoci di malattia, in alcuni casi la RM consente di osservare quadri riferibili a un aumento del contenuto idrico midollare con il limite tecnico di evidenziare tali riscontri a carico di segmenti ossei di limitate dimensioni, quali quelli presenti a livello della mano e del piede.³⁹

In termini di diagnosi differenziale vanno tenute in conto, oltre alle fratture da stress e le patologie vascolari arteriose e venose, le forme artritiche soprattutto a genesi infettiva o microcristallina, così come le localizzazioni settiche delle guaine tendinee e delle fasce. Tutte queste affezioni sono, infatti, in grado di determinare imponenti quadri di flogosi locale o alterazioni vascolari con caratteristiche cliniche relativamente simili alla SA in fase florida. Negli stadi avanzati devono essere escluse altre patologie quali la sclerodermia e la malattia di Dupuytren.

Terapia

Le attuali incertezze circa un'univoca interpretazione patogenetica della SA/CRPS I si riflettono, inevitabilmente, sull'impostazione di quello che può essere considerato il miglior approccio terapeutico. 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/CRPS I: la variabilità della durata e gravità della malattia; studi basati su casistiche che per essere sufficientemente numerose sono inevitabilmente eterogenee per i fattori predisponenti e lo stadio della malattia stessa; infine, le difficoltà nel quantificare esattamente i diversi parametri clinici al fine di evidenziare una loro oggettiva variazione nel tempo. 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 e individuali dei meccanismi patogenetici dominanti e cioè il processo flogistico locale, la sensibilizzazione degli afferenti somatosensoriali (periferica) e una possibile sensibilizzazione centrale. Tali possibili dinamiche presentano verosimilmente un profilo d'importanza relativa che, intersecandosi e modificandosi nel tempo e nei diversi pazienti, può condizionare la risposta terapeutica ai diversi farmaci. Tali problematiche trovano un corrispettivo nell'elevatissimo numero di trattamenti proposti (circa 60) e nell'assoluta mancanza di uniformità di giudizio circa la loro reale efficacia. Gli unici dati unanimemente condivisi sono quelli relativi alla prevenzione, che consiste nella rapida mobilizzazione e in un'efficace terapia analgesica da attuarsi in corso di situazioni cliniche predisponenti. Sempre in termini preventivi, uno studio randomizzato verso placebo sembra dimostrare che la vitamina C, sommi-

nistrata al dosaggio di 500 mg/die per 50 giorni, sia in grado di ridurre significativamente l'incidenza della SA/CRPS I in soggetti andati incontro a frattura di Colles.⁴⁰ Molto modesti e di esclusiva pertinenza fisioterapica sono i risultati ottenibili dal trattamento delle forme evolute, una volta cioè che si siano instaurate le retrazioni tendinee e fasciali e la rigidità articolare. Nelle fasi più iniziali di malattia, invece, il trattamento fisioterapico viene raccomandato dalla quasi totalità degli Autori. Tale approccio, associato il più delle volte a un'adeguata copertura della sintomatologia dolorosa ottenibile eventualmente con gli analgesici maggiori, ha lo scopo di ridurre l'edema locale e di migliorare la limitazione funzionale. È tuttavia singolare il dato che, pur con le inevitabili difficoltà a disegnare uno studio in cieco, non esistano studi controllati in grado di dimostrarne l'efficacia.

