

Complex Regional Pain Syndrom (CRPS) post-traumatica persistente alla caviglia: recidiva o guarigione incompleta?

Post-traumatic persistent Complex Regional Pain Syndrom in ankle: recurrence oder no-healing?

Salvatore Gioitta Iachino

Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliera dell'Alto-Adige, Ospedale di Bressanone (Bz)

Riassunto

Un paziente di 37 anni sviluppa i segni e i sintomi della *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) di tipo I dopo una frattura alla caviglia. Il precoce trattamento farmacologico, fisioterapico e biofisico permette una rapida guarigione clinica e strumentale (dimostrabile alla Risonanza Magnetica). Tuttavia, il paziente sviluppava diverse recidive entro un anno senza nuovi traumi. Ogni nuovo episodio lasciava dei postumi e ancora oggi il paziente presenta disturbi distrofici della cute e ipototonotrofia. La CRPS è un raro disturbo di dolore neuropatico associato a grave dolore, ipostenia, edema dell'arto e iperidrosi. Si tratta di una condizione che causa diverse problematiche sia al paziente che al medico a causa della varietà delle opzioni terapeutiche e della complessità della patologia. La sottostante patogenesi non è completamente compresa. Differenti teorie hanno provato a spiegare la patogenesi della malattia, alcune includendo anche ipotesi genetiche. È possibile evitare le recidive tramite un'appropriata e precoce terapia.

Parole chiave: CRPS, frattura caviglia, bisfosfonati, dolore, recidiva, edema osseo

Summary

A 37 years-old patient developed signs and symptoms of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type I after Ankle fracture. Early pharmacological, physiotherapeutic, and biophysical treatment allowed rapid clinical and instrumental (on MRI) healing. However, the patient developed several recurrences within a year without new trauma. Each new attack, however, left after-effects; even today the patient still has dystrophic skin disorders and hypotonotrophy. CRPS is a rare neuropathic pain disorder associated with severe pain, muscle weakness, limb edema and hyperhidrosis. CRPS type I (CRPS-I) is a condition that causes multiple problems for both patients and physicians, due to the large variety of available treatment options and the complexity of pathology. The underlying pathology is not fully understood. Different theories have been put forward to explain the pathogenesis of this disease, some including also genetic models. It is possible to avoid recurrences with appropriate and early therapy.

Key words: CRPS, ankle fracture, bisphosphonates, pain, recurrence, bone edema

Ricevuto: 1 marzo 2022
Accettato: 17 marzo 2022

Corrispondenza

Salvatore Gioitta Iachino

Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliera dell'Alto-Adige, Ospedale di Bressanone, via Dante 51, 39042 Bressanone (BZ)
E-mail: salvatore.gioitta@yahoo.it

Come citare questo articolo: Gioitta Iachino S. *Complex Regional Pain Syndrom* (CRPS) post-traumatica persistente alla caviglia: recidiva o guarigione incompleta? *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2022;48:50-54; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-382>

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

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>

Presentazione Case report: storia clinica, accertamenti eseguiti e trattamento

Un giovane paziente di 37 anni, 95 kg di peso corporeo e 185 cm di altezza (27.9 BMI), fumatore e con anamnesi patologica silente, sviluppa a 5 settimane dal trauma alla caviglia la *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) di tipo 1.

La patologia, grazie alla diagnosi e al trattamento precoce, si risolve rapidamente pur tuttavia in modo transitorio; infatti, il paziente sviluppa in breve tempo gli stessi sintomi e segni a carico della stessa articolazione. Più precisamente manifesta nel corso di 1 anno di follow-up clinico e strumentale diversi episodi acuti a carattere parossistico, non scatenati da nuove cause esterne, e la cui risoluzione è sempre più lenta con postumi sempre più invalidanti ad ogni nuovo attacco. Un quadro clinico che potremmo definire "altalenante-ondulatorio".

Il paziente si presentava al Pronto Soccorso del nostro Ospedale in data 25.01.2021 con *dolor, rubor e tumor* in regione anteriore caviglia sinistra in seguito a trauma distorsivo avvenuto sul lavoro 3 giorni prima. Il Paziente infatti, lavoratore manuale, era caduto da una impalcatura posta ad una altezza da terra di 1,5 metri e veniva trasportato presso altro Ospedale dove, dopo esecuzione delle radiografie standard nelle due proiezioni, veniva dimesso con bendaggio allo zinco e referto radiologico negativo per fratture.

