

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

La sindrome algodistrofica

Davide Gatti, Ombretta Viapiana

Gruppo Italiano per lo studio dei BISfosfonati

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE

Prof. Silvano Adami

*Professore Ordinario
di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

CONSIGLIERI

Dott. Francesco Bertoldo

*Ricercatore Universitario
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche
Policlinico G. B. Rossi
Pzza L. A. Scuro
37134 Verona*

Dott. Daniele Costi

*Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma*

Dott. Luigi Di Matteo

*Dirigente medico II livello
U.O. Reumatologia ASL Pescara
65100 Pescara*

Prof. Paolo Filipponi

*Responsabile del Centro
di Riferimento Regionale
dell'Umbria per l'Osteoporosi
e per le Malattie Metaboliche
dello Scheletro
06019 Umbertide (PG)*

Prof. Bruno Frediani

*Responsabile Centro Osteoporosi
Sezione di Reumatologia
Università di Siena
53100 Siena*

Dott. Sandro Giannini

*Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova*

Dott. Giuseppe Girasole

*Dirigente medico I livello
U. O. Reumatologia
Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone, 10
16011 Arenzano (GE)*

Prof. Giovanni Iolascon

*Ricercatore
Dipartimento di Chirurgia
Ortopedica, Traumatologica
e Riabilitazione
Seconda Università di Napoli
Via De Crecchio, 4
80138 Napoli*

Prof. Claudio Marcocci

*Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa*

Prof. Domenico Maugeri

*Professore Associato di Geriatria
Centro per la Prevenzione
e Cura dell'Osteoporosi
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"
Via Messina, 829
95125 Catania*

Prof. Giovanni Minisola

*Direttore dell'Unità Operativa
Complessa di Reumatologia
Azienda Ospedaliera
"San Camillo - Forlanini"
Via Portuense, 332
00148 Roma*

Dott. Ignazio Olivieri

*Direttore del Dipartimento
di Reumatologia della Regione Basilicata
Ospedale San Carlo
di Potenza
e Ospedale Madonna delle Grazie
di Matera
Contrada Macchia Romana
85100 Potenza*

Dott. Maurizio Rossini

*Ricercatore di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

Dott. Leonardo Sartori

*Ricercatore
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova*

Dott. Alfredo Scillitani

*Divisione di Endocrinologia
Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo
71013 Foggia*

COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI

Dott. Franco Beghè

*Dirigente medico I livello
Ospedale di Imperia
U.O. Medicina Interna
Corso Garibaldi, 90
18100 Imperia*

Dott. Corrado Guidi

*Geriatra
Comune di Lucca
55100 Lucca*

Dott. Ferdinando Silveri

*Reumatologo
Direttore Medico I livello
Clinica Reumatologica
dell'Università di Ancona
60035 Ospedale di Jesi (AN)*

COORDINATORI REGIONALI

C. Cisari (Valle d'Aosta e Piemonte)
M. Bevilacqua (Lombardia occidentale)
C. Trevisan (Lombardia orientale)
D. Gatti (Triveneto occidentale)
A. Venturin (Triveneto orientale)
A. Barone (Liguria)
N. Malavolta (Emilia Romagna)
M. Benucci (Toscana)
M. Sfrappini (Marche)
S. Cristallini (Umbria)
S. Lello (Lazio)
M. Pozzone (Abruzzo)
L. Nocerino (Molise e Campania)
G. Lapadula (Puglia)
R. La Forgia (Basilicata)
G. Varcasia (Calabria)
R. Torre (Sicilia occidentale)
G. D'Avola (Sicilia orientale)
G. Perpignano (Sardegna)

A CURA DEL GIBIS

Segreteria GIBIS
tel. (+39) 010 3015821 - (+39) 3929925259
e-mail: info@gibis.org
www.gibis.org
Recapito postale: GIBIS - Gruppo
Italiano per lo studio dei BISfosfonati
Piazza Borgo Pila, 40 - Torre A
16129 - Genova

COLOPHON

BOARD SCIENTIFICO

Prof. Gaetano Crepaldi
*Responsabile Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche*
Università di Padova
Via Giustiniani, 3 – 33128 Padova

Prof.ssa Ombretta Di Munno
*Professore Associato
di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Interna
Sezione di Reumatologia*
Università di Pisa
Via Roma, 67 – 56126 Pisa