Sulla base dell'antica ipotesi che il momento patogenetico cardinale fosse riferibile all'instaurazione di un arco riflesso anomalo a mediazione simpatica, il deprimere l'attività del sistema nervoso simpatico sembrava costituire l'approccio terapeutico più razionale. Al di là dei risultati ottenuti attraverso studi condotti con metodologie non ineccepibili, l'analisi critica della letteratura consente di individuare solamente sette studi basati su di un disegno in doppio cieco verso placebo.⁴¹ Prescindendo dalle diverse metodiche impiegate, mediche o chirurgiche, dalla sede dei blocchi simpatici (pregangliare, gangliare o periferica), dalle modalità di somministrazione e dai farmaci utilizzati (fenossibenzamina, bretilio, reserpina, guanetidina), nella grande maggioranza dei casi non emerge a lungo termine un effetto terapeutico superiore al placebo. Allo stato attuale tali riscontri – che in qualche modo confermano le più recenti interpretazioni patogenetiche tendenti a escludere un'iperattività simpatica – insieme alla relativa frequenza di effetti collaterali limitano fortemente l'indicazione e l'impiego di tale approccio terapeutico.

Limitate evidenze d'efficacia provengono anche dall'impiego locale di scavenger dei radicali liberi. Il dimetilsolfossido utilizzato topicamente ha mostrato, infatti, un discreto effetto sui segni di flogosi locale senza tuttavia contrastare efficacemente la sintomatologia dolorosa.⁴²

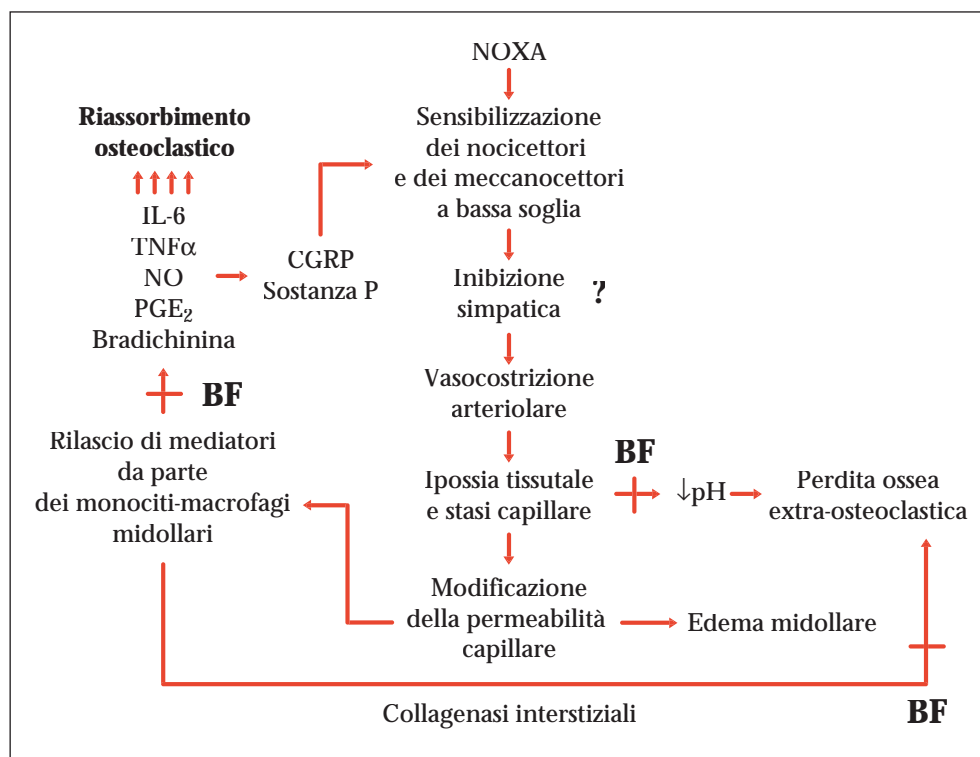
Il trattamento con corticosteroidi per via sistemica ha riscoperto un proprio razionale alla luce dell'ipotesi flogistica regionale quale meccanismo fisiopatologico responsabile della SA/CRPS I. L'efficacia di tale misura terapeutica sembra più di altre condizionata dalla durata di malattia (più elevata nelle prime fasi) e dai riscontri scintigrafici (più efficace nelle forme francamente ipercaptanti). Gli schemi terapeutici impiegati prevedono la somministrazione di dosaggi iniziali compresi tra i 20 e gli 80 mg giornalieri di equivalente prednisonico, con un progressivo tapering fino alla sospensione nell'arco di 4-8 settimane. Non sono rare le recidive segnalate alla sospensione del trattamento.⁴³

