

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

**La nuova era dell'algodistrofia:
aspetti diagnostici,
clinico-terapeutici e medico-legali.
Ortopedici a confronto**

Hilton Milan - MILANO • 25-26 ottobre 2024

Responsabili Scientifici
Luca Pietrogrande, Gaetano Bruno

Indice

4 Introduzione

5 L'algodistrofia:
definizione, epidemiologia, fisiopatologia, manifestazioni cliniche e diagnosi

12 Sintomi dell'algodistrofia:
approccio terapeutico

19 Casi clinici

31 Aspetti medico-legali della prestazione medica

35 Conclusioni

36 Bibliografia

Comitato Scientifico

Ferdinando De Negri, *Medicina Interna*

Pier Carlo Salari, *Pediatria*

Massimo Mari, *Psichiatria*

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Edizione

Pacini Editore Srl

Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

info@pacinieditore.it - www.pacinimedicina.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini • Business Unit Manager

Tel.: 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato • Account Manager

Tel.: 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Francesca Gori • Business Development & Scientific Editorial Manager

fgori@pacinieditore.it

Manuela Mori • Digital Publishing & Advertising

Tel.: 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Tel.: 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel.: 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

How to cite: Sarugerì E, a cura di. La nuova era dell'algodistrofia: aspetti diagnostici, clinico-terapeutici e medico-legali. Ortopedici a confronto. Quaderni di Medicina e Chirurgia 2025;(2 Suppl 2):4-38. https://doi.org/10.82061/2532-7593/2974-5578/2025_4



Open Access

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo 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>. Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998.

Edizione digitale, luglio 2025. ISSN 2532-7593 (Print) - ISSN 2974-5578 (Online).

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org>

Report dal Convegno

**“La nuova era dell’algodistrofia:
aspetti diagnostici, clinico-terapeutici e medico-legali.
Ortopedici a confronto”,**

Hilton Milan - Milano 25-26 ottobre 2024

Responsabili Scientifici:

Luca Pietrogrande, Gaetano Bruno

Report a cura di:

Elena Sarugeri, MD, PhD

Relatori del Congresso:

Luca Andriolo, Laura De Rosa, Paolo Ferrua,
Vincenzo Furfaro, Antimo Moretti, Alessandro Muda,
Alberto Raimondo, Antonio Zanini

Introduzione

La sindrome algodistrofica comprende quadri clinici caratterizzati da segni e sintomi molto eterogenei, recentemente raggruppati nell'entità clinica denominata *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) di tipo I, che nel suo decorso può associarsi a una serie di manifestazioni locali quali l'edema, le alterazioni vasomotorie e sudomotorie, la rigidità articolare e l'osteoporosi, con una possibile evoluzione verso manifestazioni distrofiche e atrofiche. La classe farmacologica che al momento sembra offrire le maggiori garanzie di efficacia nel trattamento della sindrome algodistrofica è rappresentata dai bifosfonati. Le elevate concentrazioni raggiunte localmente consentono di esercitare un effetto analgesico e antiflogistico, interrompendo il metabolismo anaerobio e l'acidosi locale e contrastando la produzione di mediatori infiammatori. Il neridronato rappresenta l'unico bifosfonato con indicazione specifica per l'algodistrofia, basata sui risultati di efficacia e sicurezza di studi randomizzati in doppio cieco. Il suo impiego nei pazienti con algodistrofia risponde quindi ai principi di efficacia e appropriatezza che, secondo il codice di Deontologia Medica, devono guidare ogni scelta terapeutica: il venir meno di tali principi non solo mette a rischio il diritto del paziente alle cure, ma può anche comportare implicazioni legali per il clinico, che devono essere prese attentamente in considerazione.

Molti di questi temi sono stati oggetto di discussione nel corso dell'evento ECM tenutosi a Milano il 25-26 ottobre 2024: durante il meeting, che ha visto la partecipazione di un vasto pubblico di specialisti ortopedici, sono intervenuti vari esperti della materia a livello nazionale, che hanno fatto il punto sulla gestione dell'algodistrofia in termini di manifestazioni cliniche, meccanismi patogenetici, criteri diagnostici, opzioni terapeutiche e modalità di follow-up. Scopo dell'incontro era quello di migliorare l'*awareness* degli ortopedici su questa condizione, condividere le evidenze più recenti, e fornire indicazioni per la gestione di questa complessa patologia nella pratica clinica quotidiana.

L'algodistrofia: definizione, epidemiologia, fisiopatologia, manifestazioni cliniche e diagnosi

Definizione

L'algodistrofia è una **sindrome loco-regionale multi-sintomatica** che più spesso interessa le porzioni distali degli arti. La definizione attualmente in uso (*complex regional pain syndrome*, CRPS) descrive una patologia **caratterizzata da dolore continuo** (spontaneo e/o evocato) che appare sproporzionato per estensione temporale o per intensità rispetto a quanto atteso sulla base del trauma o dell'evento scatenante (Merskey et al. 1994). Il dolore ha **distribuzione regionale** (non riferibile al territorio di innervazione di un singolo ramo nervoso o a un dermatomero), con localizzazione solitamente **distale** (mano, piede), **in associazione a segni e sintomi caratteristici di natura sensitiva, motoria, sudomotoria, vasomotoria e trofica**. La sindrome può avere una evoluzione variabile nel tempo (Harden et al. 2013).

Distinzione tra CRPS-1 e CRPS-2



Epidemiologia

L'algodistrofia risulta essere più frequente nella popolazione femminile, con un rapporto variabile tra 2:1 e 4:1 e nella fascia d'età compresa tra la IV e VI decade di vita, **con un'incidenza stimata di 25/100.000 nuovi casi/anno** (de Mos et al. 2007).

In oltre tre quarti dei casi, la malattia riconosce quale **fattore scatenante un evento acuto** (frattura nel 45,7% dei casi, trauma nel 22,7%, chirurgia elettiva nel 10,5%), che può interessare il tessuto osseo, l'apparato tendineo-legamentoso o i tessuti molli (Ott et al. 2018). **La frattura che più frequentemente si associa alla comparsa di algodistrofia è la frattura del radio distale (frattura di Colles)** che, epidemiologicamente, è di più frequente riscontro nelle donne nelle due decadi immediatamente successive alla menopausa (Dijkstra et al. 2003). Tuttavia, **nel 15% dei casi non è possibile identificare una causa** (De Mos et al. 2007).

Esistono diverse **condizioni predisponenti allo sviluppo di algodistrofia**; **non esiste tuttavia ad oggi un marker ematochimico specifico di questa condizione**, nonostante la ricerca sia molto attiva a questo riguardo (Varenna et al. 2024a).

Fisiopatologia

Nelle fasi iniziali della patologia l'osso gioca un ruolo primario, con meccanismi simili a quelli coinvolti nel processo di guarigione delle fratture, che normalmente comprende **una fase infiammatoria, una fase riparatoria e una di rimodellamento** (Claes et al. 2012).

Le fasi del processo di guarigione delle fratture



Nei pazienti con algodistrofia sono stati rilevati livelli aumentati di monociti infiammatori (CD14+CD16+), che suggeriscono **un'amplificazione abnorme della fase infiammatoria** del processo di guarigione dell'osso (Ritz et al. 2011). I **meccanismi patogenetici** coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento dell'algodistrofia sono vari, e in parte ancora da chiarire (Box 1).

BOX 1 - Meccanismi patogeneteci dell'algodistrofia

- Disturbo della permeabilità capillare
- Edema interstiziale (con conseguente ipossia)
- Dissoluzione chimica dell'idrossiapatite (correlata all'ipossia tissutale)
- Aumento della glicolisi anaerobia
- Abbassamento locale del pH (associato all'aumentata concentrazione di acido lattico).

Correlazione tra meccanismi patogeneteci e manifestazioni cliniche dell'algodistrofia



Manifestazioni cliniche

La peculiarità dell'algodistrofia è l'estrema variabilità della presentazione clinica. Le regioni interessate da questa patologia sono le articolazioni degli arti inferiori (caviglia, piede, ginocchio) e degli arti superiori (polso, mano). **La malattia è caratterizzata da una molteplicità di sintomi, tra cui l'edema, superficiale e osseo, e il dolore.** Il dolore può avere diversa gravità, ma è **solitamente tanto intenso da essere invalidante.** Nella maggior parte dei casi è continuo, descritto come di natura urente o trafittiva

ed è aggravato dal carico o dalla mobilitazione. Tipicamente è presente anche durante il riposo notturno. **Fanno da corollario al dolore e all'edema l'allodinia**, intesa come la percezione dolorosa per stimoli che normalmente non inducono dolore, **l'iperalgisia**, cioè una sproporzionata risposta dolorosa rispetto all'intensità dello stimolo, **e l'iperpatia**, cioè la sensazione dolorosa che tende ad aumentare al ripetersi dello stimolo e che persiste dopo la cessazione dello stesso. Può essere presente una riduzione della sensibilità tattile e termica (Varenna et al. 2024b).

L'evoluzione clinica dell'algodistrofia si articola in tre stadi, (acuto, distrofico e atrofico, Box 2), ciascuno caratterizzato da specifici segni e sintomi (Bonica 1990).

Evoluzione clinica dell'algodistrofia



BOX 2 - Evoluzione clinica dell'algodistrofia

FASE ACUTA

- Fase "calda" infiammatoria per 2-3 mesi
- Dolore severo e limitato alla sede della lesione
- Edema localizzato
- Tumefazione localizzata
- Impotenza funzionale
- Osteodistrofia localizzata nella spongiosa epifisaria subcondrale e nelle zone metafisarie.

FASE DISTROFICA

- Dolore più severo e diffuso
- Edema più diffuso
- Instabilità vasomotoria per diversi mesi
- Alterazioni trofiche di muscoli, cute e annessi
- Osteodistrofia marcata diffusa ed omogenea

FASE ATROFICA

- Dolore intrattabile che si irradia a tutto l'arto
- Estremità "fredde"
- Atrofia muscolare e degli annessi cutanei
- Deficit motorio
- Marcata atrofia ossea che diviene irreversibile

Diagnosi

Criteri clinici

La diagnosi di algodistrofia come tale è sostanzialmente clinica, formulata in base ai reperti anamnestici (sintomi riportati dal paziente) e all'esame obiettivo (segni rilevati dal clinico), in linea con i criteri di Budapest (Harden et al. 2013).

Criteri clinici per la diagnosi di algodistrofia

I criteri diagnostici più accreditati per la diagnosi di algodistrofia sono quelli di Budapest, pubblicati nel 2007 e successivamente aggiornati dall'IASP nel 2012 (da Harden et al. 2013, mod.):

Tabella. Criteri clinici per la diagnosi dell'algodistrofia.

1.	Dolore continuo sproporzionato all'evento scatenante
2.	Il paziente deve riferire la presenza di almeno un sintomo in tre delle quattro seguenti categorie: <ul style="list-style-type: none">• 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: <ul style="list-style-type: none">• 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

Possibili cause di ritardo diagnostico dell'algodistrofia



Esami strumentali

Sebbene la diagnosi dell'algodistrofia sia sostanzialmente clinica, gli **esami strumentali (principalmente RX e RM)** possono essere d'aiuto per la **diagnosi** e per seguire il follow-up della patologia, **consentendo di rilevare e monitorare l'edema osseo associato alle manifestazioni cliniche più evidenti**. L'esame **RX tradizionale** consente di rilevare una **demineralizzazione ossea** a chiazze nelle fasi avanzate. La **RM** consente di rilevare precocemente la presenza di un'alterazione sotto forma di **iperintensità di segnale nelle sequenze fluido sensibili** (Box 3), ma **non fornisce reperti specifici che consentono di identificarne in maniera univoca la causa**. Inoltre "edema osseo" è un termine generico spesso utilizzato per descrivere il pattern di alterazione del segnale midollare.

BOX 3 - Principali alterazioni di segnale a tipo edema osseo alla RMN

- Basso segnale in T1
- Alto segnale in T2, T2 fs, STIR
- Margini sfumati, che possono oltrepassare i limiti anatomici
- Difficilmente differenziabile dai margini di una lesione spazio-occupante
- Difficilmente differenziabile se correlato a lesione benigna o maligna

L'alterazione di segnale alla RMN usualmente definita "edema osseo, edema intraspongioso", è spesso ma non sempre riscontrabile nei pazienti con algodistrofia, ed è inoltre presente in pazienti con numerose altre patologie di natura traumatica, degenerativa, infiammatoria, infettiva, metabolica, vascolare, neoplastica o iatrogena (Box 4) (Varenna et al. 2020).

Da questo si evince come tale condizione coinvolga diverse specialità, come ad es. Medicina Interna, Endocrinologia/Diabetologia, Ematologia, Oncologia, Ortopedia, Pediatria, Fisiatria, Reumatologia. Purtroppo, le metodiche di imaging non consentono di distinguere con certezza le alterazioni di segnale midollare da varie cause. La clinica rimane dirimente (Schurmann et al. 2007).

Va tenuto presente che un'alterazione di segnale midollare alla RMN è possibile anche in condizioni fisiologiche e parafisiologiche a causa della riconversione del midollo giallo in midollo rosso, come nel caso di pazienti fumatori, sportivi, obesi, diabetici, anemici o nel caso di uso di fattori crescita emopoietici.

BOX 4 - Eventi traumatici acuti che possono portare allo sviluppo di edema osseo

- *Bone bruise* (per es. da trauma distorsivo del ginocchio con lesione da impatto tra il condilo femorale e il piatto tibiale)
- Microfratture/fratture trabecolari intraspongiose (linea ipointensa in tutte le sequenze circondata da un alone di aumentato segnale nelle sequenze fluido sensibili)
- Fratture vere e proprie

Edema osseo del ginocchio

Una delle sedi più frequentemente colpite da edema osseo è il ginocchio, che può subire lesioni di varia origine (Kon et al. 2016; Marcacci et al. 2015) (Box 5). Poiché l'approccio terapeutico varia da caso a caso, è importante che la diagnosi venga posta con precisione.