Prof. Ernesto Palummeri
*Direttore del Dipartimento
di Gerontologia*
Ente Ospedaliero – Ospedali “Galliera”
Corso Mentana, 10 – 16128 Genova

Prof. Luigi Sinigaglia
*Dirigente medico I livello
Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico “Gaetano Pini”
Piazza Cardinal Ferrari, 1
20122 Milano*

DIRETTORE RESPONSABILE

Giulio Zuanetti

COORDINAMENTO REDAZIONALE

Licia Casaretto

Registrazione del Tribunale di Milano
n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

INDICE



La sindrome algodistrofica

Daide Gatti, Ombretta Viapiana

3

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

LA SINDROME ALGODISTROFICA

Davide Gatti¹, Ombretta Viapiana²

¹Professore Associato, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina – Università di Verona;

²Ricercatore Universitario di Reumatologia presso il dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche Università di Verona

INTRODUZIONE

Con il termine di sindrome algodistrofica si definiscono quadri clinici caratterizzati da segni e sintomi molto eterogenei che sono stati variamente classificati nell'arco degli anni e che recentemente sono stati raggruppati nell'entità clinica denominata complex regional pain syndrome di tipo I (CRPS-I) [Merskey et al 1994]. Ad oggi i criteri di riferimento sia per gli studi clinici che per le indagini epidemiologiche sono quelli di Budapest, pubblicati nel 2007 e riassunti in tabella 1 [Harden et al 2010].

TABELLA 1. CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI CRPS-I (“CRITERI DI BUDAPEST”)

La diagnosi clinica di CRPS-I può essere posta in presenza di:

- Dolore continuo, sproporzionato all'evento scatenante
- Deve essere presente almeno un sintomo in *tre delle seguenti quattro categorie* di sintomi.
 - **alterazione della sensibilità:** iperestesia e/o allodinia
 - **alterazioni vasomotorie:** asimmetria di temperatura e/o modificazioni del colorito cutaneo e/o asimmetria del colorito cutaneo
 - **alterazioni sudomotorie/edema:** edema e/o alterazioni della sudorazione locale e/o asimmetria della sudorazione locale
 - **alterazioni motorie/trofiche:** ridotta escursione articolare e/o disfunzioni motorie (debolezza, tremore, distonia) e/o alterazioni trofiche (peli, unghie o cute)
- Deve essere presente almeno *un segno al momento della valutazione clinica in due o più* delle seguenti categorie di segni:
 - **alterazione della sensibilità:** 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)
 - **alterazioni vasomotorie:** evidenza di asimmetria di temperatura (> 1 grado centigrado) e/o modificazioni del colorito cutaneo e/o asimmetria del colorito cutaneo
 - **alterazioni sudomotorie/edema:** evidenza di edema e/o alterazioni della sudorazione locale e/o asimmetria della sudorazione locale
 - **alterazioni motorie/trofiche:** evidenza di ridotta escursione articolare e/o di disfunzioni motorie (debolezza, tremore, distonia) e/o alterazioni trofiche (peli, unghie o cute)
- Assenza di una diagnosi alternativa in grado di spiegare la patologia in questione

La CRPS I viene così definita come “un insieme di condizioni dolorose caratterizzate da dolore continuo (spontaneo e/o evocato) che appare sproporzionato per estensione temporale o per intensità rispetto a quanto atteso sulla base del trauma o dell’evento scatenante. Il dolore ha distribuzione regionale (non riferibile al territorio di innervazione di un singolo ramo nervoso o ad un dermatomero) e solitamente ha una localizzazione distale in associazione a segni e sintomi caratteristici di natura sensitiva, motoria, sudomotoria, vasomotoria e trofica. La sindrome può avere una evoluzione variabile nel tempo”.

La CRPS tipo I viene pertanto nettamente distinta rispetto al tipo II (sindrome causalgica) che è la conseguenza di un trauma diretto su un ramo nervoso.