L'assunzione di calcitonina di salmone al dosaggio di 100 UI a giorni alterni per via sottocutanea rappresenta, secondo alcuni Autori, un efficace schema terapeutico attivo nelle prime fasi della malattia. In alternativa a un'azione diretta sulla popolazione osteoclastica, si ipotizzano un meccanismo analgesico centrale e una riduzione della permeabilità capillare periferica in grado di contrastare l'edema regionale.⁴⁴ Studi randomizzati verso placebo non hanno tuttavia dimostrato significativi vantaggi derivanti da tale trattamento, con una percentuale di successo di poco superiore al 50% dei casi.⁴⁵

I bisfosfonati

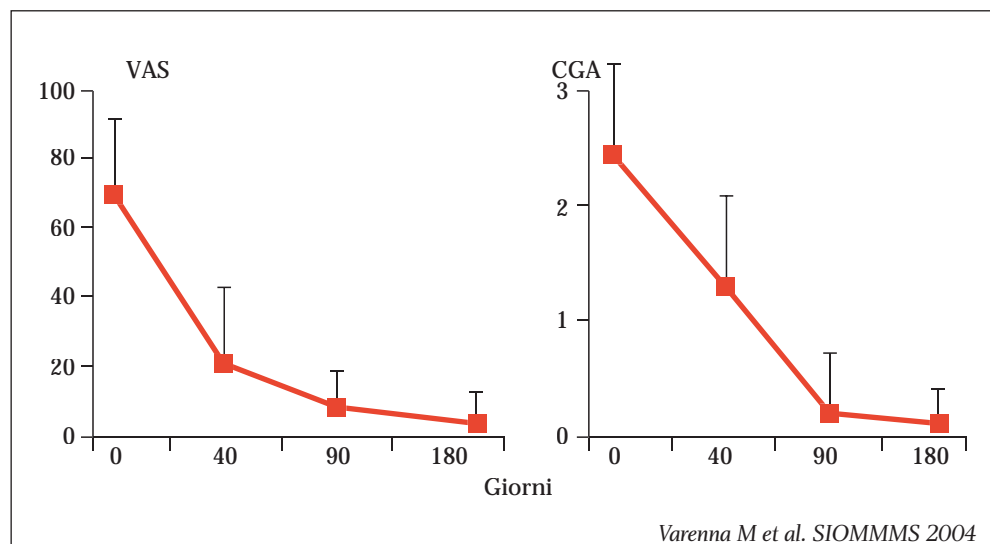
La classe farmacologica che a tutt'oggi sembra offrire le maggiori garanzie di efficacia è rappresentata dai bisfosfonati.⁴¹ Il loro razionale d'impiego ha fatto inizialmente riferimento all'efficacia analgesica nel trattamento di alcune patologie scheletriche quali il morbo di Paget e la malattia metastatica scheletrica e, più recentemente, alla dimostrazione che tali farmaci interferiscono positivamente con l'edema midollare osseo e la sintomatologia dolorosa in alcune patologie flogistiche articolari quali le spondiloartriti.⁴⁶ Il loro esatto meccanismo d'azione rimane tuttavia solamente ipotetico, in ragione delle molteplici azioni farmacologiche che tali molecole possono esercitare una volta che raggiungano localmente concentrazioni elevate, come dimostra la valutazione scintigrafica in corso di SA/CRPS I impiegando quale *carrier* del Tecnezio99 il metilendibisfosfonato. Oltre a un possibile effetto di inibizione della dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite indotta dall'acidosi locale,⁴⁷ è verosimile ipotizzare che l'effetto citotossico diretto sulle popolazioni cellulari midollari inibisca il metabolismo anaerobio, la produzione di acido lattico e, quindi, la stimolazione nocicettiva generata dal ridotto pH locale.⁴⁸ L'efficacia dell'azione analgesica e la capacità di contrastare i fenomeni flogistici potrebbe inoltre essere riferita all'interferenza con la sintesi locale di alcuni mediatori (IL-6, TNF α , prostaglandina E₂).^{49,50} Contrastando il disturbo del microcircolo, l'acidosi locale e l'aumento della pressione intramidollare causato dall'edema, si verrebbe a determinare un'inibizione dello stimolo nocicettivo e dei meccanoceffettori a bassa soglia con un effetto analgesico a breve termine.⁵¹ Le possibili sedi dove i bisfosfonati possono interferire con le dinamiche patogenetiche della SA/CRPS I sono illustrate nella Figura 1.

