



SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.
PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO E DELL'ALGODISTROFIA



V CONGRESSO NAZIONALE
EVERYTHING
YOU NEED TO KNOW

BOLOGNA
ROYAL HOTEL CARLTON
27 Febbraio - 1 Marzo 2025

Algodistrofia

post chirurgica

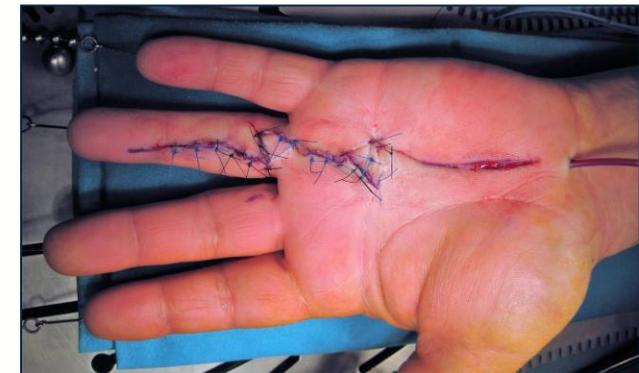
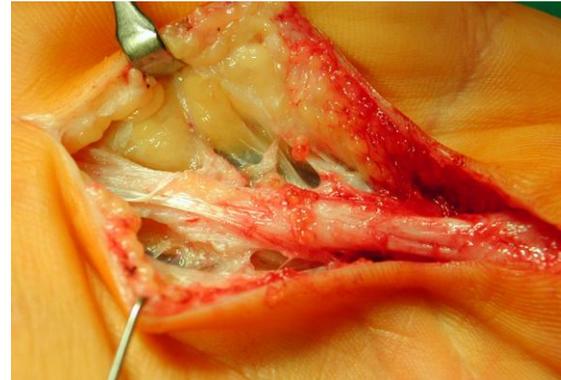
Guido Zarattini

Università degli studi di Brescia

Direttore di Ortopedia e Traumatologia ASST del Garda

SINDROME ALGODISTROFICA COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME

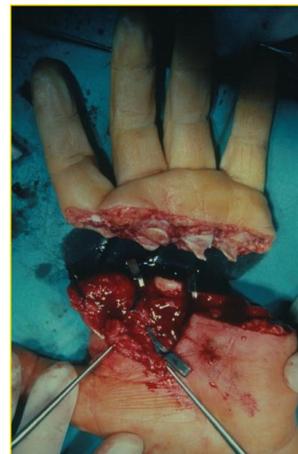
- ❖ La sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) è una condizione **molto dolorosa**, confinata agli arti, che insorge di solito in seguito a **trauma o a intervento chirurgico** ¹



- ❖ Circa il 10% dei pazienti riporta un trauma minore o non riesce a ricordare alcun trauma ¹

SINDROME ALGODISTROFICA COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME (CRPS-I CRPS -II)

- ❖ La sindrome è stata suddivisa in: ²
 - ❖ CRPS di tipo 1 → No lesione tronco / ramo nervoso
 - ❖ CRPS di tipo 2 → Sì lesione tronco / ramo nervoso
- ❖ Sebbene entrambi i tipi si verificano tipicamente dopo un trauma, la caratteristica distintiva chiave è la presenza di una lesione nervosa definita, che è assente nel tipo 1, ma presente nella CRPS di tipo 2



SINDROME ALGODISTROFICA – UNA SINDROME COMPLESSA

- ❖ Una sindrome complessa con molte denominazioni differenti
- ❖ La denominazione «Distrofia Simpatica Riflessa»(RSD) è in disuso in quanto il *sistema nervoso simpatico non possiede un ruolo primario nella patogenesi*, e non rappresenta un bersaglio terapeutico

Table I. A history of the scientific ideas that have led to the recognition of the reflex sympathetic dystrophies.

Causalgia	Weir Mitchell	1864
Trophoneurosis	Wolff	1877
Acute bone atrophy	Sudeck	1900
Post-traumatic painful osteoporosis	Leriche	1923
Acute peripheral neuroatrophy	Zur Vert	1923
Traumatic angiospasm	Morton & Scott	1931
Post-traumatic osteoporosis	Fontane	1933
Traumatic vasospasm	Lehman	1934
Reflex limb dystrophy	De Takats	1937
Minor & major causalgia	Homans	1940
Post-infarction sclerodactyly	Johnson	1943
Shoulder-hand syndrome	Steinbrocker	1947
Reflex sympathetic dystrophy	Evans	1947
Algodystrophy	De Seze	1954
Osteodystrophy	Lenggenhager	1971
Causalgia minor	Patman	1973
Algo-neuro-dystrophy	Glick	1973
Sympathetic sustained pain syndromes	Roberts	1986
Sympathetic dependent pain	Churcher & Ingall	1987
Hyperactive sympathetic syndrome	Hannington-Kiff	1989
Reflex sympathetic dystrophies (RSD)	Bonica adopted by Evans	1990
Complex regional pain syndromes (CRPS)	IASP	1994
Complex regional pain disease (CRPD)	Niv	2004

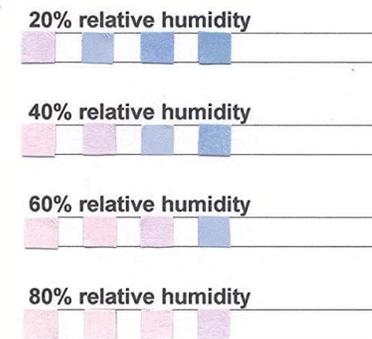
????

SINDROME ALGODISTROFICA COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME (CRPS-I)

- ❖ La CRPS è caratterizzata da *alterazioni sensoriali, autonome, motorie, cutanee e ossee* confinate agli arti, ma l'elemento clinico principale è il **dolore**
- ❖ Le caratteristiche tipiche includono *dolore continuo, alterazioni vasomotorie, sudomotorie, motorie e trofiche, nonché edema*



Nitrato di cobalto



Goebel A. *Rheumatology*. 2011;50(10):1739-50
Ott S et al. *J Pain*. 2018;19(6):599-611
Marinus J et al. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):637-48

SINDROME ALGODISTROFICA

COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME (CRPS-I)

- ❖ La CRPS è spesso associata a disabilità sostanziale, perdita della qualità della vita e alti costi economici personali e sociali
- ❖ A 6 anni dall'esordio della malattia:
 - ❖ Il 30% dei pazienti si considera completamente guarito
 - ❖ Il 15% dei pazienti non riscontra alcun miglioramento
 - ❖ Il 30% di coloro che hanno lavorato prima dell'inizio della CRPS rimangono completamente incapaci di lavorare.