BOX 5 - Esempi di lesioni del ginocchio potenzialmente associate a edema osseo

- Post-traumatiche (*da bone bruise*)
- Post-chirurgiche
- Associate a osteoartrosi
- Primarie
- Fratture da insufficienza subcondrale
- Osteonecrosi

Bone bruise

È la causa di edema osseo più frequente: dati recenti riportano che l'**80% delle lesioni del legamento crociato si associa a bone bruise** (Dunn et al. 2010; Bisson et al. 2013). In genere si risolve spontaneamente entro 1 mese dal trauma (Filardo et al. 2019). Può essere associato a lesioni cartilaginee e osteocondrali (Filardo et al. 2019) e, in questo caso, presentare un decorso più lento (Letterman et al. 2017). **Tempi di risoluzione prolungati possono essere un fattore prognostico negativo** per l'*outcome* degli interventi di ricostruzione (Filardo et al. 2017), oltre ad associarsi a un **umentato rischio di sviluppare osteoartrosi**.

Bone bruise del ginocchio e sviluppo di osteoartrosi



Lesioni post-chirurgiche

1. *Chirurgia cartilaginea*

Il riscontro di **edema osseo è frequente (30-50%) dopo interventi di chirurgia cartilaginea** (Takahashi et al. 2006) e presenta un andamento peculiare: l'edema presente nell'immediato postoperatorio va diminuendo negli anni successivi per poi tornare ad aumentare con la maturazione dell'innesto e l'invecchiamento del ginocchio, senza tuttavia presentare alcuna correlazione con la clinica (Filardo et al. 2014).

2. *Chirurgia del menisco*

In circa 2/3 dei pazienti sottoposti a chirurgia del menisco è possibile riscontrare edema osseo subcondrale alla RMN preoperatoria: ciò non sembra influire sulla sopravvivenza del menisco, sebbene la dimensione dell'edema osseo si correli con una ridotta velocità di ripresa dell'attività fisica e con un aumento del dolore post-operatorio (Saltzman et al. 2018).

3. *Osteotomia*

Il 70% dei pazienti sottoposti a osteotomia presenta edema osseo nella fase preoperatoria: sebbene l'edema tenda a ridursi dopo l'intervento, la sua gravità nel preoperatorio risulta correlata a un

outcome negativo dopo 1 anno di trattamento, mentre non sembra avere effetti a due anni di *follow-up* (Kim et al. 2019).

Artrosi

Le alterazioni dell'osso subcondrale svolgono un ruolo chiave nella fisiopatologia e nella progressione dell'osteoartrosi del ginocchio (Singh et al. 2019; Andriolo et al. 2025). La severità delle alterazioni a carico dell'osso subcondrale correla con la severità dei sintomi. La risoluzione del dolore si associa in genere alla riduzione o alla risoluzione delle alterazioni ossee.

Osteonecrosi spontanea del ginocchio

In molti casi si accompagna a una lesione meniscale e, se questa si associa a estrusione del menisco, **è stato osservato come il grado di estrusione correli con la gravità dell'osteonecrosi** (Oda et al. 2019; Hussain et al. 2019). È stato proposto di sostituire il termine osteonecrosi spontanea del ginocchio con **frattura da insufficienza subcondrale-SIFK** (Hussain et al. 2019), che meglio riflette il meccanismo patogenetico di questa condizione, probabilmente legata a una frattura da insufficienza subcondrale che diventa irreversibile se il frammento subcondrale va incontro a necrosi (Kon et al. 2016).

Edema osseo della testa del femore

La testa del femore è un'altra sede che può essere interessata da alterazione di segnale midollare a tipo edema osseo alla RM, sia nella osteoporosi regionale transitoria che nello stadio iniziale (Stadio 1-ARCO) della necrosi avascolare; in quest'ultima condizione, nel caso sia necessario dimostrare la vitalità del tessuto, è utile l'impiego di mezzo di contrasto paramagnetico e.v.

Sintomi dell'algodistrofia: approccio terapeutico

Bifosfonati

Perché utilizzare i bifosfonati per il trattamento dell'algodistrofia?

I bifosfonati rappresentano la terapia di prima scelta per la gestione dell'algodistrofia: il razionale per il loro impiego in tale contesto non è legato all'azione farmacologica classica di questi composti, consistente nell'inibizione degli osteoclasti (che li rende utili per il trattamento dell'osteoporosi), ma dipende da vari meccanismi d'azione indipendenti dall'attività anti-riassorbitiva, che danno luogo a diversi **effetti extra-scheletrici** che contribuiscono a ridurre la sintomatologia associata all'algodistrofia (Box 6) (Varenna et al. 2020). **Tra i bifosfonati, neridronato è l'unico ad aver ottenuto l'indicazione per il trattamento dei sintomi dell'algodistrofia.**

Box 6 - Effetti extra-scheletrici dei bifosfonati

- **Effetto immunomodulatorio**, derivante dall'alterazione della produzione di citochine pro- o antinfiammatorie
- **Effetto citotossico** diretto su popolazioni cellulari midollari, con inibizione del metabolismo anaerobio responsabile della produzione di acido lattico e della conseguente stimolazione nocicettiva generata dal ridotto pH locale.
- **Effetto analgesico**, derivanti dalla capacità di contrastare il disturbo del microcircolo, l'acidosi locale e l'aumento della pressione intra-midollare causato dall'edema, determinano l'inibizione dello stimolo nocicettivo e dei meccanoceettori a bassa soglia.

Meccanismi alla base dell'effetto analgesico dei bifosfonati



Una revisione sistematica degli studi randomizzati e controllati sull'utilizzo dei bifosfonati per il trattamento dell'algodistrofia ha evidenziato il **potenziale di questi composti nel ridurre il dolore associato alla perdita ossea nei pazienti con questa condizione** (Brunner et al. 2009).

Quando utilizzare i bifosfonati per il trattamento dell'algodistrofia?

Nell'insieme, **l'efficacia della terapia con bifosfonati sembra essere maggiore nella fase acuta dell'algodistrofia, quando la concentrazione locale di neuropeptidi e mediatori pro-infiammatori è maggiore. In questa fase i bifosfonati sono in grado di raggiungere un'elevata concentrazione tissutale ed esercitare un effetto citotossico locale sulle cellule infiammatorie, con conseguente riduzione del rilascio di neuropeptidi** (Varenna et al. 2017).

Razionale dell'impiego precoce dei bifosfonati nel trattamento dell'algodistrofia



Un'analisi retrospettiva dei dati di pazienti con algodistrofia trattati con infusioni di bifosfonati ha rilevato che la risposta alla terapia con bifosfonati sembra essere migliore in presenza della forma "calda" della patologia, così come in presenza di una frattura come fattore predisponente. Al contrario, la durata della malattia influenza negativamente la **responsività alla terapia, che si riduce infatti del 17% per ogni mese di ritardo nel trattamento** (Varenna et al. 2017). Ne deriva un'importante indicazione clinica: **l'algodistrofia dovrebbe essere diagnosticata e trattata il prima possibile. Una diagnosi ritardata sembra agire come un fattore prognostico negativo**, così come un ritardo del trattamento e una maggiore durata del dolore. Infatti, più breve è la durata della malattia, migliore è l'esito del trattamento (Varenna et al. 2021e; Varenna et al. 2017).

Neridronato

Il **neridronato**, bifosfonato sintetizzato a metà degli anni '80, è stato utilizzato inizialmente per il trattamento del morbo di Paget. Le sue indicazioni sono state successivamente estese al trattamento dei pazienti con **osteogenesi imperfetta, mieloma multiplo, beta-talassemia e infine algodistrofia** (Iolascon et al. 2022). Il neridronato è stato registrato in Italia nel 2014 come trattamento specifico per l'algodistrofia (Varenna et al. 2013; Varenna et al. 2021f). È disponibile in fiale da 100 mg per somministrazione endovenosa (ev) o in fiale da 25 mg per somministrazione intramuscolare (im). Attualmente il neridronato è l'unico farmaco che ha ottenuto l'indicazione e la rimborsabilità per il trattamento dei sintomi dell'algodistrofia (Nerixia RCP).

Studi sugli effetti antinfiammatori e immunomodulatori di neridronato



Formulazione di neridronato per via endovenosa

Lo studio che ha portato alla **registrazione del neridronato ev per il trattamento dell'algodistrofia**

ha incluso 82 pazienti che soddisfacevano i criteri di Budapest, risultavano positivi alla scintigrafia ossea e presentavano un'intensità del dolore ≥ 50 nella scala VAS (Varenna et al. 2013). A 20 giorni dalla prima somministrazione **il dolore è risultato significativamente ridotto nel gruppo trattato con neridronato rispetto al placebo** ($p = 0,043$). **Durante i successivi 20 giorni non sono stati osservati ulteriori miglioramenti nel gruppo placebo, mentre i valori della VAS hanno subito un'ulteriore riduzione nel gruppo neridronato, portando a una differenza altamente significativa tra i gruppi** ($p < 0,0001$) (Fig. 1) (Varenna et al. 2013).

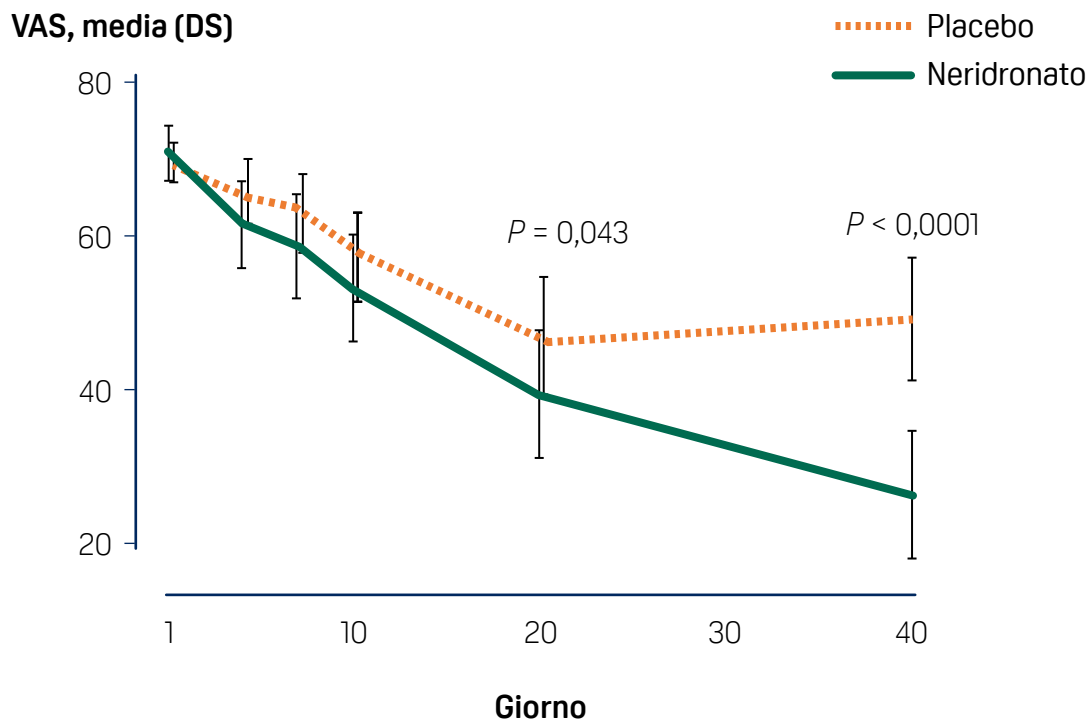


Figura 1. Andamento dei punteggi VAS dal basale al giorno 40 nei pazienti con algodistrofia trattati con neridronato o placebo (da Varenna et al. 2013, mod.)

Riduzione del dolore > 50% al giorno 40

Anche l'edema e il dolore evocato dal movimento passivo sono migliorati significativamente nel gruppo trattato con neridronato rispetto al gruppo placebo (Varenna et al. 2013).

Effetti del trattamento su edema e dolore al giorno 40

Il trattamento con neridronato si è dimostrato efficace anche sugli altri sintomi tipici dell'algodistrofia, sui quali non ci sono dati di efficacia in letteratura, quali **allodinia e iperalgesia** (Varenna et al. 2013).

Effetti del trattamento su allodinia e iperalgesia al giorno 40



Un altro aspetto importante relativo all'utilizzo di neridronato nei pazienti con algodistrofia è il **miglioramento della qualità di vita** (Varenna et al. 2013).

Effetti del trattamento sulla qualità di vita al giorno 40



Nella seconda parte del trial, durante il quale i pazienti che avevano ricevuto placebo sono stati trattati con neridronato, si è osservata una riduzione significativa del dolore misurato tramite VAS ($p < 0,0001$), con un andamento simile a quello rilevato nella fase in doppio cieco del trial (Varenna et al. 2013). In tutti i pazienti intervistati dopo il termine dello studio non è stata osservata **nessuna recidiva di segni e sintomi**, mentre **le valutazioni strumentali eseguite dopo 7-14 mesi hanno evidenziato l'assenza di edema osseo alla RMN** e la normalizzazione dell'*uptake* alla scintigrafia (Varenna et al. 2013).

Formulazione di neridronato per via intramuscolare

Le difficoltà e i costi della terapia infusionale ev hanno condotto alla registrazione della **formulazione di neridronato im con la stessa indicazione della formulazione ev (trattamento dei sintomi dell'algodistrofia)**. L'efficacia della **formulazione di neridronato im** è stata valutata in uno studio condotto in pazienti con algodistrofia trattati per 16 giorni con 25 mg/die di neridronato im (400 mg totali) o placebo (Varenna et al. 2021f). Il punteggio VAS medio del dolore è diminuito progressivamente dal basale fino al giorno 30 in entrambi i gruppi. **L'entità della diminuzione media rispetto al basale era significativamente maggiore nel gruppo neridronato rispetto al gruppo placebo** (Fig. 2) (Varenna et al. 2021f).

Riduzione del dolore > 50% al giorno 30



L'efficacia del farmaco somministrato per via im è risultata del tutto sovrapponibile a quella della formulazione ev anche in termini di riduzione di altri sintomi, quali **allodinia e iperalgesia**, così come di **impatto sulla QoL** (valutata tramite i questionari SF e McGill Pain) (Fig. 3) (Varenna et al. 2021f).