Figura 1. Possibili meccanismi d'azione dei bisfosfonati (BF) nel trattamento della SA/CRPS I



È sulla base di tali premesse che negli ultimi dieci anni sono comparsi diversi studi che sembrano dimostrare l'efficacia dei bisfosfonati somministrati per via venosa a dosaggi elevati. Clodronato,⁵⁵ pamidronato⁵²⁻⁵⁵ e alendronato⁵⁶ sembrano tutti possedere un considerevole profilo d'efficacia, anche se le dimostrazioni più convincenti in tal senso, provenienti cioè da studi randomizzati in doppio cieco, sono state ottenute solo per clodronato e alendronato. Analogamente ad altri trattamenti, l'analisi a posteriori di tali studi considerati nel loro insieme sembra suggerire che la strategia terapeutica basata sui bisfosfonati possiede maggiori probabilità di successo quanto più precocemente venga instaurata. Il dato, quindi, potrebbe correlare con la capacità di queste molecole di contrastare i processi flogistici locali in una fase di malattia dove tali dinamiche possiedono una valenza preminente nel mantenimento di malattia. Nell'ambito di questa famiglia farmacologica, la molecola che più recentemente ha offerto dimostrazioni d'efficacia è rappresentata da neridronato. Esso sembra possedere un'analogha efficacia, rispetto agli altri bisfosfonati, somministrato per via endovenosa al dosaggio di 100 mg per quattro infusioni ogni quarto giorno (Figura 2).⁵⁷

Figura 2. Scala visuoanalogica del dolore (VAS) e punteggio della Scala di Valutazione Clinica semiquantitativa (Clinical Global Assessment, CGA) al basale e dopo trattamento con neridronato



Di recente pubblicazione sono i risultati di uno studio condotto su una casistica di dimensioni limitate, ma con metodologia adeguata (doppio cieco, verso placebo), che sembra dimostrare come alendronato somministrato per via orale al dosaggio di 40 mg al dì per otto settimane sia in grado di indurre un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa e del deficit funzionale.⁵⁸