EPIDEMIOLOGIA

❖ In Europa:

- ❖ Il tasso di incidenza stimato è di **26,2/100.000** persone all'anno
- ❖ **Le donne sono più spesso colpite** rispetto agli uomini, con rapporti pubblicati da 2:1 a 4,3:1
- ❖ L'età media della popolazione colpita è di 50,9 anni, con un picco di incidenza nelle persone di età compresa tra **55 e 75 anni**
- ❖ **L'arto superiore è interessato in circa il 60%** dei casi e l'arto inferiore in circa il 40%

❖ In America:

- ❖ Il tasso di incidenza stimato è di **5,4/100.000** persone all'anno

EVENTI SCATENANTI TRAUMI

V CONGRESSO NAZIONALE
EVERYTHING
YOU NEED TO KNOW

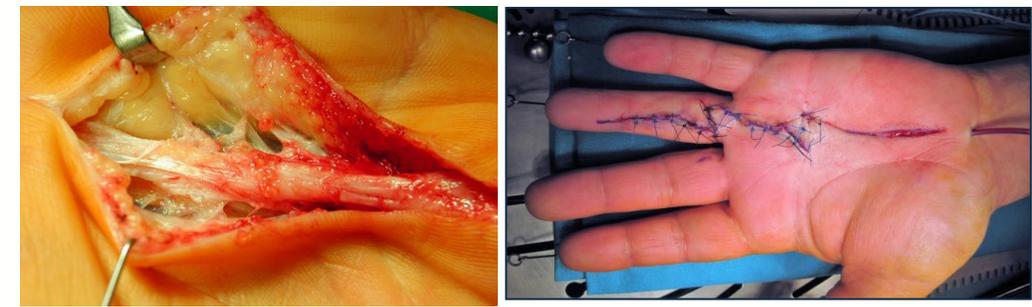
❖ **Fratture (45%)**



❖ **Distorsioni (18%)**

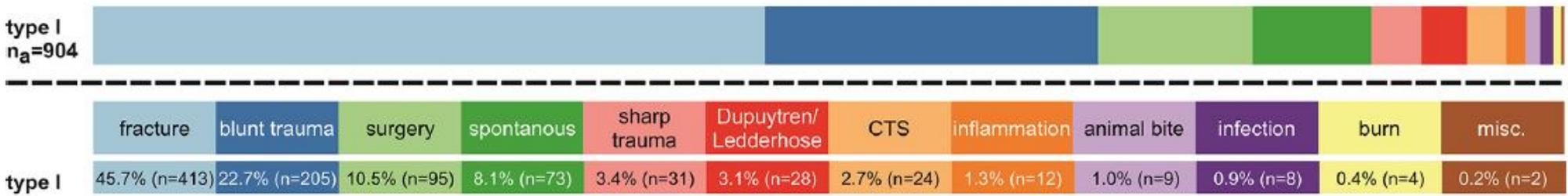


❖ **Chirurgia elettiva (12%)**



Marinus J et al. Lancet Neurol. 2011;10(7):637-48

Ott S et al. J Pain. 2018;19(6):599-611



EVENTI SCATENANTI

Frattura di polso

- ❖ L'evento scatenante più comune per CRPS-I è una **frattura del radio distale** (frattura di Colles) nel **sexso femminile**
- ❖ L'esatta incidenza presenta ampie differenze tra i diversi studi, oscillando tra l'1 e il 37% dei casi
- ❖ I soggetti più suscettibili sono quelli con maggior fragilità ossea (osteoporosi)



Goh et al. Burns & Trauma 2017 5:2

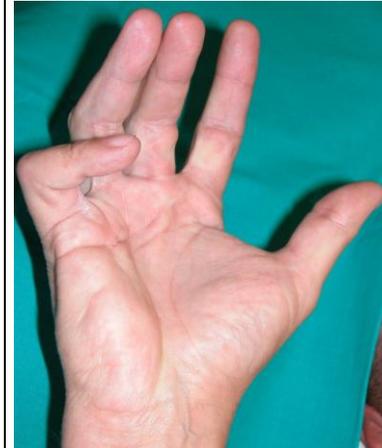
Table 2 Reported incidence of CRPS following fractures of the upper and lower limbs

Region	Antecedent Event	Study	Incidence
Upper limb	Distal radius fracture	Jellad et al. 2014 [21]	32.2% (29:61)
		Dijkstra et al. 2003 [22]	1.1% (1:87)
	Colles' fracture	Bickerstaff and Kanis 1994 [23]	28.1% (77:197)
	Wrist fracture	Atkins et al. 1990 [24]	36.7% (22:38)
		Beerthuizen et al. 2012 [20]	7.9% (18:209)
	Scaphoid fracture	Beerthuizen et al. 2012 [20]	0% (0:27)
Lower limb	Tibial fracture	Sarangi et al. 1993 [19]	30% (9:21)
	Ankle fracture	Beerthuizen et al. 2012 [20]	15.2% (21:117)
	Fifth metatarsal fracture	Beerthuizen et al. 2012 [20]	2.9% (3:100)

7%-33%

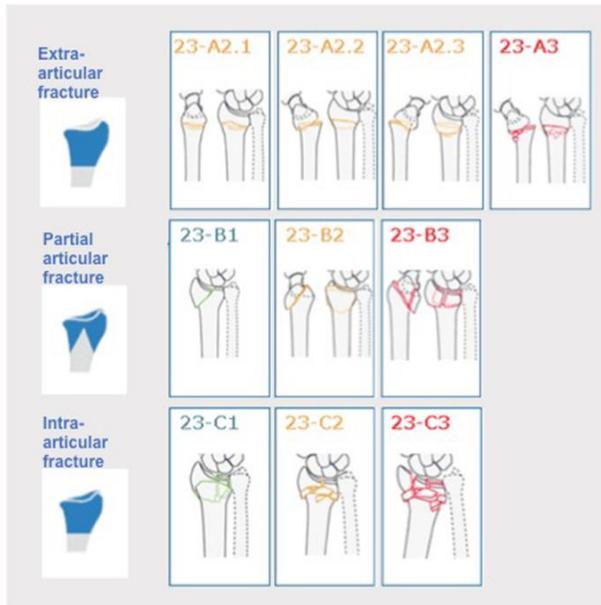
Table 1 Reported incidence of CRPS following surgical procedures of the upper and lower limb

