28

Linee Guida CRPS Algodistrofia

(Sindrome Dolorosa Regionale Complessa)

LINEA GUIDA

REGIONE TOSCANA

Anno di pubblicazione 2017
Anno di primo aggiornamento 2019

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.
L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Presentazione

L'esigenza di indirizzare i comportamenti medici attraverso linee guida e indirizzi diagnostico-terapeutici nasce da molteplici ragioni, tra le quali il fenomeno della variabilità della pratica clinica, la crisi di credibilità della professione medica e dei servizi sanitari in genere, la forte necessità di miglioramento della qualità dell'assistenza e la razionalizzazione delle risorse disponibili per la spesa sanitaria, in uno scenario di spesa in costante crescita. Tuttavia, affinché le linee guida possano realmente migliorare la qualità dell'assistenza (in un'equilibrata integrazione tra l'imperativo dell'efficacia e le esigenze di autonomia professionale), è necessario che siano utilizzate quali strumenti di governo clinico adeguatamente calati nei diversi contesti assistenziali e tesi a valutare, a mezzo di adeguate strategie, la qualità delle prestazioni erogate dai servizi. L'elaborazione, l'aggiornamento e l'implementazione delle linee guida diventano, pertanto, i punti chiave dell'impegno della Regione Toscana nel percorso di miglioramento dell'efficienza nell'uso di risorse scarse, senza compromettere la qualità professionale dell'assistenza.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Stefania Saccardi

Regione Toscana - Giunta Regionale
Direzione diritti di cittadinanza e coesione sociale

Gruppo di lavoro Linee Guida Regionali
Mario Cecchi (Coordinatore scientifico)
Francesco Bellomo
Giuseppe Figlini
Giancarlo Landini
Lucia Macucci
Danilo Massai
Grazia Panigada
Luigi Tonelli

Settore Consulenza giuridica, ricerca e supporto organismi governo clinico
Katia Belvedere

Realizzazione redazionale
Stefania Della Luna

Autori

Ceruso Massimo (Coordinatore), Direttore SODC Chirurgia e Microchirurgia ricostruttiva della Mano, AOU Careggi, Firenze
Bartoli Francesca, SOD Reumatologia, AOU Careggi, Firenze
de Scisciolo Giuseppe, SOD Neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze
Fiori Ginevra, SOD Reumatologia, AOU Careggi, Firenze
Giannini Fabio, Professore Associato di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena
Guidi Giulia, Fisioterapista specializzata in Riabilitazione della Mano, Firenze
Martini Laura, SOS Chirurgia della Mano e Arto superiore, USL Toscana Centro, Firenze
Rosati Marco, UO Ortopedia e Traumatologia 1, AOU Pisana
Sottili Patrizia, SOD Radiodiagnostica specialistica, AOU Careggi, Firenze
Zampa Virna, UO Radiodiagnostica 1, AOU Pisana
Zani Daniela, Fisioterapista, UO Riabilitazione Funzionale Ospedaliera, USL Toscana Centro, Firenze

Consulenti

Baldi Simone, Fisioterapista specializzato in Riabilitazione funzionale, Firenze
Bruni Cosimo, SOD Reumatologia, AOU Careggi, Firenze
***Lisanti Michele**, Direttore Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Pisa
Matucci Cerinic Marco, Direttore SOD Reumatologia, AOU Careggi, Firenze
Pavolini Bernardo, Direttore UOC Ortopedia, Area Provinciale Senese, Poggibonsi-Nottola
Vitali Andrea, Direttore SOS Chirurgia della Mano e Arto superiore, USL Toscana Centro, Firenze
Volterrani Luca, Professore di Radiologia, Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

* *Questo lavoro di revisione è stato possibile anche grazie al contributo significativo e intelligente di Michele Lisanti, professore di ortopedia e traumatologia all'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, scomparso prematuramente il 02 aprile 2017, che ricordiamo con affetto e riconoscenza.*

Conflitti d'interesse
Gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione.
Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio Sanitario della Toscana (SST).

Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni

Livello di prova

I Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.

II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.

III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.

IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.

V Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.

VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

A L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).

B Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

D L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.

E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Indice

Premessa generale Pag. 9

Sezioni specialistiche

Reumatologia 14
- Caratteristiche cliniche 14
- Terapia e prevenzione 16
- Trattamento farmacologico 17

Chirurgia della Mano – Ortopedia 20
- Diagnosi 21
- Gestione del paziente 22
- Trattamento chirurgico dei pazienti con CRPS 23

Neurologia 24
- Premessa 24
- Diagnosi 24
- Diagnosi differenziale 27

Diagnostica per immagini 28
- Scintigrafia ossea trifasica 28
- Radiologia convenzionale 28
- Ecografia 29
- Risonanza magnetica 29

Riabilitazione 30
- Fisioterapia nella CRPS 30
- Algoritmo fisioterapico per la CRPS 30
- Valutazione della gravità dei sintomi della CRPS 31
- Stadi e decorso della malattia in relazione alla fisioterapia 32
- Valutazione fisioterapica della CRPS 34

Appendici 36
- 1 – Patogenesi 37
- 2 – Anatomia patologica 39
- 3 – Diagnosi differenziali 40
- 4 – Criteri diagnostici di Atkins e Veldman 41
- 5 – Fratture di polso: opuscolo informativo per il paziente 42
- 6 – CRPS dell'arto inferiore 46
- 7 – Neurofisiologia 51
- 8 – Imaging 60

9 – Riabilitazione 67
10 – CRPS: informazioni per il paziente 69
11 – Poster informativo 71

Bibliografia 72

Premessa generale

La Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (Complex Regional Pain Syndrome - CRPS) di tipo I e II, conosciuta anche come Distrofia Simpatico Riflessa (Reflex Sympathetic Dystrophy - RDS), o più semplicemente come Algodistrofia, è una sindrome loco-regionale multi-sintomatica che più spesso interessa le porzioni distali degli arti (mano e polso, collo del piede e piede).

La CRPS è una patologia difficile da trattare anche in considerazione dei numerosi fattori eziologici che contribuiscono a determinarla. I sintomi caratterizzanti sono: edema, dolore (che in genere è il problema più importante), iperalgesia, e in particolare allodinia, sudorazione anomala, ipertricosi e ridotta escursione articolare con osteoporosi distrettuale;[1] possono associarsi alterazioni motorie che in alcuni casi includono tremore o posture anomale. Non sempre la severità dell'evoluzione è proporzionale all'intensità o alla gravità del trauma iniziale. Sono inoltre riportati in letteratura casi di CRPS insorti spontaneamente e non collegabili a un trauma diretto del segmento corporeo affetto dalla sindrome.[2]

La CRPS presenta significative difficoltà di diagnosi e di gestione clinica. Rappresenta per il paziente un problema rilevante, sia per l'entità della sintomatologia dolorosa che per la rigidità articolare secondaria e comporta perciò importanti implicazioni di ordine funzionale e psicologico.
La standardizzazione del trattamento è complessa e richiede un percorso terapeutico integrato con osservazione e monitoraggio costante del paziente.
È necessario pertanto identificare gli opportuni percorsi diagnostici, terapeutici e riabilitativi che portino alla definizione di linee guida di trattamento per la CRPS e che siano espressione della convergenza di opinioni e di evidenze da parte del clinico, del radiologo e del riabilitatore.

La CRPS di solito colpisce un solo arto. In letteratura è tuttavia riportato che in una modesta percentuale di casi (7%) questa può estendersi in seguito anche a più arti.[3]
Il tasso di incidenza europeo è 26/100.000 casi l'anno.[4]
La causa della CRPS è sconosciuta.[5] La sua caratteristica è l'interazione tra meccanismi patogenetici periferici e centrali. L'assunto che il problema predominante sia una disfunzione del sistema simpatico e che la sindrome evolva secondo stadi stereotipati è ormai obsoleto.
È anche riconosciuto che la CRPS non è associata a problemi psicologici antecedenti gli episodi di dolore scatenante, né con la tendenza alla somatizzazione o alla simulazione;[6] queste condizioni entrano dunque in diagnosi differenziale con la CRPS p.d.[7]

[1] Stanton-Hicks M et al. 1995; Baron R et al. 2002; Veldman PH et al. 1993

[2] Baron R et al. 2002

[3] Veldman PH et al. 1993; van Rijn MA et al. 2011; Maleki J et al. 2000

[4] de Mos M et al. 2007

[5] Marinus J et al. 2011

[6] Beerthuizen A et al. 2009, 2011; de Mos M et al. 2008

[7] Mailis-Gagnon A et al. 2008

I pazienti che presentano segni e sintomi ascrivibili a CRPS devono essere indirizzati ad ambiti di diagnosi e cure appropriati, così come è sempre buona pratica fare per condizioni patologiche complesse. È inoltre auspicabile che in tempi attuali non debba più presentarsi l'eventualità che un paziente possa sentirsi stigmatizzato da operatori sanitari che non credono che la sua patologia sia reale.

Al fine di uniformarsi alla nomenclatura internazionale, il quadro patologico complesso di cui trattiamo in queste LLGG deve dunque essere indicato con l'acronimo CRPS (Complex Regional Pain Syndrome). Per evitare ambiguità sono elencati in Tabella 1 i nomi con i quali la sindrome è ancora comunemente denominata.

Tabella 1

- Algodistrofia
- Algoneurodistrofia
- Sindrome di Sudeck
- Causalgia
- Distrofia Simpatica Riflessa
- Sindrome Spalla-Mano

Diagnosi

La diagnosi di CRPS si basa sull'esame clinico, la cui descrizione analitica viene rinviata alle seguenti sezioni specialistiche. La tumefazione persistente di almeno una articolazione, con limitazione funzionale ed un dolore persistente e sproporzionato rispetto all'evento scatenante, sono da considerare "red flags" clinici e devono far porre sospetto di CRPS.
Il ricordo in anamnesi di un ricordo traumatico, anche minimo, può invece non essere presente e non va considerato come sostanziale.

La diagnosi può essere formulata quando risultano soddisfatti una serie di criteri diagnostici, indicati come "Criteri di Budapest",[8] definiti nel 1994 sotto l'egida del International Association for the Study of Pain (IASP) descritti in Tabella 2.
Nella tabella sono indicati quattro criteri, indicati con le lettere A), B), C), e D), che devono essere tutti soddisfatti perché si possa porre diagnosi di CRPS.
I criteri B) e C) risultano soddisfatti tenendo conto di alcune categorie di segni e sintomi che devono essere presenti in numero di uno o due a seconda del criterio considerato.
I segni e sintomi sono raggruppati in 4 categorie (sensoriale, vasomotoria, sudorazione-edema, motilità-trofismo dei tessuti), elencate nella seconda parte della tabella.

La tabella viene utilizzata apponendo un segno di spunta nelle caselle corrispondenti ai requisiti valutati.

[8] Harden RN et al. 2007

Tabella 2 – Criteri di Budapest

A) Il paziente presenta **dolore** continuo sproporzionato rispetto all'evento scatenante **B)** Il paziente presenta almeno due o più **segni** in ciascuna categoria **C)** Il paziente riporta almeno un **sintomo** in tre o più categorie **D)** Nessuna altra diagnosi è in grado di giustificare segni e sintomi			☐ ☐ ☐ ☐
Categorie		**Segni (esame obiettivo)**	**Sintomi (riferiti dal paziente)**
Sensoriale	**Allodinia** (al tocco leggero e/o al caldo-freddo e/o alla pressione profonda e/o al movimento articolare) **Iperalgesia** (alla puntura di spillo) **Iperestesia**	☐ ☐	☐ ☐ ☐
Vasomotoria	**Asimmetria** al termotatto e/o alterazioni o asimmetria del colore della pelle	☐ (> 1° C)	☐
Sudorazione/ Edema	**Edema** e/o alterazioni o asimmetria della sudorazione	☐	☐
Motilità/ Trofismo dei tessuti	**Riduzione dell'arco di movimento** e/o disfunzione motoria (debolezza, tremore, distonia) **e/o** **Variazioni trofiche** (peli, unghie, pelle)	☐ ☐	☐ ☐

Ipotesi patogenetiche

La CRPS può essere divisa in due tipi basati sull'assenza (tipo I, molto più comune) o presenza (tipo II) di una lesione di un tronco o ramo nervoso.

Studi recenti suggeriscono che l'insorgenza e la persistenza della CRPS tipo I rappresenti una neuropatia prevalente delle piccole fibre scatenata da un trauma. Alla luce di questa ipotesi anche la CPRS tipo I potrebbe essere considerata una patologia neurogena e si dovrebbe così ovviare alla netta distinzione fra tipo I e tipo II.[9]
La distinzione diagnostica tra CRPS tipo I e CRPS tipo II ha tuttavia senso ai fini del trattamento farmacologico e/o chirurgico[10] che è diverso nei casi in cui ci sia evidenza di lesione di un ramo nervoso.[*]

In condizioni post-traumatiche, l'insorgenza dei sintomi si osserva, nella maggior parte dei casi, entro un mese dal trauma o dall'immobilizzazione dell'arto.[11]
I segni obiettivi localizzati agli arti (come edema, sudorazione e discromie) generalmente si riducono con il tempo. Tuttavia, quando il dolore persiste, tale riduzione non può essere considerata una guarigione.[12]
A tale proposito è stato proposto che i pazienti che vengono a trovarsi in tale condizione siano classificati come affetti da "CRPS-NOS" (non altrimenti specificata).
In assenza di segni obiettivi agli arti, i Criteri di Budapest di fatto non sarebbero soddisfatti.[13]

Tabella 3 – Classificazioni utili

- CRPS tipo I – CRPS tipo II
- Acuta/Cronica (la tempestività di diagnosi e trattamento sono essenziali)
- CRPS incipiente
- CRPS non responsiva (Zyluk A.)
- Forme distrettuali (limitate a segmenti della regione interessata dell'evento lesivo)
- Forma calda / Forme fredde (atrofiche o fruste, già rigide)

[9] Oaklander AL et al. 2015

[10] Oaklander AL et al. 2015

[*] Alcuni autori includono nelle CRPS tipo II anche le sindromi dolorose croniche conseguenti a patologie primarie del Sistema Nervoso Centrale, sia a livello encefalico (per es. post-ictus ischemico/emorragico nella altrimenti detta "sindrome talamica") sia a livello midollare (post-trauma, post-ischemia o durante malattia infiammatoria). Questi quadri possono manifestare molte caratteristiche cliniche e fisiopatologiche della CRPS, comprese le alterazioni cutanee e ossee, pur con distribuzione topografica ovviamente diversa, ma comunque in grado di soddisfarne ampiamente i criteri diagnostici e condividerne molte indicazioni terapeutiche. Pur tuttavia, queste sindromi non saranno oggetto delle presenti linee guida perché in parte diverso ne è l'iter diagnostico, soprattutto strumentale, e completamente diverso il setting clinico di presentazione ed il ruolo degli specialisti coinvolti (ambito eminentemente neurologico, neurochirurgico e neuroriabilitativo).

[11] McBride A et al. 2005

[12] Birklein F. 2005

[13] Harden RN et al. 2007

Trattamento

Non esiste una gestione standardizzata per la CRPS. Circa il 15% dei malati può avere dolore continuo, resistente alla terapia e riduzione della funzionalità fino a due anni dopo l'esordio della sintomatologia.[14]
La diagnosi tempestiva e il trattamento precoce sono considerate le migliori pratiche per evitare limitazioni funzionali permanenti dell'arto interessato che altereranno la qualità di vita del paziente.[15]
Tuttavia la CRPS, in particolare nelle sue espressioni cliniche precoci, è ancora oggi scarsamente conosciuta e la sua sintomatologia può simulare un ampio numero di altre possibili patologie che competono a specialisti diversi. Questo rende alto, anche in tempi attuali, il rischio che i pazienti possano avere una diagnosi tardiva e che possano incorrere in un ritardo nell'inizio della terapia necessaria.[16]

Gli elementi fondamentali del trattamento sono dunque: corretto inquadramento diagnostico, informazione ed educazione comportamentale, trattamento farmacologico adeguato, riabilitazione, ed hanno uguale rilevanza.
L'approccio multidisciplinare integrato è sostanziale nel consentire il miglior risultato. Il team terapeutico può aiutare il paziente anche contribuendo a fissare obiettivi che siano realistici. Infatti, anche con un trattamento precoce e adeguato, il recupero può essere incompleto; il coinvolgimento dei familiari nel sostegno del paziente va considerato in tal senso un supporto utile di cui occorre tenere conto.

[14] Perez RS et al. 2003; Evaniew N et al. 2015

[15] Dirckx M et al. 2013

[16] de Mos M et al. 2007; Eisenberg E et al. 2013

Reumatologia

Nel 1994 l'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) ha pubblicato i primi criteri diagnostici, proposti da Merskey H. e Bogduk N., definendo l'algodistrofia *Complex Regional Pain Syndrome*: dove *Complex* si riferisce alla estrema variabilità dei fenomeni clinici rilevabili durante il decorso di malattia, *Regional* si riferisce alla localizzazione anatomica che prescinde da una distribuzione metamerica e *Pain* si riferisce all'unica manifestazione clinica imprescindibile e cioè la sintomatologia dolorosa.[17]

Tali criteri sono stati poi riesaminati, sulla base dell'evoluzione delle conoscenze, nel 1999,[18] per arrivare a quelli più attuali e di uso comune, formulati a Budapest nel 2007.[19]

Caratteristiche cliniche

Le manifestazioni cliniche variano a seconda del periodo di osservazione. A fronte della forma "classica" o "completa", inoltre sono frequenti sindromi "incomplete" la cui diagnosi necessita di un conforto strumentale.

La malattia è caratterizzata da dolore, tumefazione ed impotenza funzionale associati ad alterazioni del trofismo cutaneo, degli annessi oltre ad alterazioni vasomotorie (vedi Tabella 2 - Criteri di Budapest).

Il dolore può insorgere all'improvviso o avere lento sviluppo; spesso è continuo e tende ad esacerbarsi con la mobilizzazione o il carico. Frequenti anche allodinia (percezione dolorosa per stimoli normalmente non algogeni), iperpatia (sensazione dolorosa che tende ad aumentare al ripetersi dello stimolo e persiste dopo la sua cessazione), ipoestesia.

Il gonfiore è solitamente evidente durante le fasi iniziali della malattia; la cute si presenta tesa, ispessita e lucida. La tumefazione e l'alterazione del colorito cutaneo tendono a modificarsi durante il decorso della malattia. L'edema sottocutaneo tende ad essere più intenso nelle fasi iniziali. Vi possono essere alterazioni delle unghie e degli annessi piliferi (ipertricosi o riduzione sino alla loro scomparsa).

I disturbi vasomotori sono assai comuni e si esprimono con vasodilatazione e vasocostrizione che determinano differenze di temperatura e di colore tra l'arto malato e quello sano. Anomalie della sudorazione, come iperidrosi, o occasionalmente anidrosi, sono osservate in circa metà dei pazienti (vedi Fig. 1).

In una seconda fase, più tardiva, questi sintomi tendono a regredire lasciando spazio a manifestazioni distrofiche. In questo stadio di malattia, la cute si presenta fredda e lucida con perdita della normale elasticità e la rigidità articolare tende a stabilizzarsi.

[17] Merskey H et al. 1994

[18] Bruehl S et al. 1999

[19] Harden RN et al. 2007

Fig. 1

Meno frequentemente possono osservarsi forme a esordio “freddo”, caratterizzate sostanzialmente solo dal dolore, a carattere persistente e sproporzionato rispetto all’evento scatenante, nelle quali mancano i segni obiettivi che caratterizzano in maniera tipica le fasi iniziali di malattia. La forma fredda di CRPS interessa circa un terzo dei pazienti e ha prognosi peggiore in termini di durata di malattia e di disabilità permanente.

Secondo la stadiazione proposta da Steinbrocker[20] alla fase iniziale, o stadio I - Fase edematosa - fa seguito, dopo un periodo variabile, lo stadio II in cui alcuni sintomi possono regredire in modo spontaneo per lasciare il posto ad alterazioni “distrofiche”. Si rende evidente il deficit funzionale articolare legato all’ispessimento e alla perdita di elasticità delle capsule articolari, delle guaine tendinee e delle fasce. Lo stadio distrofico può evolvere in stadio III, caratterizzato da atrofia dei tessuti, condizione irreversibile.

Da notare che nella pratica clinica è molto più frequente riscontrare una fluttuazione delle manifestazioni cliniche tra il primo e il secondo stadio, con un possibile progressivo passaggio verso la fase atrofica, soprattutto se non trattate con tempestività.

Per il clinico, il compito più arduo non è tanto seguire le linee guida o valutare i segni e considerare i sintomi, quanto effettuare una diagnosi differenziale. Infatti, la tumefazione, il dolore e l’impotenza funzionale rappresentano i segni di esordio di altre malattie reumatologiche. Pertanto, l’approccio più efficiente è impostare il trattamento, anche nel solo sospetto di CRPS, il più tempestivamente possibile nell’attesa di concludere l’iter diagnostico.

La distinzione tra tipi CRPS I *(nessuna evidenza di lesione dei nervi periferici)* e CRPS II *(evidenza di lesione nervosa)* non ha rilevanza per quanto riguarda la tempestività del trattamento farmacologico rivolto a combattere il dolore e l’osteoporosi locale.
I dati di laboratorio in genere non risultano alterati nella CRPS, ma hanno importanza per la diagnosi differenziale. La radiodiagnostica e la medicina nucleare, viceversa, rappresentano un elemento utile per confermare la diagnosi.

[20] Steinbrocker O et al. 1958

Terapia e prevenzione

Le difficoltà diagnostiche e le incertezze circa un'univoca interpretazione patogenetica della CRPS si riflettono inevitabilmente sulla terapia. Ad oggi non vi è una chiara ed unanime strategia terapeutica. Dalla revisione della letteratura, risultano chiari i seguenti principi cardine:

1. Il trattamento deve essere multidisciplinare ed integrato per ottenere il miglior risultato.
2. La prima scelta è la fisioterapia che deve essere coadiuvata dalla terapia farmacologica.
3. Gli obiettivi della terapia farmacologica sono: ridurre il dolore e l'edema, "proteggere" il tessuto osseo e coadiuvare l'operato del fisioterapista, per incrementare la mobilità articolare e ripristinare l'uso dell'arto interessato.
4. Quanto più tempestiva è la cura tanto minore è il rischio di disabilità.