Bibliografia

1. Merskey H, Bogduk N. **Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of terms.** Seattle: IASP press, 1994
2. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al. **Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy.** Pain 1995;63:127-133
3. Reinders ME, Geertzen JHB, Dijkstra PU. **Complex Regional Pain Syndrome type I: use of the International Association for the Study of Pain diagnostic criteria defined in 1994.** Clin J Pain 2002;18:207-215
4. Bruehl S, Harden RN, Galer BS et al. **External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria.** Pain 1999;81:147-154
5. Bernstein BH, Singen BH, Kent JT et al. **Reflex neurovascular dystrophy in childhood.** J Pediatr 1978;93:211-215
6. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL et al. **Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study.** Pain 2003;103:199-207
7. Veldman PHJM, Reynen HM, Arntz IE et al. **Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients.** Lancet 1993;342:1012-1016
8. Cooney WP, Dobyns JH, Linscheid RL. **Complications of Colles' fracture.** J Bone Joint Surg 1980;62A:613-619
9. Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. **Features of algodystrophy after Colles' fracture.** J Bone Joint Surg 1990;72:105-110
10. Bickerstaff DR, Kanis JA. **Algodystrophy: an under-recognized complication of minor trauma.** Br J Rheumatol 1994;33:240-248
11. Acquaviva P, Schiano A, Harnden P et al. **Les algodystrophies: terrain et facteurs pathogéniques. Résultats d'une enquête multicentrique portant sur 765 observations (Rapport).** Rev Rhum Mal Osteoartic 1982;49:761-766
12. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K et al. **Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value.** Brain 2001;124:587-599
13. Arnold JMO, Teasell RW, MacLeod AP et al. **Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy.** Ann Intern Med 1993;118:619-621
14. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM. **Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin.** Clin Sci 1996;91:73-77
15. Schott GD. **An unsympathetic view of pain.** Lancet 1995;345:634-636
16. Huygen FJPM, De Bruijn AGJ, De Bruin MT et al. **Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type I.** Med Inflamm 2002;11:47-51
17. Arlet J, Ficat CCJ. **Vascular explorations and pathology of reflex sympathetic dystrophy.** Baillere's Clin Orthop 1996;2:273-290
18. Drummond PD. **Mechanism of complex regional pain syndrome: no longer excessive sympathetic outflow?** Lancet 2001;358:168-169
19. Goris RJA. **Conditions associated with impaired oxygen extraction.** In: Gutierrez G, Vincent JL (eds) Tissue Oxygen Utilization. Springer Verlag, Berlin, pp 350-369;1991
20. Birklein F, Weber M, Neundörfer B. **Increased skin lactate in complex regional pain syndrome: Evidence for tissue hypoxia?** Neurology 2000;55:1213-1215
21. Huygen FJPM, Ramdhani N, van Toorenenbergen A et al. **Mast cells are involved in inflammatory reactions during Complex Regional Pain Syndrome type I.** Immunol Lett 2004;91:147-154
22. Cherruau M, Facchinetti P, Baroukh B et al. **Chemical sympathectomy impairs bone resorption in rats: a role for sympathetic system on bone metabolism.** Bone 1999;25:545-551
23. Ficat P, Arlet J, Lartigue J et al. **Algodystrophies réflexes post-traumatiques. Etude hémo-dynamique et anatomo-pathologique.** Rev Chir Orthop Rep 1973;59:401-414
24. Frank R, Kern R, Fontaine R. **Etude histopathologique de l'ostéoporose post-traumatique au microscope électronique.** Path Biol 1987;5:2203-2208
25. Arriagada M, Arinovich R. **X-ray bone densitometry in the diagnosis and follow-up of reflex sympathetic dystrophy syndrome.** J Rheumatol 1994;21:498-500
26. Genant HK, Kozin F, Bekerman C et al. **The reflex sympathetic dystrophy syndrome.** Radiology 1975;117:21-32
27. Steinbrocker O, Argyros TG. **The shoulder-hand syndrome: present status as a diagnostic and therapeutic entity.** Med Clin North Am 1958;42:1538-1553
28. Bruehl S, Harden RN, Galer BS et al. **Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome?** Pain 2002;95:119-124
29. Lequesne M. **Transient osteoporosis of the hip. A nontraumatic variety of Sudeck's atrophy.** Ann Rheum Dis 1968;27:463-471
30. Hofmann S, Kramer J, Schneider W et al. **Transient osteoporosis may represent a reversible early form of avascular necrosis of the hip joint.** Current Orthop 1997;11:164-172
31. Varenna M, Sinigaglia L, Binelli L et al. **Transient osteoporosis of the hip: a densitometric study.** Clin Rheumatol 1996;15:169-173
32. Varenna M, Zucchi F, Binelli L et al. **Intravenous pamidronate in the treatment of transient osteoporosis of the hip.** Bone 2002;31:96-101
33. Felson DT, Chalmers CE, Hill CL et al. **The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis.** Ann Intern Med 2001;34:541-549
34. Dumas V, Arlot MA, Meunier PJ et al. **Urinary pyridinoline: marker of increased bone resorption in reflex sympathetic dystrophy [abs].** Rev Rhum Mal Osteoartic 1993;10:726
35. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D et al. **Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study.** J Rheumatol 2000;27:1477-1483
36. Bickerstaff DR, Charlesworth D, Kanis JA. **Changes in cortical and trabecular bone in algodystrophy.** Br J Rheumatol 1993;32:46-51
37. Mackinnon SE, Holder LE. **The use of three-phase radionuclide bone scanning in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy.** J Hand Surg Am 1984;9:556-560
38. Nath RK, Mackinnon SE, Stelnicki E. **Reflex sympathetic dystrophy. The controversy continues.** Clin Plast Surg 1996;23:435-446

