

La Sindrome Algodistrofica: la farmacoterapia

Prof. Massimo Varenna

Direttore UOC Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano



Il corretto inquadramento della Sindrome Algodistrofica, malattia dolorosa, caratterizzata da sintomi e segni mutevoli e spesso non diagnosticata o diagnosticata tardivamente, rappresenta ancora oggi una sfida impegnativa per i medici e per gli specialisti. Il seguente ciclo, articolato in due uscite, focalizza l'attenzione su alcuni aspetti essenziali relativi a tale patologia, in particolare su epidemiologia e diagnosi differenziale e sulla farmacoterapia, con uno sguardo ai passi già compiuti e alla situazione attuale. In quest'ultima uscita, il prof. Massimo Varenna propone una riflessione sulla farmacoterapia, in merito al percorso di ricerca di strategie terapeutiche che è stato compiuto e ai risultati raggiunti.

Ripercorrendo a ritroso quello che è stato il percorso conoscitivo del trattamento della Sindrome Algodistrofica (SA) durante l'ultimo secolo, è possibile realizzare che l'ostacolo maggiore è stata la presunta efficacia terapeutica della simpaticectomia chirurgica periarteriosa dell'arto affetto¹. In un momento storico in cui una chiave interpretativa della patogenesi di molte malattie era interpretata quale risultato di uno squilibrio tra il sistema nervoso simpatico e quello vagale, la lettura di alcuni sintomi e segni di malattia quali manifestazioni di un "eccesso" di attività del sistema simpatico poteva sembrare verosimile e quindi legittimare il ricorso a questo tipo di strategia terapeutica. Malauguratamente, né i risultati dello studio di Leriche sono mai stati in qualche modo replicati, né gli approcci farmacologici "simpaticolitici" hanno mai fornito dei risultati convincenti. Coerentemente con tali riscontri, cinquant'anni più tardi, gli studi biochimici escludevano in via definitiva un eccesso di attività del sistema nervoso simpatico². In conseguenza di ciò, vi è stata la necessità di una revisione nosografica: la denominazione *Reflex Sympathetic Dystrophy* in uso oltreoceano non era più proponibile e da qui è nata la denominazione sostitutiva con la quale la malattia viene oggi identificata, cioè *Complex Regional Pain Syndrome*.

La ricerca di strategie terapeutiche alternative ha generato un numero impressionante di tentativi, purtroppo solo raramente condotti secondo i crismi della *Evidence-Based Medicine* (EBM), e cioè per il tramite di *trials* randomizzati, controllati, contro placebo (Tab. 1).

Farmaci (RCT)	Farmaci (no RCT)	Altre terapie
• Bifosfonati • Calcitonina • Dimetilsolfossido • N-Acetilcisteina • Mannitolo • Corticosteroidi • Gabapentina • Tadalafil • Sarpogrelato	• Paracetamolo • FANS • Capsaicina • Antidepressivi • Oppioidi • Carbamazepina • Pregabalin • Fenitoina • Benzodiazepine • Clonidina (epidurale) • Tossina botulinica • Nifedipina • Fenossibenzamina • Bupivacaina • Baclofen (intratecale) • Ketamina • Infliximab • Iloprost • Immunoglobuline • Magnesio EV	• Blocchi del Simpatico • Simpaticectomia • Camera iperbarica • Stimolazione elettrica midollare • Ipnosi • Amputazione • Campi elettromagnetici • Agopuntura • Splint stomatognatici • Terapia occupazionale • Tecniche cognitive comportamentali • Stimolazione magnetica transcranica

Tabella 1.

Approcci terapeutici alla Sindrome Algodistrofica. RCT: Trial Randomizzato Controllato.

A dimostrazione che il progresso scientifico spesso procede per strade costellate da insidie, anche quello che oggi costituisce l'approccio più moderno e sicuramente più efficace, ovvero la terapia con bifosfonati, nasceva circa trent'anni or sono da dei presupposti non veritieri. Interpretando l'osteoporosi regionale e l'ipercaptazione scintigrafica quali segnali di un esaltato *turnover* scheletrico locale, la calcitonina prima e i bifosfonati poi sembravano legittimamente indicati a contrastare tali dinamiche patogenetiche. Mentre per la prima le dimostrazioni di efficacia non hanno superato il banco di prova della EBM³, per i bifosfonati iniziava un lungo percorso alla ricerca delle modalità di impiego ottimali, al fine di individuare la combinazione più efficace tra il tipo di molecola, il dosaggio, la via di somministrazione e la posologia. Tale percorso ha incidentalmente consentito di individuare quello che è realmente il meccanismo d'azione di tale classe farmacologica e che prescinde dalla loro attività antiosteoclastica⁴ (Tab. 2).