Region	Operation	Study	Incidence
Upper limb	Shoulder	Chalmers et al. 2014 [9]	11.1% (1:8)
		Arndt et al. 2012 [10]	3.0% (3:97)
		Gonzalez et al. 2011 [11]	0.9% (35:3975)
		Bishop et al. 2005 [127]	1.3% (1:79)
		Borgeat et al. 2001 [12]	1.0% (5:516)
	Carpal tunnel release	Shinya et al. 1995 [13]	1.9 (2:105)
		Litchman et al. 1979 [14]	5.0% (5:95)
Dupuytren's contracture	MacDonald et al. 1978 [15]	Lily and Stern 2010 [16]	2.0% (1:49)
		Bulstrode et al. 2005 [17]	2.4% (6:247)
Lower limb	Tibial	Sarangi et al. 1993 [19]	31% (9:20)
	Ankle and foot	Rewhorn et al. 2014 [18]	4.4% (17:373)

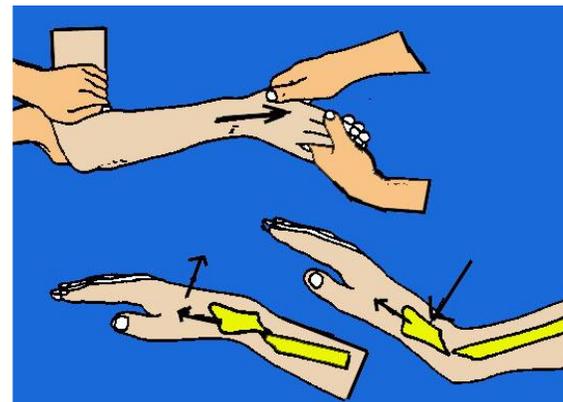
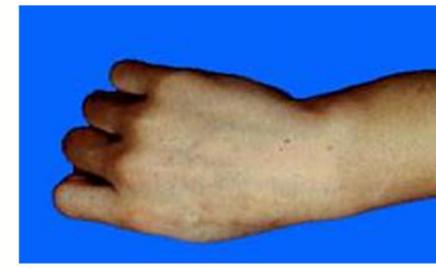


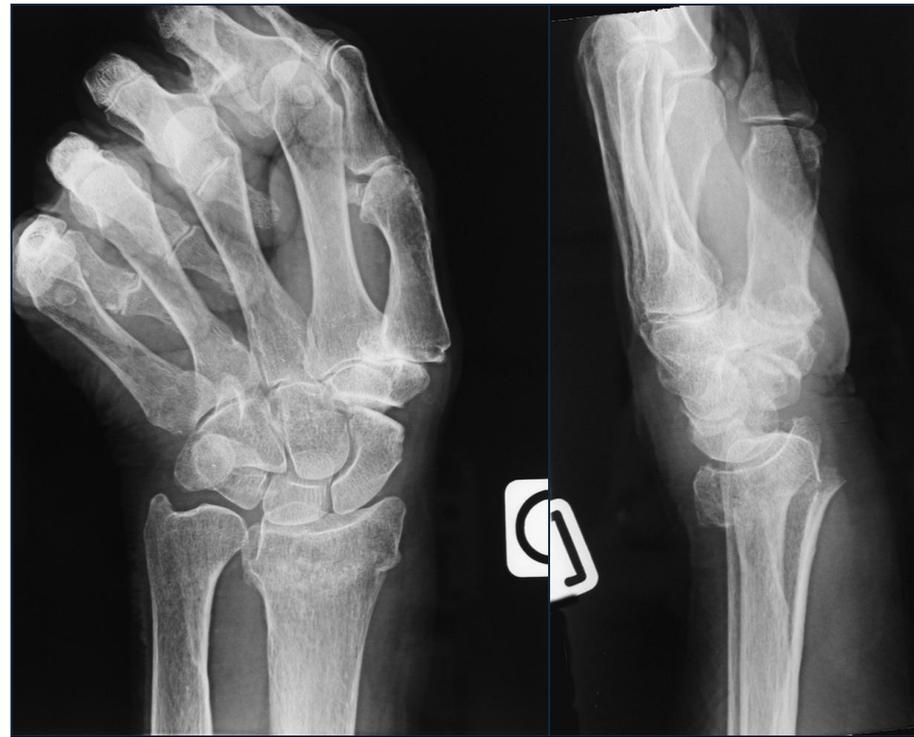
- CRPS I può dipendere
- ❖ dalla gravità della frattura
 - ❖ dalle modalità di riduzione della stessa
 - ❖ dalle procedure di immobilizzazione