CRITERI DIAGNOSTICI E CLINICA

La diagnosi è essenzialmente clinica anche se le manifestazioni possono essere molto eterogenee anche a seconda della durata della malattia. Come già evidenziato negli anni Cinquanta da Steinbrocker si passa da uno stadio “caldo”, contrassegnato da manifestazioni di intensità acuta o subacuta, a uno stadio successivo definibile come “distrofico”, in cui i sintomi collegati alla flogosi lasciano il passo a segni più francamente involutivi che possono poi sfociare in una vera e propria sindrome “atrofica”, caratterizzata da alterazioni tissutali irreversibili qualunque sia il trattamento instaurato.

Esistono delle forme lievi o moderate, di solito autolimitate che vanno rapidamente incontro a guarigione e forme iperacute che tendono ad esitare più frequentemente in quadri atrofici soprattutto in assenza di trattamento [Field 2013]. È pertanto necessario cercare di ridurre il frequente ritardo diagnostico che ad oggi viene riportato in letteratura [Goebel 2011; Lewis et al 2007]. Il sintomo principalmente lamentato dai pazienti è il dolore che viene descritto come invalidante, subacuto, continuo, talvolta come urente o trafittivo.

Il dolore che caratterizza la sindrome algodistrofica è prevalentemente di tipo meccanico, peggiora con il carico e la mobilizzazione e migliora con il riposo. Ha un esordio graduale ed un’evoluzione progressiva. Talvolta può assumere le caratteristiche del dolore infiammatorio e manifestarsi anche durante il riposo notturno. Il dolore è spesso accompagnato da allodinia (percezione dolorosa per stimoli che normalmente non inducono dolore), iperalgesia (risposta dolorosa sproporzionata agli stimoli) e iperpatia (sensazione dolorosa che tende ad aumentare al ripetersi della stimolazione e che persiste dopo la cessazione dello stimolo). Può essere anche presente una riduzione della sensibilità tattile e termica a distribuzione non metamerica (a “calza” o a “guanto”).

Obiettivamente l’area interessata si presenta edematosa, calda al tatto nelle prime fasi della malattia, fredda quando prevalgono gli aspetti distrofici. Molto frequentemente l’edema si associa ad alterazione del colorito cutaneo sia sottoforma di pallore/subcianosi che di eritrosi (Figura 1).

È frequente l’interessamento degli annessi cutanei [McCabe et al 2008]. Gli annessi piliferi tendono ad atrofizzarsi e quindi a scomparire. Le unghie diventano fragili e tendono a sfaldarsi. Molto comune è la presenza di rigidità articolare che è inizialmente dovuta all’edema delle parti molli e delle articolazioni colpite e tende a cronicizzare nel tempo per la comparsa di contratture irreversibili che contrassegnano la fase “atrofica”.

FIGURA 1. PAZIENTE CON ALGODISTROFIA POST-CHIRURGICA



EPIDEMIOLOGIA

La variabilità dei sintomi, le classificazioni che si sono succedute negli anni e l'eterogeneità delle casistiche rendono conto del fatto che non vi siano dati precisi sulla incidenza e prevalenza della malattia. Nella maggior parte dei casi il problema è scatenato da un trauma o da una frattura, in circa il 30% dei casi emergono anamnesticamente un pregresso intervento chirurgico (anche per via artroscopia) o eventi vascolari (infarti o ischemie cerebrali) mentre in una minoranza dei casi (circa 10%) non è riconoscibile alcun evento scatenante [Marinus et al 2011; Sandroni et al 2003]. La patologia sembra più frequente nella 4^a-6^a decade di vita con una maggior incidenza nel sesso femminile [de Mos et al 2007; Sandroni et al 2003]. Sono descritte casistiche anche in età pediatrica dove prevalgono le cosiddette forme "fredde", sempre con una predilezione per il sesso femminile (rapporto femmine/maschi 4:1) [Maillard et al 2004].

La malattia può recidivare nell'arco degli anni in una percentuale di casi che è molto variabile a seconda delle casistiche considerate, da meno dell'1% al 9% su un periodo di follow-up di 15-20 anni [Veldman et al 1996; Zyluk 2004]

PATOGENESI

La patogenesi della malattia non è del tutto chiara. L'ipotesi che per anni è stata ritenuta più valida era quella che uno stimolo irritativo (immobilizzazione ad esempio dopo apparecchio gessato in caso di frattura o traumatismo anche di modesta entità) sarebbe stato in grado di agire a livello dei nocicettori vasali determinando un'iperattività del sistema nervoso simpatico. La conseguente attivazione del sistema nervoso simpatico sarebbe così il responsabile della vasoconstrizione a livello arteriolare e vasodilatazione a livello venulare determinanti

della stasi capillare, dell'aumento della permeabilità vasale e dell'edema interstiziale.