- **Inibizione fisico-chimica della dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite dovuta al ridotto pH locale**
- **Effetto citotossico sulle cellule midollari in grado di interrompere il metabolismo anaerobio e quindi la riduzione del pH locale**
- **Modulazione della risposta algogena ed infiammatoria locale innescata dall'acidosi e dalla necrosi cellulare**
- **Rallentamento dell'apoptosi osteocitaria ed osteoblastica facilitante i processi di riparazione trabecolare**

Tabella 2.

Possibili meccanismi d'azione del neridronato nel trattamento della Sindrome Algodistrofica.

La corretta soluzione del problema era rappresentata da una molecola che combinasse un'adeguata affinità di legame per l'idrossiapatite, in modo da garantirne una sufficiente concentrazione locale, con un'efficiente attività inibitoria degli stipiti cellulari responsabili dell'innescò e del mantenimento del processo flogistico locale, che rappresenta la dinamica patogenetica prevalente delle fasi iniziali di malattia. Tutto ciò alla luce del fatto che gli eventi responsabili dell'innescò e del mantenimento della malattia nelle sue fasi iniziali prescindono dagli osteoclasti (Fig. 1), bersaglio consueto di tali farmaci. L'assenza del coinvolgimento osteoclastico nella patogenesi di malattia è stata recentemente confermata da uno studio che ha indagato le dinamiche osteometaboliche per il tramite del dosaggio dei marcatori del *turnover* osseo⁵.

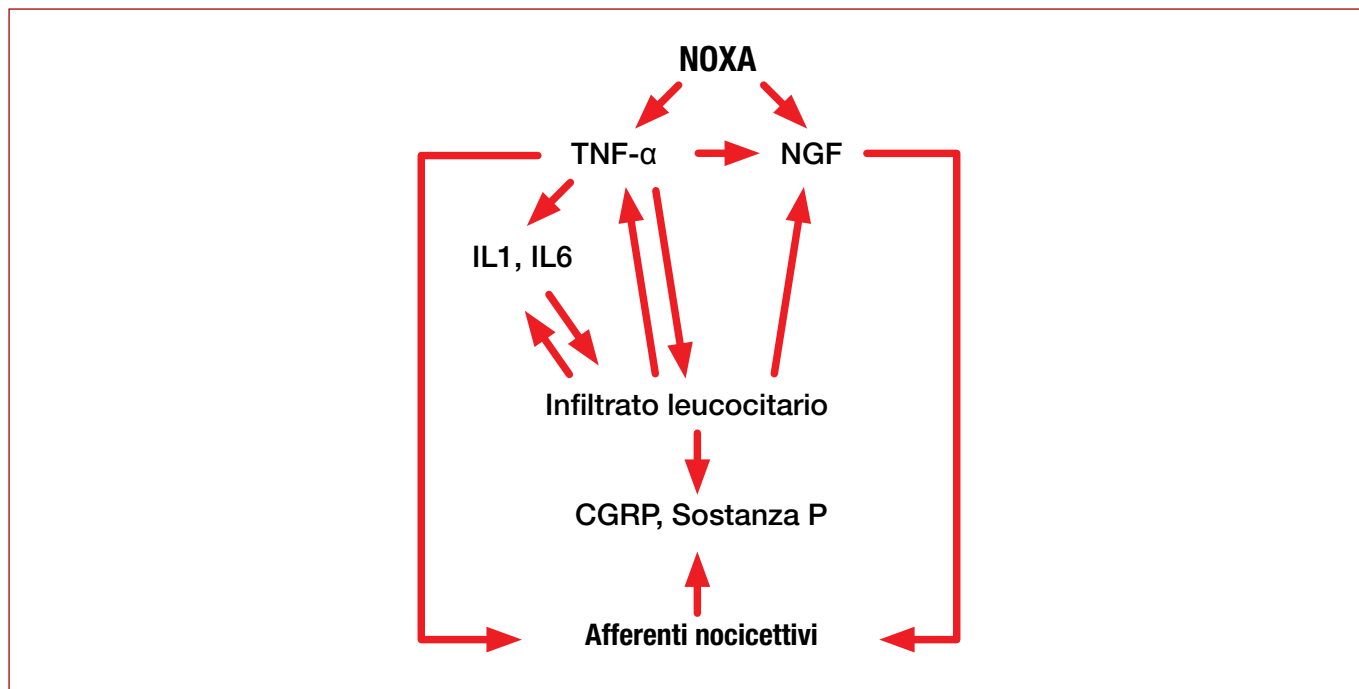


Figura 1.