Raccomandazioni

- L'unico farmaco riconosciuto valido per la cura della CRPS è il **Neridronato** somministrato ad alte dosi ev (**II**/**A**).

- Un approccio multidisciplinare, coordinato ed integrato, risulta più efficace della "gestione singola" o "sequenziale" del paziente (**A**).

- Quanto più tempestiva è la cura tanto minore è il rischio di disabilità (**A**).

- Le fasi iniziali di malattia appaiono rispondere meglio ai FANS ed agli Steroidi *(fasi in cui prevalgono i segni di flogosi),* differentemente dalle fasi tardive in cui risultano più efficaci gli analgesici e le terapie invasive locali *(quando prevalgono l'iperalgesia e/o parestesie e/o ipoestesie, oltre alla riduzione della mobilità)* (**IV**/**C**).

- Prevenzione: gli unici dati unanimemente condivisi sono quelli relativi alla prevenzione, che consiste nel trattamento dell'evento patogenetico primario attuato con adeguato controllo del dolore, dell'edema e in corrette indicazioni comportamentali al paziente. Il trattamento fisioterapico è inoltre uno degli elementi fondamentali non solo nella terapia ma anche nella prevenzione di recidive di CRPS (**A**). Sempre in termini di prevenzione, vari studi confermano l'utilità della somministrazione di vitamina C ad alti dosaggi in soggetti con frattura di polso, per ridurre significativamente l'incidenza della CRPS (**I**/**A**).

Pertanto la strategia terapeutica raccomandata è la seguente:

- Trattare tempestivamente tutti i pazienti che soddisfino i Criteri di Budapest (vedi Tab. 2) intraprendendo la fisioterapia unitamente alla terapia con Neridronato.

- Associare alla suddetta terapia, in base alla gravità del quadro clinico, anti-infiammatori e/o analgesici per ridurre la flogosi, contenere il dolore e coadiuvare la fisioterapia con l'intento di migliorare la qualità di vita

Trattamento farmacologico

Ad oggi, vi sono pochi studi controllati e randomizzati su agenti farmacologici utilizzati nella CRPS, probabilmente per la rarità e la eterogeneità del quadro clinico, con conseguente difficoltà a selezionare i pazienti per i trials clinici.
Pertanto, la maggior parte degli studi pubblicati risultano riferiti a casistiche esigue, non controllati o sono semplicemente case-reports. Nonostante questi limiti, una vasta gamma di farmaci sono stati, e sono tuttora, utilizzati per la cura della CRPS con varie posologie ed in varie associazioni.

1. Bisfosfonati (II/A)

La classe farmacologica che da molti anni offre maggiori evidenze di efficacia è rappresentata dai bisfosfonati, grazie alla loro capacità di agire positivamente sull'edema midollare osseo ed attenuare la sintomatologia dolorosa.[21] Fra questi Clodronato, Pamidronato[22] ed Alendronato[23] possiedono tutti un buon profilo d'efficacia, in particolare il Clodronato (**II**/**A**).[24] L'ibandronato è risultato, in uno studio, più efficace nelle forme ad interessamento degli arti superiori (mano) rispetto alle forme in cui era coinvolto il piede.[25]

Come già precedentemente citato, nell'ambito di questa famiglia, la molecola che più ha offerto una significativa efficacia è il Neridronato (**II**/**A**) per via endovenosa, tale da ottenere, unico ad oggi nella categoria, l'indicazione terapeutica specifica per la CRPS in scheda tecnica.[26]

Posologia Bisfosfonati:

- Neridronato per via endovenosa: 1 infusione al dosaggio di 100 mg, ogni 3 giorni, per 4 infusioni totali.
- Clodronato per via endovenosa: 1 infusione al dosaggio di 300 mg, tutti i giorni per 10 giorni consecutivi, eventualmente ripetibili nei mesi successivi.

2. Fans (III/C)

Gli **anti-infiammatori** sono comunemente usati per contenere i segni di flogosi *(edema, calore al tatto, iperemia cutanea e dolore)*. Inibendo la ciclossigenasi e prevenendo la sintesi delle prostaglandine, effettivamente sono in grado di mediare efficacemente sull'infiammazione e sull'iperalgesia in corso di CRPS. Purtroppo non vi sono studi sufficienti in grado di confermarne l'efficacia, per il numero esiguo di pazienti selezionati e per i dati contrastanti nei risultati. Recentemente sono stati presentati nuovi studi incoraggianti sull'utilizzo dei COX-2.[27]

[21] Forouzanfar T et al. 2002

[22] Simm PJ et al. 2010; Robinson JN et al. 2004

[23] Manicourt DH et al. 2004

[24] Varenna M et al. 2000

[25] Breuer B et al. 2008

[26] Varenna M et al. 2013

[27] Breuer AJ et al. 2014

3. Steroidi (III/C)

I **Corticosteroidi** somministrati per via sistemica hanno dimostrato, in più studi, grande utilità nel trattamento di CRPS, specie nelle fasi iniziali di malattia. Uno studio pubblicato nel 2014, randomizzato e controllato con **prednisone orale** *(30 mg/die a dosi scalari per una durata totale di trattamento di 3 settimane)* ha permesso di evidenziare un netto miglioramento dei sintomi (riduzione del dolore e dell'edema) rispetto al placebo.[28] Medesimo risultato è stato ottenuto in un altro studio che ha confrontato il prednisone con il piroxicam *(studio randomizzato)* dimostrando un miglioramento superiore dello steroide rispetto all'anti-infiammatorio.[29] Kingery, dopo revisione della letteratura, ha concluso inoltre che la somministrazione di corticosteroidi per brevi periodi può essere sicuramente di aiuto, mentre se somministrati per tempi lunghi, il loro impiego diventa discutibile invertendo il rapporto rischio-beneficio, per i possibili effetti collaterali.[30]

4. Farmaci per il controllo del dolore

L'uso del **tramadolo** e degli **oppioidi** forti nella CRPS non è stato ancora oggetto di studi randomizzati e controllati (RCTs). Sebbene RCTs di alta qualità attestino che gli oppiacei hanno una provata efficacia in pazienti con differenti tipi di dolore neuropatico, essi sono responsabili di effetti collaterali che ne limitano l'uso. Per questo la IASP ne raccomanda la somministrazione solo come seconda linea di trattamento. Va inoltre ricordato che, al contrario, recenti linee-guida sul trattamento della CRPS sconsigliano l'uso degli oppioidi forti in questi pazienti, per una scarsa evidenza sulla loro efficacia.

Il **Gabapentin (II/B)** è uno dei farmaci più comunemente prescritti per il dolore neuropatico ed anche nella CRPS. Uno dei suoi primi impieghi in questa malattia risale al 1995, quando fu pubblicato un case report. L'efficacia del Gabapentin è verosimilmente legata alla sua capacità nel modulare i canali del calcio in una specifica subunità alfa-2-Delta. Nella CRPS II l'indicazione è sostenuta dalla presenza di lesione di un tronco nervoso. In più studi randomizzati in cieco, con un buon numero di pazienti, il Gabapentin ha dimostrato una significativa capacità di ridurre il dolore**,** rispetto al placebo.[31] È dunque da suggerire anche nella CRPS I in caso di dolore non sufficientemente controllato dai comuni analgesici.

Il **Pregabalin (VI/C)** ha un meccanismo d'azione simile al Gabapentin ed è empiricamente utilizzato in corso di CRPS. Non esistono tuttavia ad oggi studi pubblicati in tal senso.

La **Carbamazepina (III/C)** è un farmaco indicato per la nevralgia del trigemino che è stato studiato anche per la CRPS in uno studio randomizzato, controllato. La somministrazione di 600 mg/die di carbamazepina per almeno 8 giorni consecutivi ha determinato una significativa riduzione del dolore, rispetto al placebo.[32] Nella pratica clinica empiricamente è spesso utilizzata l'oxcarbazepina (900 mg/die – dose equivalente) invece della carbamazepina visti i simili meccanismi di azione e di efficacia, ma con ridotti effetti collaterali ed interazioni farmacologiche.[33]

[28] Atalay NS et al. 2014

[29] Kalita J et al. 2006

[30] Kingery WS. 1997

[31] Serpell MG. 2002

[32] Harke H et al. 2001

[33] Beydoun A et al. 2006

Al momento però non vi sono dati su Oxcarbazepina e CRPS.

Ci sono lavori scientifici sull'utilizzo degli **Antidepressivi triciclici (D)** nel controllo del dolore neuropatico, ma non studi specifici nel trattamento della CRPS. Su tali basi, sebbene la letteratura non mostri dati sufficienti ed il loro utilizzo sia solo *aneddotico*, i triciclici sono sporadicamente utilizzati anche in corso di CRPS, a basse dosi. Infatti, gli effetti analgesici sono indipendenti dai loro effetti antidepressivi.

Gli **Inibitori della ricaptazione della serotonina (D)** sono stati invece deludenti nel controllo del dolore neuropatico in generale e, in particolare, nella CRPS.[34]

Serotoninergici noradrenergici: Duloxetina e Venlafaxina
La duloxetina ha un effetto benefico rispetto al placebo sul dolore neuropatico.[35] Tuttavia, l'evidenza di una sua superiorità rispetto a pregabalin e amitriptilina non è ancora suffragata da dati adeguati.

5. Antiradicali liberi

La risposta infiammatoria esagerata porta ad un danno tissutale mediato da una produzione eccessiva di radicali dell'ossigeno. Proprio per questo sono stati studiati gli antiradicali liberi (*dimetilsolfossido [DMSO]*[36] **(II/A)**, *N-acetilcisteina [NAC]* **(II/A)**, *Vitamina C* **(I/A)**[37]) e ne è stata riportata l'efficacia nel ridurre i segni di flogosi. Il DMSO per uso topico (al 50%) pare avere la stessa efficacia del NAC orale in uno studio randomizzato controllato.

6. Supplementazione di Calcio e Vitamina D (B)

Non vi sono dati in letteratura sull'utilizzo di calcio e/o Vitamina D in corso di CRPS. Nonostante questo, è abitudine associare ai bisfosfonati Calcio e Vitamina D, esperienza mutuata dalla terapia osteoprotettiva impostata per l'osteoporosi.

7. Prospettive future

Recentemente sono stati pubblicati dati favorevoli sui farmaci biologici anti-TNF-alfa *(infliximab*[38] *ed adalimumab*[39]*),* che confermerebbero il ruolo del TNF-alfa nel meccanismo patogenetico della malattia aprendo le porte ad un nuova classe di farmaci, gli anti-citochinici.
Analogamente, in letteratura sono state proposte ulteriori strategie terapeutiche immunomodulanti (*immunoglobuline ev,*[40] *plasmaferesi,*[41] *Rituximab,*[42] *etc.*) ma su casi limitati che necessitano di ulteriori conferme.

---

[34] Max MB et al. 1992
[35] Hossain SM et al. 2015
[36] Perez RS et al. 2003
[37] Evaniew N et al. 2015
[38] Dirckx M et al. 2013
[39] Eisenberg E et al. 2013
[40] Goebel A et al. 2010
[41] Aradillas E et al. 2015
[42] Hendrickson JE et al. 2015

I dati disponibili suggeriscono che una CRPS transitoria è comune dopo le fratture degli arti e dopo gli interventi ortopedici (fino al 25% dei casi).[43] Il dolore migliora nella maggior parte dei casi e una CRPS che dura più di qualche mese è una condizione rara (< 1/1500); tuttavia, anche un episodio transitorio di CRPS può dar luogo a una invalidità protratta dovuta ad alterazioni funzionali o strutturali a lungo termine.[44] L'arto superiore, e in particolare la mano e il polso, sono interessati in percentuale maggiore rispetto a quello inferiore ed è per questo che in chirurgia della mano occorre una attenzione costante alla possibilità di comparsa di tale quadro patologico anche a seguito di traumi o eventi chirurgici minori.
Nell'arto superiore la CRPS si osserva più frequentemente nelle fratture di radio distale trattate in maniera conservativa in apparecchio gessato con immobilizzazione prolungata;[45] la sua incidenza è riportata in maniera variabile nei diversi studi pubblicati, ed oscilla tra l'1% e il 37% dei casi.[46] L'evento scatenante può essere un intervento chirurgico, sia di osteosintesi che di chirurgia elettiva, anche minore, come la neurolisi del nervo mediano al polso per sindrome del tunnel carpale. Possono infine determinare una CRPS eventi traumatici di entità anche modesta come traumi contusivi o distorsivi del polso, della mano o delle dita (vedi Fig. 1).

Fig.1: aspetto tipico di CRPS della Mano destra.

La CRPS dell'arto inferiore può presentare aspetti del tutto peculiari, specialmente a livello prossimale. Tali localizzazioni, più rare, richiedono una descrizione analitica necessaria a sospettarne l'insorgenza e a formulare una diagnosi tempestiva. Si rinvia pertanto all'Appendice 6 dove tali aspetti sono più estesamente trattati.

[43] Atkins RM et al. 1990; Dijkstra PU et al. 2003; Stanos SP et al. 2001; Zyluk A. 2013

[44] Goebel A et al. 2012; Schasfoort FC et al. 2004

[45] Zyluk A. 2013

[46] Field J. 2013

Diagnosi

Quella di CRPS è una diagnosi di esclusione. Poiché i Criteri di Budapest (vedi Tabella 2) sono stati definiti in ambiti diagnostici non chirurgici, nella pratica clinica ortopedica può essere opportuno conoscere ed utilizzare anche criteri più pertinenti alla specialità come quelli definiti da Atkins e da Veldman, (vedi Appendice 4).[47]
I Criteri di Budapest sono stati comunque validati anche in un setting ortopedico.[48]
In un contesto ortopedico, le diverse cause di dolore persistente ad un arto che entrano in diagnosi differenziale con una CRPS includono: instabilità articolari, artrosi, infezioni o artriti, intolleranza ai mezzi di sintesi ossea o protesici, il dolore neuropatico da compressione o da lesione nervosa.[49] Relativamente a questa ultima condizione, il dolore urente riferito al territorio di distribuzione di un nervo periferico dovrebbe essere immediatamente valutato dal chirurgo per la possibile esistenza di lesioni del nervo stesso correlate al trauma o all' intervento chirurgico.
Dopo applicazione di un apparecchio gessato, sia per trattamenti incruenti che post-chirurgici, la comparsa di edema delle dita, l'evidenza di un apparecchio gessato stretto, e un dolore non giustificato durante l'immobilizzazione vanno considerati come potenziali segnali di allarme per il rischio di insorgenza di una CRPS.[50]
Sintomi sensitivi e motori "neglect-like" (sensitivi*: è come se la mia mano non appartenesse a me;* o motori: *non riesco a muovere il mio arto nel modo in cui voglio e questo non è a causa del mio dolore*) sono invece aspetti che possono essere comuni dopo un trauma, anche in assenza di CRPS.[51]

Raccomandazioni

- I chirurghi ortopedici dovrebbero essere consapevoli che esistono criteri diagnostici per la CRPS, tra cui i Criteri di Budapest, Atkins e Veldman. Inoltre dovrebbero essere in grado di utilizzare uno di questi gruppi di criteri nella loro pratica clinica.

- I chirurghi ortopedici dovrebbero essere consapevoli che la CRPS non può mai risolversi completamente, che spesso compromette gravemente la qualità della vita dei pazienti e può essere associata ad un aumento del disagio psicologico.[52]

- I chirurghi ortopedici dovrebbero essere consapevoli che la diagnosi di CRPS può essere effettuata in pazienti che hanno avuto soltanto un trauma minore dei tessuti molli. Può anche verificarsi senza un evento traumatico.

- Dovrebbe essere disponibile nei reparti ortopedici, negli ambulatori e nelle sale gessi, materiale informativo ad uso diagnostico.

- Le descrizioni classiche sottolineano che il coinvolgimento dell' osso è costante nella CRPS conseguente a un trauma. In una fase iniziale ci sarà un aumento della

[47] Harden RN et al. 2007

[48] Thomson McBride AR et al. 2008

[49] Atkins RM. 2011; Varenna M. 2011; Field J. 2013; Harden RN et al. 2013

[50] Field J et al. 1994

[51] Frettloh J et al. 2006; McCabe CS et al. 2009

[52] de Mos M et al. 2009

captazione del difosfonato marcato con tecnezio-99m (Tc-99m MDP) alla scintigrafia ossea e in una fase successiva ci sarà osteoporosi. Tuttavia, quella di CRPS è una diagnosi clinica che non dipende dai risultati di una scintigrafia ossea. L'uso di routine della scintigrafia ossea trifasica non è necessario e può ritardare l'inizio del trattamento, pertanto non è raccomandato[53] (vedi Diagnostica per Immagini).

- Gli opuscoli informativi per i pazienti fratturati o operati dovrebbero includere l'invito a osservare, e riferire al curante, segni che possano indurre il sospetto di una CRPS (vedi Appendice 5).

Gestione del paziente

Lo sviluppo di una CRPS non deve essere considerato espressione di un trattamento chirurgico inadeguato.[54]

Raccomandazioni

- Gli operatori sanitari coinvolti nella cura dei pazienti con CRPS all'interno delle strutture ortopediche dovrebbero essere a conoscenza dei principi di base della terapia della CRPS (vedi Premessa generale e Reumatologia).

- Il trattamento dovrebbe includere la rassicurazione che il dolore si risolverà completamente o parzialmente in almeno l'85% dei casi, anche se può essere comune la persistenza della disabilità motoria dell'arto.[55]

- Il chirurgo dovrebbe rassicurare il paziente del fatto che la CRPS è una condizione ben conosciuta, anche se le sue cause non sono del tutto comprese.

- Quando si sospetta una CRPS la fisioterapia e la terapia occupazionale dovrebbero essere iniziate immediatamente.
  La raccomandazione condivisa dovrebbe includere il concentrarsi sull'arto interessato, una cauta mobilitazione e la desensibilizzazione.
  L'immobilizzazione temporanea con tutore in una posizione favorevole può alleviare il dolore ed essere aggiunta alla mobilizzazione, ma il trattamento di una forma precoce di CRPS è generalmente soltanto una mobilizzazione delicata; l'immobilizzazione di un'articolazione in un paziente con CRPS comporta un rischio di rigidità a lungo termine.
  Le attività funzionali precoci servono a incoraggiare e accelerare la riabilitazione.
  L'applicazione di ortesi richiede la supervisione di un fisioterapista esperto.
  La mobilizzazione che aggrava il dolore è controindicata.

- Il team ortopedico dovrebbe avviare un trattamento precoce con semplici farmaci analgesici e anti-infiammatori non steroidei (FANS).
  Questi farmaci non necessariamente influenzano il dolore specifico della CRPS, ma possono diminuire il dolore legato all'evento traumatico.

[53] Atkins RM et al. 1993

[54] Atkins RM. 2011

[55] Kemler MA et al. 2002

Trattamento chirurgico dei pazienti con CRPS

Se la chirurgia elettiva su un arto in precedenza affetto da CRPS è ritardata fino a che i segni di CRPS sono risolti, l'incidenza di recidive di CRPS indotte dall'intervento è <15%, e la maggior parte dei casi è di tipo lieve.[56] Le complicanze dopo un intervento chirurgico nei pazienti con CRPS sono frequenti. Le ragioni possono comprendere la reazione avversa di pazienti con CRPS al dolore chirurgico e l'impatto negativo dei disturbi da alterata percezione del corpo e dello scarso controllo motorio nella riabilitazione;[57] tuttavia, questi aspetti necessitano di ulteriori approfondimenti. Quando si renda necessario un ulteriore trattamento chirurgico occorre adeguare le procedure anestesiologiche ed il trattamento antalgico post-operatorio, informando l' anestesista e il personale del reparto di degenza. L'amputazione può peggiorare la CRPS, con l'insorgenza di una CRPS recidiva nel moncone.[58]

Raccomandazioni

- Se possibile la chirurgia dovrebbe essere evitata in un arto colpito da CRPS o essere differita, quando non può essere evitata, fino a un anno dopo che il processo attivo si è risolto.

- La chirurgia può trovare indicazione nella CRPS tipo II quando c'è una lesione del nervo identificata e riparabile (ad esempio in alcuni casi di dolore neuropatico dovuto alla compressione del nervo da parte del tessuto cicatriziale, alla formazione di un neuroma o a lesioni nervose peri-operatorie) ma dovrebbe essere intrapresa solo quando sia stato attentamente valutato che l'effetto atteso sulla riduzione del dolore sia superiore al rischio di riacutizzazione.

- Nei casi in cui sia necessario un intervento chirurgico su un arto colpito, questo dovrebbe essere eseguito da un chirurgo con esperienza negli interventi su pazienti con CRPS e da un anestesista che abbia competenze specifiche.

