



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2021/2022

Campus Universitario di Savona

Chronic Regional Pain Syndrome: diagnosi

Candidato:

Dott.ssa FT, Noemi Genre

Relatore:

Dott.ssa FT OMT, Alessandra Lorenzi

INDICE

ABSTRACT	3
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	5
1.1: OBIETTIVO	7
CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI	8
2.1: QUESITO DI RICERCA	8
2.2: CRITERI DI ELEGGIBILITA'	8
2.3: FONTI DI INFORMAZIONE	8
2.4: STRATEGIE DI RICERCA.....	8
2.4.1: <i>TERMINI CONTENUTI NELLA STRINGA</i>	9
2.5: REGISTRAZIONE DEGLI STUDI	10
2.6: RISK OF BIAS	11
CAPITOLO 3: RISULTATI	16
3.1: CARATTERISTICHE DEGLI STUDI	17
3.2: CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE	19
3.3: RIASSUNTO DEI RISULTATI DEGLI STUDI	20
3.4: SINTESI DEGLI STUDI	24
3.4.1: <i>CRITERI CLINICI</i>	24
3.4.2: <i>TPBS: SCINTIFRAFIA OSSEA TRIFASICA O A 3 FASI</i>	31
3.4.3: <i>ALTRI STUDI</i>	36
3.5: ANALISI DEL RISK OF BIAS	38
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	42
4.1: CRITERI CLINICI	42
4.2: SCINTIGRAFIA OSSEA TRIFASICA	46
4.3: ALTRI STUDI	47
4.4: LIMITI DELLO STUDIO.....	48
CAPITOLO 5: CONCLUSIONIGENERALI	49
5.1: KEY POINTS	50
BIBLIOGRAFIA	

ABSTRACT

Introduzione

La CRPS è una condizione che si presenta come un'esperienza dolorosa severa e sproporzionata rispetto all'evento scatenante. È accompagnata da segni e sintomi variabili che includono caratteristiche infiammatorie, sensoriali, autonome, trofiche o motorie. Si tratta di un complesso disordine di tipologia multifattoriale associato ad una risposta aberrante ad una eventuale lesione tissutale, di maggiore o minore entità. Le variazioni nella suscettibilità all'alterata regolazione di tali fattori biologici probabilmente sono correlate all'eterogeneità clinica della CRPS. La CRPS può avere un impatto significativo sulla qualità di vita. La sua diagnosi, così come il trattamento, non sono semplici; spesso rimane misconosciuta per lunghe tempistiche, che ritardano la corretta gestione multidisciplinare. L'obiettivo della tesi è individuare e sintetizzare le evidenze presenti riguardanti il percorso diagnostico da attuare in questa condizione.

Materiali e metodi

La ricerca in letteratura è stata svolta sui seguenti database: MEDLINE (Pubmed); Cochrane Library e PeDro (Physiotherapy Evidence Database). La ricerca è stata condotta dal 13/09/2022 al 13/03/2023. Sono stati esclusi dalla revisione articoli non pertinenti, articoli che non fossero in lingua inglese, articoli che non fossero reperibili full text.

Risultati

La ricerca ha prodotto in totale 2856 risultati, in seguito sottoposti a screening. Sono stati esclusi i duplicati, ottenendo 2762 articoli. I risultati selezionati tramite titolo e abstract sono stati 58. Utilizzando i criteri di inclusione, infine, sono stati inclusi nella revisione 22 articoli.

Conclusioni

Ci sono dei fattori di rischio di sviluppo della CRPS da considerare: il genere femminile, l'età superiore ai 60 anni e inferiore ai 70, esiti di frattura o di intervento al polso e/o alla mano e un'immobilizzazione di oltre 4 settimane. Attualmente non esiste un gold standard per la diagnosi della CRPS; la diagnosi è clinica, e si basa sull'anamnesi e sull'esame fisico. La letteratura attuale concorda nel suggerire l'utilizzo dei criteri di Budapest in aggiunta, per confermare la diagnosi di CRPS. Il CRPS severity score è uno strumento che potrebbe essere utile per definire la severità dei sintomi della CRPS e per monitorare le variazioni del paziente nel tempo. La scintigrafia trifasica, attualmente non è raccomandata per la diagnosi della CRPS,

nonostante alcuni risultati promettenti.