La disponibilità di metodiche più accurate (che hanno documentato una riduzione del tono simpatico anziché un suo aumento) e gli esiti negativi della simpatectomia sono alla base delle nuove teorie patogenetiche che vedono i processi di neuroflogosi locale quali *primum movens* della malattia.

Il rilascio locale di neuropeptidi pro infiammatori (in primis il nerve growth factor [NGF], presente nei tessuti traumatizzati o rilasciato dalle cellule infiammatorie nelle condizioni di flogosi [Sabsovich et al 2008]) e di alcune citochine pro infiammatorie (quali il tumor necrosis factor- α [TNF- α], l'interleuchina-1 [IL-1] e l'interleuchina-6 [IL-6], aumentate a livello sierico in corso di malattia [Harden 2011]) potrebbe rappresentare l'evento che innesca e mantiene le prime fasi di malattia, determinando l'aumento della sensibilità nocicettiva, l'edema e l'aumento della temperatura locale [Kingery 2010].

Nelle fasi successive, il disturbo del microcircolo, dovuto ad un danno ipossico ed alla conseguente acidosi tissutale sembrano essere i responsabili dell'evoluzione alla fase definita "distrofica" o "fredda", caratterizzata dalla riduzione dell'edema e dalla presenza di una sub cianosi e un termotatto diminuiti [Coderre 2011]. Il ruolo del sistema nervoso autonomo sarebbe pertanto secondario alle alterazioni primitive sopradescritte del microcircolo.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

Come già detto in precedenza la diagnosi di sindrome algodistrofica è sostanzialmente clinica. Il laboratorio non presenta caratteristiche distintive e conseguentemente il suo utilizzo è limitato ad escludere altre patologie concomitanti del metabolismo fosforocalcico o ad evidenziare alterazioni biumorali che pregiudichino il trattamento farmacologico (insufficienza renale).

Dal punto di vista strumentale, informazioni preziose possono essere fornite sia dalla radiologia standard che da metodiche più complesse e costose quali la scintigrafia ossea e la risonanza magnetica nucleare (RMN).

La manifestazione radiologica tipica è rappresentata da un'osteoporosi localizzata ed ingravescente, che può assumere inizialmente un aspetto maculato e quindi conferire al segmento osseo un aspetto evanescente. Essendo le estremità i settori più frequentemente coinvolti, utile in tal senso è il confronto con l'arto controlaterale eseguito sullo stesso radiogramma.

La radiologia tradizionale è poco costosa, tuttavia presenta il limite di positivizzarsi in genere dopo 3-6 settimane dall'esordio della malattia. In maniera analoga, anche una volta risolti i sintomi, l'osteoporosi radiologica può continuare ad essere evidente anche per mesi.

La scintigrafia ossea al contrario è positiva già nei primi giorni dall'esordio di malattia. In fase florida, mostra un'intensa captazione del tracciante osteotropo (un bisfosfonato marcato) in tutte e tre le fasi dell'indagine (fase vascolare, fase di blood pool, fase ossea). La fissazione in fase vascolare si riduce nel tempo in modo parallelo al declino dei sintomi mentre la fissazione ossea, si riduce pur mantenendosi elevata anche per mesi. L'indagine scintigrafica è pertanto molto sensibile ma poco specifica ed è pertanto stata soppiantata in molti casi, anche per l'esposizione radiografica, dalla RMN.

La RMN è divenuta infatti in questi anni la tecnica diagnostica di riferimento nell'inquadramento di tutte le sindromi da edema midollare, soprattutto quando il quadro radiologico tradizionale sia negativo. Rispetto alla scintigrafia, è in grado di localizzare con maggior appropriatezza l'edema e di quantificarne l'estensione.