Dolore VAS (mm)

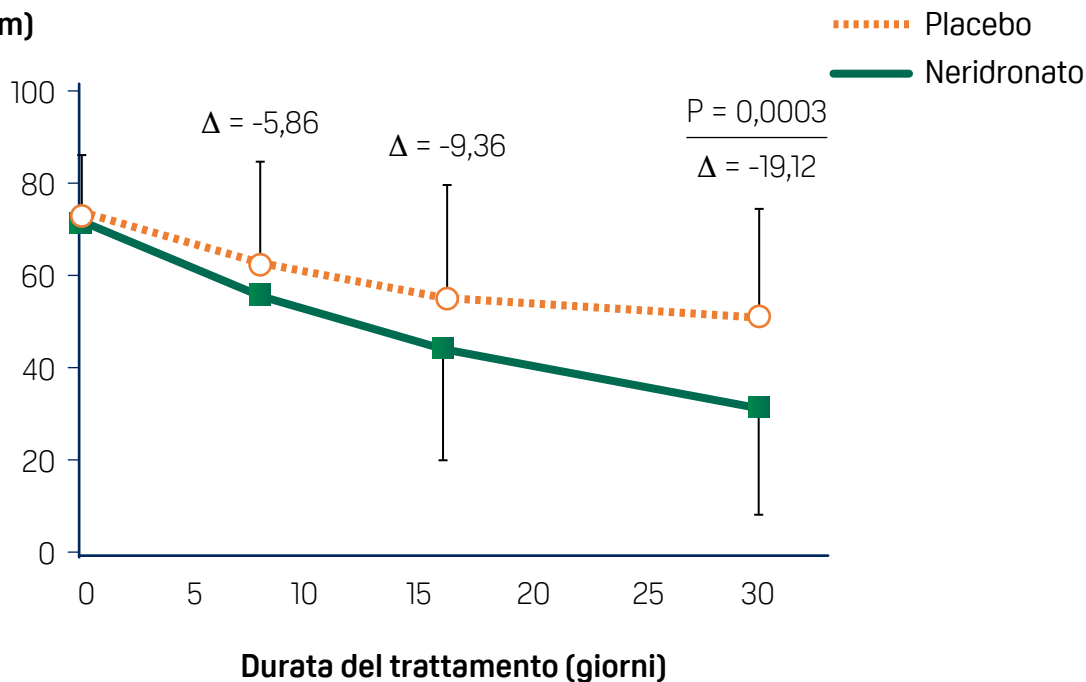
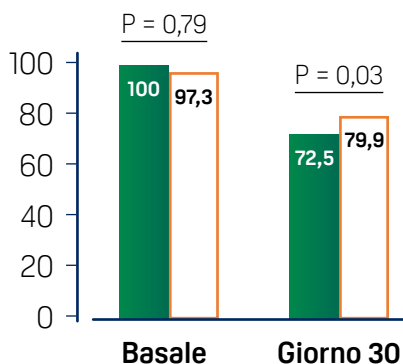


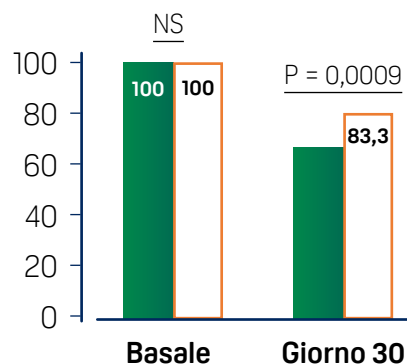
Figura 2. Variazione nel punteggio medio della VAS del dolore (mm) dal basale al giorno 30 nei pazienti con algodistrofia trattati con neridronato o placebo (da Varenna et al. 2021f, mod.).

■ Neridronato □ Placebo

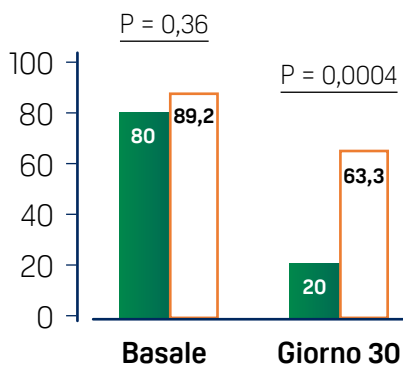
Edema (%)



Dolore al movimento (%)



Allodinia (%)



Iperalgesia (%)

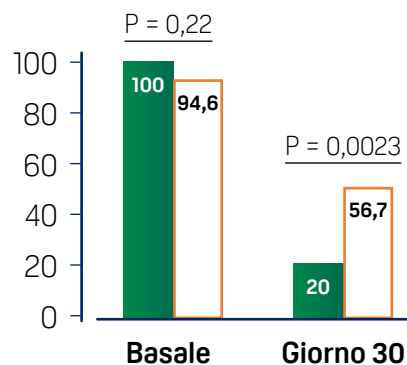


Figura 3. Variazione di segni e sintomi clinici in pazienti con algodistrofia trattati con neridronato o placebo. (da Varenna et al. 2021f, mod.)

L'efficacia del trattamento con neridronato im si è mantenuta anche a lungo termine, con riduzione dei punteggi VAS persistente a un anno e sovrapponibile a quella ottenuta con la formulazione ev (Fig. 4) (Varenna et al. 2022).

VAS del dolore

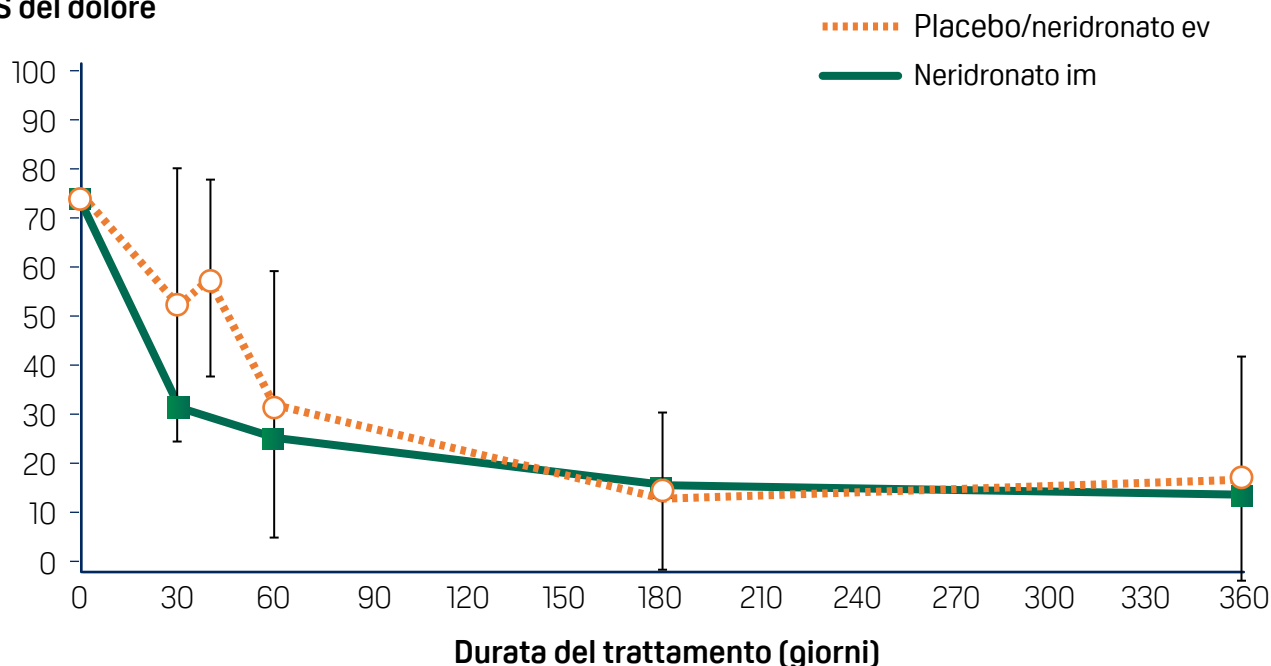


Figura 4. Variazioni punteggio medio della VAS del dolore nei pazienti trattati con neridronato im o ev dal basale al giorno 360. I pazienti trattati con placebo im nella fase in doppio cieco dello studio (primi 30 giorni) sono stati trattati con neridronato ev fino al termine del follow-up, dopo un periodo di wash out di 7-10 giorni (da Varenna et al. 2022, mod.).

Dati real world

I risultati degli studi clinici sono stati confermati anche nella pratica clinica reale da un recente studio di *effectiveness*, che ha rilevato una riduzione significativa dei punteggi VAS **fino a 12 mesi** nei pazienti trattati, a fronte di una buona tollerabilità (Adami et al. 2024). Sono risultati **fattori predittivi di una risposta terapeutica a lungo termine** il genere maschile, la presenza di eventi predisponenti allo sviluppo di algodistrofia, la sede (la risposta migliore si osserva in caso di interessamento degli arti inferiori), una risposta precoce (a 3 mesi) in termini di riduzione del dolore sulla scala VAS (Fig. 5) (Adami et al. 2024).

Ruolo del neridronato nella gestione dell'algodistrofia

L'insieme di questi dati suggerisce che il **neridronato rappresenta una valida opzione terapeutica per la gestione dei pazienti con algodistrofia**, nei quali i possibili eventi avversi (reazioni di fase acuta tipicamente associate alle terapie somministrate per via parenterale) possono essere facilmente controllati (per esempio le reazioni simil-influenzali possono essere trattate con il paracetamolo). **L'impiego della formulazione per via im per il trattamento dell'algodistrofia consente inoltre la somministrazione domiciliare, migliorando l'accessibilità al trattamento e riducendo i costi sanitari** legati alla gestione

VAS del dolore

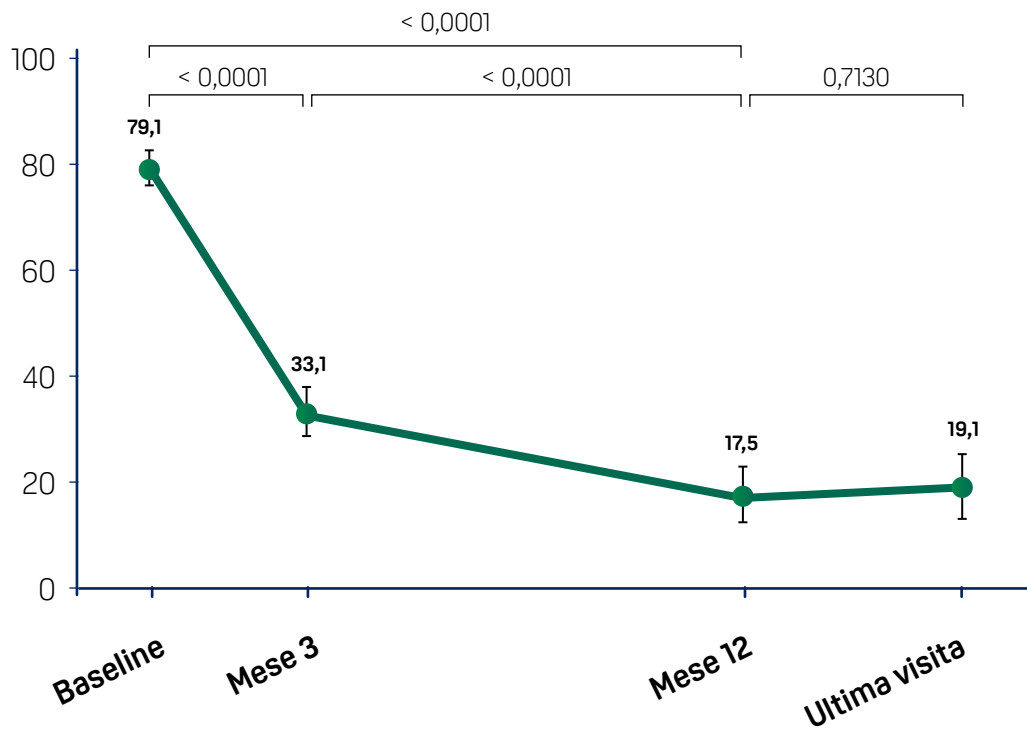


Figura 5. Riduzione a lungo termine del punteggio medio della VAS del dolore nei pazienti trattati con neridronato ev (da Adami et al. 2024, mod.)

terapeutica ospedaliera. Tra i diversi bifosfonati disponibili, inoltre, il **neridronato** si è dimostrato **l'unico in grado di ridurre di oltre l'80% il rischio di iperalgesia e allodinia** nei pazienti con algodistrofia (Fassio et al. 2022).

Approccio multimodale

L'approccio globale ai sintomi dell'agodistrofia deve essere di tipo multimodale, comprendente sia la terapia farmacologica, sia interventi di medicina fisica e riabilitativa. Tra questi ultimi, sono molto usati **la desensibilizzazione tattile e termica, gli esercizi in carico, i bagni a contrasto e le terapie fisiche strumentali, come l'elettroterapia antalgica e la stimolazione biofisica con campi elettromagnetici pulsati. Approcci educazionali, training funzionale ed esercizi di flessibilità** sono comunemente utilizzati nelle forme sia acuta che cronica, mentre tecniche di *graded motor imagery*, *mirror therapy* e *mental practice* sono utili nelle forme croniche, ma poco usate, nonostante la disponibilità di evidenze in letteratura che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre il dolore e favorire il recupero funzionale nei pazienti con algodistrofia.

Casi clinici

Efficacia terapeutica del neridronato im

La terapia con neridronato im è efficace nella gestione dei pazienti con algodistrofia, in termini sia di riduzione del dolore, sia di ripresa funzionale, consentendo una gestione domiciliare della condizione.

Paziente

Uomo di 55 anni, normopeso (BMI 23,6 kg/m²), impiegato, sedentario.

Anamnesi patologica prossima

Dolore al rientro da attività nell'orto, insorto in modo acuto, sine trauma, presente durante il carico, soprattutto a ginocchio flessio, anche di notte.

Prima visita (dal curante)

Terapia: ciclo di FANS (ibuprofene 600 mg 1 cp ogni 12 ore per 7 giorni), poco efficace.

Ecografia del ginocchio: presenza di versamento sovrarotuleo di modesta entità.