1: INTRODUZIONE

La CRPS, acronimo di “complex regional pain syndrome”, anche definita sindrome compartimentale, è un disturbo che si presenta come un'esperienza dolorosa severa e sproporzionata rispetto all'evento scatenante⁽¹⁾. Il dolore è regionale, solitamente dell'estremità distale dell'arto superiore, quindi di polso/mano, o dell'arto inferiore, ovvero il piede. Il dolore dell'estremità è accompagnato da un numero altamente variabile di segni e sintomi infiammatori, sensoriali, autonomici, trofici e motori. Solitamente può avvenire in seguito ad un evento scatenante, che può essere un trauma o un intervento chirurgico⁽¹⁾⁽²⁾.

Nelle immagini riportate 1 e 2 in seguito viene mostrato il confronto tra un arto affetto da CRPS con il controlaterale sano.



Immagine 1



Immagine 2

Presenta una considerevole diminuzione della qualità di vita con disabilità consistenti e un importante peso economico⁽¹⁾⁽²⁾. L'incidenza è di 5,5-25,2 casi per 100000 persone rispettivamente negli Stati Uniti e in Olanda. Essa aumenta con l'età con un picco tra i 61 e i 70 anni, e le donne hanno una probabilità 3-4 volte maggiore rispetto agli uomini di svilupparla. Nel 60% dei casi la sindrome coinvolge l'arto superiore, nel 40% l'arto inferiore. I dati sulla risoluzione sono difficili da interpretare, per di diversi fattori: l'eterogeneità delle popolazioni in studio, l'inconsistenza del rigore diagnostico e la mancanza di consenso per quanto riguarda la definizione di “risoluzione”. I fattori trigger più frequentemente riportati sono le fratture, le distorsioni e la chirurgia d'elezione. L'esordio spontaneo è poco comune (<10% dei casi)⁽¹⁾⁽³⁾.

La nomenclatura della CRPS continua ad essere dibattuta, e rimane controversa. Storicamente, tra i molti termini con cui la CRPS è stata chiamata, “RSD” (reflex sympathetic dystrophy) e

“causalgia” sono stati i più comunemente utilizzati. L'esistenza di tale tassonomia confusa è dovuta, in parte, a molti schemi diagnostici non standardizzati che sono stati usati nel secolo scorso⁽⁴⁾. Le ricerche hanno mostrato che si tratta di una condizione non del tutto legata a problematiche del sistema nervoso simpatico, perciò tali termini obsoleti “RSD” e “causalgia” necessitavano di essere modificati. Nel 1994, la commissione per la tassonomia della IASP (International Association for the Study of Pain) ha identificato specifici criteri diagnostici denominati proprio criteri IASP. La commissione ha modificato il nome della sindrome nell'attuale “CRPS” (complex regional pain syndrome)⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

La CRPS si suddivide storicamente in due tipologie: quella di tipo 1, nella quale non vi è danno al nervo; quella di tipo 2, in cui il nervo è fisicamente danneggiato. Il problema di tale classificazione è che non comprende tutte le varianti che si trovano a metà fra le due categorie⁽⁵⁾.

Un candidato promettente, coerente con le osservazioni cliniche, è la distinzione fra “warm CRPS” e “cold CRPS” proposta da un ampio studio prospettico internazionale⁽⁵⁾. Il cluster dei pazienti warm è caratterizzato dall'estremità edematosa, asciutta, calda e arrossata; la “cold” da un'estremità meno edematosa, con sudorazione e di colorazione bluastra. Tuttavia tale nomenclatura è ancora in fase di studio e definita informale, e nella maggior parte degli elaborati si fa comunque riferimento alla CRPS 1 e 2⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

I sintomi e segni tipici della CRPS di tipo 1 possono essere gli stessi che sopraggiungono transitoriamente durante il normale recupero funzionale di un arto immobilizzato. Perciò, la diagnosi si basa su un aumento della severità e della durata dei segni e sintomi. Essi sono: dolore; iperalgesia/allodinia (dolore o risposta esasperata da uno stimolo non doloroso o solo lievemente doloroso); rigidità articolare; edema; anomalie autonome (sudorazione e differenze di temperatura rispetto all'arto non affetto)⁽⁷⁾.