L'aumento del contenuto d'acqua negli spazi interstiziali midollari, responsabile del quadro di edema midollare, si traduce in RMN in un caratteristico pattern: riduzione dell'intensità di segnale dell'osso nelle sequenze pesate in T1 e corrispondente aumento dell'intensità di segnale nelle sequenze pesate in T2. La disomogeneità di segnale è di maggiore entità nelle sequenze T1 e ancor più nelle sequenze STIR e nelle sequenze FAT/SAT T2. In particolare, in queste ultime la soppressione del segnale del tessuto adiposo, annullando l'iperintensità di segnale del midollo adiposo, esalta ulteriormente quella dell'edema midollare. Questo è un rilievo precoce e si rende evidente già a 48 ore dall'esordio della sintomatologia dolorosa. Il ripristino dei normali valori di intensità di segnale del midollo osseo può verificarsi anche dopo alcuni mesi e di questo è necessario tener conto quando si valuta a distanza l'effetto di un trattamento e l'evoluzione della malattia.

Se il quadro clinico indirizza nella diagnosi, non esistono tuttavia marker radiologici caratteristici che permettano una sicura diagnosi differenziale tra le diverse forme di edema midollare. L'osteoporosi locale e l'edema midollare sono infatti condizioni aspecifiche che vengono condivise da numerose patologie, fra cui l'osteoporosi transitoria dell'anca, l'osteoporosi regionale migrante e la sindrome algodistrofica [Eustace et al 2001].

TERAPIA DELL'ALGODISTROFIA

Le attuali incertezze circa un'univoca interpretazione patogenetica della CPRS-I si riflettono, inevitabilmente, sull'impostazione di quello che può essere considerato il miglior approccio terapeutico. Inoltre la variabilità della durata e della gravità della malattia; studi basati su casistiche o poco numerose o troppo eterogenee riguardo ai fattori predisponenti e allo stadio della malattia stessa; e le difficoltà nel quantificare esattamente una risposta terapeutica spiegano perché moltissime molecole ed approcci terapeutici siano stati proposti nel tempo (circa 60) ma solo pochi abbiano dimostrato una reale efficacia.

Unanimemente condiviso è l'approccio preventivo basato su una rapida mobilitazione e un'efficace terapia analgesica, da attuarsi in corso di situazioni cliniche predisponenti tra cui in primis interventi chirurgici e fratture. La somministrazione di vitamina C (500 mg/die per 50 giorni) si sarebbe dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di sindrome algodistrofica dopo frattura di Colles [Zollinger et al 1999]. Viene anche raccomandato un precoce approccio fisiokinesiterapico per la riduzione dell'edema locale e il miglioramento della funzionalità [Tran de et al 2010; Perez et al 2010; Cossins et al 2013]. Per quanto riguarda gli approcci non farmacologici, un solo studio del 2004 avrebbe osservato l'utilità di un trattamento iperbarico con ossigeno [Kyralp 2004].

Sulla base dell'antica ipotesi che il momento patogenetico cardinale fosse un'iperattivazione del sistema simpatico, varie procedure (mediche e chirurgiche, ciascuna con diversi approcci) sono state proposte per deprimere l'attività

di questo ramo del sistema autonomo. Nei pochi studi in doppio cieco verso placebo disponibili non emerge a lungo termine un effetto terapeutico superiore al placebo.

Sulla scorta delle nuove ipotesi patogenetiche mediate dalla flogosi locale, dal danno del microcircolo e dalla presenza di alterazioni dei neurotrasmettitori sono stati esplorati l'uso di inibitori del TNF- α , della talidomide e delle immunoglobuline (case report positivi ma non cost-effective), l'uso di vasodilatatori (risultati deludenti) e il trattamento con corticosteroidi [Tran de et al 2010; Perez et al 2010; Cossins et al 2013]. Questi ultimi si sono dimostrati efficaci soprattutto nelle fasi precoci di malattia ed in quelle caratterizzate da intensa ipercaptazione scintigrafica. La posologia utilizzata negli studi è di 20- 80 mg giornalieri di equivalente prednisonico, con un progressivo tapering fino alla sospensione nell'arco di 4-8 settimane. Sono segnalate comunemente riprese della malattia alla sospensione dello steroide [Tran de et al 2010; Perez et al 2010; Cossins et al 2013].

Le tre review più recenti sul trattamento della CRPS-I concordano nell'attribuire ai bisfosfonati le maggiori evidenze di efficacia, e quindi il ruolo di trattamento di prima scelta [Tran de et al 2010; Perez et al 2010; Cossins et al 2013].