Prima visita ortopedica

Esame obiettivo

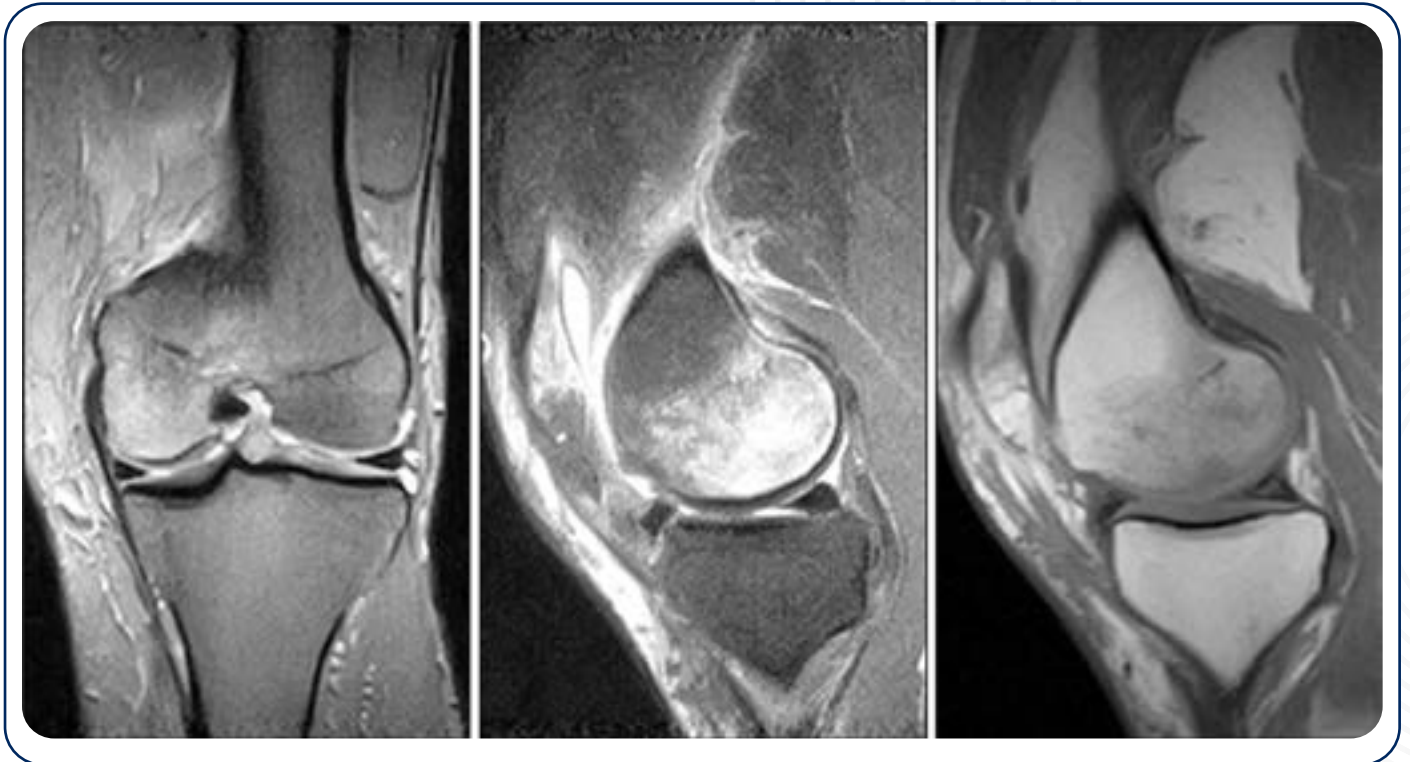
- Evidente zoppia di fuga.
- Arti inferiori normoallineati.
- Ginocchio lievemente tumefatto.
- ROM completo con dolore ai massimi gradi di flessione.
- Stabilità legamentosa.
- Dolore alla digitopressione a livello delle emirime interna ed esterna.
- Dolore acuto alla digitopressione a livello del profilo del condilo femorale mediale.

Terapia: infiltrazione intra-articolare di lidocaina 20 mg/ml 2 cc + metilprednisolone acetato 40 mg/ml 2 cc.

Seconda visita ortopedica

RX sotto carico: presenza di OA grado 2 di Kellgren-Lawrence.

RMN: quadro di esteso edema osseo coinvolgente una ampia porzione del CFM posteriore con alterazioni condro-subcondrali della porzione articolare sovrastante, in assenza di lesioni meniscali e legamentose.



Diagnosi: algodistrofia.

Terapia

- Carico parziale per 15 giorni, poi progressivamente maggiore fino a completo per ulteriori 15 giorni.
- Acido neridronico 25 mg 1 fl im per 4 giorni (da lunedì a giovedì, con sospensione da venerdì a domenica) per 4 settimane.
- Paracetamolo 1000 mg 1 cp/die per 3 giorni, se analgesia insufficiente diclofenac 150 mg 1 cp/die per 5 giorni.
- Supplementazione con colecalciferolo 2000 UI 1 cp/die per 30 giorni.
- Campi elettromagnetici pulsati a bassa frequenza 6 ore al dì per 40 giorni.

Visita controllo (1 mese)

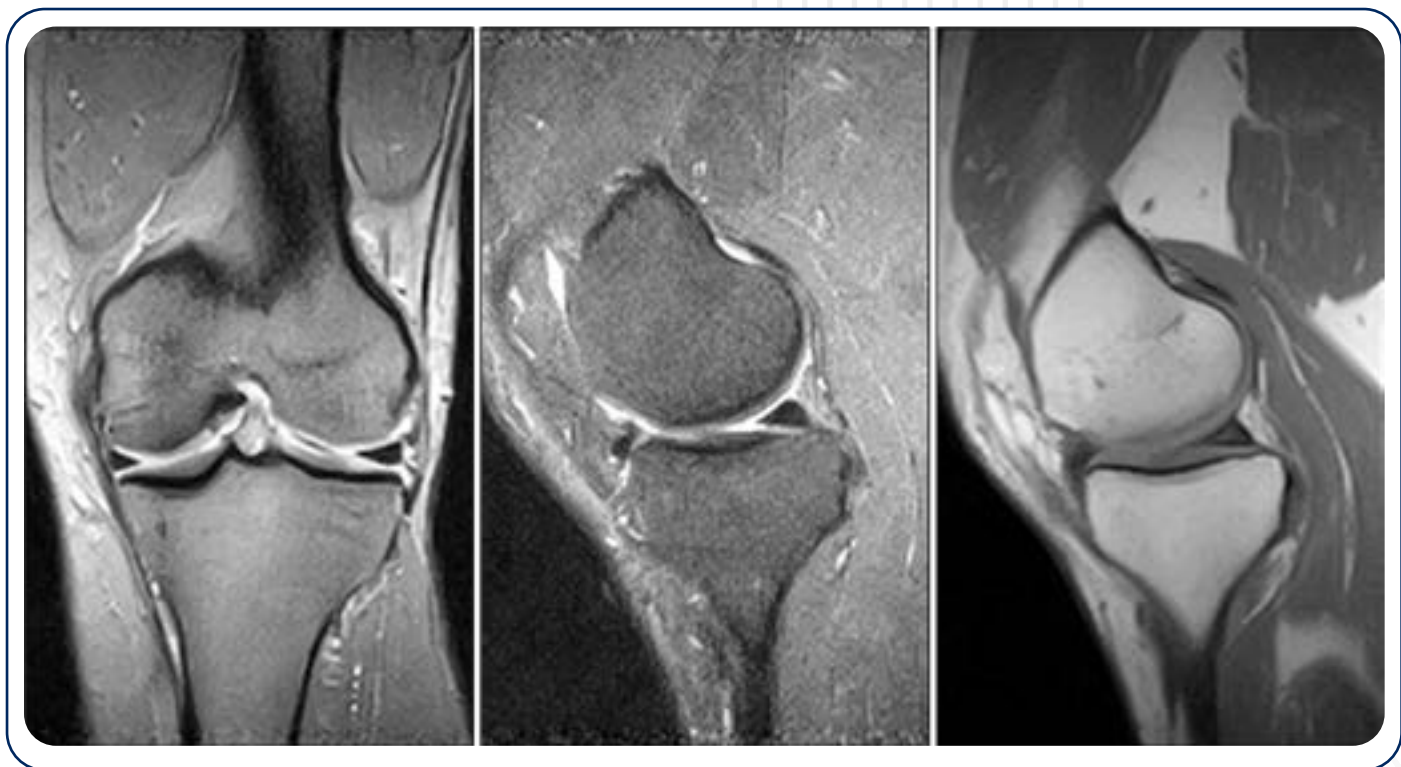
Importante miglioramento sintomatologico.

Insorgenza di sintomatologia febbrile simil-influenzale solo parzialmente responsiva al paracetamolo, risolta dopo terapia con FANS per 5 giorni (Diclofenac 150 mg).

RMN controllo (3 mesi)

Pressoché totale risoluzione della componente di edema osseo alla RMN a 3 mesi.

Ripresa completa della funzionalità del ginocchio e scomparsa della sintomatologia dolorosa.



Discussione

- La RMN svolge un ruolo essenziale per la conferma diagnostica in presenza di sospetto clinico di algodistrofia.
- Il neridronato è l'unico bifosfonato approvato per il trattamento dell'algodistrofia.
- La disponibilità della formulazione im consente la gestione domiciliare dell'algodistrofia.
- Gli effetti avversi più frequenti (sindrome simil-influenzale) sono di facile gestione clinica.
- La scelta terapeutica deve sempre essere paziente-specifica e avvenire nel contesto di una gestione integrata di tipo multimodale, comprendente sia la terapia farmacologica, sia interventi di medicina fisica e riabilitazione.

Fonte: Andriolo L, Filardo G, Zaffagnini S. Edema osseo subcondrale del ginocchio: un approccio terapeutico integrato. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2023;49:45-49. <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N260>

Switch da clodronato a neridronato

La terapia con neridronato im risulta efficace anche nei pazienti precedentemente trattati con clodronato, garantendo un rapido miglioramento della sintomatologia.

Paziente

Donna di 54 anni, 68 Kg, 168 cm, in menopausa dall'età di 50 anni.

Patologie concomitanti: MRGE, sindrome ansioso-depressiva, familiarità per osteoporosi.

Anamnesi patologica prossima

Caduta accidentale con trauma a polso sinistro e caviglia destra.

RX: frattura del polso.

Terapia: riduzione della frattura e ingessatura.

Prima visita di controllo (10 giorni)

Esame obiettivo:

- Dolore in sede di frattura.
- Dita lievemente edematose.

Seconda visita di controllo (30 giorni)

Rimozione del gesso.

Esame obiettivo:

- Polso asciutto, cute integra, rosea.
- Lieve dolenzia palpatoria in sede di frattura.
- Ipoestesia a tutte le dita.
- Mano lievemente sudata.
- Flesso-estensione 15°.
- Prono-supinazione limitata ad 1/3.

Terapia

- Fisioterapia per ridurre la rigidità post immobilizzazione (non eseguita a causa del forte dolore alla mobilizzazione; applicato un tutore).

Terza visita di controllo (9 settimane)

Esame obiettivo

- Polso diffusamente edematoso.
- Cute lucida e «trasparente».
- Mano fredda e sudata rispetto a controlaterale.
- Articolari attiva 15° in flesso-estensione, prono-supinazione 1/3.
- Forte dolore ai tentativi di mobilizzazione passiva.

Diagnosi: algodistrofia (in base ai criteri di Budapest).

Terapia

- Clodronato 200mg im a giorni alterni per 20 giorni.
- Fisioterapia.

Quarta visita di controllo (13 settimane)

Esame obiettivo

- Polso asciutto, dolente alla palpazione.
- Sfumato edema diffuso con lieve miglioramento del trofismo cutaneo.
- Articolari attiva e passiva ancora limitate con dolore.

Terapia

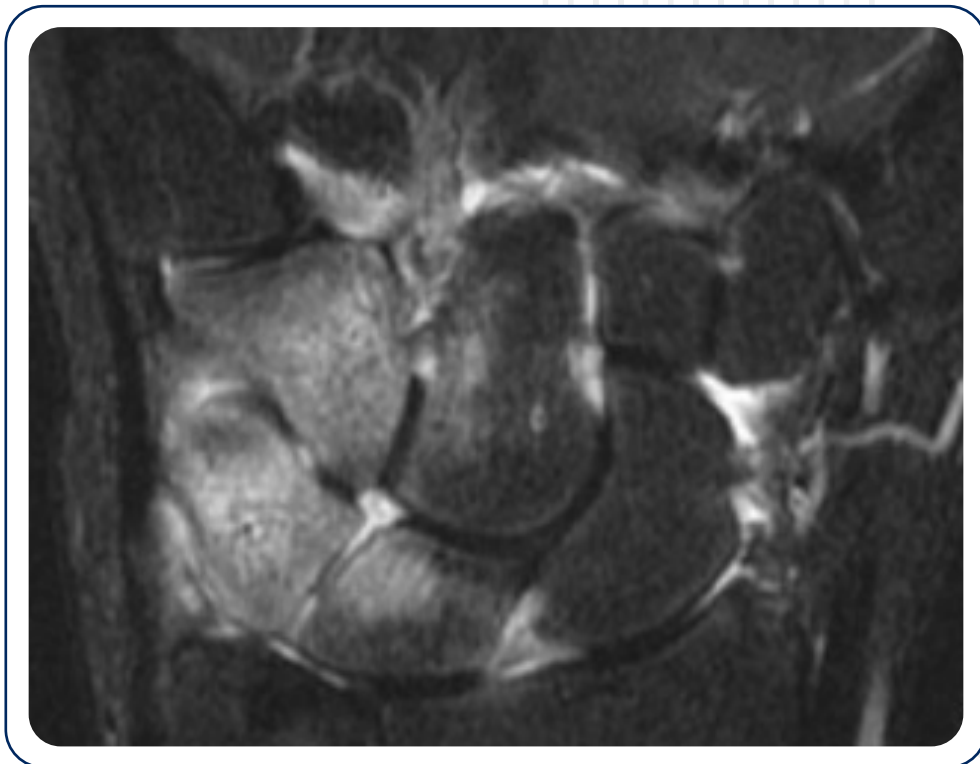
- Clodronato 200mg im a giorni alterni per 20 giorni.
- Intensificazione fisioterapia.

Quinta visita di controllo (17 settimane)

Esame obiettivo

- Cute distrofica.
- Mano non edematosa ma sudata.
- Articolari in flessione-estensione 20°.

RMN: presenza di edema osseo in STIR.



Terapia

- Neridronato 25mg/die im per 16 giorni.
- Vitamina D₃ 2000 UI/die.
- Calcio citrato 500mg a giorni alterni.

Sesta visita di controllo (50 giorni dall'inizio della terapia con neridronato)

Esame obiettivo:

- Polso non edematoso.
- Miglioramento soggettivo del dolore.
- Cute ancora distrofica, nella norma la sudorazione.
- Persiste rigidità articolare con stop elastico e senza dolore passivo.