- L'amputazione non dovrebbe essere considerata un intervento terapeutico ai fini di fornire sollievo dal dolore nella CRPS.[59]
  L'amputazione può essere indicata nelle infezione non altrimenti trattabile dell'arto colpito.[60]

Prevenzione

Non ci sono evidenze sufficienti per una profilassi della CRPS. Sebbene alcune evidenze suggeriscano che la Vitamina C può ridurre l'incidenza di CRPS dopo frattura del radio distale, la letteratura recente riporta che questi studi sono insufficienti a raccomandare il trattamento.[61]

---

[56] Veldman PH et al. 1995

[57] Lewis JS et al. 2007

[58] Dielissen PW et al. 1995

[59] Dielissen PW et al. 1995

[60] Guttmann O et al. 2008

[61] Malay S et al. 2014

Neurologia

Premessa

Da quando è stato introdotta la denominazione CRPS in sostituzione della precedente terminologia, il termine CRPS tipo II ha sostituito le vecchie definizioni di algoneurodistrofia o causalgia per differenziarla dalla più comune CRPS tipo I.
La differenziazione fra le due è basata sulla co-esistenza (CRPS II) o assenza (CRPS I) di lesione di un tronco o ramo nervoso. In altre parole per porre diagnosi di CRPS II occorre la presenza dei requisiti diagnostici di CRPS (Budapest Consensus) con in più l'evidenza, clinica e strumentale di patologia focale di un tronco nervoso. Infatti, i due tipi, distinti in base alla evidenza neurofisiologica (EMG) di lesione del nervo, non mostrano differenze significative nella frequenza dei segni e dei sintomi tipici di CRPS.[62]
Recenti dati suggeriscono che anche la CRPS I può essere associata a alterazioni neurologiche sub-cliniche, soprattutto a carico delle fibre nervose di piccolo diametro mieliniche e amieliniche. Su questa base è stato ipotizzato che l'insorgenza e la persistenza della CRPS I, con tutti i suoi caratteristici segni e sintomi, rappresenti il risultato finale di una neuropatia delle piccole fibre scatenata da un trauma o altro evento lesivo e dalla conseguente alterazione dei meccanismi di trasmissione e controllo (neurofisiologici, ma anche biochimici ed infiammatori) del dolore a livello periferico e centrale.[63] Se da una parte questa comune ipotesi patogenetica tenderebbe a far considerare la CPRS I e II come un'unica entità nosografica, d'altra parte si ritiene che la distinzione diagnostica tra tipo I e tipo II sia ancora indispensabile sul piano clinico perché in parte diverso può esserne l'iter diagnostico ed i medici specialisti coinvolti, così come il trattamento farmacologico e/o chirurgico.[64]

Diagnosi

I criteri diagnostici della Budapest Consensus risultano insufficienti per una descrizione degli aspetti clinici distintivi di CRPS II. È necessario quindi rifarsi ai criteri IASP del 1994[65] che così definiscono la CRPS II:

1. È una sindrome che si sviluppa dopo una lesione di un tronco o ramo nervoso. Il dolore spontaneo o allodinia/iperalgesia non è necessariamente limitato al territorio del nervo leso.
2. Vi è, o vi è stata, evidenza di edema, di alterazione della circolazione cutanea o di abnorme attività sudomotoria nella regione del dolore insorta dopo l'evento scatenante.
3. La diagnosi è esclusa dall'esistenza di condizioni che potrebbero altrimenti causare il dolore e la disfunzione.

Come nella CRPS I la presenza del dolore è quindi un requisito essenziale per la diagnosi. Diversamente dal dolore neuropatico classico secondario a semplice lesione nervosa

[62] Harden RN et al. 2013

[63] Albrecht PJ et al. 2006; Oaklander AL et al. 2015

[64] Aradillas R et al. 2015

[65] Merskey H et al. 1994

isolata in qualunque sede anatomica (radice, plesso, tronco periferico, ramo terminale) questo sintomo, sia spontaneo che provocato, si può presentare in un territorio più esteso di quello del nervo affetto. La qualità del dolore condivide in parte le caratteristiche tipiche della CRPS I (allodinia/iperalgesia), ma può assumere caratteri più specifici di dolore neuropatico come disestesia/parestesia a tipo bruciore, punture di spillo, scossa elettrica.
Le alterazioni cutanee indispensabili per la diagnosi di CRPS (edema, alterazioni del colore, del trofismo, della sudorazione e della temperatura), possono essere presenti all'insorgenza dei sintomi neuropatici o esserlo state precedentemente, se i sintomi ed i segni di neuropatia si manifestano più tardivamente rispetto alla lesione nervosa primaria (come avviene con la formazione di neuromi o di compressioni da fibrosi cicatriziale).
Il terzo punto dei criteri attiene alle diagnosi differenziali della sindrome.

Altro punto rilevante per la diagnosi di lesione parziale o totale di tronco o ramo nervoso sarebbe il rilievo di segni neuropatici negativi, cioè di deficit di funzione sensitiva e/o motoria. Questi si differenziano dai cosiddetti sintomi positivi, come iperalgesia e allodinia (costitutivi della CRPS) che sono dovuti ad un aumento degli impulsi lungo la via afferente nervosa periferica e centrale. I sintomi negativi sono rappresentati dall'ipoestesia e dalla paresi/ipotrofia muscolare. Entrambi questi segni sono tuttavia di difficile ed ambiguo riscontro nel paziente affetto da CRPS: una eventuale area di ipoestesia è difficile da obbiettivare con l'esame clinico convenzionale su un arto così dolente e l'ipotrofia muscolare, quando non strettamente limitata ai muscoli innervati da un solo nervo, può essere indistinguibile dall' ipotrofia da non uso che spesso complica la CRPS cronica.

Da queste considerazioni deriva che la CRPS II può solo essere sospettata con l'esame clinico e che gli esami strumentali (vedi Diagnostica per immagini) sono indispensabili per la sua conferma e per la sua localizzazione.

Raccomandazioni per il sospetto diagnostico

- Gli operatori sanitari (chirurgo ortopedico, chirurgo della mano, reumatologo, fisioterapista, algologo, radiologo etc.) dovrebbero essere consapevoli che un paziente con sintomi di CRPS può avere una lesione, parziale o totale, di un tronco o di un ramo nervoso principale configurando così una CRPS di tipo II.

- Gli stessi dovrebbero essere consapevoli che accanto ai criteri diagnostici di CRPS della Budapest Consensus, che comunque devono essere o essere stati soddisfatti, esistono indicazioni diagnostiche specifiche di CRPS di tipo II (IASP 1994).

- Gli elementi clinici che devono far sospettare una CRPS II sono:
    1. dolore con caratteristiche anche di tipo neuropatico (parestesie come bruciore, punture di spillo, formicolio, scossa elettrica) meglio, ma non necessariamente, se limitate al territorio cutaneo di un tronco, di una radice o di un ramo nervoso;
    2. eventuale presenza di un'area cutanea di ipoestesia corrispondente;
    3. eventuale presenza di paresi/ipotrofia muscolare selettiva corrispondente;
    4. anamnesi e caratteristiche cliniche dell'evento lesivo primario, quando presente, che rendano teoricamente possibile il coinvolgimento di una struttura nervosa principale.

Raccomandazioni per la conferma diagnostica ed il management successivo

- Gli operatori sanitari che hanno posto il sospetto clinico di CRPS II dovrebbero indirizzare immediatamente il paziente a specifiche indagini diagnostiche di conferma.

- Queste sono trattate di seguito per la parte riguardante la specialistica neurologica, mentre per la parte riguardante l'imaging si rimanda all'apposito paragrafo di radiologia.

- Le indagini di competenza neurologica sono rappresentate essenzialmente dall'esame neurofisiologico inteso in senso lato come comprensivo non solo di Elettromiografia e Studio della Conduzione Nervosa Periferica ma anche di qualunque altra metodica di esplorazione funzionale del sistema nervoso periferico e centrale che lo specialista giudicherà opportuno in ogni singolo caso.

- Lo specialista di riferimento per queste indagini è il Neurofisiologo Clinico o Neurofisiopatologo o il Neurologo dedicato.

- Gli esami di imaging sono rappresentati prevalentemente dall'Ecografia dei tronchi nervosi e/o dalla MRI secondo le indicazioni riportate nell'apposito capitolo.

Preme qui ricordare che nella diagnostica attuale i due tipi di indagine, neurofisiologica e di imaging, non devono essere considerati mutuamente esclusivi, bensì del tutto complementari poiché in grado di fornire informazioni diverse ed entrambe indispensabili per definire le condizioni cliniche del paziente: le prime, funzionali, sulla tipologia (i.e. sensitivo e/o motorio, assonale e/o mielinico, fibre somatiche piccole e/o grandi, somatiche e/o vegetative), nonché sull'entità del danno nervoso; le seconde, morfologiche, sulla sede del danno nervoso e sulla eziopatogenesi, necessarie per la pianificazione di un eventuale approccio chirurgico.

La conferma dell'esistenza di una lesione nervosa periferica, generalmente, ma non esclusivamente focale, comporterà l'invio del paziente:

- allo specialista chirurgo di riferimento per una valutazione congiunta circa le indicazioni ed il timing di un eventuale intervento (i.e. neuroma, compressione da fibrosi cicatriziale, lesioni parenchimali);

- allo specialista medico di riferimento (reumatologo, algologo) per una valutazione congiunta sull'opportunità di associare alla terapia standard farmaci specifici per il dolore neuropatico;

- al fisioterapista per pianificare adeguatamente l'intervento riabilitativo.

Una elencazione schematica delle diagnosi differenziali da considerare nel sospetto di CRPS II è fornito nell'Appendice 3.

Diagnosi differenziali (con particolare riferimento alla CRPS II)[66]

- Sindromi compartimentali.
- Dolore neuropatico isolato (da danno nervoso periferico incluse le neuropatie da compressione o intrappolamento, lesioni nervose centrali o midollari).
- Sindrome di uscita dal torace (da compressione vascolare o neuro-vascolare).
- Neuropatia o plessopatia brachiale (sindrome di Parsonage–Turner o amiotrofia neuralgica).
- Neuropatie immuno-mediate (neuriti infettive, neuropatie vasculitiche sistemiche e non, forme atipiche di sindrome di Guillain-Barrè o di polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica).

[66] Vedi anche Appendice 3

Diagnostica per immagini

La diagnosi di CRPS è in prima istanza clinica.
Il ruolo della diagnostica per immagini in corso di CRPS è legato alla diagnosi, alla valutazione dello stadio della malattia e alle modalità di evoluzione di questa, ma soprattutto alla diagnosi differenziale con altre morbosità presenti e/o coesistenti,
In particolare devono essere considerate nella **diagnosi differenziale** varie patologie (infezioni, artriti, artrosi, sindromi compartimentali, lesioni midollari, dolore talamico, lesioni del sistema nervoso periferico, insufficienza vascolare ecc) che potranno essere escluse avvalendosi di volta in volta della radiologia convenzionale, dell'ecografia e, più frequentemente, della risonanza magnetica.

Scintigrafia ossea trifasica

La scintigrafia ossea trifasica con bifosfonati marcati con tecnezio costituisce ad oggi, secondo la letteratura, la metodica diagnostica in grado di fornire con maggiore precocità le informazioni utili alla diagnosi. È inoltre utilizzata per il controllo dell'efficacia della terapia. Nella metodica a tre fasi avremo un uptake periarticolare, regionale in tutte la fasi, ma soprattutto in quella ossea (**I/A**).

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 contro-laterale 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 possegga i requisiti di specificità, mentre un'ipercaptazione nelle fasi iniziali sia osservabile anche in corso di patologie artritiche o infettive.[67]

Radiologia convenzionale

La radiologia convenzionale si positivizza tardivamente dopo 4/8 settimane dall'esordio della malattia pertanto se l'evento scatenante è recente ha un basso valore predittivo negativo. Questo intervallo è correlato ai fenomeni di porosi che richiedono alcune settimane per rendersi evidenti. I quadri radiologici sono molteplici e non patognomonici essendo legati ad altre condizioni in cui è presente un'alterazione del turn over osseo. Si possono osservare diversi quadri di osteoporosi: maculata, iuxta articolare con piccole erosioni ossee, a banda, scalopping, distrettuale o diffusa. Essendo i quadri radiologici a volte molto sfumati è opportuno effettuare RX comparativo con il segmento scheletrico sano per meglio cogliere le iniziali alterazioni della densità ossea. In tutti i casi, i quadri radiologici, proprio perché aspecifici, devono essere correlati con la clinica (**I/A**).[68]

[67] Cappello ZJ et al. 2012; Varenna M. 2011; Lee GW et al. 1995; Schumann M et al. 2007; Peltz E et al. 2012

[68] Arriagada M et al. 1994; Bickerstaff DR et al. 1993; Nath RK et al. 1996

Ecografia

L'ecografia non svolge un ruolo significativo nella diagnosi di CRPS di tipo I visto il suo limite nella valutazione dell'osso. Può essere indicata nella stima dell'evoluzione del coinvolgimento dei tessuti molli essendo in grado di evidenziarne l'edema e nella diagnosi differenziale, con l'ausilio di Power Doppler e Eco Color Doppler, con forme di tipo artritico, essendo in grado di appurare e definire con estrema precisione il coinvolgimento tendineo, articolare ed il grado di attività sinoviale.
È invece largamente indicata nell'analisi delle strutture nervose nelle CRPS di II tipo in quando con questa metodica ben si indagano lesioni di tronchi o rami nervosi (**V**/**A**).

È inoltre appropriata nella valutazione prechirurgica delle forme atrofiche (per valutare la funzionalità residua grazie alla sua peculiare capacità di studio dinamico delle strutture tendinee con la precisa stima del deficit di mobilità) e nella diagnosi differenziali delle forme avanzate/atrofiche con la Malattia di Dupuytren.

Risonanza magnetica

Presenta una buona sensibilità e specificità nella diagnosi di CRPS di tipo I fin dalle fasi più precoci della malattia. Con l'esame in condizioni basali si può infatti evidenziare la presenza o meno di edema midollare osseo e/o edema/ispessimento delle parti molli. Permette inoltre di valutare, se necessario, l'andamento della malattia e la risposta alla terapia (**II**/**A**).[69]

Riveste, inoltre, un ruolo fondamentale nelle diagnosi differenziali con lesioni radicolari cervicali e dei plessi brachiale e lombo sacrale, dove l'impiego dell'ecografia non è ancora sufficientemente validato, e con forme infettive/reumatologiche: in questo caso è utile ricorrere alla somministrazione del mezzo di contrasto endovena che evidenzierà aree di ipervascolarizzazione infettivo/flogistica.

Si deve precisare che l'Artro-RM (RM con mezzo di contrasto endoarticolare) non è assolutamente indicata nella diagnosi di CRPS poiché non aggiunge alcuna informazione efficace rispetto alla risonanza diretta ed anzi può essere causa essa stessa di insorgenza di tale morbosità.

Il ricorso alla Scintigrafia trifasica o alla Risonanza magnetica per la diagnosi di CRPS deve tener conto sia dell'accessibilità alle metodiche sul territorio, sia all'esposizione, seppur bassa, a radiazioni con Scintigrafia.

Un excursus sui reperti radiologici da ricercare in corso di CRPS, e da considerare nelle sue diagnosi differenziali, è fornito nell'Appendice 8 di queste LLGG, alla quale si rimanda per un approfondimento di tali aspetti.

[69] Cappello ZJ et al. 2012; Varenna M. 2011; Hayes CW et al. 1993; Korompilias AV et al. 2009; Schumann M et al. 2007; Peltz E et al. 2012

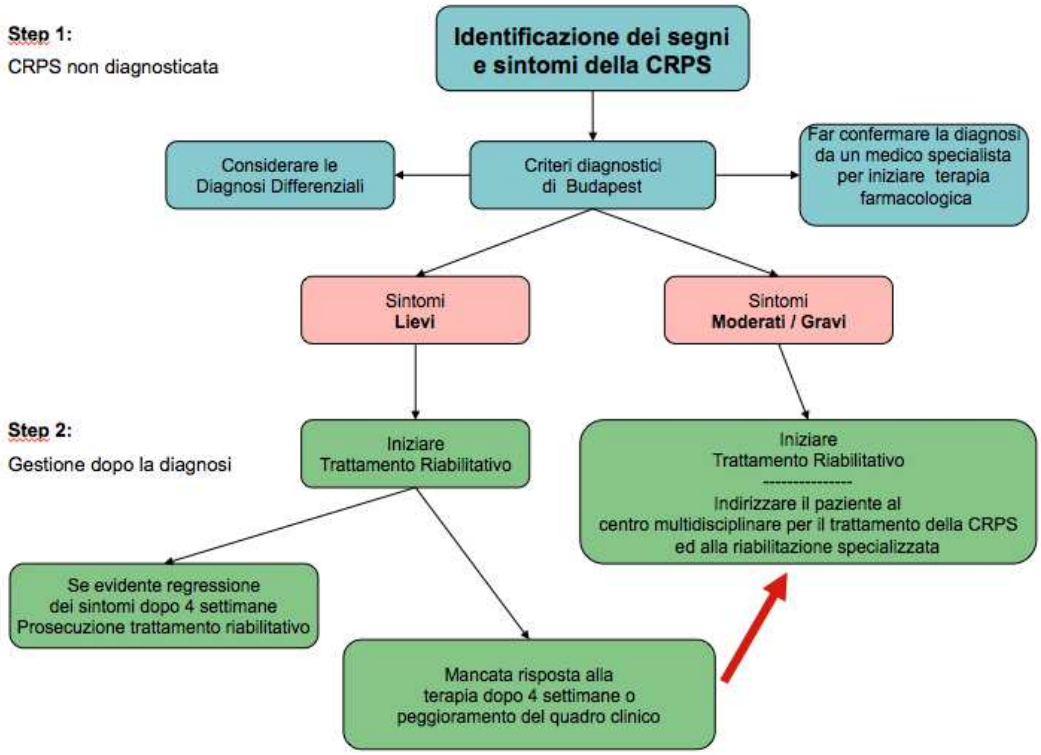
Riabilitazione

Fisioterapia nella CRPS

La CRPS è di difficile inquadramento, sia da un punto di vista patogenetico che clinico e terapeutico. Nelle fasi iniziali della malattia il trattamento fisioterapico viene raccomandato dalla quasi totalità degli Autori, poiché può influire sui vari aspetti della sintomatologia quali l'edema locale, il dolore e le limitazioni di movimento (**A**).[70]
Dalla letteratura emerge che la tempestività di un adeguato approccio multidisciplinare diagnostico, terapeutico e riabilitativo, può evitare quell'evoluzione sfavorevole della sindrome che si configura con un quadro di rigidità articolare (**A**).[71]
Il programma fisioterapico deve necessariamente essere individualizzato e differenziato a seconda del tipo di CRPS (I o II) e dello stadio della patologia (**A**).

Algoritmo fisioterapico per la CRPS

La figura illustra l'algoritmo consigliato per la riabilitazione dei pazienti con CRPS applicabile sia alla forma acuta della patologia sia nelle sindromi in corso da tempo.
Le decisioni sono prese in base al grado di severità dei sintomi e alla risposta ai trattamenti. I pazienti che hanno già la diagnosi confermata di CRPS sono da inserire nell'algoritmo allo Step 2.



[70] Zhongyu L et al. 2005; Royal College of Physicians, Guidelines 2012; Lewis JS et al. 2011; Natusch D. 2012; Walsh M et al. 2002; Guidelines CRPS I, Netherland 2006; Smith TO. 2005; Lagueux E et al. 2012; O'Connell NE et al. 2013; Moseley GL. 2004, 2006; McCabe CS et al. 2011

[71] Zhongyu L et al. 2005

Valutazione della gravità dei sintomi della CRPS

Confermata la diagnosi, per determinare in quale percorso dell'algoritmo riabilitativo debba essere inserito il paziente, è necessario valutare la gravità della sintomatologia della CRPS. I sintomi possono essere distinti in lievi e moderati-gravi.

Sintomi lievi: dolore tollerabile con farmaci convenzionali, che non determina disabilità significative (VAS/NRS =< 4).

Sintomi moderati–gravi: dolore continuo e preoccupante, che produce limitazioni funzionali nella vita quotidiana (VAS/NRS => 5).

Step 1: CRPS non diagnosticata

Nella pratica clinica il fisioterapista può individuare nel paziente inviato alla fisioterapia segni e sintomi indicativi della presenza di CRPS non ancora suffragata da diagnosi.

Il fisioterapista deve:

- conoscere i criteri diagnostici della Budapest Consensus;
- saper individuare la fase clinica (stadio 1-2-3 di Steinbrocker) della CRPS;
- indirizzare il paziente a un medico esperto in CRPS per la conferma diagnostica e la prescrizione del trattamento farmacologico opportuno.

Step 2: gestione dopo la diagnosi di CRPS

Sintomi lievi: in presenza di sintomi lievi si inizia il trattamento riabilitativo specifico per lo stadio della CRPS in cui si trova il paziente.

- Se è presente un miglioramento dei sintomi entro le prime 4 settimane, si prosegue il trattamento intrapreso.
- In presenza di una mancata risposta al trattamento nelle prime 4 settimane o non progressione dopo recupero iniziale o evidente peggioramento della sintomatologia, si indirizza il paziente ad un Centro specializzato per la cura della CRPS.

Sintomi moderati-gravi: iniziare i trattamenti riabilitativi adeguati allo stadio clinico della CRPS e contemporaneamente indirizzare il paziente ad una valutazione specialistica multidisciplinare, che includa un terapista specializzato nella riabilitazione della mano e dell'arto superiore.

Stadi e decorso della malattia in relazione alla fisioterapia

Il trattamento fisioterapico deve essere impostato in base allo stadio clinico della CRPS con caratteristiche specifiche e differenziate (**A**). Quando la diagnosi ed il trattamento sono precoci ed adeguati l'evoluzione della patologia non dovrebbe raggiungere lo stadio atrofico (Stadio 3).

Stadio 1

Sintomatologia

- Dolore spontaneo riferito come di tipo trafittivo/urente, continuo, aggravato dal carico e dal movimento, dal contatto e dalle posizioni declivi, spesso anche notturno. Segni di allodinia, iperpatia, iperestesia o riduzione della sensibilità tattile e termica con topografia non metamerica né tronculare ("a calza" o "a guanto").

- Discromia: cute arrossata o a chiazze, alterazioni sudomotorie (iperidrosi), crescita anomala di peli.
- Edema imponente, morbido, con segno della fovea, a cuscinetto; provoca la scomparsa delle pliche cutanee e del disegno dei tendini.
- Riduzione del range di movimento attivo e passivo, mantenimento di posture antalgiche.

