

14. LA PATOGENESI DELLA SINDROME ALGODISTROFICA. NUOVE ACQUISIZIONI

Massimo Varenna, Luigi Sinigaglia

*Unità Operativa Diagnosi e Trattamento
delle Patologie Osteometaboliche*

U.O.C. Day Hospital di Reumatologia

Istituto Ortopedico “Gaetano Pini”, Milano

Allo stato attuale dell’arte, parlare di sindrome algodistrofica impone di adeguarsi all’appellativo con il quale tale affezione viene oggi indicata a livello internazionale, ovvero *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS). Tale cambiamento lessicale è stato dettato dal fatto che la denominazione impiegata oltreoceano (*reflex sympathetic dystrophy*) non era più accettabile in quanto il sistema nervoso simpatico (SNS) non possiede, come viceversa si riteneva, un ruolo primario nella patogenesi di malattia e come tale non può rappresentare un bersaglio terapeutico [1].

Anche alla luce di tale revisione, comporre il mosaico dei meccanismi patogenetici che innescano e sostengono la CRPS rappresenta un esercizio non agevole: le più attuali acquisizioni, infatti, si sovrappongono alle precedenti, sostituendole solo in parte e creando un reticolo di possibili dinamiche, senza tuttavia portare all’identificazione di una chiara e definitiva successione di eventi in grado da un lato di interpretare la comparsa di malattia e, dall’altro, di rendere conto di tutte le possibili manifestazioni cliniche e delle loro variazioni temporali in corso di CRPS (Tabella 1) [2].

Le più recenti evidenze, emerse su pazienti attraverso test biochimici estremamente sensibili applicati a metodiche innovative quali la microdialisi transcutanea, e la proposizione di modelli animali che riproducono manifestazioni cliniche simili a quelle osservabili in corso di CRPS, hanno spostato le ipotesi patogenetiche più condivise verso i processi di neuroflogosi locale. Questi ultimi sarebbero in grado di innescare la malattia e appaiono verosimilmente connessi alle manifestazioni cliniche presenti nelle prime fasi (edema, eritrosi, aumento della temperatura locale e della sudorazione). Nelle fasi successive, invece, il disturbo del microcircolo e il danno microvascolare si configurano quali meccanismi patogenetici responsabili della frequente evoluzione clinica a quella fase, prima definita “distrofica” o “fredda”, che si esprime con scomparsa dell’edema, presenza di subcianosi e termotatto diminuito [3,4]. Il ruolo del presunto accoppiamento patologico tra gli afferenti nocicettivi e il SNS, così come le modificazioni funzionali a livello del sistema nervoso centrale, restano ipotesi che necessitano di più robuste dimostrazioni.

La neuroflogosi

Come prima accennato, il recente sviluppo di alcuni modelli animali nei quali si sono ottenute sindromi simili alla CRPS umana anche a livello dell’evoluzione

Tabella 1. Criteri clinici diagnostici della CRPS. Criteri di Budapest [2]

1. Dolore continuo sproporzionato all'evento scatenante
2. Il paziente deve riferire la presenza di almeno un sintomo in tre delle quattro seguenti categorie:
 - alterazioni sensoriali: iperestesia e/o allodinia
 - alterazioni vasomotorie: asimmetria di temperatura e/o alterazione e/o asimmetria del colorito cutaneo
 - alterazioni sudomotorie/edema: edema e/o anomalie e/o asimmetria della sudorazione
 - alterazioni motorie/trofiche: ridotta escursione articolare e/o anomalie motorie (ipostenia, tremori, distonia) e/o alterazioni trofiche (cute, unghie, annessi piliferi)
3. Devono essere obiettivabili almeno un segno in due o più delle seguenti categorie:
 - alterazioni sensoriali: iperalgesia e/o allodinia
 - alterazioni vasomotorie: evidenza di un'asimmetria al termotatto e/o alterazione e/o asimmetria del colorito cutaneo
 - alterazioni sudomotorie/edema: evidenza di edema e/o anomalie e/o asimmetria della sudorazione
 - alterazioni motorie/trofiche: evidenza di ridotta escursione articolare e/o anomalie motorie (ipostenia, tremori, distonia) e/o alterazioni trofiche (cute, unghie, annessi piliferi)
4. Assenza di una interpretazione diagnostica alternativa