Discussione

- La diagnosi di algodistrofia è prevalentemente clinica. L'imaging è utile nei quadri dubbi o per monitoraggio.
- L'unico bifosfonato con indicazione specifica al trattamento dell'algodistrofia è il neridronato.
- La terapia con neridronato consente di ottenere il miglioramento del quadro clinico anche dopo fallimento della terapia con clodronato.
- È importante valutare la necessità di supplementazione di calcio e vitamina D.
- Il trattamento multidisciplinare è sempre il più efficace.

Algodistrofia e osteoporosi

La terapia dell'algodistrofia con neridronato nei pazienti con osteoporosi può avere una doppia valenza, ma deve comprendere anche un'adeguata supplementazione di calcio e vitamina D.

Paziente

Donna di 64 anni, razza caucasica, 66 Kg, 168 cm, in menopausa dall'età di 50 anni, non fumatrice.

Anamnesi patologica prossima

Caduta in ambiente domestico, con frattura dell'epifisi distale del radio sinistro, trattata con osteosintesi (placca e viti).

Terapia

- EBPM 4000 UI 0,4 ml (1 fl/die per 7 giorni).
- Sulfametoxazolo/Trimetoprim 160 mg/800 mg 1 x 2/die per 15 giorni.
- Ortesi di polso steccata per 15 giorni.
- Ciclo di 20 sedute a cadenza trisettimanale di rieducazione motoria con mobilizzazioni passive e TENS.

Decorso clinico

- Progressiva rigidità articolare dolorosa di spalla, gomito, polso e mano sin.
- Dolore urente, continuo e accentuato soprattutto nelle ore notturne, all'intero arto superiore sinistro.

Prima visita fisiatrica (3 mesi)

Esame obiettivo

- Polso e mano sin tumefatti con cute eritematosa.
- Ipotrofia eminenzia tenar sin.
- Severa riduzione della mobilità di spalla, gomito, polso e dita sin.
- Iperalgesia (pinprick test) e allodinia (light-touch) AS sin.
- Hoffman e Babinski negativi.
- NRS: 8/10.
- Handgrip strength: 0 kg.
- QuickDASH: 88,6/100.

RX: esiti di frattura della metafisi distale del radio trattata chirurgicamente con placca metallica. Capi ossei in buona posizione. Assenti patologiche opacità ai tessuti molli.

Diagnosi: quadro clinico suggestivo di algodistrofia (secondo i criteri di Budapest).

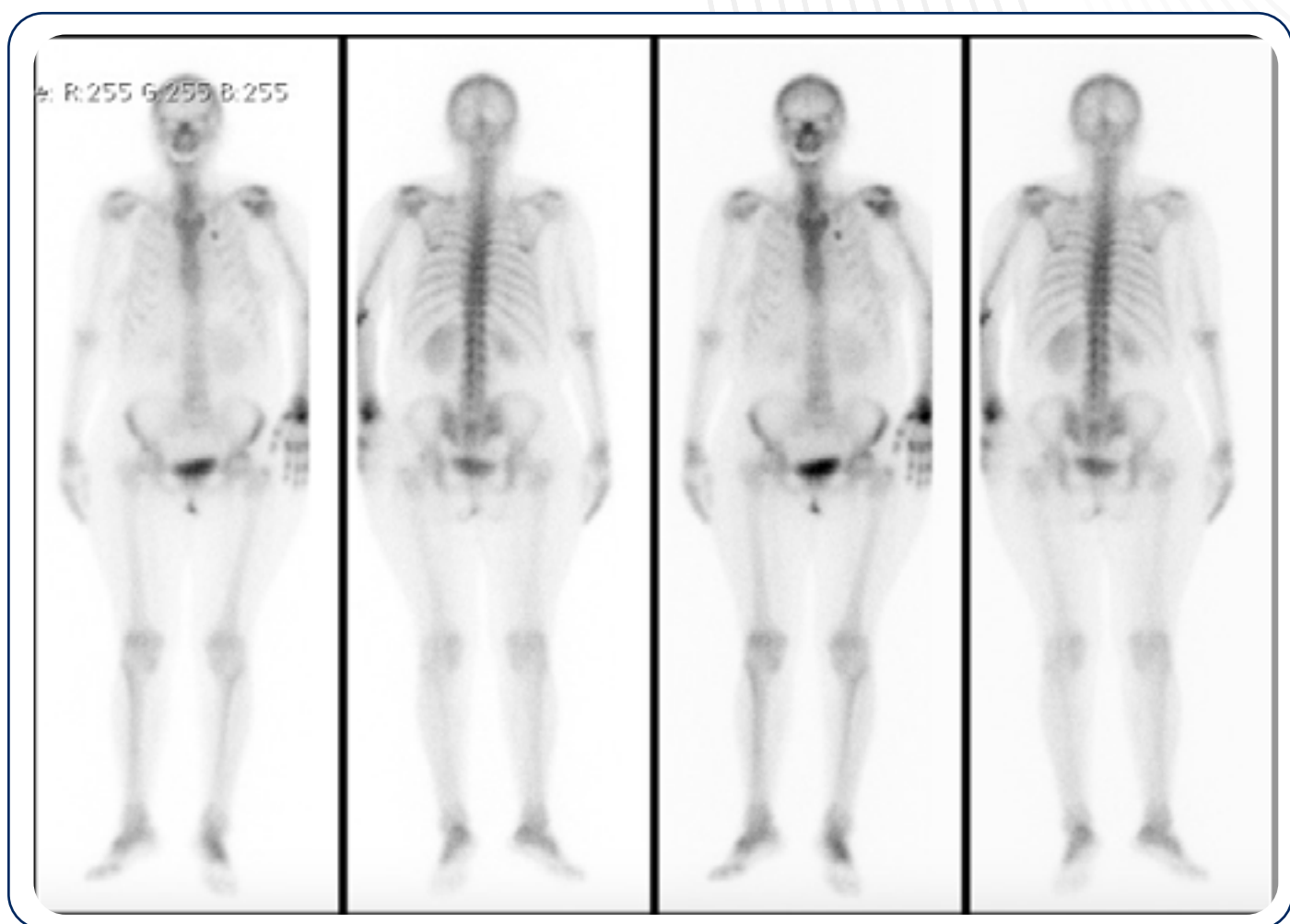
Seconda visita fisiatrica (4 mesi)

Esame obiettivo: Condizioni cliniche invariate.

ENMG: dubbia sofferenza delle fibre sensitive distali dell'arto superiore di sinistra (edema distale inficia la registrazione); in relazione alla limitazione funzionale prossimo-distale non si ravvisano elementi da patologia neuroperiferica.

Scintigrafia ossea total body: iperaccumulo del radiocomposto in corrispondenza di:

- articolazioni scapolo-omerali (più marcato a sinistra)
- gomito sinistro
- polso sinistro
- alcune articolazioni delle mani
- decorso anteriore della II costa sinistra
- alcuni metameri del rachide
- articolazioni coxo-femorali
- ginocchia
- tarsi



DEXA: quadro compatibile con osteoporosi.

Esami di laboratorio: nessun rilievo patologico (ad eccezione di una lieve ipovitaminosi D).

Diagnosi: confermata la diagnosi di algodistrofia dell'arto superiore sinistro (sindrome spalla-mano), in paziente osteoporotica.

Terapia

- Neridronato 100 mg fl (1 fl e.v. ogni 3 giorni per 4 fiale).
- Colecalciferolo 25000 UI flac (1 flac/settimana per 8 settimane).
- Calcio citrato bustine (1 bustina 500 mg/die).

La terapia con neridronato viene tuttavia procrastinata ad aprile 2021 in quanto la paziente subisce una seconda frattura, al polso controlaterale, in seguito a caduta dalla propria altezza. Viene eseguita una RX, che evidenzia esiti di frattura ingranata dell'epifisi distale del radio (Colles), con conservazione dei rapporti articolari. Anche questa frattura viene trattata chirurgicamente.

Terza visita fisiatrica (5 mesi)

Terapia:

- Riabilitazione: 20 sedute (TENS, mobilizzazioni MCF mano sinistra, doccia scozzese, GMI).
- Neridronato.
- Calcio.
- Vitamina D.
- Vitamina C.

Intervento di rimozione dei mezzi di sintesi (1 anno e 3 mesi)

Intervento: rimozione placca e viti polso sinistro.

RX: demineralizzazione delle ossa carpali e dell'epifisi distale del radio e dell'ulna. Presenza di lacune ossee sub-condrali a livello delle ossa del carpo. Conservati i rapporti articolari.

Terapia: esercizi di mobilità attiva e passiva del polso e della mano per 1 mese.



Visita di controllo (1 anno e 6 mesi)

Risoluzione completa del quadro.

Prima visita (febbraio 2021)	Ultimo controllo (giugno 2022)
Arto tumefatto, dolente, arrossato	Arto non tumefatto, non dolente, non arrossato
NRS → 8	NRS → 2
QuickDASH-9 → 88,6/100	QuickDASH-9 → 20,5/100
Impossibili i movimenti del braccio sin	Discreta funzione dell'arto superiore sinistro
Paziente non autonoma nelle ADL	Autonomia nelle ADL
Non in grado di lavorare	La paziente ha ripreso la sua attività lavorativa.

Discussione

- Il trattamento dell'algodistrofia con neridronato in questa paziente assume una doppia valenza, potendo essere efficace anche per contrastare l'osteoporosi, come già riportato in letteratura (Braga et al. 2003).
- L'integrazione con vitamina D è importante in quanto è stato riportato in letteratura un aumentato rischio di sviluppare algodistrofia dopo frattura di polso in presenza di ipovitaminosi D (Lee et al. 2020).
- Anche l'integrazione con calcio è essenziale, considerando che difficilmente con la dieta si raggiunge il fabbisogno giornaliero raccomandato.

Gestione degli eventi avversi associati all'uso di neridronato

Una corretta comunicazione con il paziente consente di giungere rapidamente alla corretta diagnosi e di iniziare tempestivamente il trattamento, così come di gestire efficacemente l'eventuale comparsa di effetti collaterali.

Paziente

Donna di 66 anni.

Anamnesi patologica prossima

Gonalgia dx da circa due mesi. Negati traumi distorsivi o contusivi recenti. Riferita algia dopo una camminata senza apparente sforzo, con gonfiore e sudorazione locale.

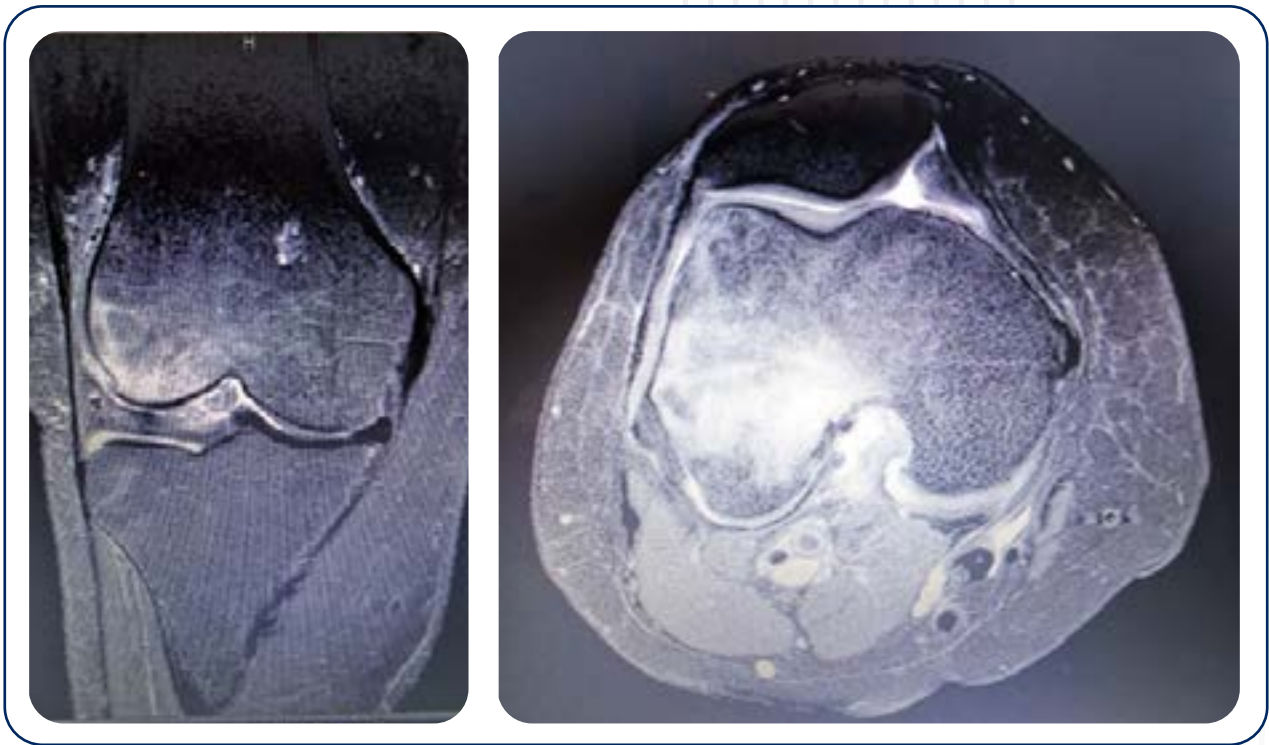
Prima visita ortopedica

Esame obiettivo

- Ginocchio asciutto con cute normocromica, normotrofica e non arrossata.
- Assenza di ballottamento rotuleo, non instabilità legamentose e test meniscali negativi per lesione. Riferito dolore solo al carico dopo pochi minuti dall'inizio della deambulazione.

Esami ematochimici: nella norma.

RMN: segni tipici di edema osseo.



Diagnosi: quadro suggestivo di algodistrofia.