CLASSIFICAZIONE AO/OTA

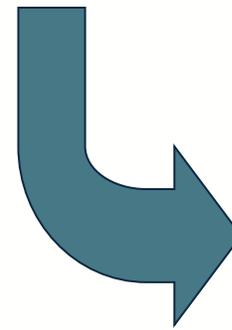


Apparecchio gessato

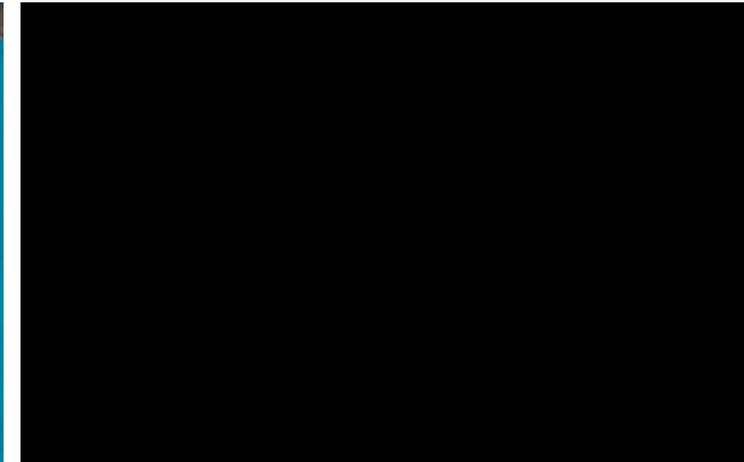
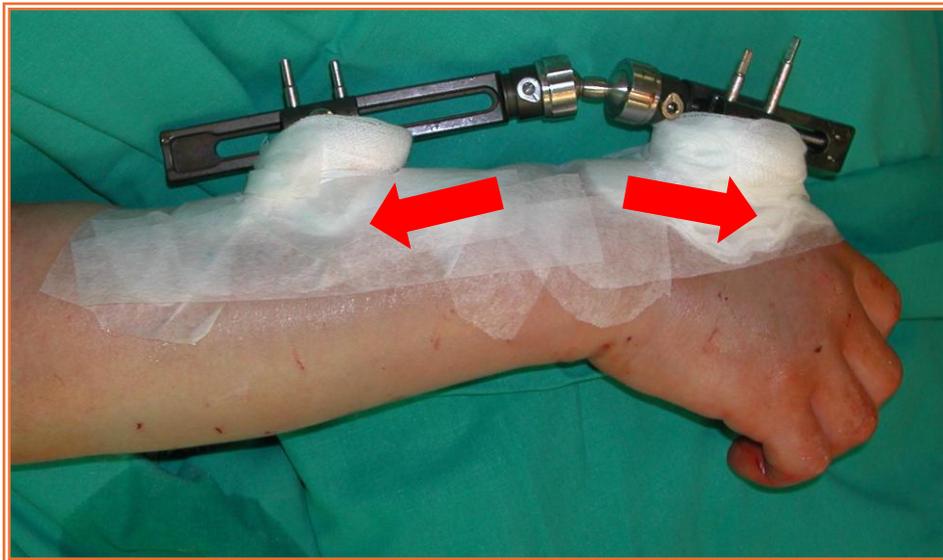


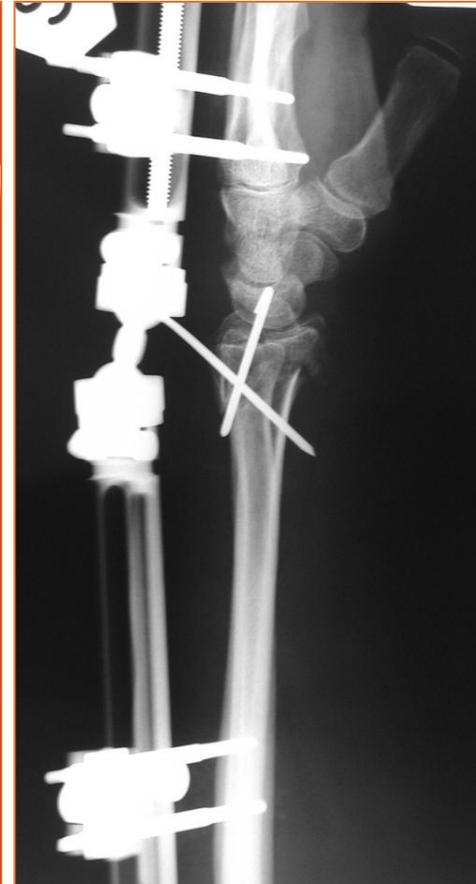
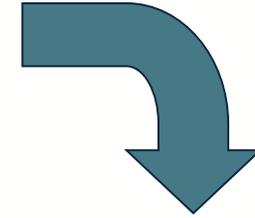


Fili di Kirschner



Fissatore esterno

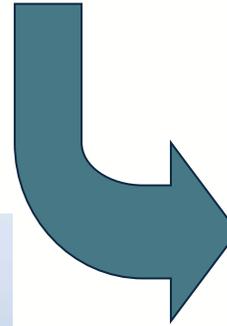




Fissatore esterno + fili di K

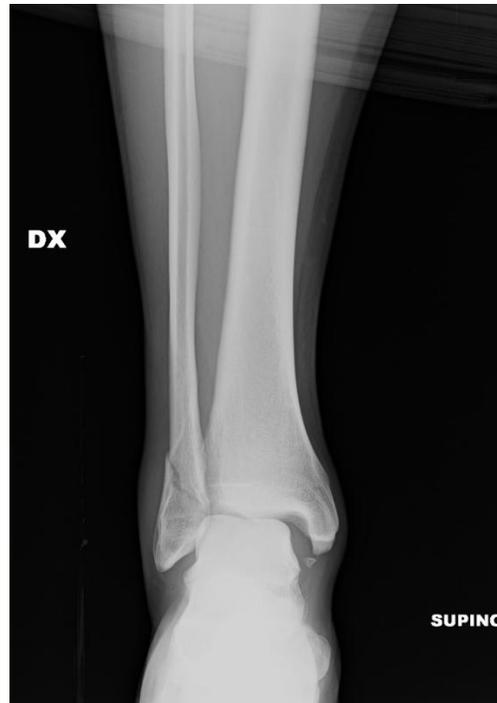


Placca e viti a stabilità angolare



Caso clinico

Paziente di 49 anni il si procurava frattura del malleolo peroneale dx con lesione del legamento deltoideo cadendo dalle scale di casa



P.S.