Diagramma dei meccanismi patogenetici responsabili dell'esordio della Sindrome Algodistrofica. TNF- α : *Tumor Necrosis Factor α* ; NGF: *Nerve Growth Factor*; IL 1: Interleuchina 1; IL 6: Interleuchina 6; CGRP: *Calcitonin gene-related peptide*.

Nell'ambito della famiglia dei bifosfonati, ove ogni individuo presenta proprie peculiarità in termini farmacocinetici e farmacodinamici, si rendeva evidente la necessità di individuare la molecola dotata delle caratteristiche più convenienti. Molecole dotate di bassa affinità, quali il clodronato, necessitano di dosaggi troppo elevati o di schemi terapeutici troppo protratti. Viceversa, molecole dotate di un'affinità troppo elevata, quali lo zoledronato, non riescono a raggiungere un'adeguata concentrazione locale, in quanto sequestrate dall'intero tessuto scheletrico. Tutto ciò contemporaneamente alla necessità di possedere un'efficiente attività inibitoria dell'immunità innata, segnatamente la popolazione macrofagica. Il bisogno di ottemperare a tutti questi requisiti ha indotto la necessità di espletare diversi tentativi che, forse anche legittimamente, hanno creato delle incertezze circa le modalità d'impiego ottimali di tale classe farmacologica. La risposta più convincente a tali problematiche si è fatta attendere fino al 2013 quando, a conclusione di un iter di sviluppo iniziato dieci anni prima, ha visto la luce uno studio che ha impiegato il neridronato⁵, molecola che presenta delle caratteristiche farmacologiche tali da rappresentare la soluzione più adeguata e più efficace per tale tipo di impiego. Lo studio in questione possedeva prerogative in termini di disegno e qualità di risultati tali da ottenere nell'arco di poco tempo l'*imprimatur* ufficiale dell'ente regolatorio. Nel febbraio del 2014, infatti, l'Agenzia Italiana del Farmaco avallava, tra le indicazioni del farmaco, l'utilizzo del neridronato somministrato per via venosa nel trattamento della SA. Va sottolineato che il neridronato è stato il primo e finora l'unico farmaco a livello mondiale ad ottenere tale indicazione.

Le fasi successive dello sviluppo di tale filone di ricerca si sono focalizzate ad esplorare l'efficacia del trattamento utilizzando altre modalità di somministrazione del farmaco rispetto a quella per via venosa. L'alternativa, rappresentata dalla somministrazione intramuscolare, offriva sicuramente diversi punti di interesse: in primo luogo, una serie di vantaggi "logistici" derivanti dalla possibilità di evitare il supporto ospedaliero, quindi con un contenimento delle spese e dei tempi di attesa per poter effettuare il trattamento; inoltre, il trattamento domiciliare poteva evitare al paziente la necessità

di spostamenti che non raramente diventavano problematici, in ragione delle difficoltà a deambulare per le localizzazioni di malattia all'arto inferiore. Mantenendo lo stesso dosaggio totale del farmaco somministrato per via venosa, e cioè 400 mg, somministrato tuttavia per via intramuscolare, nel 2021 venivano pubblicati i risultati di uno studio che dimostrava una stretta analogia di efficacia su tutti i parametri clinici considerati rispetto allo schema terapeutico endovenoso⁶. Ad ulteriore dimostrazione di un'analogia efficacia tra le due differenti modalità di somministrazione del farmaco, recentemente l'Agenzia del Farmaco ha approvato la modifica della scheda tecnica di neridronato, che ora prevede anche il trattamento per via intramuscolare in regime di completa rimborsabilità. Una volta verificata l'efficacia del trattamento a prescindere dalla via di somministrazione, mancavano due ulteriori tasselli a completare in modo definitivo le conoscenze delle proprietà di tale strategia terapeutica: la capacità di indurre una remissione definitiva di malattia in alternativa ad un beneficio solo limitato nel tempo con la possibilità di recidiva; la capacità di prevenire gli esiti di malattia, ovvero un deficit funzionale permanente, evento che secondo i risultati di una recente meta-analisi verifica in percentuali comprese tra il 51 e l'89% dei pazienti⁷. Relativamente al primo dei due aspetti, nel 2022 veniva pubblicato uno studio osservazionale che aveva esplorato i risultati terapeutici ad un anno dal termine sia del trattamento per via venosa che per via intramuscolare⁸. Il dato rilevante era che non solo il beneficio ottenuto a breve termine si consolidava inalterato, ma che un'ulteriore quota di pazienti sperimentava con il procedere del periodo di osservazione un progressivo miglioramento sia della sintomatologia dolorosa sia dei parametri che esploravano i segni clinici di malattia. A dodici mesi dal termine del trattamento per entrambi gli schemi terapeutici la percentuale di pazienti che presentava una remissione di malattia era di circa il 90% (Fig. 2).