Intervento fisioterapico

a. Sostenere ed educare il paziente e i familiari per promuovere una partecipazione attiva e costante al prolungato trattamento terapeutico.[72]
b. Ridurre il dolore e rassicurare il paziente mediante tecniche di rilassamento, massaggio decontratturante se tollerato, elettroterapia antalgica TENS (anche domiciliare).[73]
c. Impostare un protocollo di desensitizzazione per correggere i disturbi della percezione corporea.[74]
d. Ridurre l'edema con l'uso di posizioni declivi, linfodrenaggio manuale o con apparecchio dedicato, bendaggio elasto-compressivo.
e. Promuovere con cautela il movimento attraverso una mobilizzazione attiva e attiva assistita anche in acqua. Sconsigliata la mobilizzazione o qualsiasi manovra terapeutica passiva e forzata che accentui la sintomatologia dolorosa (**A**).[75]
f. Sostenere e proteggere la mano dolente attraverso l'applicazione di tutori statici di posizionamento.[76] Sconsigliato in questa fase l'uso di tutori dinamici (**A**).
g. Stimolazione biofisica con campi magnetici pulsati.[77]

[72] Royal College of Physicians, Guidelines 2012; Guidelines CRPS I, Netherland 2006

[73] Royal College of Physicians, Guidelines 2012; Smith TO 2005

[74] Royal College of Physicians, Guidelines 2012; Guidelines CRPS I, Netherland 2006; Lewis JS et al. 2011; Natusch D. 2012

[75] Zhongyu L et al. 2005

[76] Zhongyu L et al. 2005; McBride A et al. 2005; Walsh M et al. 2002

[77] Fini M et al. 2015

Nuove metodiche

Recenti acquisizioni dalle neuroscienze hanno suggerito l'utilità di trattare il dolore della CRPS allo Stadio 1 con tecniche di "motor imagery", le quali sembrano favorire la riorganizzazione corticale del movimento e permettono una mobilizzazione precoce del distretto coinvolto.[78]
Tra queste le più accreditate in letteratura sono:

- Mirror Visual Feedback therapy (MVF) (utile solo nello Stadio 1)[79] (**A**);
- Graded Motor Imagery (GMI)[80] (**B**).

Stadio 2

Sintomatologia

- Progressiva riduzione del dolore ma possibile permanenza dell'allodinia e disestesia.
- Cute fredda, livida, anelastica, retrazione delle fasce e distrofia degli annessi.
- Edema duro, organizzato.
- Perdita progressiva dell'articolarità per ispessimento delle capsule articolari e delle guaine tendinee.
- Ipotrofia muscolare.

Intervento fisioterapico

a. Proseguire la mobilizzazione attiva assistita o attiva per limitare e correggere i fenomeni di rigidità anche attraverso l'uso di tutori statici progressivi o dinamici.[81]
b. Proseguire il trattamento dell'edema.
c. Proseguire trattamento di desensitizzazione.
d. Tecniche funzionali per promuovere il controllo motorio di tutto l'arto migliorando gradatamente la forza, la resistenza e la destrezza.
e. Rieducazione della postura.[82]

[78] Royal College of Physicians, Guidelines 2012; Smith TO 2005; Lagueux E et al. 2012; O'Connell NE et al. 2013

[79] Moseley GL 2006; Walsh M et al. 2002; McCabe C et al. 2003; McCabe C 2011; Vincenzi F et al. 2013; Marcheggiani Muccioli GM 2013; Grünert-Plüss N et al. 2008

[80] Moseley GL 2004, 2006; Moseley GL et al. 2009, 2012

[81] Walsh M et al. 2002

[82] Royal College of Physicians, Guidelines 2012

f. Rieducazione alle attività della vita quotidiana per il recupero dell'autonomia (Terapia occupazionale).

g. Rieducazione della deambulazione nella CRPS dell'arto inferiore.

h. Predisporre un programma di self management che promuova la progressione del recupero (**A**).

Stadio 3

Sintomatologia

- Fenomeni atrofici di cute e sottocute; retrazione fasciale, capsulare e muscolare che determina limitazioni articolari difficilmente reversibili.
- Kinesiofobia, sindrome da non uso.
- Sintomatologia neglect-like

Intervento fisioterapico

Il trattamento fisioterapico nella fase atrofica stabilizzata della CRPS non è consigliato perché inefficace e inutilmente doloroso.
Si suggerisce un supporto psicologico e un intervento di terapia occupazionale mirato alla selezione di ausili personalizzati, allo scopo di migliorare l'autonomia nelle attività della vita quotidiana.

Valutazione fisioterapica della CRPS

Non esiste una batteria di strumenti di valutazione standardizzata per la diagnosi e l'evoluzione della patologia. Queste linee guida, pur non essendo prescrittive, intendono evidenziare l'indubbia necessità di ricorrere a misure validate per monitorare adeguatamente l'evoluzione dei segni e sintomi della malattia e le conseguenze funzionali che comportano.[83]

Devono essere valutati:

- Dolore (VAS/NRS / McGill: short form).
- Edema (antropometria con metro a nastro).
- Sensibilità.
- Disturbi della percezione corporea.

[83] Zhongyu L et al. 2005; Walsh M et al. 2002; Lagueux E et al. 2012

- Articolarità passiva e attiva mediante valutazione goniometrica.[84]
- Forza (handgrip con dinamometro Jamar). Valutazione controindicata allo stadio 1.
- Destrezza (da valutare allo Stadio 2).
- Disturbi della coordinazione motoria: distonia, tremore.
- Funzione prensile e manipolatoria nell'arto superiore con scala quick DASH, valutazione della deambulazione nell'arto inferiore).

Altri segni/sintomi da considerare:

Temperatura e discromia cutanea, sudorazione, crescita anomala di peli e unghie.
Le valutazioni iniziali e finali sono indispensabili e devono essere registrate in cartella. Valutazioni intermedie sono utili per monitorare l'evoluzione e l'andamento della patologia.

Raccomandazioni

Per una gestione corretta del paziente affetto da CRPS il fisioterapista deve:

- Conoscere la CRPS ed essere in grado di riconoscerne i segni clinici e gli stadi, per selezionare il trattamento riabilitativo più opportuno ed iniziarlo il più precocemente possibile (**A**).
- Conoscere i Criteri di Budapest per la diagnosi di CRPS.
- Accertarsi che il paziente sia seguito da un punto di vista medico-farmacologico.
- Riferirsi ad un team multidisciplinare esperto nel trattamento di pazienti con CRPS.

[84] Zhongyu L et al. 2005

Appendici

1. Patogenesi
2. Anatomia patologica
3. Diagnosi differenziali
4. Criteri diagnostici di Atkins e Veldman
5. Fratture di polso: opuscolo informativo per il paziente
6. CRPS dell'arto inferiore
7. Neurofisiologia
8. Imaging
9. Riabilitazione
10. CRPS: informazioni per il paziente
11. Poster informativo

1. Patogenesi

Molte sono le ipotesi patogenetiche proposte per spiegare la CRPS I. Ad oggi, nessuna di queste è universalmente accettata, sia perché un unico modello patogenetico è verosimilmente riduttivo rispetto alla varietà di manifestazioni cliniche, ed al numero di potenziali eventi "traumatizzanti" locali, esogeni o endogeni *(come nei casi osservati a seguito di coronaropatie, ictus etc.).*

Una **iperattivazione del sistema nervoso simpatico**, più volte ipotizzata in passato, non ha ricevuto conferme da studi neurofisiologici per l'assenza, nel sangue refluo dall'arto affetto, di un incremento delle concentrazioni ematiche dei neuromediatori simpatici.
Al contrario, questi sembrano ridotti, inducendo a pensare alla presenza di una ipoattività secondaria ad un processo inibitore.

La **denervazione simpatica** determina una ipersensibilità delle pareti vasali alle catecolamine attraverso un aumento dei recettori. Questo giustificherebbe il ridotto flusso ematico cutaneo osservabile negli stadi avanzati. Tale ipotesi ha ricevuto conferme indirette dal riscontro di un aumento dei recettori adrenergici in biopsie cutanee di pazienti affetti da CRPS.

Negli ultimi anni, è stata proposta la **teoria flogistica neurogena** che definisce la CRPS come **un'esagerata risposta flogistica regionale**.
L'ipotesi deriva dalla osservazione che le manifestazioni cliniche tipiche della malattia, insorgono anche in corso di sensibilizzazione diretta dei nocicettori e dei meccanocettori a bassa soglia, mediante sostanze vasoattive rilasciate a livello delle stesse terminazioni periferiche. Questo porta ad una aumentata permeabilità microvascolare, presupposto sia per l'edema sottocutaneo clinicamente apprezzabile, sia per l'edema midollare osseo, osservabile tramite risonanza magnetica nelle prime fasi di malattia.
Effettivamente, grazie alle ultime innovative tecniche di immunoistochimica, è stato possibile evidenziare elevate concentrazioni di neuromediatori e citochine, proprio a livello delle sedi di malattia, in grado di influenzare il microcircolo e di determinare la sintomatologia dolorosa.

Le sostanze ritenute attualmente coinvolte nella genesi della malattia *(alterata percezione del dolore, disturbo del microcircolo ed aumento della permeabilità)* sarebbero la Sostanza P ed il Calcitonin gene-related peptide che, unitamente alla compartecipazione dell'ipersensibilità da denervazione simpatica *(responsabile della vasocostrizione arteriolare, con conseguenti fenomeno di ipossia)*, giustificherebbero le manifestazioni cliniche. L'ipersensibilità simpatica potrebbe per alcuni ricercatori essere a sua volta responsabile del mantenimento della CRPS.
I fenomeni anossici inoltre determinerebbero la liberazione di mediatori *(prostaglandina E2, bradichinina, TNFα, IL-6)* in grado di mantenere sia le alterazioni del microcircolo che l'iperalgesia, oltre alla produzione locale di sostanza P e del calcitonin gene-related peptide perpetuando il sistema. Questa interpretazione potrebbe anche spiegare una delle manifestazioni più tipiche della CRPS, cioè lo sviluppo rapido di una osteoporosi loco-regionale. L'osteoporosi è determinata non solo dalla attivazione degli osteoclasti da parte delle citochine succitate *(che da sola non giustificherebbe la rapidità di insorgenza)* ma anche dai fenomeni ipossici locali con riduzione del pH e conseguente riassorbimento

extra-osteoclastico *(dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite dovuti all'ambiente acido e alla liberazione di proteasi in seguito all'insulto ischemico)*.

Se queste ipotesi sono teoricamente in grado di interpretare la CRPS secondaria ad un insulto locale, resta ancora dibattuta la genesi di quelle forme in cui non sembra esserci un fattore locale scatenante (come nelle sindromi dolorose centrali, midollari o encefaliche). Per queste ultime l'ipotesi patogenetica primaria è riferita ad una disfunzione dei centri di inibizione centrale del dolore. La mancata soppressione dello stimolo doloroso risulterebbe il presupposto per l'innesco delle alterazioni tissutali periferiche della CRPS. A tale proposito si precisa che queste LLGG non trattano delle sindromi dolorose croniche, clinicamente sovrapponibili alla CRPS, secondarie a lesioni di qualunque natura del SNC.

2. Anatomia patologica

Gli studi istologici riportati in letteratura sono rari e soprattutto riportano aspetti spesso discordanti in relazione alla fase di malattia indagata.

Le alterazioni sino ad oggi descritte sono le seguenti:

del **Microcircolo:** dilatazione capillare e sinusoidale con uno spazio interstiziale occupato da materiale amorfo eosinofilo, forse riferibile a un'essudazione plasmatica;

dei **Tessuti circostanti i vasi:** necrosi delle cellule ematopoietiche e della popolazione adipocitica, infiltrati flogistici a carattere cronico, rappresentati soprattutto da linfociti e da cellule di origine monocito-macrofagica. In fase tardiva prevalgono gli aspetti distrofici, probabilmente da interpretare come tentativo riparativo con foci fibrotici che tendono ad occupare gli spazi midollari;[85]

del **Tessuto osseo trabecolare:** segni di necrosi osteocitica, conservazione complessiva di volume ma netta riduzione del contenuto di idrossiapatite, indicativo di una ridotta mineralizzazione,[86] (perdita di tessuto osseo non mediata dalla attività osteoclastica).[87] Una caratteristica tipica, osservabile nelle fasi avanzate di malattia, è costituita da neo-apposizione lamellare e da neoformazione di osso cotonoso, per alcuni aspetti simile all'osso pagetico, composto da nuove trabecole che tendono ad assumere una disposizione circonvoluta;

dell'**Osso corticale:** lacune contenenti tessuto fibroso che tendono a persistere anche a guarigione clinica avvenuta;[88]

della **Membrana sinoviale:** si presenta ispessita, edematosa, e con evidente ipervascolarizzazione. È assente un infiltrato cellulare di tipo flogistico;

della **Capsula articolare**: nelle fasi avanzate di malattia, risulta ispessita e sclerotica.

[85] Perez RS et al. 2003

[86] Evaniew N et al. 2015

[87] Dirckx M et al. 2013

[88] Eisenberg E et al. 2013

3. Diagnosi differenziali

Vengono elencate le più comuni diagnosi differenziali che occorre considerare nel sospetto di CRPS di tipo I o II.

CRPS tipo I

- Fratture da stress, fratture da osteopenia, lesioni legamentose articolari
- Sindrome compartimentale
- Sindromi con dolore neuropatico periferico
- Malattie infiammatorie articolari (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite reattiva, artriti da microcristalli)
- Osteoartrosi
- Sindrome dello stretto toracico
- Infezione ossee e/o dei tessuti molli
- Insufficienza arteriosa (aterosclerosi e/o traumi e/o vasculiti etc.)
- Morbo di Bürger
- Alterazioni del sistema linfatico e/o venoso
- Fenomeno di Raynaud o Eritema pernio etc.
- Eritromeralgia

CRPS tipo II

- Sindromi compartimentali
- Dolore neuropatico isolato (da danno nervoso periferico, incluse le neuropatie da compressione o intrappolamento, lesioni nervose centrali o midollari)
- Sindrome di uscita dal torace (da compressione vascolare o neuro-vascolare)
- Neuropatia o plessopatia brachiale (sindrome di Parsonage–Turner o amiotrofia neuralgica)
- Neuropatie immunomediate (neuriti infettive, neuropatie vasculitiche sistemiche e non, forme atipiche di sindrome di Guillain-Barré o di polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica)

4. Criteri diagnostici di Atkins e Veldman

I criteri di Atkins[89] e Veldman[90] sono stati formulati allo scopo di integrare ed adattare i Criteri di Budapest alle necessità diagnostiche e cliniche in ambito ortopedico:

Criteri di Atkins

La diagnosi è clinica quando c'è evidenza delle seguenti associazioni di segni e/o sintomi:

1. dolore neuropatico con distribuzione non dermatomica, senza causa, urente, con associate allodinia o iperpatia;

2. instabilità vasomotoria e sudorazione abnorme; segmento caldo di colorito rosso e asciutto, oppure freddo, cianotico e sudato ovvero presenza di ipersensibilità alle variazioni di temperatura;

3. gonfiore;

4. perdita di escursione articolare con associata contrattura dei tessuti molli, assottigliamento della cute e distrofia delle unghie e dei peli.

La diagnosi di CRPS viene esclusa se esistono condizioni che potrebbero altrimenti giustificare l'entità delle alterazioni funzionali.

Criteri di Veldman

1. Il paziente presenta almeno 4 dei seguenti sintomi:

- dolore diffuso non corrispondente per entità all'evento determinante;
- differenza di colore della cute rispetto all'arto contro laterale;
- edema diffuso;
- differenza di temperatura della cute rispetto all'arto contro laterale;
- limitazione dell'ampiezza di escursione articolare.

2. C'è comparsa o aumento dei segni e sintomi sopradescritti dopo l'uso dell'arto.

3. I segni e sintomi sopradescritti interessano un'area più ampia della sede del trauma scatenante o dell'intervento chirurgico subito ed includono l'area distale a quella della lesione primaria.

[89] Atkins RM et at. 1990; Atkins RM. 2011; De Vet HC et al. 1997

[90] Veldman PH et al. 1993

5. Fratture di polso:
opuscolo informativo per il paziente

Prendersi cura del proprio polso fratturato

La frattura è una rottura dell'osso. La maggior parte delle fratture del polso sono causate da una caduta sulla mano estesa, ma possono anche essere provocate da un colpo diretto.

A seguito di una frattura, il polso è spesso immobilizzato in gesso, fino a un massimo di sei settimane. Questo aiuta a stabilizzare le ossa per contribuire a garantire che guariscano in buona posizione. Nella maggior parte dei casi di fratture semplici questo tipo di trattamento è sufficiente. Il gesso può inoltre aiutare a controllare il dolore.

In alcuni casi può essere opportuno un intervento chirurgico sia per migliorare la riduzione dei frammenti ossei, in modo che guariscano in posizione più anatomica, sia per salvaguardare i tessuti molli (muscoli, tendini, legamenti e cute). L'operazione consiste nel riallineare le parti fratturate e nella loro fissazione con placche e viti per mantenere stabile l'osso durante la guarigione. Questa opzione, ed i suoi pro e contro, saranno illustrati e discussi comunque con voi dal chirurgo.

Controllare il dolore

È importante che il dolore sia minimo per consentire alle parti non traumatizzate di mantenere il movimento e permettervi di dormire bene. Chiedere al medico di famiglia una terapia con farmaci antidolorifici, se necessario.

Ridurre l'edema

La mano e il braccio possono gonfiarsi a causa dell' infortunio. Questo gonfiore può anche aumentare il dolore in quanto aumenta la pressione sulle parti danneggiate. Se il gonfiore continua può causare rigidità delle articolazioni.
Qualsiasi rigidità delle articolazioni non colpite può ritardare il ritorno al lavoro o influenzare la capacità di svolgere le attività di vita quotidiana. Il gonfiore può essere controllato mantenendo l'arto sollevato all'altezza del cuore. In posizione di riposo, a letto o alla televisione, il braccio va tenuto sollevato su più cuscini. Una volta ogni ora è necessario alzare la mano sopra la testa e fare ripetutamente il pugno.

Tenere in movimento le dita della mano, compreso il pollice, il gomito e la spalla

Al fine di mantenere le articolazioni sane è importante che queste siano tenute in movimento. Ciò migliorerà l'afflusso di sangue ai tessuti molli e ridurrà il gonfiore, poiché l'attività muscolare aiuta a drenare il fluido in eccesso dalla sede del trauma.
Il movimento delle parti libere dal gesso aiuta ad accelerare il recupero funzionale dell'arto fratturato.

Il gesso deve essere aderente ma non troppo stretto

Un gesso ben aderente non impedirà i movimenti completi delle dita, come ad esempio fare il pugno. Il movimento della mano è importante, sia che la frattura sia stata ingessata oppure no, per prevenire la debolezza muscolare e, in certa misura, anche il dolore.
La cattiva alimentazione e il fumo rallentano la guarigione.

Contattare il Pronto Soccorso, o la sede ospedaliera dove è stato trattato l'arto fratturato, se si verifica una delle seguenti circostanze:

- aumento progressivo del gonfiore;
- aumento dell'intensità del dolore;
- formicolio persistente alle dita;
- difficoltà a muovere le dita;
- comparsa di una alterazione del colorito delle dita (troppo pallide o bluastre).

Alcuni pazienti possono sviluppare, dopo la frattura al polso, una condizione chiamata sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS), la quale richiede una diagnosi ed un trattamento precoce specifico.
In caso di dubbi o problemi contattare il Pronto Soccorso, o la sede ospedaliera dove è stato trattato l'arto fratturato.

6. CRPS dell'arto inferiore

All'arto inferiore l'algodistrofia non presenta una chiara predilezione di sesso ed età. Esiste una forma diffusa a tutto l'arto inferiore, infrequente, mentre più diffuse sono le forme distrettuali. In tutte le sedi che descriveremo passa attraverso tre fasi, non sempre chiaramente visibili all'ispezione nelle sedi più prossimali, ad esempio anca e femore, come invece succede per la mano ed il piede.[91]

1° stadio - Fase infiammatoria

Dolore, con cospicua limitazione funzionale. Il dolore è trafittivo, talora urente, continuo o subcontinuo, esacerbato dal carico e dalla richiesta funzionale. È presente allodinia ed iperpatia, con insofferenza talora al semplice sfioramento. La sensibilità locale tattile e termica possono essere ridotte. È spesso evidente, sopratutto in sede tibiotarsica e nel piede una tumefazione calda, diffusa. Nell'anca è presente invece quasi esclusivamente il dolore.

2° stadio - Fase distrofica

Compare da 2 a 4 mesi dopo, con cute fredda, anelastica, ed associato deficit di escursione articolare. Perdita di elasticità anche dei tessuti connettivi, compresi tendini e capsule articolari. Si associa ipomiotrofia da non uso. Nell'anca si caratterizza per il dolore e la limitazione articolare.

3° stadio - Fase atrofica

Atrofia di cute, sottocute, muscoli, con contrattura dei segmenti interessati e limitazione delle escursioni articolari e della funzionalità del distretto interessato. Nell'anca si manifesta con la limitazione della escursione articolare.

ALGODISTROFIA DIFFUSA A TUTTO L'ARTO INFERIORE

L'algodistrofia è raramente diffusa a tutto l'arto inferiore,[92] in seguito a traumi di scarsa entità, ad immobilizzazioni protratte, ad interventi chirurgici anche di bassa aggressività, o talora anche in maniera idiopatica, senza chiari eventi che possano averla indotta. Fondamentale è una diagnosi di esclusione con altre patologie distrettuali. Spesso la diagnosi viene ritardata dall'inizio della sintomatologia, non solo per la sua tipica insidiosa insorgenza, ma spesso perché l'attenzione viene indirizzata verso importanti e pericolose patologie quali trombosi degli arti inferiori e correlato rischio embolico, fratture esposte con rischio di osteomieliti, neuropatie degli arti inferiori.[93]
Una volta fatta la diagnosi si inizia in maniera tempestiva il trattamento, che può tra l'altro essere forma di rafforzamento diagnostico, come prova ex-juvantibus.
Non descriviamo la terapia farmacologica già descritta altrove.

[91] Harris H et al. 2004

[92] Hogan CJ et al. 2002

[93] Lindenfeld TN et al. 1996

Pareri discordi troviamo in letteratura circa l'esecuzione di amputazioni per i casi più gravi di CRPS. Se la maggior parte della letteratura la consideri pratica inidonea più recentemente tale convinzione è stata contestata, descrivendo un miglioramento della sintomatologia fino al 90% dei casi.[94] Al di là delle implicazioni etiche e medico-legali, ad oggi non appare chiaro se l'amputazione possa avere, solo per i casi più gravi ed ostinati, un ruolo nella terapia.