Il loro rationale 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 [Viapiana et al. 2014]. I bisfosfonati si accumulano elettivamente nelle aree ipercaptanti alla scintigrafia che utilizza un bisfosfonato, il metilenebisfosfonato quale carrier del tecnezio-99. Il loro esatto meccanismo d'azione nella CRPS I rimane tuttavia solamente ipotetico: riducono il rimodellamento osseo attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica [Fleisch 1982], modulano la produzione di citochine pro- o antinfiammatorie [Cecchini et al 1990], inibiscono la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite indotta dall'acidosi locale [Fleisch 1982], interferiscono con l'attività macrofagica [Moreau et al 2007] che sarebbe a sua volta coinvolta nell'espressione di NGF correlato all'infiammazione neurogenica [Sabsovich et al 2008].

Aldilà della modalità di azione, sono molti gli studi randomizzati e controllati che negli ultimi 15-20 anni hanno dimostrato l'efficacia dei bisfosfonati, soprattutto se somministrati per via endovenosa e a dosaggi elevati [Adami et al 1997]. L'alendronato è stato utilizzato sia per via endovenosa [Adami et al 1997] che per via orale ad alto dosaggio (40 mg/die per 8 settimane) [Manicourt et al 2004] ed ha dimostrato di essere in grado di migliorare sia la sintomatologia dolorosa che il deficit funzionale.

Risultati analoghi sono stati ottenuti con pamidronato [Robinson et al 2004] e ibandronato [Breuer et al 2008].

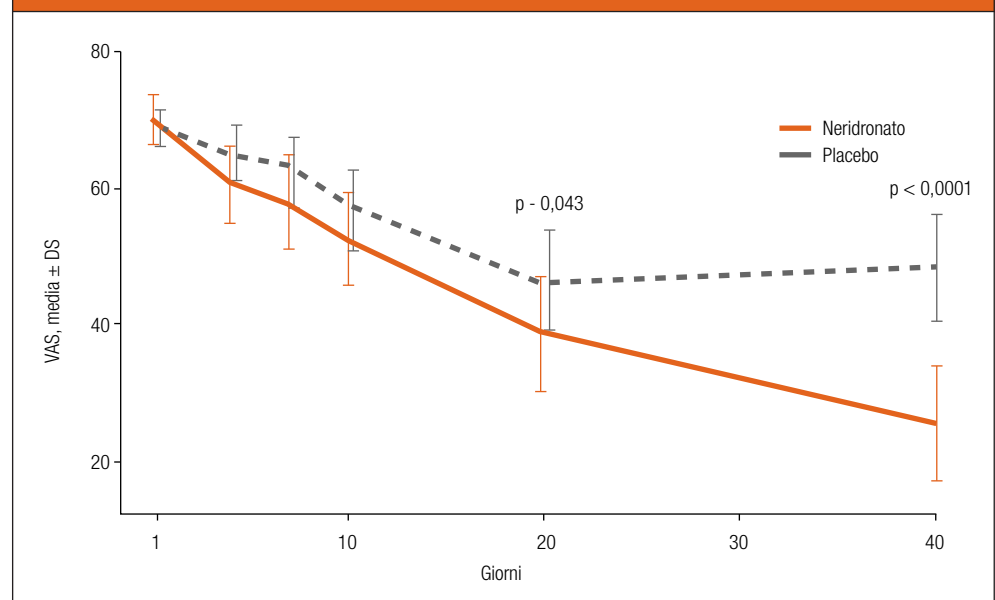
Il clodronato è stato somministrato per via ev al dosaggio di 300 mg/die per 10 giorni consecutivi ottenendo una significativa riduzione dei punteggi della VAS del dolore e della valutazione globale da parte del paziente [Varenna et al 2000]. Nello studio è stata documentata una significativa correlazione inversa tra i valori basali di NTx e la diminuzione dei punteggi della VAS: un marker labora-

toristico di riassorbimento osseo sembra quindi essere un fattore predittivo dell'efficacia di clodronato.