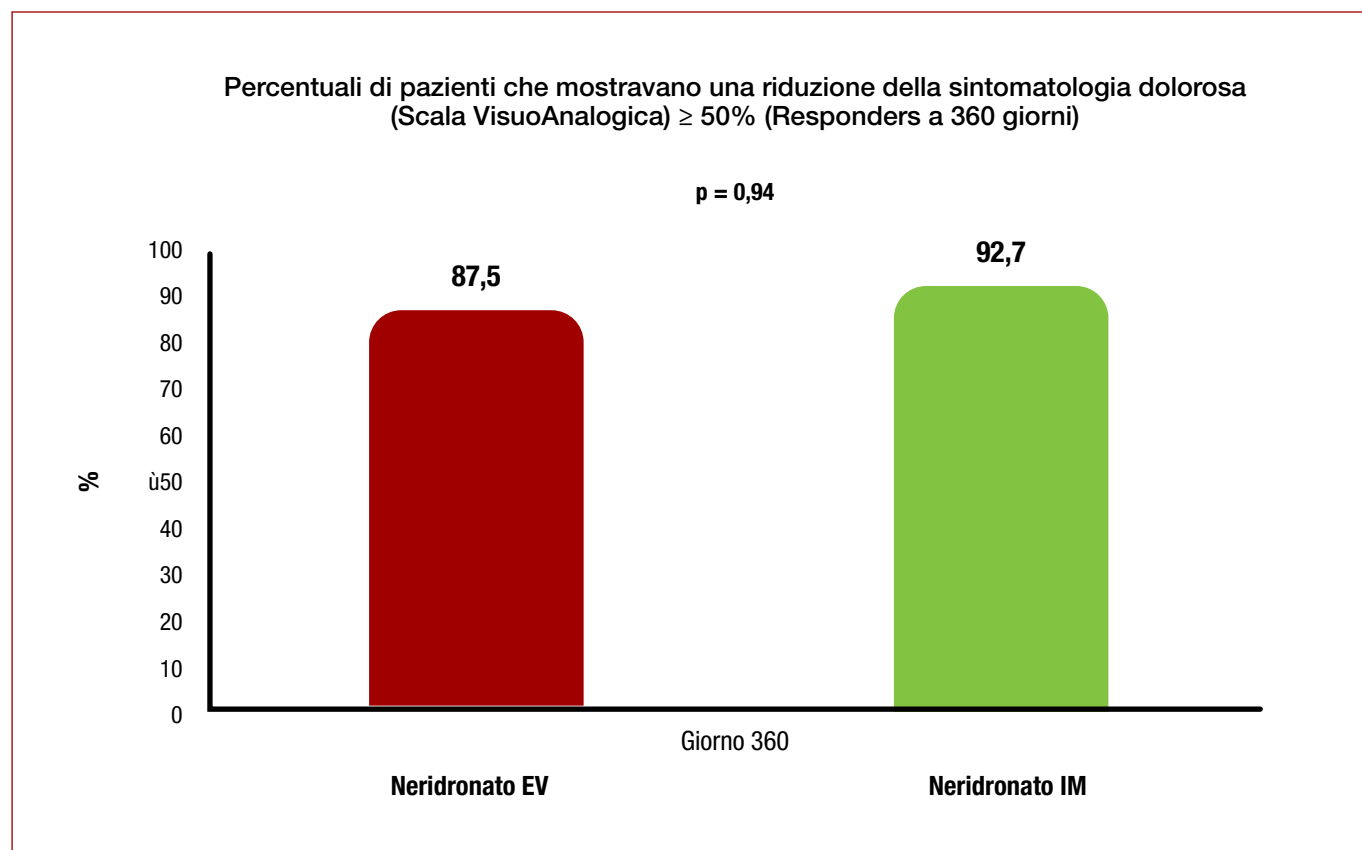


Figura 2.