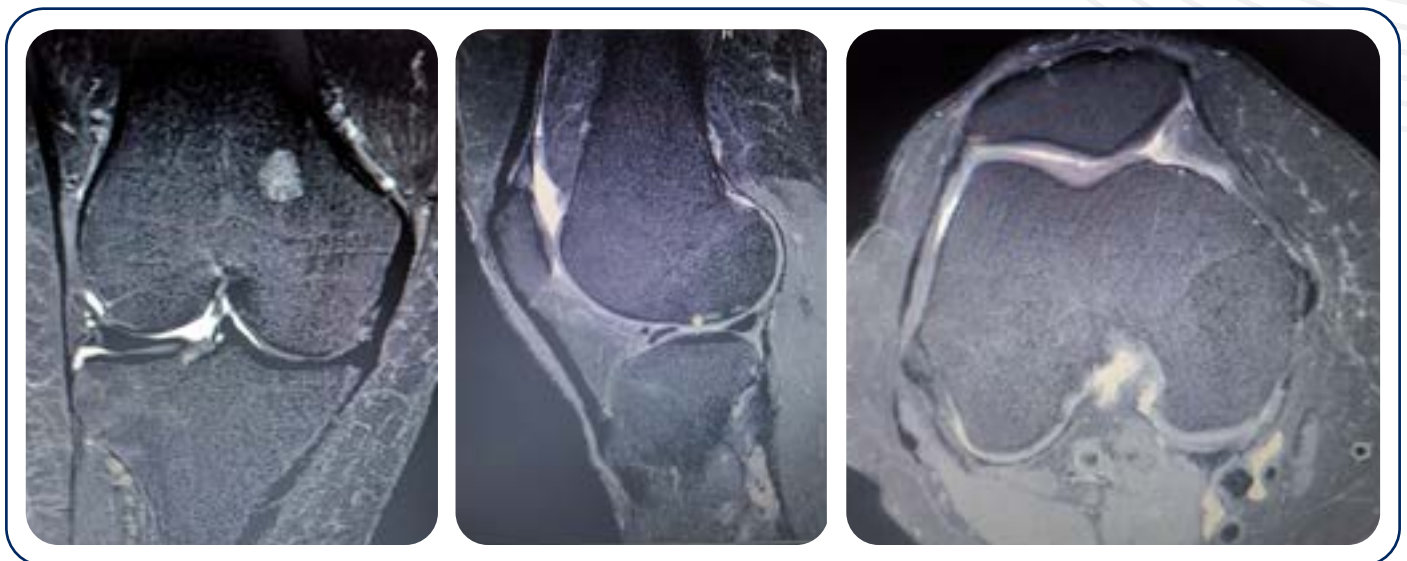
Terapia: neridronato (100 mg/ die ogni 3 giorni, per via endovenosa lenta, per un totale di 400 mg).

Decorso clinico

- Dopo la 1° iniezione ev la paziente riferisce di soffrire di una sindrome simil influenzale (febbre 37,5-37,8°C, dolore alle ossa), che si risolve con 2 dosi di tachipirina da 500 mg.
- La paziente nota già un significativo miglioramento clinico al ginocchio.
- Si pospone di 3 giorni la seconda infusione.
- La paziente porta a termine il ciclo di terapia senza ulteriori effetti collaterali.
- A distanza di 2 mesi la paziente è risultata asintomatica.

Visita di controllo (7 mesi)

RMN: risoluzione del quadro di edema osseo precedentemente evidenziato.



Discussione

- Poiché la diagnosi di algodistrofia è sostanzialmente clinica, è importante eseguire un esame obiettivo approfondito e raccogliere un'anamnesi dettagliata, che permetta di identificare eventuali fattori predisponenti.
- Il neridronato è l'unico farmaco riconosciuto per il trattamento dell'algodistrofia, sulla base di evidenze scientifiche che ne hanno dimostrato l'efficacia in termini di riduzione della sintomatologia dolorosa.
- Il trattamento con neridronato è in genere ben tollerato: tra i possibili effetti collaterali, la comparsa di una sindrome simil-influenzale dopo l'infusione ev è piuttosto comune, ma generalmente gestibile tramite terapia con paracetamolo. Nella maggior parte dei casi non è necessario alcun specifico trattamento e i sintomi scompaiono nel giro di poche ore o giorni.

Edema osseo doloroso nello sportivo

Il riscontro di edema osseo associato a sintomatologia dolorosa è frequente negli sportivi, come conseguenza sia di traumi acuti, sia di condizioni infiammatorie croniche specialmente post chirurgiche. L'impiego di neridronato può essere utile in questi casi per ridurre e controllare l'edema osseo con conseguente riduzione del dolore.

Paziente

Uomo di 80 anni, ex calciatore professionista e nazionale, cardiopatico, attività fisica moderata. Esiti distorsioni plurime a entrambe le caviglie negli anni agonistici trattate sempre conservativamente con risultati di grave lassità residua maggiore a dx.

Anamnesi patologica prossima

Comparsa da oltre 1 anno di dolore continuo alla caviglia dx che appare deformata con deviazione in varo, con saltuari versamenti.

Prima visita ortopedica

Esame obiettivo

- Deformità articolare.
- Lassità laterale ++++.
- Dolore elettivo peronei e tibiale posteriore.
- Deficit ROM specialmente in dorsi-flessione +++.

RMN: grave artropatia pluridistrettuale, tendinosi, segni di edema osseo astragalo in toto.

Discussione

Il trattamento più adeguato in questo caso è l'artrodesi perché l'artroprotesi non è consigliata vista la grave lassità e la deformità vara (prof. Giannini). Il paziente rifiuta il trattamento chirurgico in favore di trattamenti conservativi. Viene proposto utilità di artrocentesi al bisogno associando poi infiltrazione di acido ialuronico di medio peso molecolare, stimolazione biofisica e, seppur off-label, ciclo di neridronato per la gestione dell'edema osseo 1 fiala 25 mg/die im per 4 giorni per 4 settimane. Dopo le prime 4 fiale per sua volontà prosegue il trattamento con 25 mg/settimana im per 4 settimane motivando la sua scelta con riduzione importante del dolore già dopo le prime 4 fiale. La valutazione dopo 3 mesi con nuova RMN ha visualizzato una piccola riduzione dell'edema che permaneva con la stessa intensità sulla cupola astragala e nella regione laterale. Utile per il recupero della funzione e della performance anche l'integrazione con Vitamina D, che aumenta l'efficienza della contrazione muscolare, e con L-leucina e omega-3, per il recupero e il mantenimento della forza muscolare.

Aspetti medico-legali della prestazione medica

Secondo il Codice di Deontologia Medica (18 maggio 2014), **la prestazione medica deve fondarsi su principi di autonomia e libertà** e non sottostare a interessi o imposizione di qualsiasi natura (<https://portale.fnomceo.it>) (Art. 4+13). Quindi, sebbene nella scelta terapeutica si debbano spesso prendere in considerazione anche criteri economici (prezzo, rimborsabilità), **la scelta deve innanzitutto essere basata su criteri di efficacia e appropriatezza, e seguire le raccomandazioni delle Linee Guida (LG)**. La prescrizione di un farmaco da parte del medico deve quindi derivare da una valutazione sia clinica, sia economica (<https://portale.fnomceo.it>) (Art. 6).

Art. 4, 6, 13 Codice deontologico



La responsabilità del medico nell'esercizio della professione si estende a diversi ambiti (è regolamentata nei diversi ambiti da differenti norme):

- responsabilità penale (codice penale)
- responsabilità civile (codice civile)
- responsabilità amministrativa (contratto di lavoro)
- responsabilità erariale (corte dei conti)
- responsabilità deontologica (codice deontologico)
- responsabilità etica (coscienza personale)

Per definire la responsabilità del medico è necessario non solo **dimostrare il nesso di causa materiale tra due eventi** (atto compiuto dal medico e danno subito dal paziente), che diventano il primo “causa” e il secondo “effetto” ma è necessario anche **valutare l'elemento psicologico**, che può consistere in:

- dolo
- preterintenzione
- colpa

Gli elementi della colpa sono:

- negligenza
- imperizia
- imprudenza
- inosservanza (colpa specifica)

Il reato può essere di tipo commissivo o omissivo (per es. mancata prescrizione del farmaco più appropriato (Codice Penale, Art.40) (<https://www.altalex.com>).

Art. 40 Codice penale



Dal 2017 Il tema della responsabilità della professione medica è regolamentato dalla Legge Gelli-Bianco (LEGGE 8 marzo 2017, n. 24): **“Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”** (Gazzetta Ufficiale n. 64 del 17/03/2017). Questa legge aveva lo scopo di sollevare il medico dalla responsabilità legata all’esercizio della professione sanitaria e trasferirla alla Struttura in cui opera. Inoltre, questa legge, solleva i medici dall’accusa di imperizia nel caso in cui il loro operato sia conforme alle LG (o in assenza di queste, alle buone pratiche clinico-assistenziali, quali i PDTA).

Art. 5, 6, 7 Legge Gelli



Tuttavia, **l’adempimento delle LG non esime completamente dalla responsabilità**, in quanto nell’ipotesi di un comportamento imperito vengono anche valutati i seguenti aspetti:

- 1) l’esistenza di una condotta terapeutica consolidata nel trattamento di queste patologie;
- 2) l’inosservanza dei principi espressi nella LG;
- 3) l’inadeguatezza o meno della pratica clinica alternativa seguita in rapporto al caso in esame e alla condotta che ogni altro medico avrebbe verosimilmente tenuto.

Questa analisi si rende necessaria perché le raccomandazioni fornite dalle LG non sono cogenti. Infatti si tratta di linee di indirizzo, che forniscono itinerari preferibili o accorgimenti metodologici piuttosto che indicazioni stringenti. I risultati dei trial clinici controllati su cui si basano le LG non sono *“dei fatti puri o fatti registrati in assenza di ipotesi, ma rappresentano descrizioni del mondo fatte alla luce delle teorie vigenti in un certo ambito e in un certo momento storico... quindi... possono solo dettare comportamenti di massima e non possono mai costituire prescrizioni o ordini...”* (Federspill et al. 1996).

Inoltre, **le LG richiedono un continuo aggiornamento**, sulla base delle evidenze che vengono via via pubblicate: il periodo di validità di una LG è in media 2 anni, e quasi un terzo degli studi apparsi su riviste ad

alto profilo scientifico vengono ridimensionati o sconfessati nel giro di qualche anno dalla data della loro prima pubblicazione (Ioannidis 2005).

Il principio di appropriatezza si applica anche al caso dello *switch* da un trattamento a un altro: se un farmaco viene ritenuto dal medico più appropriato per un paziente già in terapia con un altro farmaco, il medico è autorizzato a modificare la prescrizione, mantenendo uno stretto monitoraggio per poter riscontrare tempestivamente eventuali effetti collaterali. È importante registrare sempre nella cartella clinica le scelte compiute e le relative motivazioni.

Un risvolto particolare del principio di appropriatezza riguarda **l'impiego dei farmaci *off-label***, regolamentato dalla Legge n. 94 del 8 aprile 1998: **“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria”**, meglio nota come **legge Di Bella** (Gazzetta Ufficiale n. 86 del 14 aprile 1998).

Art. 3 Legge Di Bella



Sebbene l'utilizzo *off-label* preveda il consenso del paziente, questo non giustifica l'errore, quindi è importante che alla base della scelta ci siano motivazioni forti, derivanti da solide evidenze scientifiche, e che tali motivazioni vengano registrate nella cartella clinica del paziente.

Nel caso particolare in cui l'Amministrazione della struttura in cui opera fornisca al medico un solo farmaco, sul quale il clinico ha dei dubbi di appropriatezza, è necessario osservare diversi obblighi:

1. **obbligo di diligenza:** il medico è tenuto a informare l'amministrazione sulle proprie riserve e sulla difficoltà in cui si viene a trovare. Non dovrebbe trattarsi di una segnalazione del singolo medico, ma dell'intera categoria, dell'intera scuola o della società scientifica. Anche il parere del Comitato Etico può essere utile per supportare la validità della scelta terapeutica;
2. **obbligo di informazione:** il medico è tenuto a informare il paziente sulle proprie riserve, in linea con gli articoli 33 e 55 del codice deontologico.

Art. 33, 55 Codice deontologico



È comunque sempre importante che il clinico assuma la responsabilità delle sue scelte in senso positivo (assolvendo un compito perché si sente responsabile di quanto gli viene affidato) e non negativo (assolvendo un compito in modo tale da essere in grado di rispondere a chi ne dovesse chiedere conto), in quanto **la scelta terapeutica deve avere come priorità la salute e la sicurezza del paziente.**

Caso clinico

La responsabilità della prestazione medica include il rispetto dei criteri di appropriatezza della terapia prescritta.

Paziente

Uomo di 58 anni.

Anamnesi patologica prossima

Da alcuni mesi il paziente riporta dolori diffusi agli arti inferiori; negli ultimi giorni lamenta la comparsa di zoppia alla caviglia sinistra, associata a dolore marcato.

Prima visita ortopedica

Diagnosi: algodistrofia.

Terapia: viene avviato trattamento con clodronato, utilizzato ampiamente dal clinico da molto tempo.

Seconda visita ortopedica

Esame obiettivo:

- Parziale riduzione del dolore
- Zoppia persistente in peggioramento

Terapia: nonostante la richiesta del paziente di sospendere il clodronato e iniziare un trattamento con neridronato (farmaco utilizzato con successo da un amico dopo una frattura alla gamba), l'ortopedico non modifica la terapia in quanto ritiene il clodronato più appropriato.

Follow-up

Il paziente continua la terapia con clodronato, ma senza beneficio: dopo un mese la zoppia è ancora vistosa e limitante. Mentre scende il gradino di casa, il paziente inciampa sulla caviglia sx deficitaria e cade a terra violentemente, riportando la frattura del polso.

Discussione

- È possibile confermare l'esistenza di un nesso causale tra i due eventi (mancata prescrizione del farmaco più appropriato e la successiva frattura).
- Non è possibile accusare il medico di dolo o preterintenzione.
- Per quanto riguarda la colpa, può essere contestata l'imperizia (il medico ha ignorato la disponibilità di un farmaco più appropriato).

Conclusioni

- Nella gestione dell'algodistrofia, il neridronato ha plausibilità biologica ed evidenza clinica di elevata qualità metodologica che ne prova l'efficacia a breve e lungo termine, che hanno portato all'indicazione per il trattamento di questa condizione.
- La disponibilità di formulazioni alternative con efficacia sovrapponibile consente una gestione sia ospedaliera sia territoriale dei pazienti con algodistrofia.
- La precocità diagnostica è essenziale per garantire la migliore risposta terapeutica.