temporale delle potenziali manifestazioni, ha consentito di indagare le diverse possibili dinamiche patogenetiche. Sia il modello del dolore cronico post-fratturativo, ottenuto inducendo una frattura della tibia distale in ratto [5], sia quello rappresentato dall'ischemia e dalla successiva riperfusione di un arto [6], infatti, hanno fornito una serie di informazioni biochimiche che sostengono l'ipotesi secondo la quale il rilascio locale di neuropeptidi proinfiammatori e di alcune citochine possa rappresentare l'evento che innesca e sostiene le prime fasi di malattia, determinando iperalgesia (aumento della sensibilità nocicettiva), allodinia (percezione dolorosa per stimoli non dolorosi), edema e aumento della temperatura locale [7,8]. Nei primi momenti del processo flogistico, così come nelle fasi successive, un ruolo di importanza primaria sembra essere giocato dal *nerve growth factor* (NGF), presente nei tessuti traumatizzati o con segni di flogosi locale [9]. Proprio l'NGF, prodotto da leucociti polimorfonucleati, macrofagi e mastcellule attivate, la cui presenza locale è documentata da riscontri scintigrafici [10], si lega a specifici recettori presenti sulle fibre afferenti sensitive, portando così alla liberazione retrodromica di neuropeptidi, quali la *sostanza P* (SP) e il *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), in grado di determinare un profondo turbamento a livello del microcircolo attraverso l'induzione di vasodilatazione, aumento della permeabilità alle proteine plasmatiche ed edema interstiziale [11]. Livelli significativamente aumentati di entrambi i neuropeptidi si riscontrano a livello locale e sistemico in corso di

CRPS [12]. Il medesimo meccanismo d'azione sopra presentato sembra coinvolgere alcune citochine proinfiammatorie quali il *tumor necrosis factor* (TNF)- α , l'interleuchina (IL)-1 e l'IL-6, i cui livelli sierici appaiono aumentati in corso di malattia. In particolare il TNF- α sembra rappresentare il tramite tra il processo flogistico scatenato dall'evento traumatico responsabile dell'esordio di malattia, le successive sintesi e liberazione delle altre citochine proinfiammatorie (IL-1 β e IL-6) e l'induzione della neuroflogosi, con conseguente alterazione del microcircolo [13].

Va infine ricordato che il TNF- α , insieme con l'IL-1, è in grado di mediare le concentrazioni locali di NGF.

L'alterato microcircolo

Nella cascata di eventi responsabili delle fasi successive di CRPS, il disturbo metabolico legato all'alterato scambio capillare potrebbe essere il responsabile del mantenimento e dell'aggravamento delle manifestazioni cliniche. Diverse valutazioni effettuate su pazienti con CRPS sembrano indicare il disturbo della permeabilità capillare, l'edema interstiziale, la conseguente ipossia e l'acidosi locale derivante dal metabolismo anaerobio quali possibili meccanismi fisiopatologici (Figura 1).

Di più recente interpretazione sono le dinamiche connesse ad alcune manifestazioni cliniche, quali l'induzione e il mantenimento dell'iperalgnesia e dell'allodinia, la cui origine potrebbe quindi prescindere da un processo di sensibilizzazione e facilitazione nocicettiva centrale, che al momento non trova ancora sicure conferme.

L'ischemia tissutale, che coinvolge non solo i piani cutanei ma anche i tessuti profondi (muscoli, articolazioni e osso), trova riscontri morfologici nelle altera-