I potenziali fattori di rischio per la CRPS 1 restano sfuggenti. Gli studi sono eterogenei, di qualità mista e lo stesso discorso vale per la rilevanza. La bassa prevalenza della CRPS 1 accompagnata da una mancanza di gold standard per la diagnosi contribuiscono alle difficoltà riguardo la definizione di fattori di rischio potenziali. I fattori di rischio con peso importante e buone qualità e rilevanza sono: sesso femminile, soprattutto post menopausa; frattura del radio distale; frattura intrarticolare o distorsione di caviglia; livelli più alti di dolore riportati in fase iniziale dopo il trauma. Fattori più deboli dal punto di vista della qualità sono: l'immobilizzazione; barriere psicosociali; scintigrafia ossea positiva. Per quanto riguarda l'immobilizzazione sono compresi pazienti con esiti di stroke che, presentando una mancanza di input sensoriali che a loro volta possono risultare in malposizionamenti dell'arto, possono presentare il rischio di sviluppare CRPS⁽⁸⁾. Ma non sono definibili conclusioni definitive per via

dell'eterogeneità degli studi⁽⁶⁾⁽⁹⁾⁽⁴⁾.

La prognosi della CRPS dipende dalle manifestazioni cliniche; i fattori psicosociali hanno un ruolo nello sviluppo della problematica, ma minore nella prognosi⁽⁹⁾.

1.1: OBIETTIVO

Il meccanismo patofisiologico preciso e i fattori predittivi che sottostanno alla CRPS 1 rimangono sconosciuti. Un test diagnostico standard non è disponibile, e l'assenza di un gold standard rende la validazione dei criteri diagnostici difficile⁽⁶⁾.

Ciò provoca spesso ritardi nella diagnosi della sindrome, che permane misconosciuta. Una diagnosi precoce così come un immediato trattamento sono critici per limitare la progressione della sindrome e migliorare la qualità di vita di chi ne è affetto⁽¹⁰⁾. È necessario fare chiarezza sui criteri diagnostici della CRPS 1, per via dell'assenza di riscontro di effettivi danni al nervo e quindi alla difficoltà di oggettivare il problema.

In letteratura sono presenti molti articoli riguardanti il trattamento della CRPS, ma molti meno riguardo la diagnosi e i criteri diagnostici.

L'obiettivo dell'elaborato è pertanto quello di individuare un percorso diagnostico basandosi sulle evidenze presenti in letteratura.

2: MATERIALI E METODI

2.1: QUESITO DI RICERCA

è stato innanzitutto creato il quesito di ricerca clinica. Il quesito clinico formulato è stato: “Come si effettua la diagnosi di CRPS in pazienti adulti?”

2.2: CRITERI DI ELEGGIBILITA'

- Tipo di studi: sono stati selezionati studi pubblicati in lingua inglese. Sono stati presi in considerazione solo studi che sono stati ultimati e pubblicati.
- Studi con full text disponibile
- Popolazione: sono stati inclusi soggetti con età maggiore o uguale a 18 anni con diagnosi di CRPS.
- Outcome: sono stati inclusi studi che comprendono la diagnosi di CRPS nel titolo o nell'abstract.

2.3 FONTI DI INFORMAZIONE

Gli studi sono stati selezionati studi mediante le seguenti banche dati:

- MEDLINE (Pubmed)
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database)
- Cochrane Library.