COXALGIA E SINDROMI CORRELATE (TRA CUI L'ALGODISTROFIA)

Una patologia localizzata all'articolazione coxofemorale provoca dolore in regione inguinale, che si esacerba al carico ed alle "manovre d'anca", cioè l'intrarotazione e la flessione dell'anca. Il dolore spesso si irradia alla faccia anteriore della coscia fino alla regione mediale del ginocchio, talora si estende anche alla regione trocanterica e glutea. Il dolore si esacerba classicamente sotto carico, rendendo la deambulazione spesso impossibile, o caratterizzata da una zoppia "di fuga".
Tra le cause di coxalgia si identificano quelle traumatiche per fratture del collo e della testa del femore evidenziabili con la radiologia convenzionale, TC o RM. Esistono poi fratture da durata, descritte in età giovanile (di solito per eccessiva attività fisica) ed in età più avanzata, per cedimento strutturale di un osso porotico, osteodistrofia da insufficienza renale, modificata elasticità nell'osso pagetico.
Vi sono poi le forme secondarie alla degenerazione delle superfici articolari per patologia artrosica, impingement femoro-acetabolare, artritica su base reumatica, artritica su base infettiva; l'intensità del dolore diminuisce di solito con il riposo o nelle ore notturne nelle forme artrosiche.
Vi sono poi le forme tumorali, primitive o secondarie. In caso di lesioni neoplastiche il dolore ha spesso esacerbazione notturna.
Esiste poi un gruppo di coxalgie non ben evidenziabili, con caratteri clinici sovrapponibili, e fasi iniziali con imaging sovrapponibili, quali la necrosi idiopatica della testa del femore ed altre ad etiopatogenesi oscura, spesso associate o confuse con l' algodistrofia, che sono di nostro maggiore interesse e che andiamo a descrivere

Sindrome dell'Edema Midollare transitorio (Bone Marrow Edema Syndrome)

Sindrome caratterizzata da una transitoria demineralizzazione dell'anca, accompagnata da coxalgia e limitazione funzionale, descritta nelle donne al terzo trimestre di gravidanza e in maschi di mezza età, per il resto in buona salute, con anamnesi negativa per traumi.[95]
Il paziente avverte dolore all'inguine che si esacerba sotto carico, alla flessione ed intrarotazione dell'anca, deambula con zoppia di fuga. Da un punto di vista radiografico, dopo circa 3-6 settimane si evidenzia una demineralizzazione del collo e della testa del femore. La scintigrafia dimostra ipercaptazione diffusa a questa sede. La sintomatologia va poi lentamente risolvendosi, permettendo la restitutio ad integrum dopo un periodo variabile. Alcuni autori descrivono casi di evoluzione in necrosi della testa del femore, ma è poco chiaro se si tratti di una necrosi della testa del femore ab initio o piuttosto di una evoluzione in necrosi avascolare in un secondo tempo. La RM in questi casi dimostra un'alterazione del segnale che tipicamente interessa testa e collo del femore, caratterizzata da tenue ipointensità nelle sequenze T1 pesate e da marcata iperintensità del segnale nelle sequenze T2 pesate, meglio evidente se si associa la soppressione del

[94] Krans-Schreuder HK et al. 2012

[95] Vande Berg BC et al. 2008

segnale del tessuto adiposo (sequenze T2 fat-sat e sequenze STIR).[96] La morfologia della testa femorale è conservata e spesso si osserva reazione sinoviale articolare.

Sindrome dell'edema midollare (Osteoporosi) Migrante Regionale

Gli stessi aspetti anamnestici, clinici e strumentali sono presenti nella cosiddetta osteoporosi migrante regionale. Si differenzia per interessare in un primo tempo l'anca, e per estendersi poi in un secondo tempo alle articolazioni più distali (ginocchio e caviglia). Gli aspetti radiologici e l'imaging RM sono sovrapponibili alla sindrome dell'edema midollare della testa del femore, da cui si differenzia per la maggior morbidità, nel senso che si estende, in un tempo successivo, ad articolazioni più distali, o all'anca contro laterale.[97]

CRPS o Algodistrofia Simpatico Riflessa

Con il termine di CRPS (Chronic Regional Pain Syndrome), di algodistrofia, di RSD (Reflex Sympathetic Dystrophy) e di atrofia di Sudeck, si dovrebbe intendere un quadro caratterizzato dalle tre classiche fasi subentranti: acuta, distrofica, ed atrofica. La CRPS dovrebbe diversificarsi per la sua impossibilità ad autoestinguersi come la Sindrome dell'Edema Midollare e l'osteoporosi Migrante Regionale, lasciando catastrofici esiti di fibrosi, rigidità articolare e limitazione funzionale. In realtà nell'anca non sono visibili i sintomi riportabili al sistema nervoso autonomo, cioè non sono percepibili alterazioni della temperatura e degli annessi cutanei, come invece si verifica nel piede e nella mano. Nell'anca spesso si ha fortunatamente a distanza un buon recupero funzionale.[98]

Riassumendo, la Sindrome dell'Edema Midollare, l'Osteoporosi Migrante regionale e l'Algodistrofia Riflessa (CRPS) possono però essere comprese tutte in un unica famiglia denominata Algodistrofia dell'Anca, senza le diversificazioni più sopra fatte. Accomunano queste sindromi il quadro d'imaging con RM e la benignità della prognosi, con la *restitutio ad integrum* una volta individuate, di solito con l'ausilio della RM, e opportunamente trattate.
La terapia prevede un periodo di astensione dal carico da uno a due mesi, associato ad esercizi di flesso-estensione dell'anca, permettendo come attività fisiche il nuoto e la bicicletta. Le terapie con i Bisfosfonati fanno da padrone. Spesso si ricorre ai campi magnetici pulsati. Nessuna evidenza clinica di efficacia hanno altri sistemi come l'agopuntura.[99]

NECROSI IDIOPATICA DELLA TESTA DEL FEMORE

La sua patogenesi è ignota. Si manifesta con una certa frequenza e si calcola che ogni anno negli Stati Uniti si presentino circa 15.000 nuovi casi. Maschi e femmine presentano un'incidenza sovrapponibile, colpendo fasce di età dopo i 30/40 anni. Clinicamente si manifesta con la sintomatologia già descritta per tutte le coxalgie.

---

[96] Korompilias AV et al. 2009

[97] Vande Berg BC et al. 2008; Korompilias AV et al. 2009

[98] Harris H et al. 2004; Vande Berg BC et al. 2008; Korompilias AV et al. 2009; Schwartzman RJ et al. 1987

[99] Royal College of Physicians. Complex regional pain syndrome in adults. UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care, 2012

Fattori predisponenti con meccanismo ignoto sono: alcolismo, terapie prolungate con cortisonici, radioterapia e chemioterapia, vasculiti, LES, malattie ematiche, iperlipidemia idiopatica, gotta, sindrome di Gaucher, malattia dei cassoni, pancreatite cronica, morbo di Crohn.
Alla base di questa patologia sta la distribuzione terminale della circolazione della testa del femore. I vasi che la irrorano infatti, rami delle arterie circonflesse del collo del femore, decorrono in senso retrogrado attraverso il collo. Esistono situazioni che interrompono questo circolo, come ad esempio le fratture del collo del femore, ma vi sono situazioni in cui la necrosi insorge senza un meccanismo traumatico.
Una volta interrotto il flusso sanguigno si manifesta un edema distrettuale dell'osso interessato, e non diffuso come la sindrome dell'edema midollare. L'organismo cerca di rimediare con dei gettoni vascolari che partendo dalle zone circostanti cercano di riportare sangue nella zona necrotica. Questo tentativo va però fallito, nel senso che nuovo osso si deposita ai margini dell'area necrotica, senza riuscire a sostituirla. Finora la superficie della testa del femore è ancora liscia, ma con il passare del tempo la resistenza meccanica della zona necrotica diminuisce e la testa si deforma per frattura dell'osso subcondrale fino a sviluppare una vera e propria degenerazione artrosica.
L'osteonecrosi in RM si manifesta come un'area semilunare che può avere intensità del segnale variabile demarcata dall'osso circostante da una rima serpiginosa che rappresenta sclerosi e tessuto di granulazione. I reperti sono visibili in fase precoce quando il radiogramma è ancora del tutto silente. Talora si osserva intensa componente edematosa della spongiosa perilesionale che, peraltro, viene considerata un elemento prognosticamente sfavorevole. Il quadro RM è quindi diverso da quello più sopra riportato per l'algodistrofia dell'anca e costituisce la base della diagnosi differenziale.
L'evoluzione dell'osteonecrosi è spesso in senso negativo, giungendo nell'80% dei casi alla necessità di procedere alla sostituzione protesica dell'anca.

ALGODISTROFIA DEL GINOCCHIO

Si stima che l'incidenza delle forme gravi sia bassa, sebbene le forme lievi siano più comuni dopo traumi distorsivi, fratture, od a seguito di interventi chirurgici. Tale sindrome può coinvolgere sia i bambini che gli adulti,[100] ma la forma di CRPS tipo I localizzata al ginocchio è più frequente negli adulti di sesso femminile. Anche nel ginocchio l'etiopatogenesi è oscura. Spesso fa seguito ad uno stimolo nocicettivo, talora costituito da un infortunio banale od una procedura chirurgica: lo stiramento del collaterale mediale durante le manipolazioni che vengono esercitate sul ginocchio in corso di artroscopia sono state descritte in svariati casi come starter della patologia. Nel ginocchio uno stimolo iniziale frequente sembra essere anche un trauma a carico della articolazione femoro-rotulea.
I sintomi di solito iniziano a seguito di un evento traumatico o dopo un periodo d'immobilizzazione conseguente ad un trauma, talora anche alcune settimane dopo l'evento. La presentazione classica è descritta come un'associazione di dolore continuo d'intensità medio alta (allodinia ed iperalgesia), presente anche a riposo, senza carico. Si associa edema (non legato a versamento intrarticolare), alterazioni del flusso sanguigno cutaneo e della sudorazione con associata riduzione dell'articolarità attiva e passiva.
Durante le prime fasi la diagnosi di CRPS tipo I localizzata al ginocchio può essere poco agevole, in quanto i sintomi e le manifestazioni obiettivabili sono confusi. Nei mesi successivi l'arto può presentarsi ancora tumefatto, ma freddo e spesso cianotico. L'edema

[100] Katz MM et al. 1987

è prevalentemente organizzato e si presenta più duro alla palpazione. Il ginocchio spesso presenta allora una contrattura in flessione con retrazione capsulare, riduzione della motilità femororotulea, ipomiotrofia. Col tempo la pelle diventa glabra con scomparsa delle pieghe cutanee.[101]
La diagnosi differenziale va fatta per esclusione con compressioni radicolari lombo-sacrali, patologie dell'anello pelvico, artrosi dell'anca, insufficienza vascolare acuta e cronica, contusioni ossee, fratture da stress, osteoporosi regionale da disuso, patologie intrarticolari del ginocchio (artrite settica, artrite reumatoide, sinovite villo-nodulare pigmentosa, osteocondromatosi, meniscopatie, sindrome femoro-rotulea, corpi mobili intrarticolari, ostonecrosi avascolare dei condili femorali), neuropatia diabetica e neuropatie periferiche, compressioni nervose, sindrome mio fasciale, stati infettivi, disturbi metabolici e neoplasie ossee.
L'esame di primo livello consiste in una radiografia in tre proiezioni del ginocchio (AP, LL ed assiale di rotula), dove spesso si osserva una osteoporosi distrettuale circoscritta alla rotula, che poi si estende all'estremo distale del femore ed alla metafisi prossimale della tibia. Vi è positività alla captazione della scintigrafia, anche in fase precoce, ma questo esame non ha una specificità che possa aiutare in una diagnosi di esclusione.
Alla RM anche in questo distretto si evidenzia edema spongioso a limiti sfumati dei segmenti scheletrici coinvolti la cui morfologia è peraltro conservata; l'imbibizione edematosa è presente anche nei tessuti molli periarticolari e spesso si associa versamento articolare.

ALGODISTROFIA TIBIOTARSICA E DEL PIEDE

L'algodistrofia può localizzarsi alla caviglia e al piede secondariamente a traumi a bassa energia, ad alta energia o ad interventi chirurgici. Capita spesso di osservare lo sviluppo di quadri algodistrofici a varia espressività clinica in corso di fratture di gamba, del pilone tibiale e dei malleoli, così come di fratture localizzate al piede. In questi casi un ruolo importante ha anche una vera e propria atrofia da non uso, soprattutto a seguito di fratture di astragalo e di calcagno, che prevedono la necessità di un congruo periodo di astensione dal carico.
Sono stati descritti e riportati numerosi casi insorti dopo interventi chirurgici volti alla correzione dell'alluce valgo e delle metatarsalgie da sovraccarico, alle dita a martello, al trattamento chirurgico del piede diabetico, al calcagno di Haglund ed agli speroni calcaneari, agli interventi per neuroma di Morton. L'incidenza appare talora molto elevata, fino al 25% per i casi di alluce valgo, riproponendo indirettamente fattori predisponenti quali il sesso femminile, sindromi depressive ed alterazioni ormonali peri-menopausali.
La sintomatologia clinica prevede come al solito una prima fase di dolore urente, arrossamento e gonfiore della parte, con limitazione funzionale e diminuzione del range articolare. Segue poi la fase d'ipotrofia, con modificazioni anche degli annessi cutanei e rigidità articolare, fino alla fase degli esiti, con una vera e propria fibrosi e rigidità articolare. Importante è la diagnosi differenziale con altre forme, diverse per genesi e per trattamento, quali la necrosi del domo astragalico, la sindrome del seno del tarso, la fascite plantare, le fratture da durata localizzate alle ossa del piede.

[101] Ogilvie-Harris DJ et al. 1987

7. Neurofisiologia

Divideremo queste breve rassegna sulle caratteristiche principali delle indagini strumentali "neurofisiologiche" in due parti, sulla base del loro impiego per lo studio e la diagnosi di CRPS.

A. Indagini consigliate per la conferma diagnostica di CRPS II

1. Esame Elettromiografico

L'Esame Elettromiografico si avvale dell'Elettroneurografia (ENG) e dell'Elettromiografia (EMG). Le due tecniche sono complementari e inscindibili per la diagnosi.

ENG
Viene effettuata abitualmente con elettrodi di superficie e applicazione di stimoli elettrici di lieve-media intensità, valuta i parametri di conduzione (velocità ed ampiezza delle risposte) delle fibre motorie (Fig. 2) e sensitive (Fig. 3) separatamente, e dei principali tronchi nervosi.

Limiti dell'ENG:

- si valutano solo le fibre mieliniche di grande diametro (non le nocicettive: piccole fibre mieliniche *A delta* e amieliniche *C*);
- la sensibilità diagnostica è limitata da fattori anatomici. Infatti solamente i segmenti distali sono direttamente accessibili all'esame: dal punto di Erb per l'arto superiore e dalla plica gluteo/cavo poplitea per l'arto inferiore;
- errori tecnici o di interpretazione dei risultati dovuti a edema, aumento della impedenza cutanea, stimolazione sottomassimale e riduzione della temperatura cutanea, possono essere frequenti e difficilmente eludibili in pazienti CRPS;
- rispetto alla diagnostica standard delle neuropatie traumatiche, è invece ininfluente il timing dell'esame rispetto all'evento traumatico poiché il paziente con sospetta CRPS II giunge ad accertamento di solito dopo che il danno definitivo, sia mielinico che assonale, è elettrofisiologicamente "maturo" (> 4 settimane).

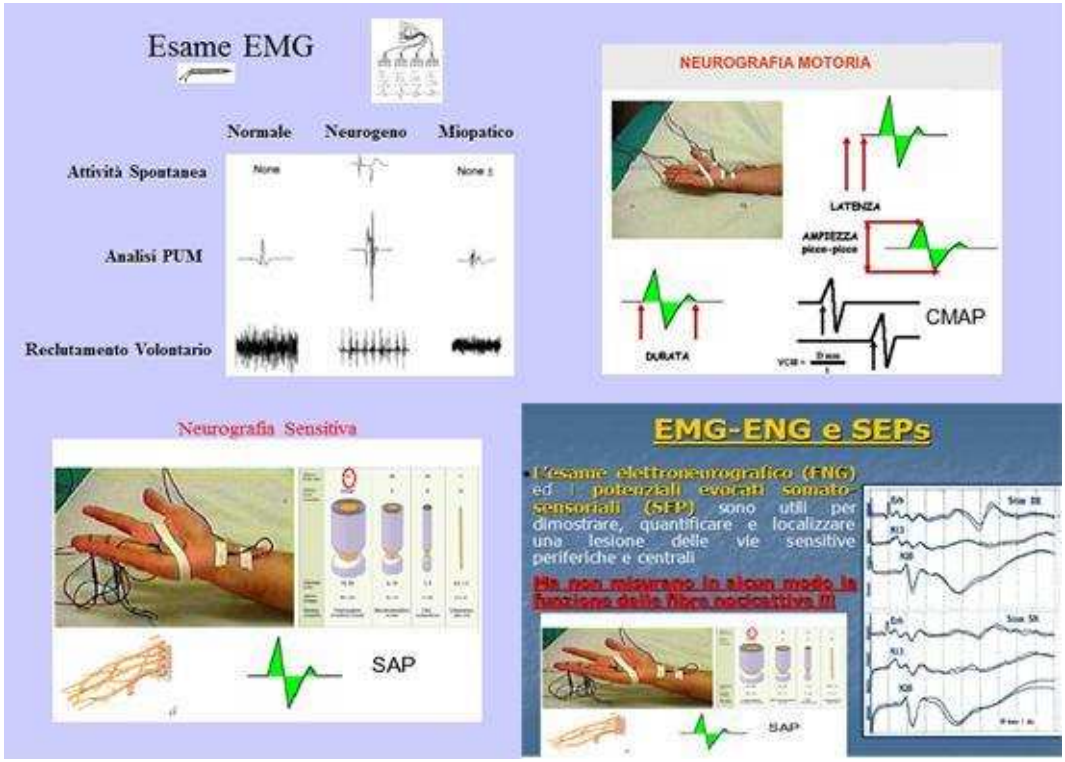
L'indagine ha lo scopo di confermare, localizzare e stimare l'entità del danno delle fibre motorie e/o sensitive secondarie in qualunque tipo di lesione traumatica o traumatico/ischemica, più o meno focale, di uno o più tronchi nervosi, causa di CRPS II o comunque a questa associata. Talvolta l'esame è in grado di fornire anche informazioni indirette sulla neuropatologia della lesione e sulla prognosi dell'eventuale recupero funzionale del nervo, il quale tuttavia non necessariamente correla all'evoluzione dei sintomi di CRPS.

Quando l'esame è stato condotto con selezione appropriata ai dati clinici (obiettività ed anamnesi), la normalità dell'ENG (da valutare sempre comparativamente con il nervo omologo controlaterale) e dell'EMG del muscolo corrispondente esclude una CRPS II, almeno convenzionalmente intesa. La localizzazione topografica della lesione è certa quando vi è evidenza di un rallentamento focale o di un blocco parziale della conduzione del nervo. Quando ciò non è dimostrabile, per es. per axonotmesi/neurotmesi complete o per mancanza di sito anatomico da stimolare, prossimalmente o distalmente alla ipotetica

sede di lesione, ci si avvale della inferenza diagnostica indiretta basata sulla distribuzione topografica delle alterazioni ENG ed EMG rilevato sull'arto in esame. Senza entrare in dettagli che esulerebbero dai fini del presente documento, diremo che in questo caso la diagnosi localizzatoria, fondamentale per un eventuale approccio chirurgico, è solamente presuntiva a causa di possibili errori interpretativi derivanti da varianti anatomiche di innervazione o topografia intraneurale dei diversi contingenti di fibre (per es. nervo sciatico comune) o da un'attività EMG di denervazione indistinguibile fra quella secondaria a lesione del tronco nervoso e quella secondaria a lesione diretta delle piccole terminazioni nervose intramuscolari.

EMG

Studia l'attività bioelettrica del muscolo tramite l'inserimento di un ago-elettrodo e viene effettuata in tre step successivi, brevemente descritti: a riposo in cui normalmente l'attività bioelettrica è assente e quando presente è indicativa di denervazione secondaria a degenerazione in atto di tutte o parte delle fibre nervose motorie; durante lieve contrazione volontaria per lo studio delle singole Unità Motorie (insieme anatomo-funzionale costituito da motoneurone periferico, giunzione neuromuscolare e fibre muscolari da esso innervato) i cui parametri di ampiezza/durata, quando aumentati, indicano un processo di re-innervazione; durante contrazione volontaria massimale che, in caso di danno neurogeno, mostra una riduzione più o meno marcata del reclutamento spaziale (Fig. 1). In caso di lesione completa (axonotmesi o neurotmesi) il secondo e terzo step mostreranno silenzio elettrico associato ad attività spontanea al primo step. Quest'ultima non sarà invece registrata in caso di neuroaprassia pura. È da ricordare che l' importante sintomatologia dolorosa del paziente affetto da CRPS può talvolta limitare notevolmente la compliance all'esame.