39. Schweitzer ME, Mandel S, Schwartzman RJ et al. **Reflex sympathetic dystrophy revisited: MR imaging findings before and after infusion of contrast material.** *Radiology* 1995;195:211-214
40. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW et al. **Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial.** *Lancet* 1999;354:2025-2028
41. Forouzanfar T, Köke A, van Kleef M et al. **Treatment of complex regional pain syndrome type I.** *Eur J Pain* 2002;6:105-122
42. Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD et al. **Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:364-367
43. Christensen K, Jensen EM, Noer I. **The reflex dystrophy syndrome. Response to treatment with systemic corticosteroids.** *Acta Chir Scand* 1982;148:653-655
44. Cherot A, Amor B. **Thérapeutique des algodystrophies. Etude randomisée sur 95 cas de trois traitements: Calsyn 100, Visken, Grisefuline et Penthonium.** *Rev Rhum* 1983;50:95-97
45. Bickerstaff DR, Kanis JA. **The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy.** *Br J Rheumatol* 1991;30:291-294
46. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA et al. **A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis.** *Arthritis Rheum* 2002;46:766-773
47. Fleisch H. **Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical applications.** In: Peck WA (ed) *Bone and Mineral Research, Annual 1.* Excerpta Medica, Amsterdam. pp 319-537;1982
48. 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;5:1019-1027
49. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A et al. **Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 β , IL-6 and TNF α secretion from RAW 264 cells in vitro.** *Pharmacol Res* 1995;12:916-922
50. Felix R, Bettex JD, Fleisch H. **Effect of diphosphonates on the synthesis of prostaglandins in cultured calvaria cells.** *Calcif Tissue Int* 1981;61:549-552
51. Schott GD. **Bisphosphonates for pain relief in reflex sympathetic dystrophy?** *Lancet* 1997;350:1117
52. Devogelaer JP, Dall'Armellina S, Huaux JP et al. **Dramatic improvement of intractable reflex sympathetic dystrophy syndrome by intravenous infusion of the second generation bisphosphonate APD.** *J Bone Miner Res* 1988;3:213
53. Cortet B, Flipo RM, Coquerelle P et al. **Treatment of severe, recalcitrant reflex sympathetic dystrophy: assessment of efficacy and safety of the second generation bisphosphonate pamidronate.** *Clin Rheumatol* 1997;16:51-56
54. Kubalek I, Fain O, Paries J et al. **Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate: 29 cases.** *Rheumatology* 2001;40:1394-1397
55. Robinson JN, Sandom J, Chapman P. **Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I.** *Pain Medicine* 2004;5:276-280
56. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D et al. **Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome.** *Ann Rheum Dis* 1997;56:201-204
57. Varenna M, Casari S, Zucchi F et al. **Neridronato endovenoso nel trattamento della Sindrome Algodistrofica.** *Atti del IV Congresso Nazionale della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS).* Palermo, 15-18 Settembre 2004
58. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y et al. **Role of alendronate for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity.** *Arthritis Rheum* 2004;15:284-290