Bibliografia

- Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Long-term effectiveness and predictors of bisphosphonate treatment in type I complex regional pain syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2024;42:961-6. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/sdv5qt>.
- Andriolo L, Sangiorgio A, Galea A, et al. A nosographic and etiopathogenetic framework for subchondral bone marrow lesions in the knee: a narrative review. *J Exp Orthop* 2025;12:e70071. <https://doi.org/10.1002/jeo2.70071>.
- Atkins RM, Yates AJ, Gray RE, et al. Aminohexane diphosphonate in the treatment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1987;2:273-9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650020403>.
- Bisson LJ, Kluczynski MA, Hagstrom LS, et al. A prospective study of the association between bone contusion and intra-articular injuries associated with acute anterior cruciate ligament tear. *Am J Sports Med* 2013;41:1801-7. <https://doi.org/10.1177/0363546513490649>.
- Bonica JJ. Management of pain. Lea & Feibiger Ed. 1990.
- Braga V, Gatti D, Colapietro F, et al. Intravenous intermittent neridronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2003;33:342-5. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(03\)00084-x](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(03)00084-x).
- Brunner F, Schmid A, Kissling R, et al. Biphosphonates for the therapy of complex regional pain syndrome I—systematic review. *Eur J Pain* 2009;13:17-21. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.03.005>.
- Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:133-43. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.1>.
- Codice Civile. <https://www.altalex.com/documents/codici-altalex/2015/01/02/codice-civile>
- Codice di Deontologia Medica (18 maggio 2014). <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2018/03/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014.pdf>
- Codice penale. <https://www.altalex.com/documents/codici-altalex/2014/10/30/codice-penale>
- de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12-20. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.008>.
- Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ, et al. Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. *Eur J Pain* 2003;7:457-62. <https://doi.org/10.1016/s1090-380100015-6>.
- Dunn WR, Spindler KP, Amendola A, et al.; MOON ACL Investigation. Which preoperative factors, including bone bruise, are associated with knee pain/symptoms at index anterior cruciate ligament reconstruction (ACLR)? A Multicenter Orthopaedic Outcomes Network (MOON) ACLR Cohort Study. *Am J Sports Med* 2010;38:1778-87. <https://doi.org/10.1177/0363546510370279>.
- Fassio A, Mantovani A, Gatti D, et al. Pharmacological treatment in adult patients with CRPS-I: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2022;61:3534-46. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac060>.
- Federspill G., Scandellari C., Le linee guida nella pratica clinica: significato e limiti. *Professione, Sanità Pubblica e Medicina Pratica* 1/6/1996.
- Filardo G, Andriolo L, di Laura Frattura G, et al. Bone bruise in anterior cruciate ligament rupture entails a more severe joint damage affecting joint degenerative progression. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2019;27:44-59. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4993-4>.
- Filardo G, de Caro F, Andriolo L, et al. Do cartilage lesions affect

- the clinical outcome of anterior cruciate ligament reconstruction? A systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25:3061-75. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4097-y>.
- Filardo G, Kon E, Di Martino A, et al. Is the clinical outcome after cartilage treatment affected by subchondral bone edema? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22:1337-44. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2813-4>.
- Filardo G, Kon E, Tentoni F, Andriolo L, et al. Anterior cruciate ligament injury: post-traumatic bone marrow oedema correlates with long-term prognosis. *Int Orthop* 2016;40:183-90. <https://doi.org/10.1007/s00264-015-2672-3>.
- Forni GL, Perrotta S, Giusti A, et al. Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in β -thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel-arm, open-label study. *Br J Haematol*. 2012;158:274-82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09152.x>.
- Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al.; Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* 2013;14:180-229. <https://doi.org/10.1111/pme.12033>.
- Hussain ZB, Chahla J, Mandelbaum BR, et al. The Role of Meniscal Tears in Spontaneous Osteonecrosis of the Knee: A Systematic Review of Suspected Etiology and a Call to Revisit Nomenclature. *Am J Sports Med* 2019;47:501-7. <https://doi.org/10.1177/0363546517743734>.
- Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005;294:218-28. <https://doi.org/10.1001/jama.294.2.218>.
- Iolascon G, Moretti A. The Rationale for Using Neridronate in Musculoskeletal Disorders: From Metabolic Bone Diseases to Musculoskeletal Pain. *Int J Mol Sci* 2022;23:6921. <https://doi.org/10.3390/ijms23136921>.
- Kim MS, Koh IJ, Sohn S, et al. Degree of Preoperative Subchondral Bone Marrow Lesion Is Associated With Postoperative Outcome After Medial Opening Wedge High Tibial Osteotomy. *Am J Sports Med* 2019;47:2454-63. <https://doi.org/10.1177/0363546519858996>.
- Kon E, Ronga M, Filardo G, et al. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:1797-814. <https://doi.org/doi:10.1007/s00167-016-4113-2>.
- Ochi J, Nozaki T, Nimura A, et al. Subchondral insufficiency fracture of the knee: review of current concepts and radiological differential diagnoses. *Jpn J Radiol* 2022;40:443-57. doi: 10.1007/s11604-021-01224-3
- Lattermann C, Jacobs CA, Reinke EK, et al. Are Bone Bruise Characteristics and Articular Cartilage Pathology Associated with Inferior Outcomes 2 and 6 Years After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction? *Cartilage* 2017;8:139-45. <https://doi.org/10.1177/1947603516653209>.
- Lee SU, Na KT, Lee YM, et al. Low vitamin D levels in post-menopausal women are associated with complex regional pain syndrome type I in surgically treated distal radius fractures. *J Orthop Surg Res* 2020;15:328. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01859-4>.
- Legge Di Bellà. Legge n. 94 del 8 aprile 1998. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria" (Gazzetta Ufficiale n. 86 del 14 aprile 1998) <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1998/04/14/86/sg/pdf>
- Legge Gelli. Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie" (Gazzetta Ufficiale n. 64 del 17 Marzo 2017) <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/03/17/64/sg/pdf>
- Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, et al. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone* 2016;86:119-30. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.02.020>.
- Małkiewicz A, Dziedzic M. Bone marrow reconversion: imaging of physiological changes in bone marrow. *Pol J Radiol* 2012;77:45-50. <https://doi.org/10.12659/pjr.883628>.
- Marcacci M, Andriolo L, Kon E, et al. Bone marrow edema and results after cartilage repair. *Ann Transl Med* 2015;3:132. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.05.06>.
- Marsland D, Konyves A, Cooper R, et al. Type I complex regional pain syndrome: MRI may be misleading. *Injury Extra* 2008;39:102-5 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.09.012>
- Mazzantini M, Di Munno O, Metelli MR, et al. Single infusion of neridronate (6-amino-1-hydroxyhexylidene-1,1-bisphosphonate) in patients with active rheumatoid arthritis: effects on disease activity and bone resorption markers. *Aging Clin Exp Res* 2002;14:197-201. <https://doi.org/10.1007/BF03324436>.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain syndromes and definition of terms. Seattle: IASP Press 1994
- Misidou C, Papagoras C. Complex Regional Pain Syndrome: An update. *Mediterr J Rheumatol* 2019;30:16-25. <https://doi.org/10.31138/mjr.30.1.16>.
- Nerixia RCP. https://www.abiogen.it/images/prodotti/rcp/nerixia/RCP_Nerixia.pdf
- Oda S, Fujita A, Moriuchi H, et al. Medial meniscal extrusion and spontaneous osteonecrosis of the knee. *J Orthop Sci*

- 2019;24:867-72. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.02.001>.
- Ott S, Maihöfner C. Signs and Symptoms in 1,043 Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *J Pain* 2018;19:599-611. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.004>.
- Pareek A, Parkes CW, Bernard CD, et al. The SIFK score: a validated predictive model for arthroplasty progression after subchondral insufficiency fractures of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2020;28:3149-3155. <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05792-w>.
- Ritz BW, Alexander GM, Nogusa S, et al. Elevated blood levels of inflammatory monocytes (CD14+ CD16+) in patients with complex regional pain syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;164:108-17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04308.x>.
- Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011;49:34-41. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.008>.
- Saltzman BM, Cotter EJ, Stephens JP, et al. Preoperative Tibial Subchondral Bone Marrow Lesion Patterns and Associations with Outcomes after Isolated Meniscus Allograft Transplantation. *Am J Sports Med* 2018;46:1175-84. <https://doi.org/10.1177/0363546517751690>.
- Schürmann M, Zaspel J, Löhr P, et al. Imaging in early post-traumatic complex regional pain syndrome: a comparison of diagnostic methods. *Clin J Pain* 2007;23:449-57. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31805c9e66>.
- Seidel MF, Herguijuela M, Forkert R, et al. Nerve growth factor in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:109-26. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.03.002>.
- Singh V, Oliashirazi A, Tan T, et al. Clinical and Pathophysiologic Significance of MRI Identified Bone Marrow Lesions Associated with Knee Osteoarthritis. *Arch Bone Jt Surg* 2019;7:211-19.
- Takahashi T, Tins B, McCall IW, et al. MR appearance of autologous chondrocyte implantation in the knee: correlation with the knee features and clinical outcome. *Skeletal Radiol* 2006;35:16-26. <https://doi.org/10.1007/s00256-005-0002-3>.
- 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* 2013;52:534-42. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes312>.
- Varenna M, Adami S, Sinigaglia L. Bisphosphonates in Complex Regional Pain syndrome type I: how do they work? *Clin Exp Rheumatol* 2014c;32:451-4.
- Varenna M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type I: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021f;13:1759720X211014020. <https://doi.org/10.1177/1759720X211014020>.
- Varenna M, Crotti C, Ughi N, et al. Determinants of Diagnostic Delay in Complex Regional Pain Syndrome Type I: an Observational Study of 180 Consecutive New Cases. *J Clin Rheumatol* 2021e;27:e491-5. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001558>.
- Varenna M, Crotti C. Bisphosphonates in the treatment of complex regional pain syndrome: is bone the main player at early stage of the disease? *Rheumatol Int* 2018;38:1959-62. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4101-6>.
- Varenna M, Gatti D, Zucchi F, et al. Long-term efficacy and safety of neridronate treatment in patients with complex regional pain syndrome type I: a pre-specified, open-label, extension study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720X221142274. <https://doi.org/10.1177/1759720X221142274>.
- Varenna M, Manara M, Rovelli F, et al. Predictors of Responsiveness to Bisphosphonate Treatment in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type I: a Retrospective Chart Analysis. *Pain Med* 2017;18:1131-8. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw207>.
- Varenna M, Orsini F, Di Taranto R, et al. Bone Turnover Markers and Wnt Signaling Modulators in Early Complex Regional Pain Syndrome. A Pre-specified Observational Study. *Calcif Tissue Int* 2024a;115:251-9. <https://doi.org/10.1007/s00223-024-01251-y>.
- Varenna M, Randelli P. La sindrome algodistrofica (Complex Regional Pain Syndrome): aggiornamento clinico-terapeutico. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:299-306. <https://doi.org/10.32050/0390-0134-291>.
- Varenna M, Zucchi F, Crotti C. Algodistrofia: cosa c'è da sapere. *L'Endocrinologo* 2024b;25:1-7.
- Varenna M, Zucchi F, Failoni S, et al. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology* 2015;54:1826-32. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev123>.
- Varenna M. Bisphosphonates beyond their anti-osteoclastic properties. *Rheumatology* 2014d;53:965-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket370>.
- Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology* 2014;53:90-4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket321>.



Distinzione tra CRPS-1 e CRPS-2

Si distinguono due tipi di CRPS: **la CRPS-1, o algodistrofia, si differenzia dalla CRPS-2 per il tipo di dolore (nocicettivo vs neuropatico) e per l'interessamento di un tronco/ramo nervoso (assente vs presente).** Entrambi i tipi si manifestano tipicamente dopo un trauma, ma **solo il tipo 1 si associa a danno dei tessuti molli e/o dell'osso** (Misidou et al. 2019).



Le fasi del processo di guarigione delle fratture

Nella fase infiammatoria l'osso danneggiato alimenta una chemiotassi di tipo flogistico: i monociti circolanti si evolvono a macrofagi, che a loro volta possono differenziarsi in osteoblasti o osteoclasti, così come assumere un ruolo pro- (M1) o anti-infiammatorio (M2) (Loi et al. 2016). È stato dimostrato che le diverse tipologie di macrofagi intervengono in fasi diverse del processo di guarigione delle fratture ossee: gli M1 intervengono nella fase infiammatoria, mentre gli M2 giocano un ruolo chiave nella generazione del tessuto di granulazione nella fase che precede la formazione del callo fibroso da parte dei fibroblasti (Loi et al. 2016).



Correlazione tra meccanismi patogenetici e manifestazioni cliniche dell'algodistrofia

Gli eventi cellulari e biochimici sopra descritti vanno di pari passo con le **manifestazioni cliniche dell'algodistrofia, derivanti dall'interessamento del microcircolo, che porta a ipossia del tessuto osseo regionale, acidosi tissutale e dolore** (Varenna 2024b).

Nel corso della prima fase, caratterizzata da edema, arrossamento e calore (cioè flogosi), **un ruolo fondamentale è svolto dall'NGF**, che funge da chemiotattico, promuovendo la differenziazione dei monociti in macrofagi pro-infiammatori (Seidel et al. 2010).

Nella fase successiva, caratterizzata da vasodilatazione, aumento della permeabilità capillare e ipossia tissutale [indotte dalla la liberazione locale di neuromediatori polipeptidici quali la Sostanza P (SP) e il *Calcitonin gene-related peptide* (CGRP)], **si ha lo sviluppo di acidosi e la produzione di radicali liberi, con** ripercussioni su cute, muscoli, articolazioni e terminazioni nervose, e **generazione di dolore** (iperalgesia e allodinia).

Nella terza fase, si ha un danno a livello dell'endotelio, con vasocostrizione e apertura di shunt arterovenosi che portano a **ischemia (fase fredda), cronicizzazione del processo e atrofia** (Varenna 2024b).