Nell'ambito della famiglia dei bisfosfonati la molecola che recentemente ha offerto le più convincenti dimostrazioni d'efficacia è rappresentata da neridronato, somministrato per via endovenosa al dosaggio di 100 mg ogni tre giorni per 4 volte nell'arco di 10 giorni. A differenza dei trial precedenti (condotti su casistiche di 10-20 pazienti per gruppo), in questo studio (doppio cieco verso placebo) sono stati reclutati 82 pazienti affetti da CRPS-I secondo i criteri di Budapest alla mano o al piede, con una durata di malattia non superiore a 4 mesi e con documentata ipercaptazione alla scintigrafia ossea [Varenna et al. 2013]. Entro i primi 20 giorni dall'inizio del trattamento la VAS del dolore si è ridotta in entrambi i gruppi, ma maggiormente nel gruppo trattato con neridronato; successivamente si è osservata un'ulteriore riduzione del dolore solo nei pazienti che erano stati trattati con neridronato (Figura 2). Significativi miglioramenti sono stati visti anche in altri parametri come il dolore al movimento, l'edema dei tessuti molli e la qualità di vita. Durante la fase in aperto, nella quale dopo 50 giorni i pazienti precedentemente trattati con placebo sono passati al trattamento attivo, sono stati osservati analoghi benefici del trattamento con neridronato. Questo è indice che la terapia è efficace non solo in fase precoce ma anche quando viene eseguita in una fase più tardiva. Le caratteristiche farmacologiche e farmacodinamiche dei bisfosfonati fa tuttavia pensare che l'effetto sia tanto migliore quanto più precocemente si interviene.

Lo studio condotto con neridronato ha confermato che l'uso di bisfosfonati, alle dosi appropriate, è in grado di determinare un significativo e persistente beneficio clinico nei pazienti affetti da CRPS-I. Al controllo dopo un anno nessun paziente presentava ancora sintomatologia residua o recidiva di malattia.

FIGURA 2. VARIAZIONI DELLA VAS DEL DOLORE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ALGODISTROFIA E TRATTATI CON NERIDRONATO



Dai dati in letteratura, il miglioramento clinico si accompagna ad una progressiva riduzione dell'ipercaptazione scintigrafica e dell'edema midollare in RMN. Nella maggior parte dei pazienti dello studio è stata inoltre eseguita una rivalutazione strumentale (prevalentemente con RMN) ad un anno e non si sono evidenziati segni residui di edema osseo. Il rilievo in RMN dell'edema midollare osseo è un rilievo frequente, non specifico di malattia ma che si verifica in un gran numero di patologie ossee e articolari [Vande Berg et al 2008]. In particolare esistono alcune patologie ossee in cui l'edema midollare osseo rappresenta la caratteristica primaria e che vengono in genere riunite all'interno della cosiddetta "sindrome da edema midollare osseo" di cui anche la CPRS-I fa parte [Korompilias et al 2009; Hoffman et al 2004].

Queste patologie, a patogenesi ancora sconosciuta, sono accomunate anche da alcuni aspetti clinici comuni, quali la presenza di osteoporosi regionale e di dolore, e sono l'osteoporosi transitoria dell'anca e l'osteoporosi regionale migrante.

L'assimilazione di tali affezioni con la sindrome algodistrofica ha portato all'impiego con successo dei medesimi schemi terapeutici utilizzati in quest'ultima patologia, sebbene siano necessari ulteriori e più approfonditi studi, in grado di supportare un trattamento basato sulle evidenze delle patologie caratterizzate dalla presenza di edema midollare [Samdani et al 1998, La Montagna et al 2005; Varenna et al 2002; Schapira et al 2003].