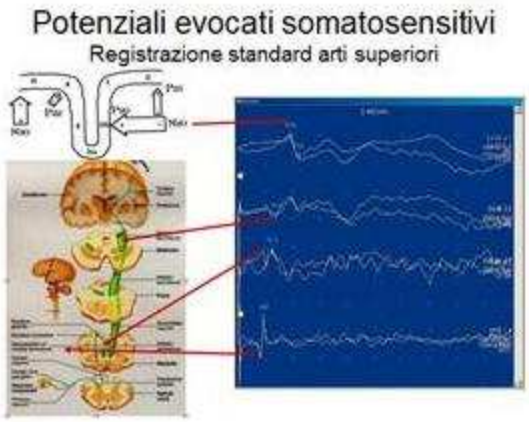
2. Potenziali Evocati Somatosensitivi (PES)

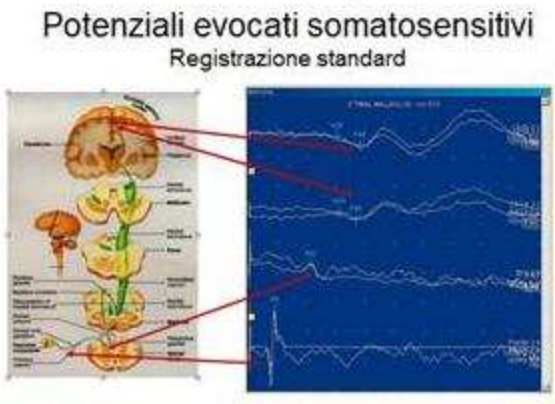
I PES sono la metodica neurofisiologica che ci permette di studiare, per stimolazione sia degli arti superiori che inferiori, la trasmissione lungo tutta la via somatosensitiva: quella periferica e quella centrale di pertinenza del tratto spinobulbare (via midollare cordonale posteriore), del tratto bulbo-talamico (lemnisco mediale) e del tratto talamo-corticale parietale.[102] Questa metodica esplora afferenze soprattutto di tipo tattile e propriocettivo, che sono mediate da fibre mieliniche di grande-medio calibro (fibre *A alfa* e *A beta*) ma non ci dà informazioni sulle fibre di piccolo diametro.

Il ruolo diagnostico dei PES è duplice. Da una parte, poiché studia le fibre nervose periferiche afferenti fino al loro ingresso nel midollo spinale, è in grado di rilevare eventuali alterazioni della conduzione dei tronchi nervosi e radici sensitive nelle sedi più prossimali inaccessibili all'ENG, e quindi contribuire alla diagnosi localizzatoria di una neuropatia focale traumatica, dall'altra informa sulle proprietà di conduzione dello stimolo lungo tutta la via afferente centrale, in particolare del midollo spinale, il quale potrebbe essere coinvolto in condizioni più complesse, come nei traumi associati di colonna ed arti.

In ultimo, ma non meno importante, è stato ipotizzato che la presenza di un'alterazione della elaborazione delle informazioni propriocettive a livello centrale possa giocare un ruolo importante nella genesi di alcuni disturbi motori presenti nella CRPS anche di tipo I.

La metodica dei PES, esame neurofisiologico consolidato e diffuso in tutti i laboratori di neurofisiologia, rappresenta quindi non solo un complemento diagnostico utile in alcuni casi alla conferma di CRPS II, ma anche una modalità di studio in ambito di ricerca sui meccanismi fisiopatologici della CRPS in genere.

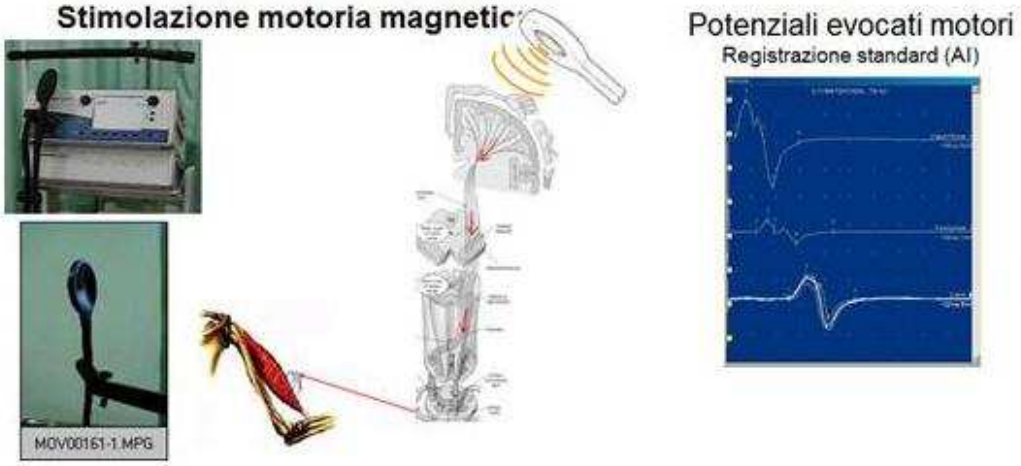




[102] Rossini PM. 1994

3. Potenziali Evocati Motori (PEM)

I potenziali evocati motori sono la metodica neurofisiologica che ci permette di studiare la trasmissione lungo la via motoria ad alta velocità di conduzione dalla corteccia motoria primaria al tratto corticospinale (via motoria piramidale), fino al motoneurone periferico (dal midollo spinale all'effettore muscolare).[103]
Alcune delle considerazioni formulate per la capacità localizzatoria dei PES sono altrettanto valide per questa metodica. Generalmente però i disturbi motori centrali non sono tipici della CRPS. Infatti meno frequentemente sono descritti disturbi motori puri quale la bradicinesia, la distonia, i tremori e le mioclonie.



In conclusione, per quanto concerne gli accertamenti strumentali sopra riportati, possiamo affermare che l'Esame Elettromiografico (EMG + ENG), rappresenta l'esame elettrofisiologico di elezione per un sospetto clinico di CRPS II; nella maggior parte dei casi in grado di confermare o escludere la diagnosi con certezza.
Riteniamo che a tale esame debba essere indirizzato ogni paziente di questo tipo direttamente dal medico di medicina generale, o da qualunque medico specialista che abbia in carico il paziente. Al contrario riteniamo che sia il neurofisiologo clinico/neurologo dedicato che effettua l'Elettromiografia a decidere sulla eventuale necessità di effettuare PES e/o PEM in casi selezionati.

Occorre comunque nuovamente sottolineare che le tecniche di esplorazione elettrofisiologica indagano la funzione della sola fibra nervosa (complesso assone/mielina) e non delle strutture di supporto (a livello periferico perinervio, epinervio, vasi, tessuti circostanti normali e patologici) la cui definizione patologica è fondamentale per la prognosi dell'eventuale recupero spontaneo o per le indicazioni chirurgiche. Quindi, anche a questo scopo e non solo ai fini di evidenziare una lesione in siti inaccessibili all'indagine neurofisiologica, le tecniche di imaging (ecografia e/o NMR dei tronchi nervosi) sono divenute oggi uno strumento diagnostico ineludibile nei traumi del sistema nervoso periferico associati o meno a CRPS.

[103] Rossini PM. 1994

B. Indagini utili a fini diagnostici e/o di ricerca nella CRPS
(indipendentemente dal sottotipo clinico)

Alla luce del quadro clinico del paziente con CRPS, caratterizzato come è noto da dolore, da alterazioni vasomotorie, alterazioni della temperatura cutanea, della sudorazione, etc. si ritiene che molte altre indagini neurofisiologiche possano essere utilizzate in questo campo. Molte di queste tecniche, alcune di recente introduzione, o di non semplice applicazione, o non comunemente disponibili in tutti i laboratori, sono ancora oggi in attesa di vedere definito il proprio profilo di sensibilità/specificità diagnostica nelle più varie condizioni cliniche ed in particolare nella CRPS. Si può tuttavia ipotizzare che il loro auspicabile più largo impiego in questa patologia sia in grado di produrre ulteriori conoscenze sui meccanismi patogenetici di questa sindrome ed eventualmente individuarne differenti sottotipi in base a quello di volta in volta prevalente.

1. Quantitative Sensory Testing (QST)

Può fornire informazioni sulle piccole fibre sensitive (dolore, temperatura). Ricordiamo in particolare il TSA (Thermal Sensory Analyzer). È una metodica non-invasiva, che permette di valutare sia la sensibilità termica (fibre *A delta* e fibre *C*), sia la sensibilità meccanica e pallestesica (fibre *A beta*). Mediante uno stimolo naturale, di intensità quantificabile, è possibile infatti determinare la soglia di:

- sensazione di caldo (fibre *C*)
- sensazione di freddo (fibre *A delta*)
- dolore al freddo (fibre *C* e *A delta*)
- dolore al caldo (fibre *C* e in parte *A delta*)
- vibrazione (*A beta*)

Ha il vantaggio di essere un esame che può essere eseguito facilmente in ambulatorio non solo da un medico ma anche da un tecnico esperto, fornendoci informazioni sulla reale compromissione delle fibre nervose che mediano il dolore e la temperatura.[104]
Limiti della metodica: soggettività (è un esame psicofisico); può risultare alterato anche in casi di dolore non neuropatico.

[104] Devigili G et al. 2008

2. Laser Evoked Potential (LEP)

Studia specificamente le piccole fibre *A delta* e le fibre *C*. Lo stimolo laser eccita selettivamente le terminazioni nervose nocicettive degli strati cutanei superficiali. Poiché il dolore è un sintomo cardine della CRPS lo studio delle vie nocicettive potrebbe rivelarsi utile nella valutazione e quantificazione del dolore.

La via di trasmissione centrale percorre il fascio spino-talamico laterale (controlaterale al lato stimolato) che si proietta poi con il lemnisco mediale fino al talamo, da dove partono vie talamo-corticali per l'area somatosensitiva primaria e secondaria (SI e SII).
Il sistema media soprattutto gli aspetti di sensibilità discriminativa del dolore.

Oltre al sistema ascendente laterale è presente un sistema ascendente mediale (vie spino-reticolari) mediato da vie polisinaptiche più lente che proiettano alla sostanza reticolare e da qui all'ipotalamo, all' amigdala e ai nuclei mediali del talamo, da dove partono vie che a loro volta proiettano diffusamente ai lobi limbici e all'insula. Questo sistema mediale è alla base degli "aspetti affettivi" del dolore. Il potenziale corticale evocato da stimolo laser CO2 (LEP), permette dunque di studiare il sistema nocicettivo dalla periferia fino alla corteccia cerebrale.

Si sottolinea inoltre come da molti studi in letteratura i LEP siano considerati affidabili per lo studio del dolore neuropatico periferico e riscontrati alterati anche in assenza di segni clinici ed EMG/ENG.[105]

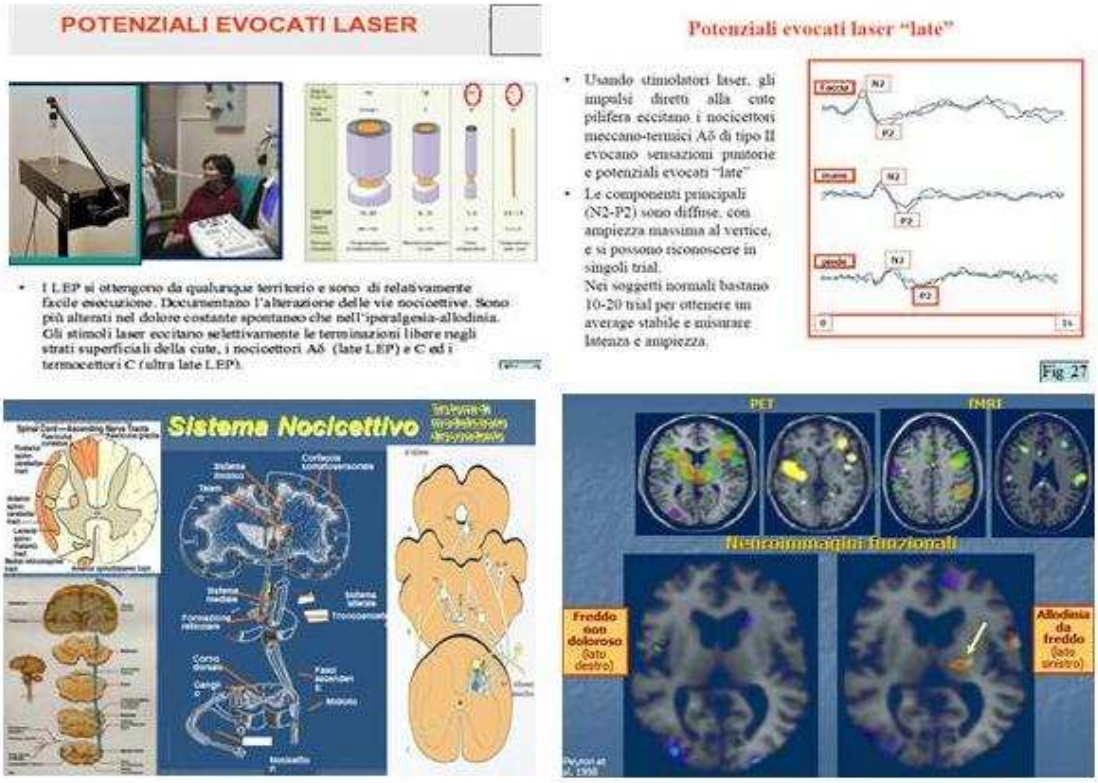
I segnali trasmessi lungo il nervo periferico, essendo notevolmente ipovoltati, non sono identificabili se non con sofisticate tecniche microneurografiche:

- sensazione (dolore) di tipo puntorio: fibre *A delta* (con stimoli di alta intensità ma breve durata);
- sensazione (dolore) urente di lunga durata: fibre *C* (con stimoli di bassa intensità ma lunga durata);
- sensazione (dolore) di tipo puntorio: fibre *A delta* (con stimoli di alta intensità ma breve durata);
- sensazione (dolore) urente di lunga durata: fibre *C* (con stimoli di bassa intensità).

Limiti della metodica: nonostante che dal 2009, e ancor prima dal 2004, i LEP siano riconosciuti dalla European Federation of Neurological Societies come l'indagine più affidabile per lo studio della via del dolore,[106] sono ancora pochi i laboratori in possesso dell'apparecchiatura necessaria, abbastanza costosa e utilizzabile solo da personale esperto.

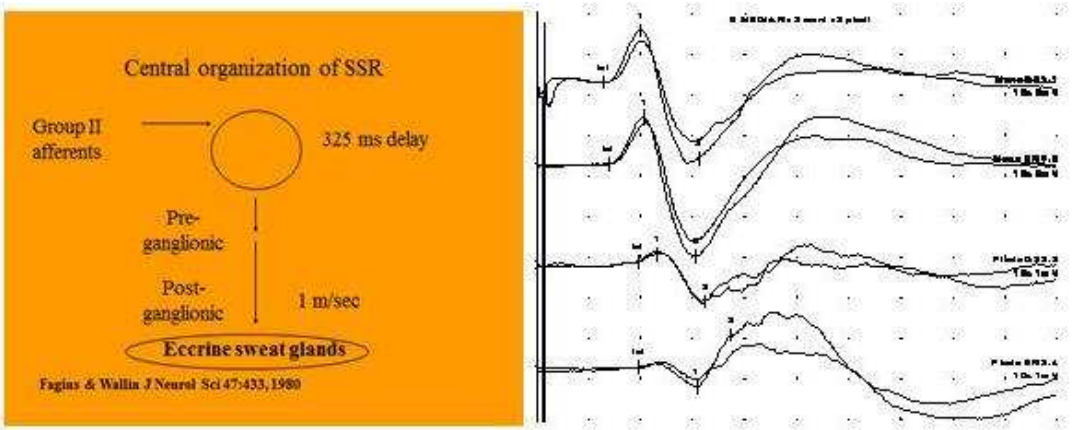
[105] Kakigi R et al. 1989; Agostino R et al. 2000 ; Truini A et al. 2003, 2005

[106] Cruccu G et al. 2010



3. Simpathetic Skin Response (SSR)

Esplora le vie efferenti simpatiche colinergiche di pertinenza del sistema nervoso simpatico sudomotorio.[107] Consiste nella registrazione della variazione di potenziale a livello della cute, in seguito ad attivazione delle ghiandole sudoripare evocata da uno stimolo elettrico o magnetico o acustico. Questa risposta può essere registrata utilizzando lo stesso apparecchio che viene impiegato per l'EMG/ENG ed è di rapida e facile esecuzione. Tuttavia, nonostante l'importanza attribuita al sistema simpatico efferente nella fisiopatologia della CRPS, la SSR risulta quasi sempre normale in questa condizione.



[107] Shahani BT et al. 1984; Uncini A et al. 1988

4. Microneurografia

Studia la funzionalità delle vie efferenti simpatiche ed afferenti somatiche.
È una tecnica molto sofisticata ma *time-consuming* ed invasiva, che utilizza filamenti di tungsteno inseriti all'interno dei singoli fascicoli di un tronco nervoso mediante un sottile ago cannula.
Registra l'attività elettrica di singole fibre simpatiche dirette alla cute o al muscolo e richiede in parte attrezzatura specifica, molta collaborazione da parte del paziente ed uno specifico e non breve training di formazione per l'operatore.
La metodica ha fornito utili informazioni di fisiologia e fisiopatologia dei nocicettori, ma non ha mai avuto diffusione nei laboratori di diagnostica clinica ed attualmente viene eseguita solo in pochi centri a scopo di ricerca.[108]

5. Termografia

È una tecnica diagnostica non invasiva che consente di evidenziare e misurare le temperature della superficie corporea, sfruttando l'energia termica emessa dall'organismo attraverso la cute sottoforma di radiazioni elettromagnetiche infrarosse.[109]

È possibile misurare la distribuzione della temperatura nei vari distretti del corpo e correlare eventuali asimmetrie o anomalie di distribuzione a possibili stati patologici.
Esistono due tipi di termografia:

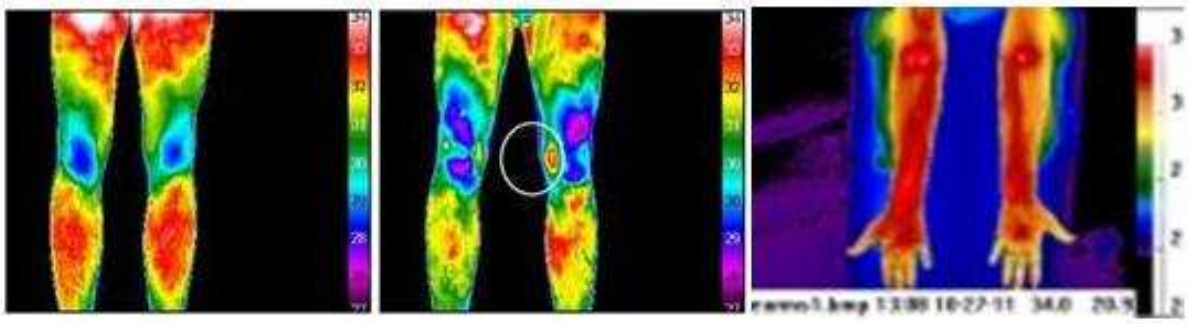
- termografia da contatto a cristalli liquidi
- termografia computer assisted

Nella prima l'immagine si forma direttamente sulla lastra appoggiata sulla cute, mentre nella seconda l'immagine si forma sullo schermo del computer.

[108] Fagius J et al. 1991; Bongiovanni G et al. 1991

[109] Parisky YR et al. 2003; Getson P. 2006

Nei pazienti con CPRS potrebbe oggettivare anche minime variazioni di temperatura cutanea nei diversi stadi della malattia.
Anche per questa metodica, pur segnalandosi una certa diffusione in ambiente reumatologico, occorre segnalarne una generale scarsa disponibilità sul territorio.



6. Flussimetria Laser Doppler

È una metodica che permette di studiare il microcircolo in una data regione corporea. Utilizza una luce laser a bassa potenza che permette di visualizzare un tracciato proveniente da capillari, arteriole e vene, quantificare la reale perfusione ematica dei tessuti e valutare la capacità residua del microcircolo di rispondere a stimoli diversi.
Il segnale analizzato non rappresenta soltanto la velocità di flusso, ma anche la massa dei globuli rossi che con il loro movimento provocano l'effetto Doppler.[110]
Come per la Termografia, sono tuttora pochi i laboratori che sono dotati di questa strumentazione.

[110] Belcaro C. 1989; Longoni C et al. 1993; Devigili G et al. 2008

8. Imaging

Reperti radiologici nella diagnostica per immagini e diagnosi differenziale nella CRPS

Questa appendice ha lo scopo di fornire un excursus sui reperti radiologici da ricercare ed evidenziare in corso di CRPS e nelle sue diagnosi differenziali.

La radiologia convenzionale presenta molteplici quadri di per sé poco specifici, ma risulta di importanza fondamentale se correlata alla clinica sia per quanto riguarda la diagnosi sia per il controllo dell'efficacia della terapia. In genere reperti RX significativi possono evidenziarsi solo dopo 4/8 settimane.

L'elemento caratterizzante è l'osteoporosi ma molti sono i quadri radiologici di manifestazione. Potremo infatti trovare:

- osteoporosi maculata (disomogenea, particolarmente evidente a livello dell'osso subcondrale delle epifisi con evidenza della "linea della lamina subcondrale") (Fig. 1);
- osteoporosi iuxta articolare con piccole erosioni ossee (gaps);
- osteoporosi a banda;
- osteoporosi diffusa (questa nei casi più avanzati).

Fig. 1

Inoltre è possibile osservare in alcuni casi il fenomeno dello “scalloping” presente a livello della superficie endostale delle ossa tubulari.

Il grado di osteoporosi è molto variabile nel corso della malattia e da soggetto a soggetto e pertanto la valutazione, quando possibile, deve essere condotta con radiogrammi in comparativa con il segmento scheletrico controlaterale per meglio valutarne la presenza e la gravità (Fig. 2).

Fig. 2

Radiogramma PA polso mano sinistra con diffusa osteoporosi maculata e Radiogramma PA polso mano destra per confronto.

È opportuno sottolineare che per una corretta valutazione i radiogrammi in comparativa non dovranno essere eseguiti con entrambi i segmenti scheletrici su un unica cassetta radiologica ma singolarmente, prima un lato poi l’altro, con fascio RX incidente sulla sezione in esame.
In questo modo saranno mantenuti i criteri di correttezza dell’indagine radiologica che ci permetteranno di visualizzare le interlinee articolari e la presenza di erosioni periarticolari, endostali, etc.

Si deve inoltre ricordare che l’osteoporosi può colpire anche solo parte di un distretto scheletrico (ad esempio solo il IV o V dito di una mano, o solo una falange intermedia, o solo una falange distale, o la rotula del ginocchio) (Figg. 3 e 4).
Pertanto la nostra analisi dovrà essere estremamente accurata e dettagliata.