Clinica subito presente: dolore urente a livello del IV e V metatarsale

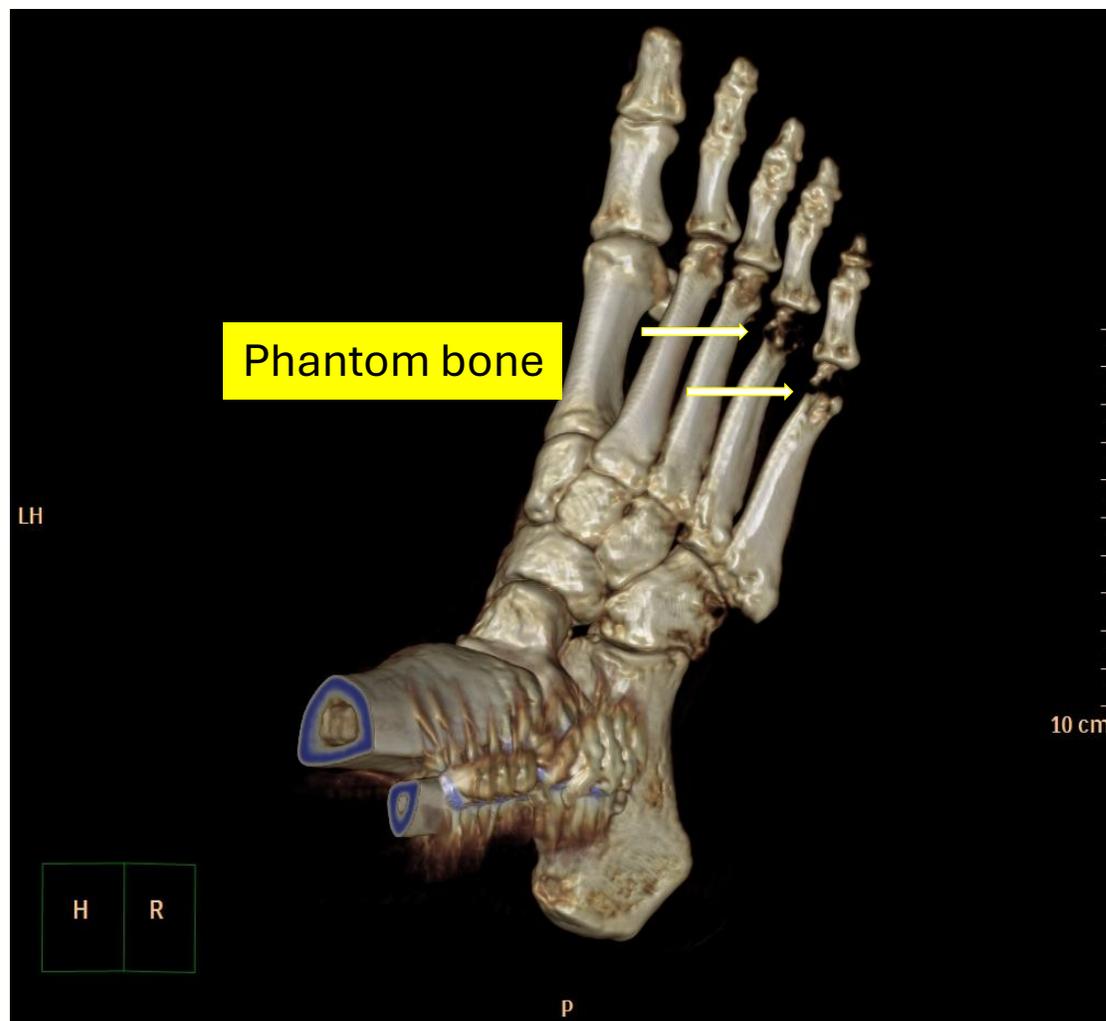


Controllo a 36 giorni (senza carico)

Clinica: permanenza di dolore urente con dolore alla minima mobilizzazione delle dita anche passiva iniziale distrofia della cute



Controllo a 36 giorni (algia alla testa IV-V metatarsale)



Controllo a 45 giorni (edema, cute translucida e liscia all'avampiede)
diagnosi di CRPS-I

Tp con Neridronato EV 100 mg e.v. al giorno ogni 3 giorni per un totale di 400 mg di neridronato, somministrati in infusione endovenosa lenta (almeno 2 ore) previa diluizione in 250–500 ml di soluzione fisiologica.+Ca e VitD

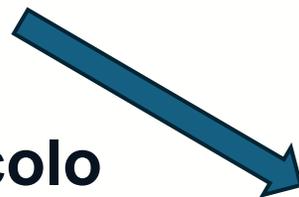
Controllo a 5 mesi
(carico completo)



PATOGENESI

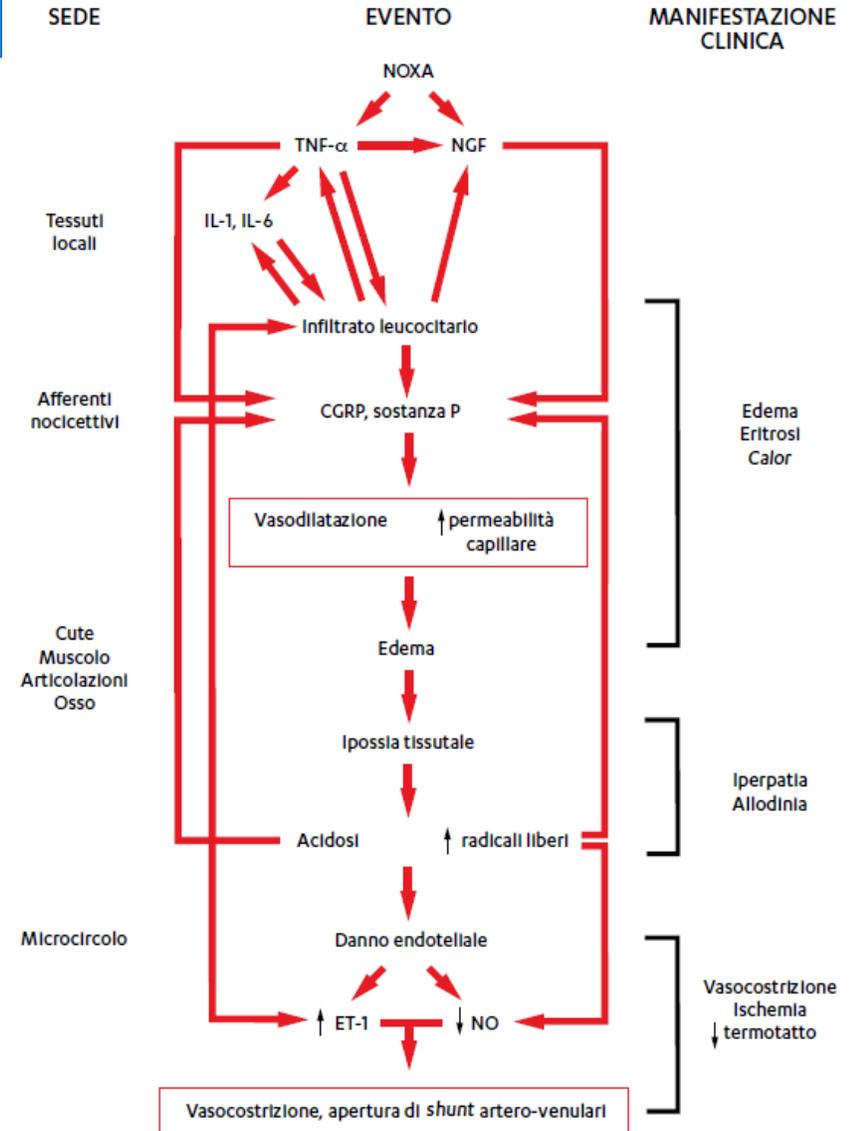
❖ Diagramma dei **possibili meccanismi patogenetici** responsabili dell'esordio e del mantenimento della CRPS-I e delle conseguenti manifestazioni cliniche