Alla nostra osservazione il paziente presentava zoppia di fuga, non usava stampelle e non aveva ricevuto sino a quel momento una terapia anti-tromboembolica. All'esame obiettivo della caviglia sinistra si evidenziava gonfiore in regione anteriore bimalleolare e in minor misura sulla regione dorsale del piede, inoltre lieve rossore ma senza segni di ematoma o ferite. La cute era morbida ma dolente alla palpazione (con segno fovea negativo), al termotatto risultava normale e veniva escluso clinicamente un processo infettivo e/o trombotico. Gli esami ematici mostravano infatti valori di PCR (proteina C reattiva), VES (velocità di eritrosedimentazione), D-Dimero e leucociti nel range di normalità. Il paziente negava febbre e riferiva che i disturbi erano peggiorati negli ultimi giorni soprattutto durante la deambulazione, motivo per cui aveva optato per una "second opinion" presso la nostra Unità Operativa. All'anamnesi remota negava patologie muscolo-scheletriche od episodi simili.

La visione attenta delle radiografie già eseguite mostrava la frattura composta del malleolo posteriore e un'ulteriore proiezione aggiuntiva da noi eseguita anche l'avulsione dell'apice del malleolo mediale; lesioni confermate dall'esame Tomografia Computerizzata basale eseguito in

Pronto Soccorso. Si optava per il trattamento conservativo con stecca gessata, scarico assoluto, crioterapia, FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) e terapia eparina.

Il controllo dopo 7 giorni mostrava la persistenza del gonfiore e del rossore, per cui si prosegue il trattamento con la stecca gessata e la conversione in gambaletto *softcast* viene rimandata ed eseguita al 2° controllo a 19 giorni dal trauma.

A 40 giorni dall'episodio traumatico si posizionava la calza elastica ed un tutore di caviglia bivalva e veniva concesso il carico parziale e progressivo con l'ausilio di due stampelle. L'esame radiografico mostrava la corretta guarigione dei due focolai di frattura ma una sfumata "velatura" distrofica su epifisi e metafisi distale di tibia e perone che viene refertata dal collega radiologo come "*segni di atrofia tipo Sudeck*" (Fig. 1). L'osteoporosi "a macchia di leopardo" che può presentarsi nella CRPS si manifesta normalmente dopo 6-12 settimane dell'evento traumatico¹ dunque, nonostante potesse rappresentare di per sé già un campanello d'allarme, non veniva preso in considerazione in quanto considerato un reperto troppo ravvicinato rispetto all'evento traumatico e quindi non attendibile.

Clinicamente non si dimostrava un miglioramento del gonfiore e del rossore e inoltre si era aggiunta una componente di alterata sensibilità con ipersensibilità e iperalgesia; anche in questo caso venivano escluse altre complicazioni come sindrome compartimentale, erisipela o vasculopatia. Si decide quindi di prescrivere al paziente 1 ciclo di 10 sedute di fisioterapia, terapia medica antiedemigena e terapia biofisica con campi elettromagnetici pulsati (CEMP).



Figura 1. RX ap eseguita a Marzo 2021, mostra segni di osteoporosi da disuso con distrofia su metafisi ed epifisi distale di tibia e perone..

In questa fase, quindi, non veniva adottata una terapia specifica per la CRPS, probabilmente per una incauta sottovalutazione del quadro clinico-strumentale che comunque si mostrava ancora dai contorni sfumati per porre la diagnosi di certezza.

Al controllo ambulatoriale a 10 settimane dall'evento il paziente si presentava soddisfatto poiché i dolori erano di intensità molto più bassa, meno frequenti gli attacchi e la capacità di carico con l'ausilio delle stampelle era superiore all'80%; inoltre, nonostante non avesse ancora iniziata la fisioterapia, anche la motilità attiva e passiva era notevolmente migliorata e quindi la terapia eparinica veniva interrotta.