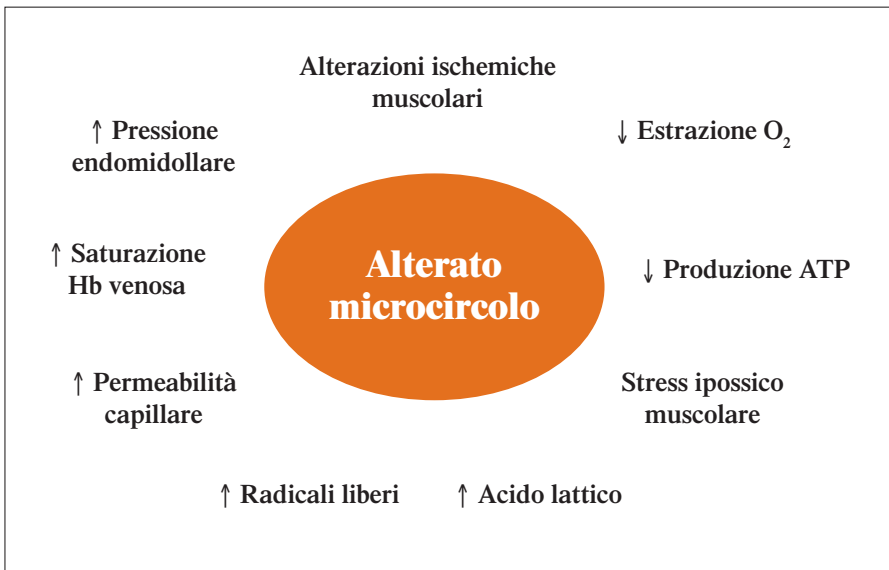


Figura 1. Conseguenze delle anomalie del flusso ematico e dell'alterata dinamica del microcircolo individuate in pazienti affetti da CRPS

zioni osservabili a livello muscolare (deposito di pigmento lipofuscino, atrofia delle fibre muscolari) e, soprattutto, a livello dell'endotelio del microcircolo. Il danno endoteliale, riproducibile sperimentalmente nel modello animale di ischemia/riperfusion, è infatti osservabile nei rari studi istopatologici eseguiti sull'uomo [14]. In presenza di tale condizione i vasi mostrano cellule endoteliali rigonfie con polimorfonucleati che aderiscono alla parete capillare e il lume del vaso è spesso occluso, con conseguente apertura di *shunt* artero-venulari che compromette ulteriormente il flusso ematico e gli scambi metabolici tissutali. Tutte queste alterazioni evocano ciò che è osservabile nella cosiddetta sindrome compartimentale, nella quale, a seguito di eventi traumatici o interventi chirurgici, lo stravasamento interstiziale supera le capacità drenanti del sistema linfatico, inducendo un aumento della pressione idrostatica tissutale e una conseguente alterata dinamica degli scambi capillari (*no-reflow phenomenon*) [15]. In tali circostanze, la generazione di radicali liberi dell'ossigeno indotti dallo stress ipossico comporta un ulteriore danno capillare e il mantenimento del processo flogistico. La risposta compensatoria è finalizzata alla produzione di sostanze ad attività antiossidante: nei pazienti affetti da CRPS, infatti, è possibile riscontrare livelli elevati di antiossidanti nel siero e nella saliva [16]. Alla luce di tali ipotesi e del possibile innesco del fenomeno del "*no-reflow*" viene teleologicamente interpretata l'evoluzione clinica di malattia verso la fase fredda, dove prevalgono i segni clinici di una sofferenza ischemica [17].

Ulteriori evidenze sperimentali consentono di indicare nell'acidosi tissutale e nella generazione di radicali liberi eventi connessi alla sintomatologia dolorosa tipica della CRPS. È infatti ampiamente documentata a livello degli afferenti nocicettivi la presenza di recettori attivati dall'elevata concentrazione protonica locale (TRPV1 e ASIC): la riduzione del pH, pertanto, diventa l'evento responsabile sia del mantenimento della sintomatologia dolorosa, sia del riverberarsi dello stimolo sulla liberazione di neuromediatori responsabili dell'alterata dinamica degli scambi capillari (CGRP e SP).