Neuroflogosi locale



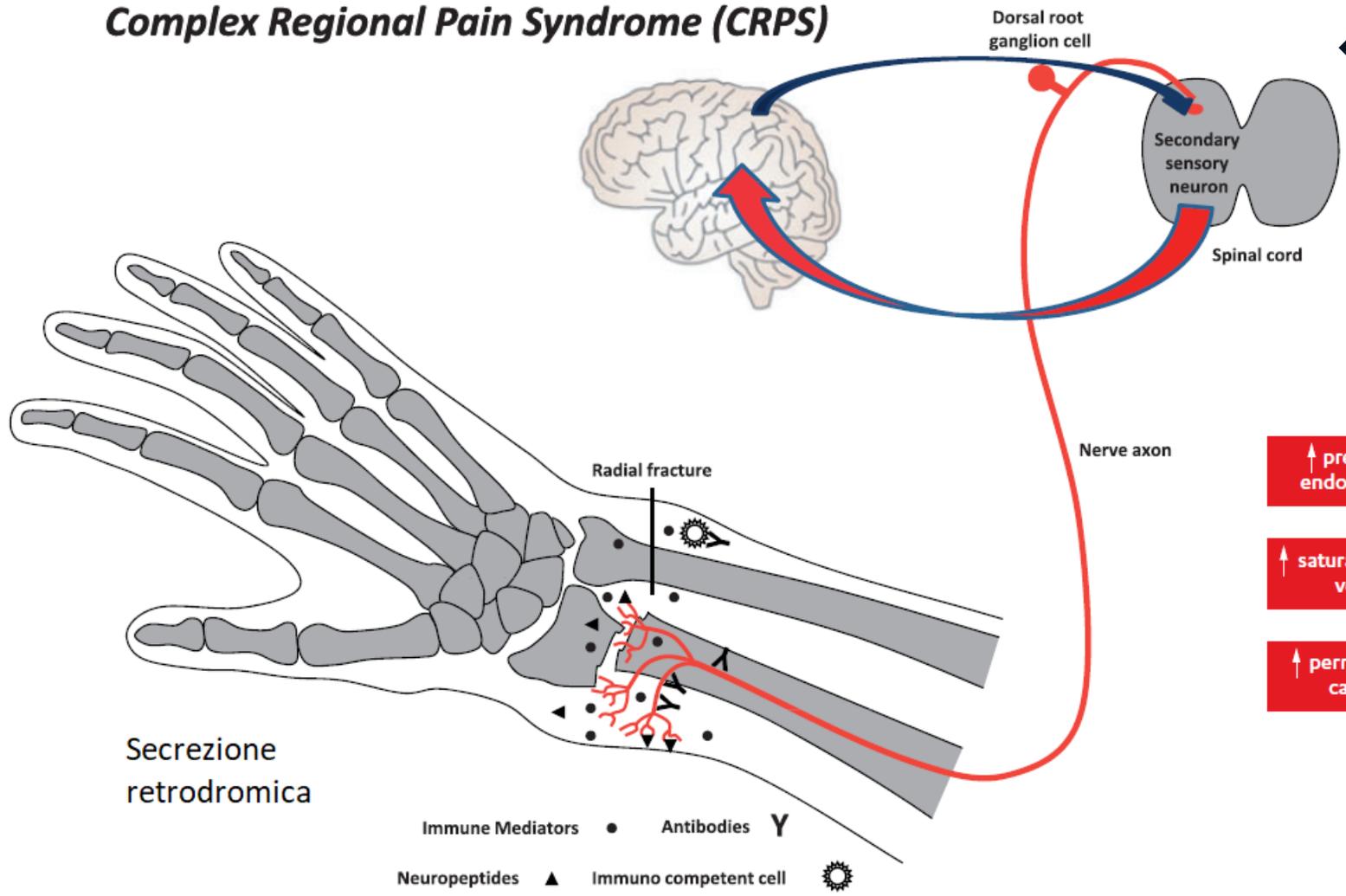
disturbo del microcircolo

danno microvascolare



PATOGENESI – Neuroflogosi

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)



❖ Il rilascio locale di neuropeptidi infiammatori e di alcune citochine **NGF, sostanza P e CGRP**



PATOGENESI – Ruolo centrale dell'osso

- ❖ Un **disturbo della mineralizzazione** può essere alla base dell'impressionante perdita di densità ossea, valutata con diverse tecniche ¹³
- ❖ Una **dissoluzione chimica dell'idrossiapatite** correlata all'ipossia tissutale, un **aumento della glicolisi anaerobica** e, infine, un **basso pH locale** possono essere le fasi patogene, come dimostrato da un'aumentata concentrazione di acido lattico locale ¹³

Viceversa

Non è stato dimostrato un aumento dell'attività degli osteoclasti in algodistrofia

DIAGNOSI – Criteri di Budapest

❖ La diagnosi è essenzialmente **clinica**

❖ Criteri clinici per la diagnosi di CRPS-I:

1. Presenza di **dolore** continuo sproporzionato all'evento scatenante
2. Presenza di almeno un **sintomo** in tre delle quattro categorie di sintomi (**alterazioni sensoriali / vasomotorie / sudomotorie / motorie**)
3. Presenza di almeno un **segno obiettivo** in due o più categorie di segni
4. Assenza di una **interpretazione diagnostica alternativa**