Evoluzione clinica dell'algodistrofia

1. **Nel primo stadio (acuto)**, abbiamo **edema** nella regione interessata, con **cute arrossata e calda**, eventuale **iperidrosi**, soprattutto se il trauma è localizzato all'arto superiore, impotenza funzionale assoluta e **dolore molto intenso**, con peggioramento della sintomatologia ogni volta che si tenta di caricare sull'arto.
2. **Il secondo stadio (distrofico)**, è caratterizzato da **edema e dolore più diffusi, cute pallida, sottile e secca, con ipotrofie e retrazioni muscolari**, accompagnate da eventuale rigidità articolare. In alcuni casi si ha la comparsa di una vera e propria ipertricosi.
3. **L'ultimo stadio (atrofico)** è caratterizzato da **importante atrofia tissutale con perdita di massa muscolare, che può diventare irreversibile** se la condizione si protrae nel tempo. L'interessamento degli annessi cutanei può comportare alterazioni strutturali delle unghie, che divengono fragili, facili a sfaldarsi. Anche gli annessi piliferi possono diradarsi fino a scomparire.



Possibili cause di ritardo diagnostico dell'algodistrofia

Come emerge dai criteri utilizzati per la formulazione della diagnosi, l'algodistrofia è una malattia proteiforme, che può manifestarsi in forme diverse nei singoli pazienti, nei quali può prevalere la sintomatologia dolorosa e l'infiammazione delle prime fasi o la distrofia, l'atrofia e il conseguente deficit funzionale delle fasi successive (Bonica 1990). **Questa molteplicità di manifestazioni può contribuire al ritardo diagnostico che, a sua volta, può portare al fallimento terapeutico, in quanto è stato dimostrato che l'efficacia del trattamento è tanto maggiore quanto più precoce è l'intervento.** Tra le cause del ritardo diagnostico c'è anche la pertinenza specialistica trasversale (reumatologo/ortopedico nella fase acuta vs fisiatra/neurologo/algologo-anestesista nella fase cronica), con difficoltà di comunicazione tra le diverse figure coinvolte. A ciò si aggiunge l'assenza di riscontri di laboratorio, nonché la mancanza di metodiche strumentali dotate di sensibilità e specificità assolute (Varenna et al. 2021).



***Bone bruise* del ginocchio e sviluppo di osteoartrosi**

In caso di *bone bruise* associato a rottura del legamento crociato, la persistenza di edema osseo deve indurre a un'attenta rivalutazione dell'intera articolazione, in quanto la cartilagine adiacente alle zone di edema osseo può presentare una degenerazione dei condrociti e una perdita di proteoglicani che deve essere monitorata nel tempo. **La persistenza nel tempo di edema osseo rappresenta un fattore prognostico negativo per la ripresa dell'attività sportiva** (Filardo et al. 2016). Il trattamento più indicato in questo caso è la ricostruzione del legamento crociato, sebbene dati di letteratura riportino lo **sviluppo di artrosi post-ricostruzione nel 50% dei casi** (Cheung et al. 2020). Sebbene infatti le tecniche chirurgiche siano sempre più sofisticate e i programmi di riabilitazione consentano un rapido recupero funzionale, rimane sempre una microinstabilità, che può determinare un incremento dei mediatori dell'infiammazione (citochine), responsabili a loro volta dell'innescare di un processo degenerativo che può sfociare nello sviluppo di osteoartrosi (Cheung et al. 2020). Modelli sperimentali hanno dimostrato che una microfrattura della cartilagine coinvolgente la spongiosa può innescare una reazione infiammatoria responsabile dello sviluppo di osteoartrite post-traumatica dopo la risoluzione dell'edema osseo (Schwartz et al. 2023).



Razionale dell'impiego precoce dei bifosfonati nel trattamento dell'algodistrofia

Il rationale dell'utilizzo precoce dei bifosfonati per il trattamento dell'edema osseo è confermato dalla scintigrafia ossea, che quando eseguita con bisfosfonati a scopo diagnostico nelle fasi precoci della malattia evidenzia un'iper captazione nella sede interessata, che va poi riducendosi nelle fasi tardive (Varenna et al. 2014c; Varenna et al. 2014d). Ciò suggerisce che i bifosfonati sono un approccio terapeutico efficace per i pazienti con algodistrofia, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, quando la scintigrafia ossea mostra un loro accumulo locale. È stato infatti dimostrato che **il tasso di risposta alla terapia si riduce nelle fasi tardive della malattia**, quando la loro concentrazione a livello osseo diminuisce (Varenna et al. 2018).



Studi sugli effetti antinfiammatori e immunomodulatori di neridronato

Già nel corso dei primi studi sull'impiego del neridronato nei pazienti con **malattia di Paget**, la riduzione attesa della fosfatasi alcalina è risultata associata a una riduzione significativa del dolore (Atkins et al. 1987). Studi successivi hanno dimostrato **l'azione antinfiammatoria e immunomodulatoria del neridronato**: l'infusione ev di una singola dose di neridronato in pazienti con **artrite reumatoide** ha infatti determinato a una riduzione significativa degli indici infiammatori (ERS e CPR) (Mazzantini et al. 2002). Uno studio pubblicato circa un decennio più tardi ha dimostrato come l'infusione mensile di 100 mg ev di neridronato in pazienti con **spondilite anchilosante** abbia esercitato effetti simili a quelli osservati con infliximab, in termini di riduzione dell'attività di malattia (Viapiana et al. 2014). Anche in pazienti con gonartrosi in fase di riacutizzazione con edema osseo, l'impiego di neridronato al dosaggio cumulativo di 400 mg (4 infusioni ev da 100 mg nell'arco di 10 giorni) ha determinato una riduzione significativa degli indici di imaging alla risonanza magnetica e della sintomatologia dolorosa (Varenna et al. 2015). Neridronato è risultato efficace anche in pazienti con patologie non primariamente scheletriche (per esempio **beta-talassemia**), riducendo il dolore muscolo-scheletrico già dopo 3 mesi di terapia ev (Forni et al. 2012).



Riduzione del dolore > 50% al giorno 40

A 40 giorni dalla prima somministrazione, più del 70% dei pazienti trattati con neridronato ha presentato una riduzione del dolore $\geq 50\%$ sulla scala VAS, con una differenza tra i gruppi del 40,7% (P = 0,0003) (Varenna et al. 2013).



Effetti del trattamento su edema e dolore al giorno 40

Al giorno 40 il punteggio relativo all'edema si è ridotto da un valore basale di 1,66 a 0,53 nel gruppo neridronato, rispetto a una riduzione da 1,63 a 1,11 nel gruppo placebo ($p = 0,0009$). Il punteggio relativo al dolore al movimento passivo è passato da 2,32 a 0,78 nel gruppo neridronato e da 2,18 a 1,70 nel gruppo placebo ($p < 0,0001$) (Varenna et al. 2013).



Effetti del trattamento su allodinia e iperalgesia al giorno 40

Al giorno 40 l'**allodinia** (rilevata al basale in 25 pazienti del gruppo neridronato e in 26 pazienti del gruppo placebo) era presente in 6 pazienti trattati con neridronato e in 18 pazienti trattati con placebo, con una differenza del 34% ($p = 0,0027$). L'**iperalgnesia** (rilevata al basale in 31 pazienti del gruppo neridronato e in 34 pazienti del gruppo placebo) è stata rilevata al giorno 40 in 5 pazienti del gruppo neridronato e in 22 pazienti nel gruppo placebo, con una differenza del 47% ($p < 0,0001$) (Varenna et al. 2013).



Effetti del trattamento sulla qualità di vita al giorno 40

Al *McGill Pain Questionnaire* al giorno 40 sono state osservate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda gli aspetti sensoriali (-5,47; $p = 0,0002$) e gli aspetti affettivi (-2,45; $p < 0,0001$). I risultati del questionario SF-36 hanno mostrato al giorno 40 differenze significative per tutte le voci tranne le limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi, vitalità e salute (Varena et al. 2013).



Riduzione del dolore > 50% al giorno 30

A 30 giorni dalla prima somministrazione, inoltre, il 65,9% dei pazienti trattati con neridronato ha presentato una riduzione della VAS > 50% vs 29,7% dei pazienti ricevanti placebo, con una differenza del 36,1% tra i due gruppi ($p < 0,002$) (Varenna et al. 2021f).



Art. 4, 6, 13 Codice deontologico

Art. 4

Libertà e indipendenza della professione. Autonomia e responsabilità del medico

L'esercizio professionale del medico è fondato sui **principi di libertà, indipendenza, autonomia e responsabilità**.

Il medico ispira la propria attività professionale ai principi e alle regole della deontologia professionale senza sottostare a interessi, imposizioni o condizionamenti di qualsiasi natura.

Art. 6

Qualità professionale e gestionale

Il medico fonda l'esercizio delle proprie competenze tecnico-professionali sui **principi di efficacia e di appropriatezza, aggiornandoli** alle conoscenze scientifiche disponibili e mediante una costante verifica e revisione dei propri atti.

Il medico, in ogni ambito operativo, **persegue l'uso ottimale delle risorse pubbliche e private salvaguardando l'efficacia, la sicurezza** e l'umanizzazione dei servizi sanitari, contrastando ogni forma di discriminazione nell'accesso alle cure.

Art. 13

Prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione

La prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione è una diretta, specifica, esclusiva e non delegabile competenza del medico, impegna la sua autonomia e responsabilità e deve far seguito a una diagnosi circostanziata o a un fondato sospetto diagnostico. **La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza.**

Il medico tiene conto delle linee guida diagnostico-terapeutiche accreditate da fonti autorevoli e indipendenti quali raccomandazioni e ne valuta l'applicabilità al caso specifico. L'adozione di protocolli diagnostico-terapeutici o di percorsi clinico-assistenziali impegna la diretta responsabilità del medico nella verifica della tollerabilità e dell'efficacia sui soggetti coinvolti.

Il medico è tenuto a un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali prevedibili e delle modalità di impiego appropriato, efficace e sicuro dei mezzi diagnostico-terapeutici.

Il medico segnala tempestivamente all'autorità competente le reazioni avverse o sospette da farmaci e gli eventi sfavorevoli o sospetti derivanti dall'utilizzo di presidi biomedicali. Il medico può prescrivere farmaci non ancora registrati o non autorizzati al commercio oppure per indicazioni o a dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi motiva l'attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti.

Il medico può prescrivere, sotto la sua diretta responsabilità e per singoli casi, farmaci che abbiano superato esclusivamente le fasi di sperimentazione relative alla sicurezza e alla tollerabilità, nel rigoroso rispetto dell'ordinamento. Il medico non acconsente alla richiesta di una prescrizione da parte dell'assistito al solo scopo di compiacerlo.

Il medico non adotta né diffonde pratiche diagnostiche o terapeutiche delle quali non è resa disponibile idonea documentazione scientifica e clinica valutabile dalla comunità professionale e dall'Autorità competente. Il medico non deve adottare né diffondere terapie segrete.



Art. 40 Codice penale

Art 40

Nessuno può essere punito per un fatto preveduto dalla legge come reato, se l'evento dannoso o pericoloso, da cui dipende la esistenza del reato, non è conseguenza della sua azione od omissione.

Non impedire un evento, che si ha l'obbligo giuridico di impedire, equivale a cagionarlo (reato omissivo).



Art. 5, 6, 7 Legge Gelli

Art. 7

Responsabilità civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria

1. **La struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e ancorché non dipendenti della struttura stessa, risponde, ai sensi degli articoli 1218 e 1228 del codice civile** (<https://www.altalex.com>), **delle loro condotte dolose o colpose.**

2. La disposizione di cui al comma 1 si applica anche alle prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero nell'ambito di attività di sperimentazione e di ricerca clinica ovvero in regime di convenzione con il Sistema Sanitario Nazionale nonché attraverso la telemedicina.

3. L'esercente la professione sanitaria di cui ai commi 1 e 2 risponde del proprio operato ai sensi dell'articolo 2043 del codice civile, salvo che abbia agito nell'adempimento di obbligazione contrattuale assunta con il paziente. Il giudice, nella determinazione del risarcimento del danno, tiene conto della condotta dell'esercente la professione sanitaria ai sensi dell'articolo 5 della presente legge e dell'articolo 590-sexies del codice penale, introdotto dall'articolo 6 della presente legge. 4. Il danno conseguente all'attività della struttura sanitaria o sociosanitaria, pubblica o privata, e dell'esercente la professione sanitaria è risarcito sulla base delle tabelle di cui agli articoli 138 e 139 del codice delle assicurazioni private, di cui al decreto legislativo 7 settembre 2005, n. 209, integrate, ove necessario, con la procedura di cui al comma 1 del predetto articolo 138 e sulla base dei criteri di cui ai citati articoli, per tener conto delle fattispecie da esse non previste, afferenti alle attività di cui al presente articolo 5. Le disposizioni del presente articolo costituiscono norme imperative ai sensi del codice civile.

Art. 1218 (Responsabilità del debitore). Il debitore che non esegue esattamente la prestazione dovuta è tenuto al risarcimento del danno, se non prova che l'inadempimento o il ritardo è stato determinato da impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile.

Art. 1228 (Responsabilità per fatto degli ausiliari). Salva diversa volontà delle parti, il debitore che nell'adempimento dell'obbligazione si vale dell'opera di terzi, risponde anche dei fatti dolosi o colposi di costoro.

Art. 2043 (Risarcimento per fatto illecito). Qualunque fatto doloso o colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno.

Art. 5

Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida

1. **Gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della salute, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali.**

Art. 6

Responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria

1. Dopo l'articolo 590-quinquies del codice penale è inserito il seguente:

«Art. 590-sexies (Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario).

Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma.

Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto».



Art. 3 Legge Di Bella

Art. 3

Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate

1. Fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, **il medico, nel prescrivere** una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, **si attiene alle indicazioni terapeutiche**, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità.

2. **In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata**, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, **qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.**



Art. 33, 55 Codice deontologico

Art. 33

Informazione e comunicazione con la persona assistita

Il medico garantisce alla persona assistita o al suo rappresentante legale un'informazione comprensibile ed esaustiva sulla prevenzione, sul percorso diagnostico, sulla diagnosi, sulla prognosi, sulla terapia e sulle eventuali alternative diagnostico-terapeutiche, sui prevedibili rischi e complicanze, nonché sui comportamenti che il paziente dovrà osservare nel processo di cura.

Art. 55

Informazione sanitaria

Il medico promuove e attua un'informazione sanitaria accessibile, trasparente, rigorosa e prudente, fondata sulle conoscenze scientifiche acquisite e non divulga notizie che alimentino aspettative o timori infondati o, in ogni caso, idonee a determinare un pregiudizio dell'interesse generale.