Al controllo clinico successivo, a circa 4 mesi dalla *noxa patogena*, il quadro soggettivo e oggettivo si mostrava nuovamente peggiorato: la deambulazione senza stampelle risultava impossibile, la mobilizzazione sia attiva che passiva della caviglia era molto dolente e limitata, si evidenziava adesso anche l'ipostenia al comparto muscolare sia anteriore che posteriore, la cute era tesa, lucida e lievemente calda, la discromia cutanea rossa accesa era virata al violaceo ed era presente una componente di allodinia oltre che di iperalgesia in regione anteriore. Gli esami ematici rimanevano nella norma (proteina c reattiva 2 mg/dl, inoltre il valore dei leucociti così anche il differenziale erano nella norma) e ancora una volta venivano escluse complicazioni infettive, vascolari, dermatologiche e neurologiche. Seguendo i criteri diagnostici dell'*International Association for the Study of Pain* (IASP) di Orlando (1993) e Budapest (2003)² veniva posta con ragionevole certezza la diagnosi di CRPS di 1° tipo.

Si prescriveva dunque la terapia intramuscolare con bisfosfonato acido neridronico 25 mg 2 ml giornaliera per 16 giorni, la ripresa del trattamento eparinico e la terapia con CEMP e di iniziare con la massima urgenza il trattamento fisioterapico (che viene effettuato tramite un protocollo ospedaliero interno grazie al quale il paziente accede al servizio di riabilitazione entro 7 giorni dalla richiesta telematica).

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) senza mezzo di contrasto confermava la diagnosi mostrando infatti un quadro di edema diffuso in T2 su tibia, astragalo, calcagno e scafoide tarsale su entrambe le superfici articolari di ogni segmento osseo coinvolto e inoltre l'edema delle parti molli adiacenti (elemento altamente specifico per CRPS). Il versamento articolare è invece minimo.

L'edema osseo in caso di CRPS rientra nel quadro più generale delle *Bone Marrow Edema Lesion*, che vengono classificate in 3 categorie da Costa-Paz (2001) in base al quadro visibile in RMN senza mdc. Il nostro caso clinico rientrava nel 2° tipo, ossia: *a macchia di leopardo con margini convessi su superfici articolari contigue* (Fig. 2)³.



Figura 2. RMN (taglio sagittale) senza mdc eseguita a Maggio 2021, mostra in T2 edema diffuso su astragalo, scafoide tarsale, calcagno, tibia. Edema tipo 2° secondo la classificazione Costa-Paz ed edema dei tessuti molli adiacenti. Visibile anche la lacuna di necrosi ossea di 22 mm sulla tibia.

Iniziava uno stretto follow-up clinico e strumentale a scadenze prefissate che mostravano un rapido miglioramento clinico sia soggettivo che oggettivo; miglioramento confermato da una seconda RMN senza mdc, eseguita a 3 mesi dalla precedente, che conferma infatti la totale regressione dell'edema osseo e dei tessuti molli adiacenti.

In entrambe le RMN si evidenziava però una lacuna di necrosi ossea di 22 mm al margine postero laterale della tibia (Fig. 2), motivo per cui veniva consigliata la terapia iperbarica 4; terapia che tuttavia il paziente non tollerava e che decide pertanto di abbandonare dopo solo tre sedute. La lesione ossea viene comunque approfondita con Tomografia computerizzata senza mdc che tuttavia non aggiunge ulteriori notizie utili.

Da inizio settembre 2021 il paziente è rientrato a lavoro ma continua a manifestare episodi di riacutizzazioni occasionali (e senza nuovi traumi) pur tuttavia con quadri clinici oggettivi e soggettivi meno gravi rispetto alla prima fase; episodi che vengono regolarmente trattati con relativo successo tramite cicli di fisioterapia e terapia farmacologica a base di acido neridronico 16 mg intramuscolo (infiltrazione giornaliera per 16 giorni consecutivi) e con prednisolone 25 mg per os (somministrazione giornaliera per 2 settimane).