2.4: STRATEGIE DI RICERCA

E' stata dapprima eseguita una ricerca preliminare su MEDLINE riguardante la CRPS, per identificare meglio l'argomento ed individuare le parole chiave; in seguito la ricerca è stata proseguita in funzione di un quesito clinico formulato seguendo il metodo PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) rivisitato, che ha esitato in un PO (Patient, Outcome).

Patient: soggetto affetto da CRPS.

Outcome: criteri diagnostici, diagnosi.

Sulla base di esso è stata formulata la stringa di ricerca riguardante la popolazione affetta da CRPS e l'esistenza di criteri diagnostici. Per evitare di escludere studi dalla ricerca sono stati inseriti dei termini MeSH (Medical Subject Headings) e gli operatori booleani “AND”, “OR” e “NOT”.

2.4.1: TERMINI CONTENUTI NELLA STRINGA

Popolazione:

- complex regional pain syndrome
- crps
- reflex sympathetic dystrophy
- RSD

Outcome:

- diagnosis
- Examination and Diagnoses
- diagnose
- Antemortem Diagnosis
- Diagnostic Criteria
- diagnostic

I risultati della ricerca effettuata su MEDLINE sono riportati in tabella:

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#3	...	>	Search: (((((treatment) OR (therapy)) OR (therapeutic)) OR (therapies)) OR (treatments)) OR (Therapeutics[MeSH Terms])	13,189,983	12:11:28
#2	...	>	Search: (((((((((((diagnosis) OR (diagnoses)) OR ("Examination and Diagnoses")) OR ("Diagnoses and Examination")) OR ("Diagnoses and Examinations")) OR ("Examinations and Diagnoses")) OR (diagnose) OR ("Antemortem Diagnosis")) OR ("Diagnosis, Antemortem")) OR ("Antemortem Diagnoses")) OR ("Diagnostic Criteria")) OR (diagnostic) OR (diagnosis[MeSH Terms])	11,463,627	12:09:24
#1	...	>	Search: (((("complex regional pain syndrome") OR (crps)) OR ("reflex sympathetic dystrophy")) OR (RSD)) OR ("complex regional pain syndromes")) OR (Complex Regional Pain Syndromes[MeSH Terms])	28,472	12:05:21

La stringa finale ottenuta è stata:

((((("complex regional pain syndrome") OR (crps)) OR ("reflex sympathetic dystrophy")) OR (RSD)) OR ("complex regional pain syndromes")) OR (Complex Regional Pain Syndromes[MeSH Terms])) AND (((((((((((diagnosis) OR (diagnoses)) OR ("Examination and Diagnoses")) OR ("Diagnoses and Examination")) OR ("Diagnoses and Examinations")) OR ("Examinations and Diagnoses")) OR (diagnose) OR ("Antemortem Diagnosis")) OR ("Diagnosis, Antemortem")) OR ("Antemortem Diagnoses")) OR ("Diagnostic Criteria")) OR (diagnostic) OR (diagnosis[MeSH Terms]))

and Examinations")) OR ("Examinations and Diagnoses")) OR (diagnose)) OR ("Antemortem Diagnosis")) OR ("Diagnosis, Antemortem")) OR ("Antemortem Diagnoses")) OR ("Diagnostic Criteria")) OR (diagnostic)) OR (diagnosis[MeSH Terms])) NOT ((((((treatment) OR (therapy)) OR (therapeutic)) OR (therapies)) OR (treatments)) OR (Therapeutics[MeSH Terms]))

che ha esitato in 2,816 risultati. Sono stati scartati i duplicati degli articoli tramite lo strumento Rayyan, ottenendo 2721 risultati. Di essi sono stati visualizzati titolo e abstract per verificare che venissero inclusi nei criteri di inclusione, ottenendo 56 risultati; quindi sono stati selezionati gli articoli che rispettassero i criteri di inclusione. Sono stati selezionati 52 articoli, che sono a loro volta stati analizzati in full text. In totale, il numero di articoli pertinenti da cui è stato possibile estrapolare i dati sono 22.

È stata svolta la ricerca sul database Cochrane, adoperando la stessa stringa adattata al modello di ricerca. Sono stati ottenuti 34 risultati. Nessuno corrispondeva ai criteri di inclusione scelti.