Un altro possibile momento patogenetico responsabile dell'alterato microcircolo viene oggi individuato nel danno endoteliale e nel conseguente alterato equilibrio dei prodotti locali che qui controllano fisiologicamente il flusso ematico, ovvero l'endotelina-1 (ET-1), con la sua specifica azione vasocostrittiva, e l'ossido nitrico (NO), ad azione vasodilatatrice. In studi eseguiti su pazienti si sono riscontrati un aumento della concentrazione locale di ET-1, con un possibile incremento dell'azione vasocostrittiva, e la diminuzione dei livelli di NO, con una conseguente riduzione della specifica azione vasodilatatrice [18]. La ridotta presenza locale di NO viene ascritta all'azione inattivante dei radicali liberi, mentre l'aumento della concentrazione locale dell'ET-1 possiede una genesi più articolata. Le citochine proflogogene, quali il TNF- α e l'IL-6, incrementano infatti la produzione endoteliale di ET-1 la quale, a sua volta, sembra incrementare proprio la produzione di citochine proflogogene, dando vita quindi a un circolo vizioso in grado di sostenere sia il processo flogistico sia il disturbo del microcircolo [19]. Gli eventi responsabili dell'innesco e del mantenimento della CRPS sono riportati schematicamente in Figura 2.

vità simpatica iniziale: in accordo con tale ipotesi, alcuni studi autoradiografici hanno fornito riscontri di un aumento della densità cutanea di α -adrenocettori in malattia instaurata già da mesi [20]. Un altro aspetto che rimane controverso è il possibile cortocircuito per il quale il SNS è in grado di stimolare gli afferenti nocicettivi. Alcuni studi su animali, infatti, sembrano dimostrare che un accoppiamento simpato-afferente si sviluppi nel momento in cui, dopo lesione indotta di un ramo nervoso, compaiono α -adrenocettori a livello delle afferenze nocicettive primarie, dando quindi riscontro di un possibile cortocircuito dove uno stimolo nocicettivo è la conseguenza di un'attivazione adrenergica [21].

Conclusioni

La disponibilità di metodiche di ricerca più accurate e sensibili individuate nell'ultimo decennio ha profondamente modificato la concezione relativa all'architettura patogenetica della CRPS, che resta tuttavia almeno in parte ancora ipotetica.

Benché le teorie più attuali non siano in grado di interpretare alcune delle possibili manifestazioni cliniche di malattia, l'individuazione di una serie di elementi biochimici coinvolti nel processo di neuroflogosi locale e del conseguente disturbo del microcircolo consente di prescindere da un coinvolgimento del sistema nervoso centrale, a livello sia midollare sia encefalico. A tale riguardo manca tuttavia un'interpretazione alternativa che renda conto dei disturbi motori, quali il mioclono e i tremori, presenti secondo alcune casistiche in circa la metà dei pazienti; inoltre l'alterata topografia delle aree somatosensoriali corticali del segmento affetto in corso di CRPS non consente di escludere definitivamente un ipotetico ruolo del sistema nervoso centrale. Allo stesso modo, le teorie patogenetiche attuali mancano ancora di una chiave interpretativa per le forme di CRPS che insorgono a prescindere da un evento locale (per esempio in corso di sindromi emiplegiche), ivi compresi i casi a esordio "spontaneo", nei quali non si riesce a individuare alcun evento traumatico locale. Infine, poco si accordano con le ipotesi fisiopatologiche considerate (Figura 2) le "forme fredde" all'esordio, ovvero i casi che non presentano le classiche manifestazioni iniziali connesse con l'edema e la vasodilatazione. A prescindere dalle aree di incertezza va comunque rilevato che l'attuale interpretazione delle dinamiche patogenetiche della CRPS ha trovato riscontri in approcci terapeutici che vanno specificamente a interferire con alcune tessere del mosaico di eventi alla base della malattia. L'impiego terapeutico o preventivo di farmaci che contrastano la produzione di radicali liberi quali il dimetilsolfossido o la vitamina C, analogamente ai successi terapeutici riportati con l'impiego di inibitori del TNF- α , sembrano confortare le attuali teorie patogenetiche, relegando a un ruolo marginale interventi terapeutici costosi e invasivi come la stimolazione midollare o l'infusione intratecale di farmaci che, nella maggior parte dei casi, hanno dimostrato una valenza unicamente palliativa.