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 3: Osteoporosi IV e V metacarpo
Fig. 4: Osteoporosi della rotula

Nei radiogrammi si potrà anche evidenziare, nelle forme “tipiche”, l’ispessimento dei tessuti molli.[111]
Un ruolo importante nelle metodiche di imaging nella diagnosi della CRPS lo riveste la Risonanza Magnetica diretta. Tale metodica è in grado di evidenziare sin dalle fasi più precoci della malattia l’edema midollare dei segmenti scheletrici e l’edema dei tessuti molli. L’edema midollare si presenta spesso diffuso a tutto il segmento scheletrico colpito e comunemente presenta un segnale significativamente iperintenso nelle sequenze dipendenti dal T2 con saturazione spettrale del tessuto adiposo (STIR, Short Tau Inversion Recovery). Nella maggior parte dei casi si accompagna ad edema dei tessuti molli (specie del sottocutaneo).
Le sequenze che meglio evidenziano l’edema midollare sono le Spin Echo (SE) T1 pesate e non le Gradient Echo (GE) perché queste forniscono scarse informazioni sulla midollare ossea e le sequenze STIR.
È bene eseguire le sequenze SE T1 pesate (Fig. 5a) e STIR (Fig. 5b) sia su un piano panoramico (coronale o sagittale, tenendo conto dello sviluppo spaziale del segmento scheletrico), sia sul piano assiale nel punto di interesse. Con tale accorgimento saremo maggiormente in grado di delimitare con precisione i distretti anatomici coinvolti.

[111] Varenna M. 2011; Arriagada M et al. 1994; Bickerstaff DR et al. 1993

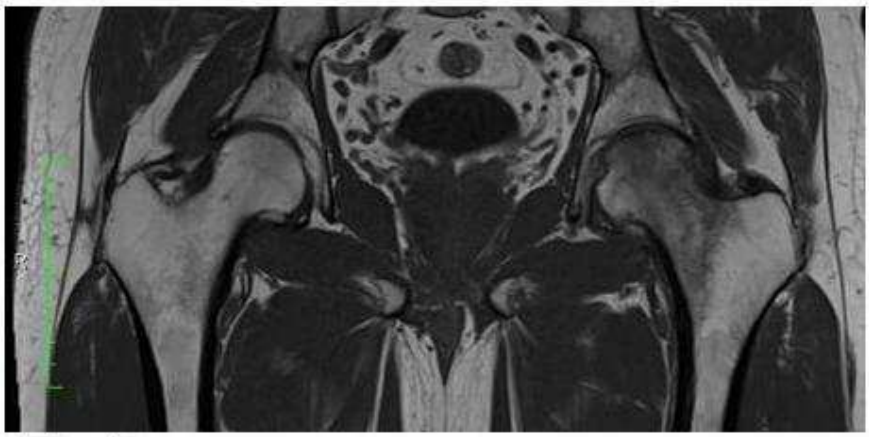


Fig. 5a

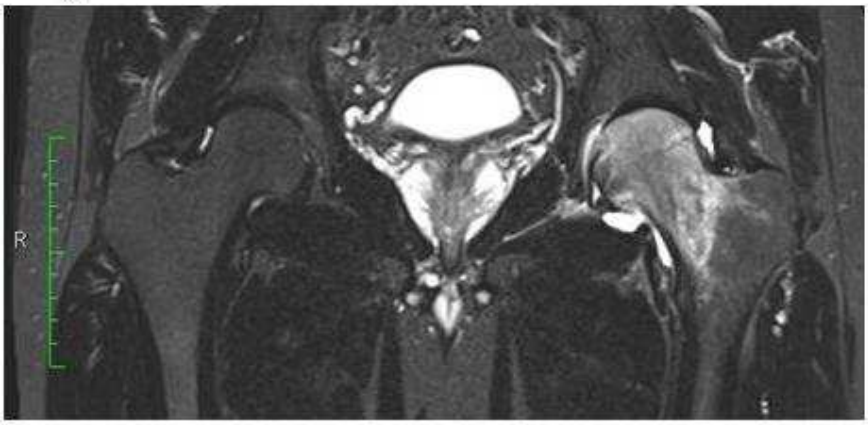


Fig. 5b

Si deve ricordare che nella CRPS dell'arto inferiore si può reperire un edema "patch" della midollare ossea (Fig. 6).[112]

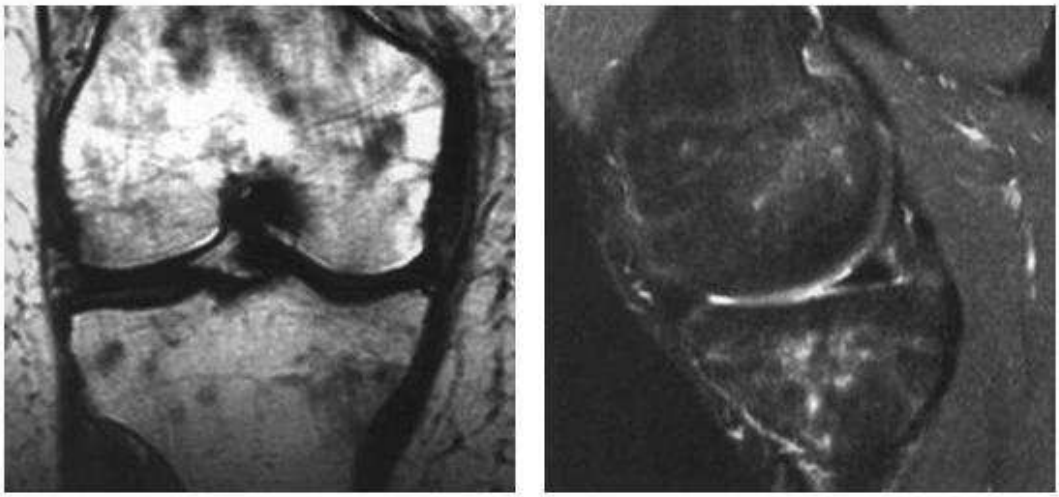


Fig. 6

Fig. 6: Edema "patch" del ginocchio: coronale SE T1W e sagittale STIR.

[112] Hayes CW et al. 1993; Korompilias AV et al. 2009; Peltz E et al. 2012

Nella diagnosi differenziale (DD) di CRPS dell'arto superiore si ricorre a tutte le metodiche a nostra disposizione e la RM deve essere spesso completata con la somministrazione del mezzo di contrasto introdotto per via endovenosa (RM con MDC ev).

La diagnosi differenziale con forme infiammatorie, infettive e neoplastiche, viene effettuata sfruttando le diverse metodiche di imaging andando di volta in volta a valutare lo stato delle articolazioni (RX, Ecografia, Eco Color Doppler, Power Doppler, TC, RM), il coinvolgimento dei tendini e delle guaine (ecografia, ecografia dinamica, RM), l'interessamento delle sinovie (RM con MDC ev), la presenza di ascessi (Ecografia, Eco Color Doppler, Power Doppler, RM con MDC ev) e la presenza di masse (RX, Ecografia, TC, RM con MDC ev, PET).[113]

La DD, con sindrome dello stretto toracico superiore e sindrome da insufficienza arteriosa, viene effettuata avvalendosi di Eco Color Doppler e Angio-RM Contrast Enhancement (Angio-RM CE). Le indagini devono essere effettuate a riposo e con arti superiori addotti sopra la testa. Nella Angio-RM deve essere valutata sia la fase arteriosa sia quella venosa per evidenziare stenosi vascolare per conflitti ab estrinseco.

Nella DD con osteoartrosi ricorriamo a RX e TC, che meglio valutano la degenerazione articolare e tutte le caratteristiche radiologiche che l'accompagnano (riduzione/scomparsa delle interlinee articolari, sclerosi e geodi subcondrali, osteofiti).

La DD con fratture da stress e con fratture da insufficienza (Fig. 7) viene posta ricorrendo a RX, TC e soprattutto RM diretta che meglio mette in evidenza l'edema midollare adiacente alla lesione e la sottile linea di ipointensità (spesso incompleta) della frattura stessa. Va qui sottolineato che l'edema in questo caso ha una disposizione a cavaliere della lesione e non diffuso come nella CRPS.

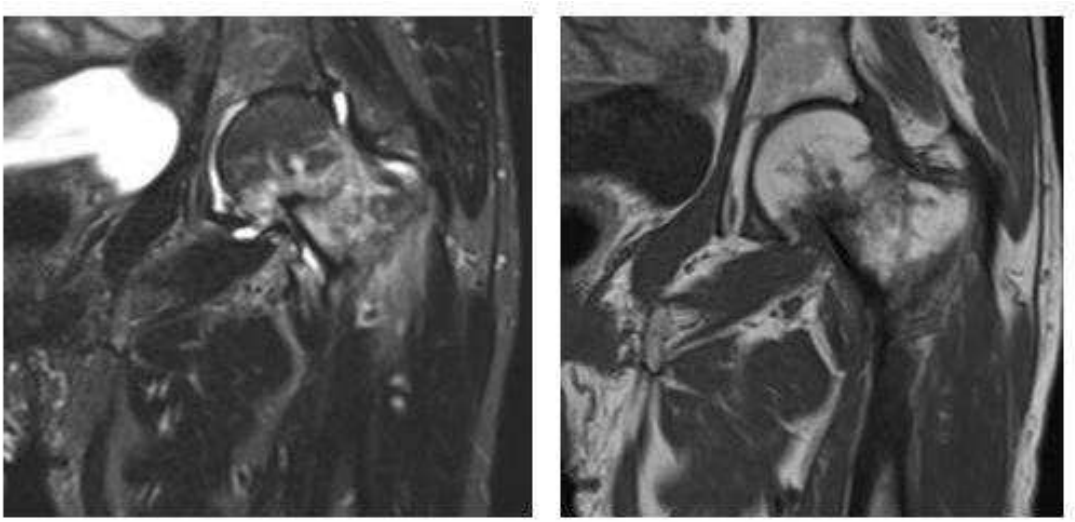


Fig. 7

Fig. 7: Frattura da insufficienza sottocapitata sinistra: coronale STIR, coronale SE T1W

[113] Narváez JA et al. 2010

Nel sospetto di sindrome compartimentale dobbiamo ricercarne i segni con Ecografia e RM, andando a valutare le masse muscolari che presenteranno aspetti diversi nella fase acuta o negli esiti. La distribuzione del danno muscolare non seguirà lo schema di innervazione.

Per la DD CRPS di tipo I e di tipo II si può effettuare valutazione ecografica del tronco nervoso sospetto e RM per valutazione dei danni neuropatici nei distretti muscolari di pertinenza.

L'ecografia deve essere eseguita da un operatore con ottima conoscenza dell'anatomia del sistema nervoso periferico.
Deve essere effettuata mediante sonde lineari ad alta frequenza (13-18Hz) con un buon settaggio dei guadagni per ben evidenziare la struttura fascicolare dei nervi.
Dovranno essere compiute sia scansioni in assiale sia in longitudinale del tronco nervoso in esame.
Per una indagine più accurata è bene associare tale indagine alla valutazione elettromiografica da cui non si può prescindere.

La valutazione del plesso brachiale risulta a tutt'oggi di difficile esecuzione con ecografia (tenendo anche conto dell'impossibilità di valutarne la porzione retroclaveare per la barriera che l'osso esercita alla propagazione del fascio di ultrasuoni).
Per lo studio di tale distretto anatomico viene infatti più largamente utilizzata la RM diretta, sempre però da operatori specializzati.

Nella CRPS dell'arto inferiore, oltre alle morbilità descritte per l'arto superiore, si deve ricordare nella DD:[114]

Sindrome dell'edema midollare transitorio (Bone Marrow Edema Syndrome)

La DD con l'imaging di questa forma non è possibile in quanto i quadri radiologici sono sovrapponibili.[115]

Sindrome dell'edema midollare migrante regionale (Osteoporosi)

Anche in questo caso gli aspetti radiologici e l'imaging RM sono sovrapponibili alla CRPS. La diagnosi di questa forma spesso viene effettuata al secondo episodio di edema midollare che si estende, in un tempo successivo, ad articolazioni più distali o all'anca controlaterale.

Necrosi avascolare della testa del femore (AVN)

L'osteonecrosi in RM si manifesta come un'area semilunare che può avere intensità di segnale variabile, demarcata dall'osso circostante da una doppia rima serpiginosa che rappresenta il tessuto di granulazione e la sclerosi (segno della doppia linea).
I reperti sono rilevabili con RM in fase precoce quando il radiogramma è ancora del tutto silente. Talora si osserva intensa componente edematosa della spongiosa perilesionale.
In questi casi, se ancora non è comparso il segno patognonomico della doppia linea, la DD con CRPS può risultare difficoltosa; in genere però l'edema nella AVN ha una

[114] Katz MM et al. 1987; Ogilvie-Harris DJ et al. 1987

[115] Harris H et al. 2004; Vande Berg BC et al. 2008

disposizione triangolare a livello della testa femorale con base verso la corticale di carico. (Fig. 8).

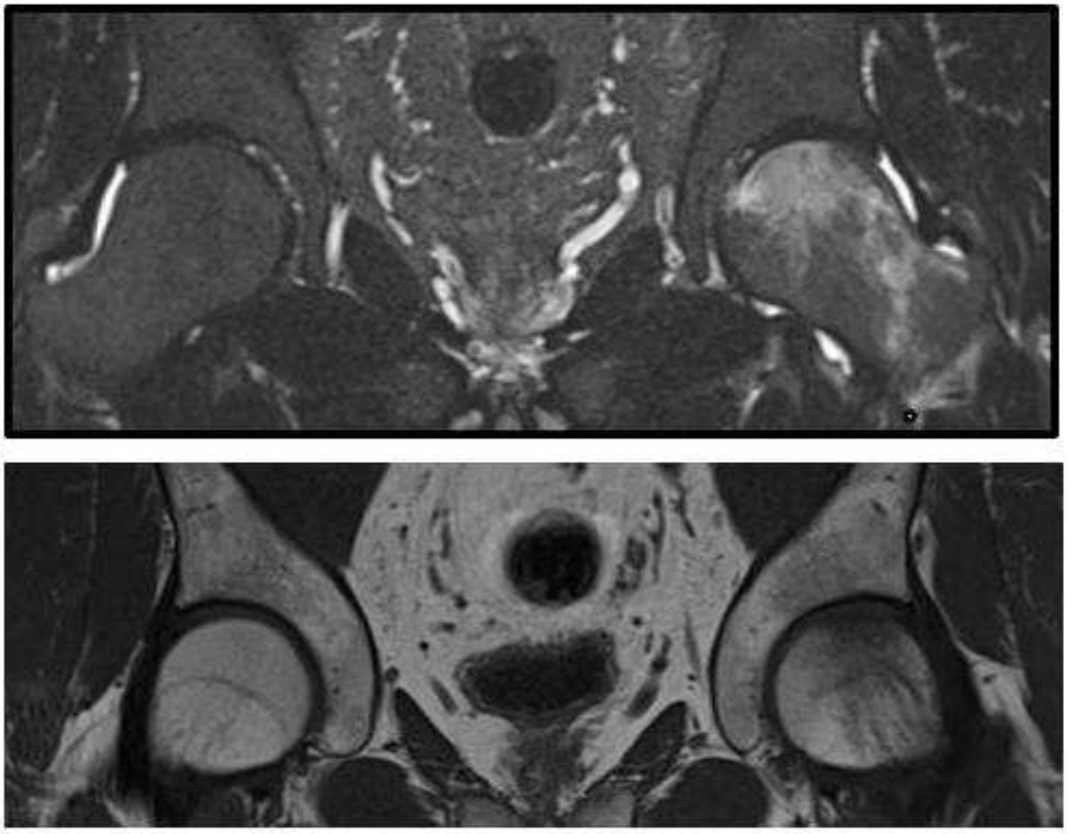


Fig. 8: Necrosi avascolare della testa femorale sinistra: coronale STIR e coronale SE T1W

9. Riabilitazione

a) Mirror Therapy

La Mirror Therapy (MT) è una tecnica riabilitativa semplice e non invasiva che si avvale del Mirror Visual Feedback (MVF).
Il feedback, fornito attraverso il riflesso di uno specchio, apporta informazioni visive che permettono di modulare le sensazioni somatiche.

Lo specchio è posto davanti al paziente in direzione sagittale, in modo che l'arto sano sia esposto alla parte riflettente dello specchio e che l'arto malato rimanga nascosto dietro lo stesso. In alternativa può essere usata una Mirror Box (vedi figura).

Il riflesso dell'arto sano appare così sovrapposto all'arto malato, apportando un feedback visivo fittizio perché non corrispondente alla realtà ma corretto perché derivante dall'arto sano in movimento (MVF).
Una volta che il paziente ha posizionato il segmento affetto, gli si richiede di eseguire dei movimenti con l'arto sano guardando lo specchio e di immaginare di compiere contemporaneamente lo stesso movimento con l'arto nascosto.
Il paziente dovrà concentrarsi sul movimento dell'arto sano e sul riflesso pensando a quest'ultimo, come se fosse l'arto malato. Attraverso questa tecnica il paziente acquisisce informazioni diverse da quelle reali derivanti dall'arto malato ma molto vicine a quelle che avrebbe se l'arto fosse sano. Inoltre l'osservazione del movimento riflesso contribuisce a creare l'illusione propriocettiva del movimento corretto.

Nel tempo sono stati svolti numerosi studi per capire qual è il meccanismo che sta alla base del funzionamento della MT ma ancora oggi non vi sono che ipotesi al riguardo.
Alcuni autori, ipotizzano che gli effetti della MT siano mediati dall'immagine motoria, a cui questa tecnica aggiungerebbe un feedback visivo di conferma che renderebbe più semplice l'immaginazione; dimostrano inoltre che l'osservazione dello specchio senza l'immaginazione non produce effetti terapeutici.
Altri ancora pongono enfasi sull'efficacia della MT nel ridurre il dolore: visualizzando l'arto sano riflesso allo specchio, il paziente tenderebbe a sostituire l'immagine e le sensazioni relative all'arto malato con quelle dell'arto sano riflesso, dissociandosi così dalla sensazione di dolore.

L'ipotesi è che l'illusione propriocettiva del movimento eseguito correttamente insieme all'integrazione visiva prodotta dagli esercizi allo specchio, possano contribuire ad una riprogrammazione funzionale dello schema corporeo, inducendo una diminuzione nella percezione del dolore.
Rompendo il legame tra movimento e dolore, il paziente potrebbe progredire più rapidamente nel recupero motorio contenendo gli effetti della rigidità e delle limitazioni di movimento secondarie alla CRPS, superando il fenomeno della kinesiofobia.
Sarebbe quindi la riduzione del dolore la chiave dell'efficacia della MT nei soggetti afflitti da CRPS.

b) Desensitizzazione

La desensitizzazione è una tecnica che condiziona e abitua gradualmente il paziente al contatto con l'area iperestesica e alla presenza di stimoli non nocicettivi. Lo scopo di queste attività è di provare, al tocco, sensazioni normali nella zona affetta da CRPS.

Il metodo si prefigge di insegnare al paziente a dissociare il contatto dalla sensazione dolorosa percepita e prevede la somministrazione di stimolazioni crescenti nei parametri di frequenza, intensità e durata.
Al paziente è proposto di compiere un'operazione di controllo e condizionamento progressivo e di riferire e confrontare la sensazione provata nell'area lesa alla sensazione provata in un distretto sano (ad esempio, aree corrispondenti della mano contro laterale).
Molte delle attività proposte coinvolgono il tatto e sono adatte sia per l'arto inferiore che per l'arto superiore.
Queste attività dovrebbero essere eseguite giornalmente ed entrare nella routine di esercizi proposti al paziente
L'esecuzione dell'esercizio dovrebbe avvenire in un ambiente tranquillo per permettere al paziente di concentrarsi sulla sensazione proposta.
La terapia di desensibilizzazione può essere incorporata in attività della vita quotidiana come normale routine.

Gli esercizi richiesti possono essere così esemplificati:

- al paziente viene richiesto di toccare, raccogliere e manipolare oggetti lisci e ruvidi. I vari materiali vanno maneggiati prima con l'arto sano e poi quello affetto, facendo sempre il confronto con le sensazioni provate;

- le aree affette vanno sollecitate, iniziando con uno sfregamento leggero, con una sequenza di materiali che va da trame morbide e leggere a superfici ruvide e più irritanti;

- l'arto malato va massaggiato, cominciando dallo sfioramento leggero, con movimenti lenti, circolari e ritmici.

10. CRPS: informazioni per il paziente

Cos' è la sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS)?

La CRPS è un quadro clinico caratterizzato da dolore che colpisce solitamente la mano o il piede dopo un trauma ma può colpire anche altri segmenti ossei ed articolari. Solo raramente sono colpite altre zone. Può colpire persone di ogni età, compresi i bambini e gli adolescenti. Ci sono due tipi di CRPS:

• CRPS tipo I: ha causa sconosciuta. In genere, ma non necessariamente, compare dopo un trauma, anche banale, ad un arto (come dopo frattura o distorsione).

• CRPS tipo II: è associata alla lesione di un nervo principale. I sintomi sono molto simili a quelli del tipo I ma questo tipo di CRPS è più raro.

Altri nomi: la sindrome dolorosa regionale complessa di tipo 1 (CRPS I) era conosciuta come distrofia simpatica riflessa (RSD), sindrome spalla–mano, sindrome di Sudeck o Algodistrofia. La sindrome dolorosa regionale complessa di tipo 2 (CRPS II) era nota come causalgia o algoneurodistrofia.

Come esordisce la CRPS?