È stata svolta la ricerca sul database PEDro, ottenendo 6 risultati di cui selezionato 1 studio pertinente.

2.5 REGISTRAZIONE DEGLI STUDI

- Gestione dei dati: i dati sono stati estratti e inseriti in tabelle.
- Processo di selezione: l'autore, tramite la lettura del titolo e dell'abstract, ha selezionato gli studi da includere nella revisione applicando i criteri di inclusione scelti. In caso di dubbio è stato letto il full text e se neanche in esso erano rispettati i criteri di inclusione lo studio è stato escluso dalla revisione.
- L'estrazione dei dati è stata effettuata adoperando un unico modello per tutti gli studi.

Dagli studi ammessi sono stati prelevati i seguenti dati:

- Autori e anno di pubblicazione
- Informazioni sul campione: range di età, sesso, numerosità del campione
- Outcome considerati
- Risultati per gli outcome di interesse

E' stata assegnata la priorità all'individuazione di criteri diagnostici e strumenti di diagnosi per la patologia di interesse della tesi. I dati sono stati sintetizzati in tabelle e inseriti all'interno della discussione.

2.6 RISK OF BIAS

Per l'analisi del risk of bias, trattandosi di una varietà eterogenea di articoli, sono stati selezionati diversi strumenti per ogni disegno di studio.

Per analizzare le due revisioni sistematiche è stato scelto lo strumento AMSTAR 2. Questa checklist presenta in totale 16 item, che vengono presentati qui di seguito:

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?
11. If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?
13. Did the review authors account for RoB in primary studies when interpreting/discussing the results of the review?
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

Gli item chiave sono: 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15, ovvero i più importanti per valutare la qualità delle revisioni. La qualità degli articoli può essere:

- Alta: implica l'assenza di debolezza a livello degli item chiave, o al massimo una ma su un item non chiave.
- Moderata: più di una debolezza a livello degli item non chiave.
- Bassa: una debolezza su un item chiave con o senza debolezze nei punti non chiave
- Molto bassa: più di una debolezza sugli item chiave con o senza debolezze nei punti non critici.

È stata scelta poiché è in grado di analizzare revisioni sistematiche sia di RCT che di trial clinici non randomizzati, come nel caso degli articoli selezionati.

Per l'analisi delle due linee guida è stata adoperata la scala AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) tradotta in italiano. Essa si sviluppa su 23 item suddivisi in 6 dimensioni. Esse sono:

<i>Dimensione 1. Obiettivi e ambiti di applicazione.</i>
<i>-1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico</i>
<i>-2. I quesiti sanitari trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico</i>
<i>-3. La popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico</i>
<i>Dimensione 2. Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse</i>
<i>Item:</i>
<i>-4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti</i>
<i>-5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)</i>
<i>-6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target</i>
<i>Dimensione 3. Rigore metodologico</i>
<i>-7. Sono stati utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche</i>
<i>-8. La linea guida descrive con chiarezza i criteri utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche</i>
<i>-9. La linea guida descrive con chiarezza i punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche</i>
<i>-10. La linea guida descrive con chiarezza i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni</i>
<i>-11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione</i>
<i>-12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano</i>
<i>-13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni</i>
<i>-14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida</i>

<i>Dimensione 4. Chiarezza espositiva</i>
<i>-15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue</i>
<i>-16. La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria</i>
<i>-17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili</i>
<i>Dimensione 5. Applicabilità</i>
<i>-18. La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni</i>
<i>-19. La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni</i>
<i>-20. Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni</i>
<i>-21. La linea guida fornisce gli indicatori per il suo monitoraggio (audit)</i>
<i>Dimensione 6. Indipendenza editoriale</i>
<i>-22. I contenuti della linea guida non sono stati influenzati dagli eventuali sponsor istituzionali o commerciali</i>
<i>-23. Gli eventuali conflitti di interesse dei componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida sono stati esplicitamente dichiarati e adeguatamente governati</i>
<i>+ 2 item al di fuori delle dimensioni:</i>
<i>1. Punteggio della qualità complessiva di questa linea guida</i>
<i>2. Raccomanderei l'utilizzo di questa linea guida: sì / sì con modifiche / no</i>