Risultati a lungo termine del neridronato nel trattamento dell'Algodistrofia somministrato per via endovenosa (EV) o intramuscolare (IM) (rappresentazione grafica di risultati pubblicati in ref. 8).

Il secondo aspetto, ovvero la prevalenza residua di un deficit funzionale permanente, è stata indagata solo su pazienti affetti da SA localizzata alla mano, ovvero la sede dove il danno funzionale è più evidente ed invalidante e può essere quantificato per mezzo di strumenti validati e ampiamente impiegati in letteratura. Lo studio, a tutt'oggi in fase di pubblicazione⁹, riporta come i $\frac{3}{4}$ dei pazienti risultino liberi da deficit funzionali, con un follow up medio di circa quattro anni, e come solo in una percentuale di pazienti inferiore al 5% siano ancora presenti sintomi e segni evocativi di una malattia ancora in atto. Sulla base dei risultati degli studi sin qui riportati, l'opportunità di disporre di uno strumento curativo della SA si configura come un obiettivo raggiunto. Tuttavia, pur con il conforto dell'evidenza derivante dal robusto impianto di tali studi, la gestione della SA nella pratica clinica è comunque tenuta ad osservare alcuni precetti che, insieme al trattamento con neridronato, non possono essere trascurati. In primo luogo, la precocità dell'intervento terapeutico e, in subordine, di una tempestiva diagnosi rappresentano un requisito fondamentale per cogliere appieno tutte le potenzialità terapeutiche del farmaco. In una patologia dove le dinamiche patogenetiche si intersecano modificandosi nel tempo, il neridronato è un farmaco curativo quando la malattia è all'esordio, poiché nella fase iniziale sono attive le dinamiche che innescano e mantengono un processo flogistico florido, nei confronti delle quali neridronato può sviluppare un'efficace interferenza (Fig. 3). Inoltre, subito in coda al trattamento farmacologico e non prima, è di capitale importanza l'approccio riabilitativo. Ciò vale soprattutto quando ad essere interessata è la mano. Intervenire in tal modo, una volta che la sintomatologia dolorosa e i segni locali di flogosi abbiano intrapreso una parabola discendente in virtù dell'azione terapeutica del farmaco, consente il recupero ottimale dell'escursione articolare del polso e delle piccole articolazioni delle dita prima che subentri la fase degli esiti permanenti, ovvero la retrazione tendinea e capsulare in grado di determinare una limitazione funzionale non più risolvibile.