Il sintomo principale è un dolore continuo alla mano o al braccio, al piede o alla gamba.
Il dolore è simile ad un bruciore acuto, pungente o a fitte, con formicolio e intorpidimento delle aree cutanee corrispondenti.
La pelle può diventare ipersensibile al tocco leggero (il contatto dei vestiti, delle mani o, nei casi più gravi, il soffio sulla pelle, possono essere percepiti come dolore, anche intenso). Questa sensibilità inusuale si chiama allodinia ed è comune nella CRPS.
I sintomi più comuni sono il gonfiore e la rigidità nei movimenti, con conseguente riduzione della forza. Altri sintomi sono: cambiamento di colore della pelle (pallore o arrossamento), sensazioni di caldo o freddo, esagerata o ridotta sudorazione e alterazioni della crescita dei peli e delle unghie.
Si può percepire l'arto più grande o più piccolo dell'arto normale e, nei casi più gravi, si può avere la sensazione che la mano o il braccio non appartengano al resto del corpo.
Il dolore e gli altri sintomi spesso sono diffusi oltre la zona del trauma. Ad esempio, se la lesione ha interessato un dito, tutta la mano o l'avambraccio possono essere coinvolti.

Quali sono le cause della CRPS?

La CRPS è una reazione anomala dell'organismo sproporzionata all'evento scatenante (in genere, ma non necessariamente, trauma o frattura). Non sappiamo quale sia la causa della CRPS. Ciò che sappiamo è che la reazione anomala alla lesione avviene sia nell'arto interessato che nel cervello. I nervi dell'arto interessato risultano più reattivi di altri nervi e questo spiegherebbe l'ipersensibilità al tatto e alla pressione. Il modo in cui il cervello comunica con l'arto interessato si modifica e questo concorre a determinare molti dei segni e dei sintomi che caratterizzano la CRPS.

Esiste una predisposizione a sviluppare una CRPS?

È possibile che ci sia una predisposizione genetica a sviluppare una CRPS dopo un trauma, ma questo non è certamente l'unico fattore determinante.
È anche molto improbabile che altri nella vostra famiglia possano sviluppare una CRPS in circostanze analoghe.

Poteva essere evitata?

Non esistono elementi certi che consentano di prevedere o evitare la comparsa di una CRPS dopo un trauma. Nel sospetto di malattia il trattamento tempestivo può però ridurre il rischio di evoluzione del quadro clinico.

Migliorerà?

Non c'è modo di prevedere se la CRPS migliorerà e quando. La CRPS può anche migliorare in maniera spontanea.
Tuttavia un trattamento precoce ed adeguato può rendere meno penosi i sintomi e ridurre i danni permanenti. Nonostante ciò in alcune persone la CRPS è difficile da trattare e può non migliorare.
I danni della CRPS non si estendono al di fuori dell'arto colpito, come può avvenire in altre gravi malattie come l'artrite reumatoide. Anche se la vostra sintomatologia dovesse durare a lungo, il resto del vostro corpo continuerà a funzionare normalmente.

Quali sono i trattamenti specifici per CRPS?

La CRPS richiede trattamenti specifici i quali sono prescritti da un team multidisciplinare di professionisti specializzati ed esperti in questo tipo di malattie.
Il trattamento mira a migliorare la funzione dell'arto e a ridurre il dolore, è complesso e in genere richiede l'uso sia di farmaci che di riabilitazione.

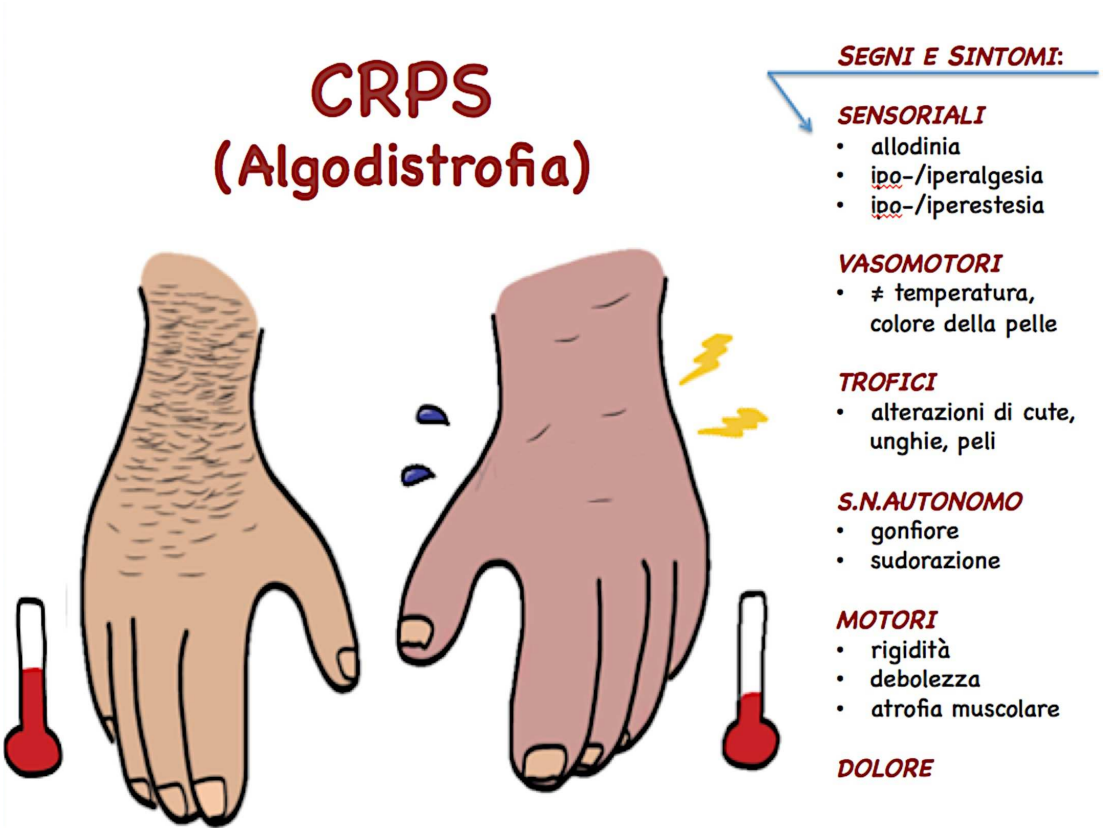
La cura che vi sarà prescritta potrebbe includere:

- **Fisioterapia**: il trattamento fisioterapico mira a ridurre il dolore e a conservare o migliorare la funzionalità dell'arto. È dimostrato che la fisioterapia sia uno strumento sostanziale nella cura della CRPS. Il successo del trattamento dipenderà dalla costanza e dalla meticolosità che metterete nel seguire le indicazioni del fisioterapista.

- **Trattamento farmacologico**: i farmaci potranno ridurre il dolore della CRPS e potranno anche aiutare a dormire. In alcuni casi la terapia è effettuata con farmaci che sono somministrati per via endovenosa. Il medico specialista discuterà con voi se sia opportuno sottoporsi alla terapia trattenendosi eventualmente in ospedale per alcune ore.

- **Supporto psicologico**: la CRPS non è causata da un disturbo psicologico ma a volte l'intervento di uno/a psicologo/a può essere utile per ridurre il disagio.

11. Poster informativo



(da: sketchymedicine.com)

Bibliografia

Albrecht PJ et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. Pain 2006 Feb;120(3):244-66. Epub 2006 Jan 19

Agostino R et al. Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials. Clin Neurophysiol 2000; 111:270-6

Aradillas E et al. Plasma Exchange Therapy in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. Pain Physician 2015 Jul-Aug; 18(4):383-94

Arriagada M et al. X-ray bone densitometry in the diagnosis and follow-up of reflex sympathetic dystrophy syndrome. J Reumatol 1994; 21:498-500

Atalay NS et al. Prednisolone in complex regional pain syndrome. Pain Physician 2014 Mar-Apr; 17(2):179-85

Atkins RM et al. Features of algodystrophy after Colles' fracture. J Bone Joint Surg Br 1990; 72(1):105-10

Atkins RM et al. Quantitative bone scintigraphy in reflex sympathetic dystrophy. Br J Rheumatol 1993; 32(1):41–5

Atkins RM. Principles of Complex Regional Pain Syndrome. In: Bucholz R, Rockwood, Green (eds). Fractures in Adults. 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011

Baron R et al. National Institutes of Health Workshop: Reflex Sympathetic Dystrophy/ Complex Regional Pain Syndromes – State-of-the-Science. Anesth Analg 2002;95:1812–16.

Belcaro C. Flussimetria laser-doppler e microcircolazione. Ed. Minerva Medica 1989

Beerthuizen A et al. Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review. Pain 2009; 145(1–2):52–9

Beerthuizen A et al. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1) – a prospective multicenter study. Eur J Pain 2011; 15(9):971–5

Beydoun A et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. Acta Neurol Scand 2006 Jun; 113(6):395-404

Bickerstaff DR et al. Changes in cortical and trabecular bone in algodystrophy. Br J Rheumatol 1993; 32:46-51

Birklein F. Complex regional pain syndrome. J Neurol 2005; 252(2):131–38

Bongiovanni G. et al. La microneurografia. In: Elementi di Elettromiografia e Neurofisiologia clinica. Arrigo A, Carrera M, De Grandis D, Serra G. Ed Marrapese 1991; 419-36

Breuer B et al. An open-label pilot trial of ibandronate for complex regional pain syndrome. Clin J Pain 2008 Oct; 24(8):685-9

Breuer AJ et al. Short-term treatment with parecoxib for complex regional pain syndrome: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. Pain Physician 2014 Mar-Apr; 17(2):127-37

Bruehl S et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. Pain 1999; 81:147-54

Cappello ZJ et al. Meta-analysis of Imaging Technique for the diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome Type 1. Journal of hand surgery 2012; 37(2):288-296

Cruccu G et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol 2010 Aug; 17(8):1010-18

De Mattei et al. Effect of low frequency electromagnetic fields on A2A adenosine receptors in human neutrophils. Br J Pharmacol 2002 May; 136(1); 57-6

de Mos M et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. Pain 2007; 129(1–2):12–20

de Mos M et al. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). Pain 2008.

de Mos M et al. Outcome of the Complex Regional Pain Syndrome. Clin J Pain 2009; 25(7):590–7

De Vet HC et al. Systematic reviews on the basis of methodological criteria. Physiotherapy 1997; 83(6):284-9

Devigili G et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. Brain 2008; 131(7):1912-25

Dielissen PW et al. Amputation for reflex sympathetic dystrophy. J Bone Joint Surg Br 1995; 77(2):270-3

Dijkstra PU et al. Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. Eur J Pain 2003; 7(5):457–62

Dirckx M et al. Report of a preliminary discontinued double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the anti-TNF-alfa chimeric monoclonal antibody infliximab in complex regional pain syndrome. Pain Pract 2013 Nov; 13(8):633-40

Eisenberg E et al. Anti tumor necrosis factor-alpha adalimumab for complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-I): a case series. Pain Pract 2013 Nov; 13(8):649-56

Evaniew N et al. Vitamin C to prevent complex regional pain syndrome in patients with distal radius fractures: a meta-analysis of randomize controlled trials. J Ortop Trauma 2015 Aug; 29(8):235-41

Fagius J et al. Sympathetic latencies and conduction velocities in normal man. J Neurol Sci 1991; 47:433-48

Field J et al. Algodystrophy after Colles fractures is associated with secondary tightness of casts. J Bone Joint Surg Br 1994; 76(6):901–5

Fini M et al. Razionale d'uso della stimolazione biofisica nell'algodistrofia. Chirurgia della mano 2015; Vol. 52(3)

Forouzanfar T et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I. Eur J Pain 2002; 6(2):105-22

Frettloh J et al. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. Pain 2006; 124(1–2):184–9

Getson P. The use of thermography in the diagnosis and treatment of CRPS. A physicians opinion. The Pain Practioners 2006; 16(1):72-3

Goebel A et al. Complex regional pain syndrome in adults: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians, London 2012

Goebel A et al. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. Ann Intern Med 2010 Feb; 152(3):152-8

Grünert-Plüss N et al. Mirror therapy in hand rehabilitation: a review of the literature, the St. Gallen protocol for mirror therapy and evaluation of a case series of 52 patiens. Br J Hand Ther 2008; 13:4-9

Guidelines Complex Regional Pain Syndrome type I. Netherland Society of Anaesthesiologists 2006; Netherland Society of Rehabilitation Specialists

2006

Guttmann O et al. Images in clinical medicine. Complex regional pain syndrome type 1. N Engl J Med 2008; 359(5):508

Harden RN et al. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. Pain Med 2007 May-Jun; 8(4):326-31

Harden RN et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. Pain Med 2013 Feb; 14(2):180-229

Harke H et al. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. Anesth Analg 2001 Feb; 92(2):488-95

Harris H et al. Characteristic trends of lower-extremity complex regional pain syndrome. J Foot Ankle Surg 2004; 43:296-301

Hayes CW et al. MR imaging of bone marrow edema pattern: transient osteoporosis, transiet bone marrow edema syndrome, or osteonecrosis. Radiographics 1993 Sep; 13(5):1001-11

Hendrickson JE et al. Complex regional pain syndrome and dysautonomia in a 14-year-old girl responsive to therapeutic plasma exchange. J Clin Apher 2015 May

Hogan CJ et al. Treatment of complex regional pain syndrome in the lower extremity. J Am Acad Orthop Surg 2002; 10:281-89

Hossain SM et al. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. Clin J Pain 2015 Dec

Kakigi R et al. Pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1989; 74:139-146

Kalita J et al. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial. QJM 2006 Feb; 99(2):89-95

Katz MM et al. Reflex sympathetic dystrophy affecting the knee. J Bone Joint Surg 1987; 69B:797-803

Kemler MA et al. Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy. Neurology 2002; 59(8):1203–9

Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndrome. Pain 1997 Nov; 73(2):123-39

Konzelmann M et al. Diagnosis of partial complex regional pain syndrome type 1 of the hand: retrospective study of 16 cases and literature review. BMC Neurology 2013;13:28

Korompilias AV et al. Bone marrow edema syndrome. Skeletal Radiol 2009; 38:425-36

Krans-Schreuder HK et al. Amputation for long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome. J Bone Joint Surg 2012; 94A:2263-68

Lagueux E et al. Modified graded motor imagery for complex regional pain syndrome type 1 of the upper extremity in the acute phase: a patient series Int J Rehabil Res. 2012 Jun; 35(2):138-45

Lee GW et al. The role of bone scintigraphy in diagnosing reflex sympathetic dystrophy. J hand Surg 1995; 20A:458-63

Lewis JS et al. Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS). Pain 2007; 133(1–3):111–19

Lewis JS et al. Now you see it, now you do not: sensory–motor re-education in complex regional pain syndrome. Hand therapy 2011; 16:29-38

Lindenfeld TN et al. Reflex sympathetic dystrophy and pain disfunction in the lower extremity. J Bone Joint Surg 1996; 78A:1936-43

Longoni C et al. La flussimetria laser-doppler nella valutazione della risposta al trattamento di gravi lesioni traumatologiche degli arti. Rivista S.I.M.S.I. 1993; 9

Mailis-Gagnon A et al. Characteristics and period prevalence of self- induced disorder in patients referred to a pain clinic with the diagnosis of complex regional pain syndrome. Clin J Pain 2008; 24(2):176–85

Malay S et al. Testing the validity of preventing complex regional pain syndrome with vitamin C after distal radius fracture. J Hand Surg Am. 2014; 39(11):2251-57

Maleki J et al. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). Pain 2000; 88(3):259–66

Manicourt DH et al. Role of alendronate in therapy for post traumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. Arthritis Rheum 2004 Nov; 50(11):3690-7

Marcheggiani Muccioli GM Conservative treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee in the early stage: Pulsed electromagnetic fields therapy. European Journal of Radiology 2013; 82(3):530–7

Marinus J et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. Lancet Neurol 2011; 10(7):637–48

Max MB et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med 1992 May; 326(19):1250-6

McBride A et al. Complex regional pain syndrome. Current orthopedics 2005; 19(2):155-165

McCabe CS et al. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type1). Rheumatology (Oxford) 2003 Jan; 42(1):97-101

McCabe CS et al. Somatosensory conflicts in complex regional pain syndrome type 1 and fibromyalgia syndrome. Curr Rheumatol Rep 2009; 11(6):461–5

McCabe C. Mirror visual feedbak therapy. A practical approach. J Hand Ther 2011 Apr-Jun; 24(2):170-8

Merskey H et al. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of terms. Seattle: IASP press, 1994

Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomized controlled trial. Pain 2004; 108:192-8

Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. UK Neurology 2006 Dec; 67(12):2129-34

Moseley GL et al. The effect of tactile discrimination training is enhamced when patients watch thereflected image of their unaffected limb during training. Pain 2009; 144(3):314–9

Moseley GL. The Graded Motor Imagery Handbook. Adelaide Noigroup Publications, 2012

Narváez JA et al. MR imaging of early rheumatoid arthritis. Radiographics 2010 Jan; 30(1):143–63

Nath RK et al. Reflex sympathetic dystrophy. The controversy continues. Clin Plast Surg 1996; 23:435-46

Natusch D. Complex regional pain syndrome. Orthopaedic and Trauma 2012; 26(6):405-9

Oaklander AL et al. Handb Clin Neurol. The complex regional pain syndrome. 2015;131:481-503. doi: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00026-3. Review.

O'Connell NE et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; 30(4)

Ogilvie-Harris DJ et al. Reflex sympathetic dystrophy of the knee. J Bone Joint Surg 1987; 69B:804-6

Parisky YR et al. Efficacy of computerized infrared imaging analysis to evaluate mammographically suspicious lesions. AJR Am J Roentgenol 2003 Jan; 180(1):263-9

Peltz E et al. Diagnostic guidelines for complex regional pain syndrome. Handchir Mikrochir Plast Chir 2012 Jun; 44(3):135-41

Perez RS et al. The treatment of complex regional pain syndrome type 1 with free radical scavengers: a randomized controlled study. Pain 2003 Apr; 102(3):297-307

Robinson JN et al. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type 1. Pain Med 2004

Rosén B et al. Training with a mirror in rehabilitation of the hand. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2005; 39(2):104-8

Rosén B et al. Momentary improvement of hand sensibility by excluding vision. J Plast Surg Hand Surg 2010 Dec; 44(6):302-5

Rossini PM. Segnali dal cervello. Ed Erre 1994

Royal College of Physicians. Complex Regional Pain Syndrome in adults. UK Guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care, 2012

Schasfoort FC et al. Impairments and activity limitations in subjects with chronic upper limb complex regional pain syndrome type 1. Arch Phys Med Rehabil 2004; 85(4):557–66

Schumann M, Zaspel J, Lohr Pascal, et al. Imaging in early post traumatic complex regional syndrome: a comparison of diagnostic methods. Clin J Pain 2007; 23:449-57

Schwartzman RJ et al. Reflex sympathetic distrophy. A review. Arch Neurol 1987; 44:555-61

Serpell MG. Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2002 Oct; 99(3):557-66

Shahani BT et al. Sympathetic Skin Response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. I Neurol Neurosurg Psychiat 1984; 47:536-42

Simm PJ et al. The successful use of pamidronate in an 11-year-old girl with complex regional pain syndrome: response to treatment demonstrated by serial peripheral quantitative computerised tomographic scans. Bone 2010 Apr; 46(4):885-8

Smith TO. How effective is physiotherapy in the treatment of complex regional pain syndrome type 1? A review of the literature. Musculoskeletal Care 2005; 3(4):181-200

Stanos SP et al. A prospective clinical model for investigating the development of CRPS. In: Harden N, Baron R, Janig W (eds). Complex Regional Pain Syndrome. Seattle: IASP press 2001;151–64

Stanton-Hicks M et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 1995; 63(1):127–33

Steinbrocker O et al. The shoulder-hand syndrome: present status as a diagnostic and therapeutic entity. Med Clin North Am 1958; 42:1538-53

Thomson McBride AR et al. Complex regional pain syndrome (type 1): a comparison of 2 diagnostic criteria methods. Clin J Pain 2008; 24(7):637–40

Tichelaar V et al. Mirror box therapy added to cognitive behavioural therapy in three chronic complex regional pain syndrome type I patients: a pilot study. International Journal of Rehabilitation research 2007; 30:181-188 Lippincot Williams e Wilkins

Truini A et al. Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. Clin Neurophysiol 2003; 114:702-9

Truini A et al. Laser-evoked potentials: normative values. Clin Neurophysiol 2005; 116:821-26

Uncini A et al. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. J Neurol Sci 1988; 87:299-306

Vande Berg BC et al. Bone marrow edema of the femoral head and transient osteoporosis of the hip. Eur J Radiol 2008 Jul; 67(1):68-77

van Rijn MA et al. Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process. J Neural Transm 2011; 118(9):1301–9

Varenna M et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 2000 Jun; 27(6):1477-83

Varenna M. L'inquadramento clinico della sindrome algodistrofica (Complex Regional Pain Syndrome type 1). Recenti acquisizioni. GIOT ottobre 2011; 37:227-234

Varenna M. L'inquadramento clinico della sindrome algodistrofica (Complex Regional Pain Syndrome type 1). Recenti acquisizioni. GIOT ottobre 2011; 37:1012-6

Varenna M et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Rheumatology (Oxford) 2013 Mar; 52(3):534-42

Veldman PH et al. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet 1993 Oct; 342(8878):1012-16

Veldman PH et al. Surgery on extremities with reflex sympathetic dystrophy. Unfallchirurg 1995; 98(1):45–8

Vincenzi F et al. Pulsed Electromagnetic Fields Increased the Anti-Inflammatory Effect of A2A and A3 Adenosine Receptors in Human T/C-28a2 Chondrocytes and hFOB 1.19 Osteoblasts Plos One, 2013; 8(5):1-14

Walsh M et al. Therapist's management of complex regional pain syndrome in Hunter, Mackin, Callagahan in Rehabilitation of the hand and upper extremity. Ed Mosby 2002; 1707-24

Zhongyu L et al. Diagnosis and management of complex regional pain syndrome complicating upper extremity recovery. J Hand Ther 2005 Apr-Jun; 18(2):270-6

Zyluk A. A comparison of the accuracy of two sets of diagnostic criteria in the early detection of complex regional pain syndrome following surgical treatment of distal radial fractures. J Hand Surg Eur Vol 2013 Jul; 38(6):609-15