Restano ancora inesplorate ampie aree di ricerca. La maggior parte degli studi, infatti, si è focalizzata su eventi che si verificano a livello superficiale, ovvero dei piani cutanei, e solo una minoranza ha coinvolto tessuti più profondi, quali il tessuto muscolare. Per altre sedi anatomiche, come articolazioni e tessuto osseo (compartimenti sicuramente coinvolti nelle dinamiche di malattia), le attuali conoscen-

ze consentono solo di ipotizzare manifestazioni analoghe a quelle osservabili a livello dei tessuti superficiali. In particolare il tessuto osseo sembra mostrare alla risonanza magnetica nucleare alterazioni evocative di un aumento del contenuto idrico midollare, similmente all'edema interstiziale della cute e del tessuto muscolare [22]. Tale dato si accorda con l'evidenza che gli afferenti sensitivi che innervano sia lo spazio midollare sia il tessuto osseo mineralizzato sono per larga parte neuroni che esprimono CGRP e possiedono recettori sensibili al pH acido (TRPV1 e ASIC), responsabili della sintomatologia dolorosa generata a livello del tessuto osseo. È proprio sulla base di tali riscontri che i bisfosfonati rappresentano oggi la classe farmacologica con le più evidenti dimostrazioni di efficacia [23], aprendo la strada a livello speculativo a indagini finalizzate allo studio delle alterazioni fisiopatologiche a carico del tessuto osseo in corso di CRPS, il cui ruolo fondamentale è comprovato da dati epidemiologici che dimostrano come le lesioni a questo livello rappresentino gli eventi che più frequentemente danno il via a tale affezione.

Bibliografia

1. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al (1995) Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 3:127-133
2. Harden RN, Bruhl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR (2007) Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 8:326-331
3. Coderre TJ (2011) Complex regional pain syndrome: what's in a name? *J Pain* 12:2-12
4. Maihöfner C, Seifert F, Markovic K (2010) Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J Neurol* 17:649-660
5. Guo TZ, Offley SC, Boyd EA et al (2004) Substance P signaling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain* 108:95-107
6. Coderre TJ, Xanthos DN, Francis L, Bennett GJ (2004) Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-type I (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat. *Pain* 112:94-105
7. Kingery WS, Davies MF, Clark JD (2003) A substance P receptor (NK1) antagonist can reverse vascular and nociceptive abnormalities in a rat model of complex regional pain syndrome type II. *Pain* 104:75-84
8. Sabsovich I, Guo TZ, Wei T et al (2008) TNF signaling contributes to the development of nociceptive sensitization in a tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. *Pain* 137:507-519
9. McMahon SB, Jones NG (2004) Plasticity of pain signaling: role of neurotrophic factors exemplified by acid-induced pain. *J Neurobiol* 61:72-87
10. Tan EC, Oyen WJ, Goris RJ (2005) Leukocytes in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Inflammation* 29:182-186
11. Heijmans-Antonissen C, Wesseldijk F, Munnikes RJ et al (2006) Multiplex bead array assay for detection of 25 soluble cytokines in blister fluid of patients with complex regional pain syndrome type I. *Mediators Inflamm* 2006(1):28398
12. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J et al (2006) Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 22:235-239
13. Harden RN (2011) Cytokine imbalance/activity as a unifying hypothesis for the pathogenesis and pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome? *Pain* 152:247-248
14. van der Laan L, ter Laak HJ, Gabreels-Festen A et al (1998) Complex regional pain syndrome type I (RSD): Pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. *Neurology* 51:20-25
15. Müller M, Disch AC, Zabel N et al (2008) Initial intramuscular perfusion pressure predicts early skeletal muscle function following isolated tibial fractures. *J Orthop Surg Res* 17:3-14
16. Eisenberg E, Shtahl S, Geller R et al (2008) Serum and salivary oxidative analysis in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 138:226-232
17. Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ et al (1995) Reflex sympathetic dystrophy: evolution of micro-circulatory disturbances in time. *Pain* 60:333-340

18. Groeneweg JG, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C et al (2006) Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type 1. *BMC Musculoskelet Disord* 7:91
19. Birklein F, Schmelz M (2008) Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett* 437:199-202
20. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM (1996) Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci (Lond)* 91:73-77
21. Sato J, Perl ER (1991) Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 251:1608-1610
22. Crozier F, Champsaur P, Pham T et al (2003) Magnetic resonance imaging in reflex sympathetic dystrophy syndrome of the foot. *Joint Bone Spine* 70:503-508
23. Tran de QH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ (2010) Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anaesth* 57:149-166