Trattamento ed esiti

Il paziente è stato contattato telefonicamente nel mese di Gennaio 2022 riferendo di aver ripreso normalmente l'attività lavorativa, cioè ai ritmi antecedenti al trauma

del Gennaio 2021, pur tuttavia riferendo un persistente *disconfort* in regione caviglia ossia: lieve gonfiore diffuso anteriormente e zone di discromia e distrofie cutanee. La forza muscolare è stata recuperata, ma ancora non esattamente paragonabile al controlaterale, nega però distonie e disturbi di sensibilità. Interrogato sulla valutazione globale della sua patologia sino a quel momento, il paziente si mostrava cosciente riguardo al fatto che le riacutizzazioni, sebbene meno gravi rispetto alla prima fase della patologia, lasciavano degli esiti (discromia, distrofia cutanea e degli annessi, riduzione della forza muscolare) che si sono sommati ad ogni nuovo attacco, senza mai una totale remissione del quadro soggettivo e oggettivo.

Il paziente reso consapevole sin dalle fasi iniziali del significato, della natura e della complessità della patologia che lo affliggeva si dichiarava comunque soddisfatto del risultato clinico sino ad ora ottenuto.

Conclusioni e riflessioni finali

Il razionale e i benefici della terapia con bisfosfonati nel trattamento della CRPS sono noti da tempo e sono ben documentati in letteratura internazionale⁵. L'unico bisfosfonato per il quale è stata dimostrata l'evidenza scientifica dell'efficacia è l'*acido neridronico*, i cui ottimi risultati si sono ben mostrati anche in questo caso. Il paziente riferiva infatti un miglioramento molto vistoso e rapido del gonfiore e del rossore, già dopo le prime 3-4 iniezioni intramuscolari (manifestazioni cutanee che avevano raggiunto la radice della coscia nella prima fase aggressiva della patologia); al contrario risultava meno rapida la riduzione della componente algica.

La terapia intramuscolare con acido neridronico rappresenta una terapia molto maneggevole e sicura, il cui complesso meccanismo di azione agisce a più livelli sul metabolismo osseo. Il successo terapeutico è però tanto maggiore quanto più precocemente viene somministrato; infatti, secondo Studi recenti, l'efficacia del farmaco si riduce sensibilmente dopo 6 mesi dall'inizio della manifestazione dei sintomi.

Anche la terapia cortisonica viene utilizzata con discreto successo, sebbene l'entusiasmo degli esperti a tal proposito sia inferiore. Non è noto il dosaggio esatto e il lasso di tempo per una terapia di successo, per cui spesso ci si affida ad un protocollo terapeutico empirico da adattare al singolo caso. Uno studio del 2015 riporta che una somministrazione giornaliera di 40 mg per 14 giorni di prednisolone seguita da una dose di mantenimento di 10 mg a settimana rappresenta l'unica terapia antinfiammatoria che ha mostrato l'efficacia in diversi *clinical trial*⁶.

La CRPS rappresenta quindi una patologia molto complessa che può manifestarsi in forme lievi o gravi, comple-

te o incomplete, transitorie o persistenti⁷. In casi più unici che rari (descritti in letteratura) può portare a conseguenze disastrose come all'amputazione dell'arto coinvolto⁸.

Nonostante sia una patologia nota da almeno 100 anni suscita ancora oggi l'interesse della Comunità Scientifica e i recenti Studi in vivo e in vitro hanno spiegato solo in parte la complicata patogenesi che coinvolge sia il Sistema Nervoso Centrale e Periferico che il Sistema Vegetativo e Somatico. Infatti, la malattia è sostenuta da un meccanismo a feedback positivo che si autoalimenta grazie all'azione di citochine pro-infiammatorie (ad esempio leucotrieni, interleuchine etc.) che creano un circolo in cui recettori cutanei, vascolari e muscolari periferici vengono sensibilizzati ed eccitano, a loro volta, le fibre nervose afferenti ed efferenti⁹.

Non è nota con esattezza la prevalenza e l'incidenza nel mondo a causa della variabilità delle forme cliniche e a causa delle difficoltà di porre diagnosi con certezza.

La diagnosi è prettamente clinica e viene spesso ritardata per mancato riconoscimento dei sintomi; ciò può comportare gravi ripercussioni ed esiti permanenti se non viene instaurata una precoce ed adeguata terapia.

Il trattamento è multidisciplinare e deve coinvolgere diverse figure: chirurgo ortopedico, fisiatra, fisioterapista, neurologo, radiologo, reumatologo, endocrinologo, l'anestesista, il medico di famiglia etc.¹⁰.