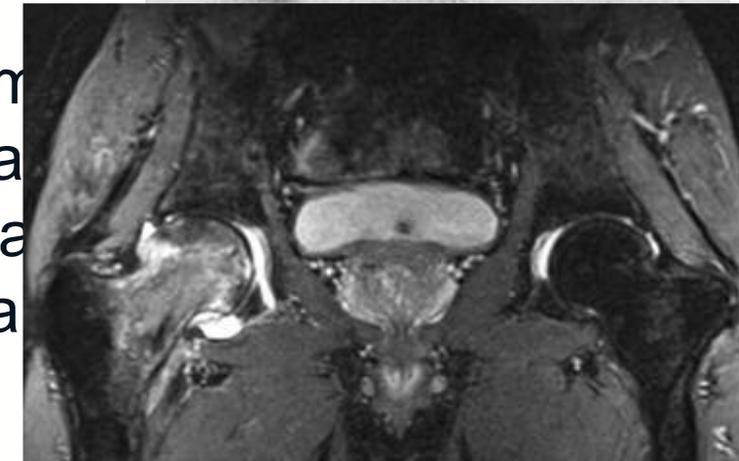
Tabella 1 Criteri di Budapest: criteri clinici per la diagnosi di CRPS-I

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 allodina (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.

DIAGNOSI STRUMENTALE (supporto)

- ❖ **radiologia standard** – immagine di un'osteoporosi localizzata ed ingravescente, che può assumere inizialmente un aspetto maculato
- ❖ **Scintigrafia ossea**- è positiva già nei primi giorni dall'esordio di malattia. L'indagine scintigrafica è molto sensibile ma poco specifica
- ❖ **RMN** è divenuta in questi anni la tecnica diagnostica di riferimento nell'inquadramento di tutte le sindromi da edema midollare, ed è stata identificata come tecnica diagnostica per la CRPS. Rispetto alla radiologia standard è in grado di localizzare con maggior appropriatezza l'edema e di quantificarne l'estensione



DIAGNOSI

– Necessità di anticipare diagnosi e terapia

- ❖ **La CRPS-1 dovrebbe essere diagnosticata e trattata il prima possibile**
- ❖ Una diagnosi ritardata sembra agire come un **fattore prognostico negativo**, così come un ritardo del trattamento e una maggiore durata del dolore
 - RITARDO DIAGNOSTICO MEDIO PARI A 30 MESI
 - MEDIA DI 4,8 VISITE PRIMA DELL'INVIO A UN CENTRO SPECIALIZZATO

Infatti

più breve è la durata della malattia, migliore è l'esito del trattamento

CARATTERISTICHE CLINICHE – Fase acuta

❖ Nella fase acuta:

- ❖ L'arto lesa è solitamente estremamente **doloroso, rosso, caldo e gonfio**, ma può presentarsi, talvolta, anche più **freddo rispetto al controlaterale**
- ❖ Allodinia, alterazioni della sudorazione, alterazioni della crescita dei capelli e delle unghie
- ❖ Debolezza muscolare
- ❖ Iperalgesia meccanica e termica

FARMACO



CARATTERISTICHE CLINICHE – Fase cronica

- ❖ Nel corso dei mesi: ⁶
 - ❖ L'arto prima caldo diventa spesso **freddo**
 - ❖ Potrebbero svilupparsi **distonia, tremore e mioclono**
 - ❖ L'attività dell'arto in genere esacerba segni e sintomi
 - ❖ Nel tempo, le caratteristiche cliniche si **diffondono prossimalmente** (ma non distalmente) e possono anche emergere sull'arto opposto o omolaterale



CARATTERISTICHE CLINICHE - Dolore

- ❖ Il sintomo principalmente lamentato dai pazienti è il **dolore**:
 - ❖ Descritto come invalidante, subacuto, continuo, talvolta come urente o trafittivo
 - ❖ E' prevalentemente **di tipo meccanico**, peggiora con il carico e la mobilizzazione e migliora con il riposo
 - ❖ Ha un **esordio graduale ed un'evoluzione progressiva**. Può assumere le caratteristiche del dolore infiammatorio e manifestarsi anche durante il riposo notturno
 - ❖ Tipico è il modesto controllo esercitato da farmaci analgesici o FANS
 - ❖ La descrizione della qualità del dolore può anche fornire alcuni indizi diagnostici

PERCHE' I BISFOSFONATI

BISFOSFONATI – Diversi meccanismi d'azione

Bisfosfonati in osteoporosi

Azione farmacologica primaria legata all'inibizione degli osteoclasti

Bisfosfonati in algodistrofia

Azione farmacologica indipendente dall'inibizione degli osteoclasti

Meccanismo d'azione non relativo all'attività anti-riassorbitiva

contrastano il disturbo del microcircolo, l'acidosi locale e l'aumento della pressione intramidollare causato dall'edema, determinano l'inibizione dello stimolo nocicettivo con **effetto analgesico a breve termine**