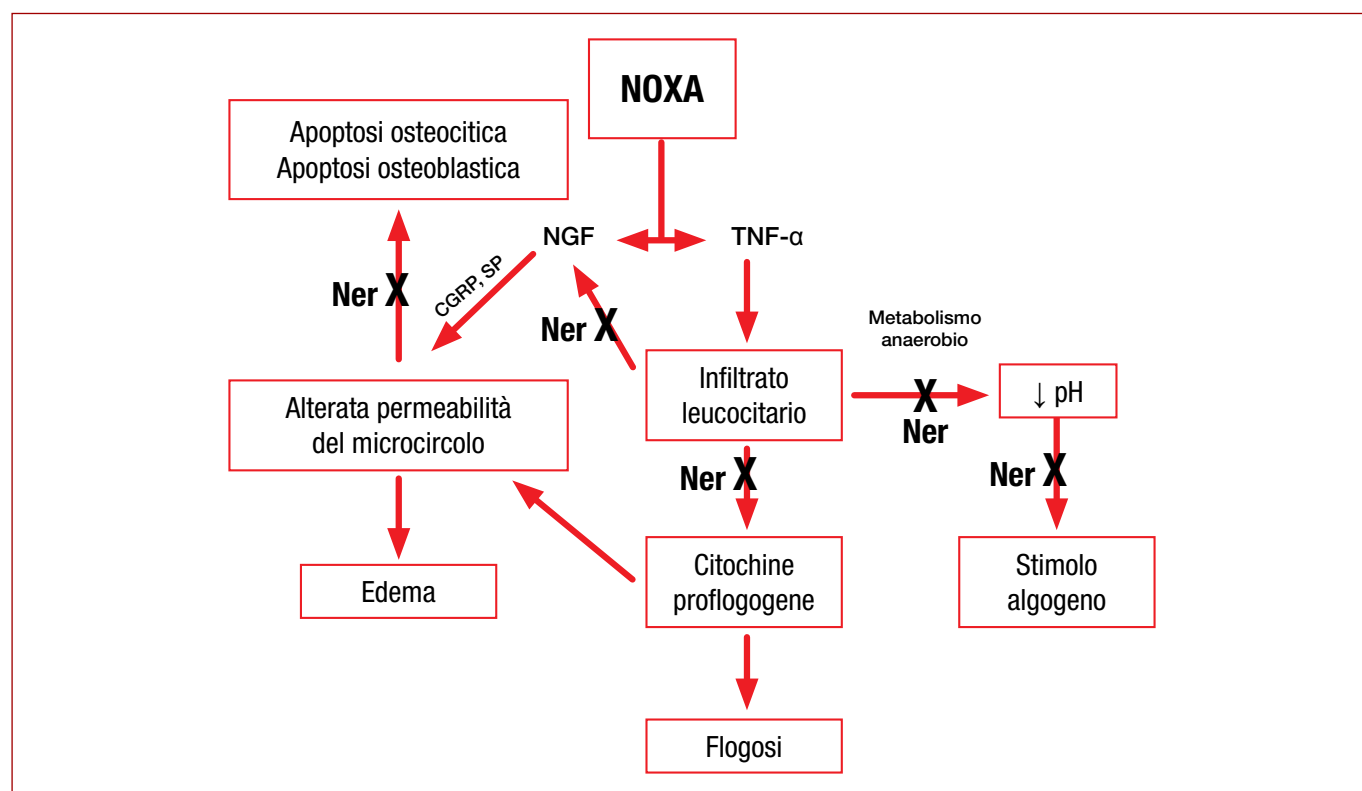


Figura 3.

Sede dei meccanismi d'azione del neridronato sulle dinamiche patogenetiche della Sindrome Algodistrofica. NGF: *Nerve Growth Factor*; TNF-α: *Tumor Necrosis Factor α*.

La diagnosi precoce, l'impiego di un trattamento farmacologico efficace qual è il neridronato ed un adeguato approccio riabilitativo sono i componenti di una triade virtuosa in grado di far recedere in tempi brevi i sintomi e i segni della malattia algodistrofica, ottenendo un obiettivo terapeutico che fino a qualche tempo fa pareva irraggiungibile, ovvero una completa guarigione di malattia ed una *restitutio ad integrum*.

Bibliografia

1. Leriche R. Traitement par la sympathectomie periarterielle des osteoporoses traumatiques. Bull Mem Soc Chir Paris 1926.
2. Drummond PD, Finch PM, Smythe GA. Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. Brain 1991;114:2025-2036. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2025>
3. Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. Br J Rheumatol 1991;30:291-294. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/30.4.291>
4. Varenna M. Bisphosphonates beyond their anti-osteoclastic properties. Rheumatology (Oxford) 2014;53:965-967. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes370>
5. Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Rheumatology (Oxford) 2013;52:534-542. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes312>
6. Varenna M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ther Adv Musculoskel Dis 2021;13:1759720X211014020. <https://doi.org/10.1177/1759720X211014020>
7. Johnson S, Cowell F, Gillespie S, et al. Complex regional pain syndrome what is the outcome? - a systematic review of the course and impact of CRPS at 12 months from symptom onset and beyond. Eur J Pain 2022;26:1203-1220. <https://doi.org/10.1002/ejp.1953>
8. Varenna M, Gatti D, Zucchi F, et al. Long-term efficacy and safety of neridronate treatment in patients with complex regional pain syndrome type 1: a pre-specified, open-label, extension study. Ther Adv Musculoskelet Dis 2022;14:1759720X221142. <https://doi.org/10.1177/1759720X221142274>
9. Varenna M, Zucchi F, Orsini F, et al. Is CRPS-1 a chronic disabling disease? A long-term, real-life study on patients treated with neridronate. Clin Med Ins (submitted).

GUARDA IL VIDEO

Medicina
Famiglia &
Specialistica

LA SINDROME ALGODISTROFICA: FARMACOTERAPIA



Prof. MASSIMO VARENNA

Direttore UOC Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso,
ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

PACINI
EDITORE
MEDICINA

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

www.pacinimedicina.it/medicina_famiglia/

Pubblicato nel mese di ottobre 2024

rif. 53644