BIBLIOGRAFIA

- Adami S, Fossaluzza V, Gatti D et al (1997) Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 56:201-204
- Breuer B, Pappagallo M, Ongseng F et al (2008) An open-label pilot trial of ibandronate for complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 24:685-689
- Cecchini MG, Fleisch H (1990) Bisphosphonates in vitro specifically inhibit, among the hematopoietic series, the development of the mouse mononuclear phagocyte lineage. *J Bone Miner Res* 5:1019-1027
- Coderre TJ (2011) Complex regional pain syndrome: what's in a name? *J Pain* 12:2-12
- Cossins L, Okell RW, Cameron H et al (2013) Treatment of complex regional pain syndrome in adults: A systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain* 17:158-173
- de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ et al (2007) The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 129:12-20
- Eustace S, Keogh C, Blake M et al (2001) MR imaging of bone oedema: mechanisms and interpretation. *Clin Radiol* 56:4-12
- Field J (2013) Complex Regional Pain Syndrome: a review. *J Hand Surg Eur* 38:616-626.
- Fleisch H (1982) Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical applications. In: Peck WA (Ed.) *Bone and mineral research, Annual 1. Excerpta Medica, Amsterdam*, pp. 319-537
- Goebel A (2011) Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatology* 50:1739-1750
- Harden RN (2011) Cytokine imbalance/activity as a unifying hypothesis for the pathogenesis and pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome? *Pain* 152:247-248
- Harden RN, Bruehl S, Perez RS et al (2010) Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 150:268-274
- Hofmann S, Kramer J, Vakil-Adli A et al (2004) Painful bone marrow edema of the knee: differential diagnosis and therapeutic concepts. *Orthop Clin North Am* 35: 321-333
- Kingery WS (2010) Role of neuropeptide, cytokine, and growth factor signaling in complex regional pain syndrome. *Pain Med* 11:1239-1250
- Kiralp MZ, Yildiz S, Vural D et al (2004) Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. *J Int Med Res* 32:258-262
- Korompilias AV, Karantanas AH, Lykissas MG, Beris AE (2009) Bone marrow edema syndrome. *Skeletal Radiol* 38:425-436
- La Montagna G, Malesci D, Tirri R, Valentini G (2005) Successful neridronate therapy in transient osteoporosis of the hip. *Clin Rheumatol* 24:67-69
- Lewis GS, Kersten P, McCabe CS et al (2007) Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 133:111-119
- Maillard SM, Davies K, Khubchandani R et al (2004) Reflex sympathetic dystrophy: a multidisciplinary approach. *Arthritis Rheum* 51:284-290
- Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y et al (2004) Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 50:3690-3697
- Marinus J, Moseley GL, Birklein F et al (2011) Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol* 10:637-648
- McCabe CS, Blake DR (2008) An embarrassment of pain perceptions? Toward an understanding of and explanation for the clinical presentation of CRPS type I. *Rheumatology* 47:1612-1616
- Merskey H, Bogduk N (Eds.) (1994) *Classification of chronic pain syndromes and definition of terms*. IASP press, Seattle
- Moreau MF, Guillet C, Massin P et al (2007) Comparative effects of five bisphosphonates on apoptosis of macrophage cells in vitro. *Biochem Pharmacol* 73:718-723
- Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU et al (2010) Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type I. *BMC Neurol* 10:20
- Robinson JN, Sandom J, Chapman PT (2004) Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med* 5:276-280
- Sabsovich I, Guo TZ, Wei T et al (2008) TNF signaling contributes to the development of nociceptive sensitization in a tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. *Pain* 137:507-519
- Samdani A, Lachmann E, Nagler W (1998) Transient osteoporosis of the hip during pregnancy: a case report. *Am J Phys Med Rehabil* 77:153-156
- Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA (2003) Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population based study. *Pain* 103:199-207
- Schapira D, Braun Moscovici Y, Gutierrez G, Nahir AM (2003) Severe transient osteoporosis of the hip during pregnancy. Successful treatment with intravenous bisphosphonates. *Clin Exp Rheumatol* 21:107-110
- Tran de QH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ (2010) Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anesth* 57:149-166
- Vande Berg BC, Lecouvet FE, Koutaïsoff S et al (2008) Bone marrow edema of the femoral head and transient osteoporosis of the hip. *Eur J Radiol* 67:68-77
- Varenna M, Adami S, Rossini M et al (2013) Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology* 52:534-542
- Varenna M, Zucchi F, Binelli L et al (2002) Intravenous pamidronate in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Bone* 31:96-101

- Varena M, Zucchi F, Ghiringhelli D et al (2000) Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 27:1477-1483
- Veldman HJ, Goris RJ (1996) Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb. *Pain* 64:463-66
- Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al (2014) Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology* 53:90-4.
- Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS (1999) Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 354:2025-2028
- Zyluk A (2004) Complex regional pain syndrome type I. Risk factors, prevention and risk of recurrence. *J Hand Surg Br* 29:334-337



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

www.gibis.org