BISFOSFONATI IN ALGODISTROFIA

❖ Revisione sistematica di studi clinici randomizzati e controllati

Author, year	Number of subjects (intervention/control)	Active component, dosage, administration	Duration of exposure	Outcomes	Follow-up duration	Side effects	Results
Adami et al. (1997)	20 (10/10)	Alendronate 7.5 mg intravenous	3 days, after 14 days open labelled for all participants for 3 days	VAS (spontaneous pain and tenderness), arbitrary score for motion (0-4) assessed by physician, circumference (skin labelling), bone mineral content	Twice before treatment, 2 and 4 weeks	3 patients from control group with fever	<ul style="list-style-type: none"> Intervention group: spontaneous pain, tenderness, swelling was statistically significant decreased from baseline, also when compared to first 14 days of control group and from week 2 to 4. Improvement of motion. Control group: no relevant symptomatic changes after first of 14d follow-up, but response to open alendronate therapy given afterwards. Bone mineral content was lower in 12 patient with affected hand.
Varena et al. (2000)	32 (15/17)	Clodronate 300 mg/d intravenous	10 days	VAS, clinical global assessment (0-3), efficacy verbal score, hydroxyprolin/kreatinin ratio	Before treatment, 40 days, 90 days, 180 days, (phone: 9 and 12 months)	3 patients from control group with asymptomatic hypocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> Intervention group with significant differences in all clinical variables. Pooling results of all 32 patients after clodronate: 30 patients significantly improved. Inverse correlation between baseline hydroxyprolin/kreatinin ratio and decrease of VAS were found after 90 days (predictive factor).
Manicourt et al. (2004)	39 (19/20)	Alendronate 40 mg/d orally	8 weeks, 4 weeks nontherapeutic period, 8 weeks open extension	VAS, tenderness (dolorimeter), edema (circumference), joint mobility (goniometer), N-Telopeptide	4, 8, 12, 16, 20, 24 weeks	One drop out from control group due to gastrointestinal side effect	Alendronate group marked and sustained improvement: pain, pressure tolerance, joint mobility, N-Telopeptide
Robinson et al. (2004)	27 (14/13)	Pamidronate 60 mg intravenous	Single infusion	VAS, global assessment of disease severity score, SF-36	1, 3 months	5 patients from treatment group and two patients from control group with influenza typed symptoms, 2 patients from control group with infusion site reaction	<ul style="list-style-type: none"> Improvement in pain score, patient's global assessment of disease severity score and physical function in intervention group at 3 months Improvement in physical function at 1 and 3 months

NON INDICAZIONE PER IL TRATTAMENTO DELLA CRPS

NERIDRONATO IN ALGODISTROFIA

NERIDRONATO e.v. IN ALGODISTROFIA

❖ RCT: 400 mg neridronato e.v. vs placebo

❖ **Lo studio dimostra in modo conclusivo che:**

❖ Il trattamento con neridronato riduce significativamente il dolore e migliora i segni clinici e lo stato funzionale nei pazienti con algodistrofia ²⁵

❖ A 7-12 mesi dal trattamento vi è assenza di edema osseo e normalizzazione dell'assorbimento anomalo alla scintigrafia

❖ Il neridronato mette in remissione permanente la malattia

NERIDRONATO – Unico farmaco con indicazione algodistrofia

4-2-2014

Supplemento ordinario n. 10

Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Nerixia»

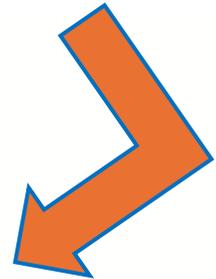
Estratto determinazione V&A 1179/2013 del 9 dicembre 2013

Descrizione del medicinale e attribuzione n. AIC

All'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale: NERIXIA, rilasciata alla Società Abiogen Pharma S.P.A. con sede legale e domicilio fiscale in Via Meucci, 36 - Frazione Ospedaletto, 56121 - Pisa - Codice Fiscale 05200381001, sono apportate le seguenti modifiche:

Indicazioni terapeutiche: alle Indicazioni Terapeutiche ora autorizzate viene aggiunta la seguente:

Adulti: Algodistrofia.



RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2013;52(3):534-42
doi:10.1093/rheumatology/kes112
Advance Access publication 30 November 2012

Original article

Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study

Massimo Varenna¹, Silvano Adami², Maurizio Rossini², Davide Gatti², Luca Idolazzi², Francesca Zucchi¹, Nazzarena Malavolta³ and Luigi Sinigaglia⁴

Abstract

Objective. Complex regional pain syndrome type I (CRPS-I) is a severely disabling pain syndrome for which no definite treatment has been established. The aim of this multi-centre, randomized, double-blind placebo-controlled trial was to test the efficacy of the amino-bisphosphonate neridronate in patients with CRPS-I.

Methods. Eighty-two patients with CRPS-I at either hand or foot were randomly assigned to i.v. infusion of 100mg neridronate given four times over 10 days or placebo. After 30 days the former placebo patients were given open label the same regimen of neridronate.

Results. Within the first 20 days, visual analogue scale (VAS) score decreased significantly more in the neridronate group. In the following 20 days, VAS remained unchanged in the placebo group and further decreased in the active group by 46.5mm (95% CI -52.5, -40.5) vs 22.6mm (95% CI -28.8, -16.3) for placebo group ($P < 0.0001$). Significant improvements vs placebo were observed also for a number of other indices of pain and quality of life. During the open-extension phase in the formerly placebo group the results of treatment were superimposable on those seen during the blind phase in the active group. A year later none of the patients was referring symptoms linked to CRPS-I.

Conclusion. In patients with acute CRPS-I, four i.v. infusions of neridronate 100 mg are associated with clinically relevant and persistent benefits. These results provide conclusive evidence that the use of bisphosphonates, at appropriate doses, is the treatment of choice for CRPS-I.

Trial registration: EU Clinical Trials Register, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>, 2007-003372-18.

Key words: complex regional pain syndrome type I, neridronate, randomized clinical trial, bisphosphonates, algodystrophic syndrome.

Introduction

Complex regional pain syndrome type I (CRPS-I) is a severely disabling pain syndrome characterized by sensory and vasomotor disturbance, oedema and functional impairment [1] that in most cases develop following a trauma or surgery [2]. No specific test is currently available

to diagnose CRPS-I and the recently updated Budapest Criteria are widely accepted to make a clinical diagnosis due to their sensitivity and specificity [3, 4]. To date, the treatment of CRPS-I remains a medical challenge and no definite treatment has been established. A number of therapeutic approaches have been proposed with varying success. The limited number of randomized controlled trials [5], the heterogeneity of the proposed treatments and the methodological limitations in terms of homogeneity and size of the study samples preclude any definitive conclusion about the efficacy of these different therapeutic modalities [6]. Among pharmacological treatments, bisphosphonates appear to offer clear benefits as documented by the results of four randomized controlled trials,

¹Rheumatology Unit, Ospedale G. Pini, Milan, ²Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Verona, Verona and ³Rheumatology Unit, Ospedale Maggiore, Bologna, Italy
Submitted 7 May 2012; revised version accepted 10 October 2012
Correspondence to: Silvano Adami, Rheumatology Unit, Policlinico GB Rossi, Piazzale Scuro, 37121 Verona, Italy.
E-mail: silvano.adami@univr.it

© The Author 2012. Published by Oxford University Press on behalf of British Society for Rheumatology. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

CLINICAL
SCIENCE



SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.

PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO E DELL'ALGODISTROFIA

GRAZIE