L'importanza della terapia psicologica è stata enfatizzata da recenti Studi che consigliano un precoce trattamento già dopo 3-4 mesi di persistenza della patologia. La predisposizione genetica gioca senza dubbio un ruolo determinante e ciò può spiegare la suscettibilità di alcuni pazienti a sviluppare la malattia dopo traumi anche banali (la letteratura riporta che nel 10% dei casi non è possibile addirittura riconoscere alcun trauma scatenante). Il trattamento fisioterapico è anch'esso articolato e varia dalla *terapia a specchio* alle *terapie occupazionali*; anche in questo caso risulta tanto più efficace quanto più precocemente viene iniziato¹⁰.

La letteratura riconosce decine di fattori predisponenti tra cui: fibromialgia, depressione, fumo, atopie, sindrome metaboliche, osteoporosi e patologie reumatiche¹¹.

Pochi studi analizzano la questione delle recidive, la loro causa e le possibili terapie di profilassi per evitarle; ciò a causa della complessità dell'argomento. Infatti, è spesso impossibile distinguere tra "*diffusione*", che può avvenire in 3 modalità diverse, e "*recidiva*" della patologia la quale, nella sua evoluzione naturale, può alternare diverse fasi di remissione e recrudescenza indipendentemente dalle terapie adottate. Infatti, nelle forme croniche non sempre è possibile riconoscere periodi di tempo completamente liberi dalla malattia, così da poter avere una chiara definizione di recidiva nel caso i sintomi si rimanifestassero¹².

Educare il paziente a corretti comportamenti da adottare, renderlo consapevole e fornirgli l'adeguata terapia e assistenza sanitaria riduce al minimo il rischio della cronicizzazione e certamente delle recidive.

La guarigione completa e stabile è possibile ma è fondamentale una particolare "attenzione clinica" per i pazienti che mostrano i "campanelli di allarme", così da intraprendere il prima possibile l'algoritmo diagnostico, strumentale e clinico che conduce alla corretta diagnosi e quindi per instaurare precocemente il flusso terapeutico che può condurre alla completa remissione dei sintomi e al successo clinico.

Bibliografia

- 1 Rios A, Rosenberg Z, Bencardino et al. Bone marrow edema patterns in the ankle and hindfoot: distinguishing MRI Features. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W720-729. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5880>. 2011
- 2 Harden NR, Bruehl S, Perez RSGM, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010;150:268-274. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.030>
- 3 Costa-Paz M, Musculo DL, Ayerza M et al. Magnetic resonance imaging follow-up study of bone bruises associated with anterior cruciate ligament ruptures. *Arthroscopy* 2001;17:445-449. <https://doi.org/10.1053/jars.2001.23581>
- 4 Katznelson R, Shira C, Hance C. Successful treatment of lower limb complex regional pain syndrome following three weeks of hyperbaric oxygen therapy. *Pain Res Manag* 2016;2016:3458371. <https://doi.org/10.1155/2016/3458371>
- 5 Varena 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;38:1959-1962. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4101-6>
- 6 Resmini L, Ratti C, Canton G, et al. Treatment of complex regional pain syndrome. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12(Suppl 1):26-30. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.3s.026>
- 7 Iolascon G, de Sire A, Moretti A. Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12(Suppl 1):4-10. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.3s.004>
- 8 Midbari A, Suzan E, Adler T, et al. Amputation in patients with complex regional pain syndrome. *Bone Joint J* 2016;98-B:548-554. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B4.36422>
- 9 Russo M, Georgius P, Santarelli DM. A new hypothesis for the pathophysiology of complex regional pain Syndrome. *Med Hypotheses* 2018;119:41-53. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.07.026>
- 10 Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, et al. Complex regional pain syndrome in adults: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians 2012.
- 11 Elsharydah A, Loo NH, Minhajuddin A, et al. Complex regional pain syndrome type 1 predictors - Epidemiological perspective from a national database analysis. *Clin Anesth* 2017;39:34-37. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.03.027>
- 12 Troeger H. Prophylaxe des CRPS I und des CRPS I-Rezidiv Prophylaxis of CRPS I and recurrent CRPS I. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2011;43:25-31. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1269888>