Il punteggio per ogni item è esprimibile in una scala da 1 (completamente in disaccordo) a 7 (completamente d'accordo). È utile per valutare le LG sviluppate a livello locale, regionale, nazionale, internazionale, sia nella versione originale che negli aggiornamenti successivi. AGREE II è uno strumento metodologico “generico” che può essere applicato a LG che riguardano tutte le patologie/condizioni, gestite in qualsiasi setting assistenziale, per raccomandazioni relative a tutti gli interventi sanitari: preventivi, diagnostici, terapeutici, assistenziali, organizzativi, riabilitativi, palliativi, etc. Lo score di ogni dimensione viene determinato sommando tutti gli score dei singoli item che la compongono, calcolando il totale come percentuale del punteggio massimo possibile per quella dimensione. Non è tuttavia presente un cut off per valutare se la linea guida è effettivamente di alta, moderata o bassa qualità.

Per la valutazione degli studi di coorte e caso-controllo è stata utilizzata la Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale, che presenta una versione per gli studi di coorte ed una per quelli

caso-controllo. Si tratta di una scala specializzata nel valutare studi non randomizzati della sovracitata tipologia, che presenta 3 macro-aree che sottendono i vari item. La NOS attribuisce ad ogni studio un punteggio che varia da 0-9 stelle. Per gli studi caso-controllo i domini e gli item sono i seguenti:

SELECTION
1) Is the Case Definition Adequate?
2) Representativeness of the Cases
3) Selection of Controls
4) Definition of Controls
COMPARABILITY
1) Comparability of Cases and Controls on the Basis of the Design or Analysis
EXPOSURE
1) Ascertainment of Exposure
2) Non-Response Rate

Per gli studi di coorte invece sono:

SELECTION
1) Representativeness of the Exposed Cohort
2) Selection of the Non-Exposed Cohort
3) Ascertainment of Exposure
4) Demonstration That Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study
COMPARABILITY
1) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis
OUTCOME
1) Assessment of Outcome
2) Was Follow-Up Long Enough for Outcomes to Occur
3) Adequacy of Follow Up of Cohorts

Per definire la qualità degli articoli elevata, moderata o bassa ci si basa sul numero di stelle assegnato a ciascuna categoria. Un maggior numero di stelle raccolte da uno studio rappresenta una maggiore qualità e un minore rischio di bias.

Punteggi di riferimento:

- o Very good studies: 9-10 stelle
- o Good studies: 7-8 stelle
- o Satisfactory studies: 5-6 stelle
- o Unsatisfactory studies: 0-4 stelle

Infine, per gli studi cross-sectional, è stata scelta la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist. Questa scala presenta 11 item con possibilità di risposta Yes/No/U (unclear). Gli item sono i seguenti:

1) Define the source of information (survey, record review)
2) List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications
3) Indicate time period used for identifying patients
4) Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based
5) Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants
6) Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes (e.g., test/retest of primary outcome measurements)
7) Explain any patient exclusions from analysis
8) Describe how confounding was assessed and/or controlled.
9) If applicable, explain how missing data were handled in the analysis
10) Summarize patient response rates and completeness of data collection
11) Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained

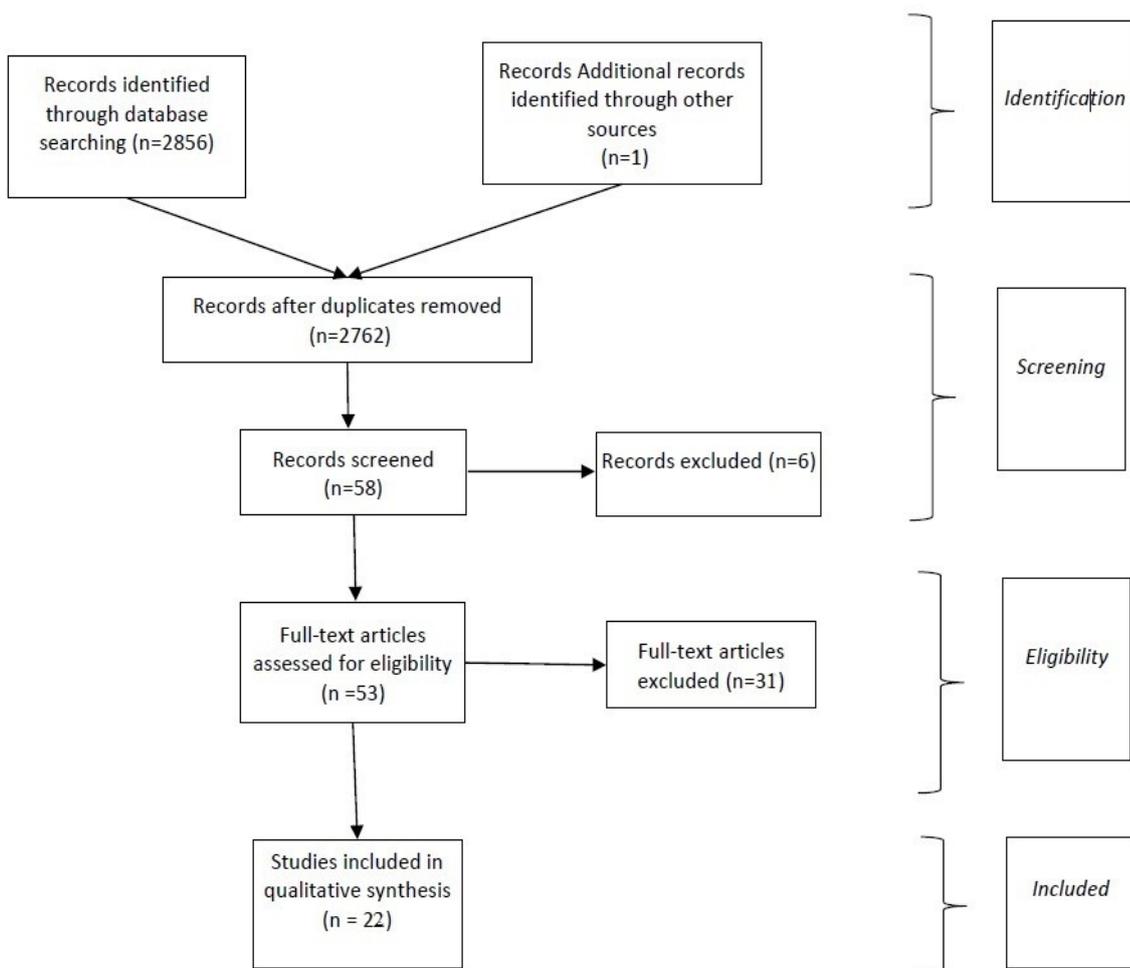
3: RISULTATI

La prima ricerca (13/09/2022) ha esitato in 2751 risutati.

L'ultima ricerca effettuata (13/03/2023) ha esitato in totale in 2856 risultati (2,816 su MEDLINE, 34 su Cochrane, 6 su PEDro). È stato aggiunto 1 articolo selezionato nella bibliografia di uno degli articoli selezionati.

Sono stati scartati i duplicati degli articoli dai vari database, ottenendo 2762 risultati. Di essi sono stati visualizzati titolo e abstract per verificare che si trovassero nei criteri di inclusione, ottenendo 58 risultati; quindi sono stati selezionati gli articoli che rispettassero i criteri di inclusione. Sono stati selezionati 53 articoli, che sono a loro volta stati analizzati in full text.

In totale, il numero di articoli pertinenti da cui è stato possibile estrapolare i dati sono 22.



Articoli full text esclusi:

n= 2 esclusi poiché non trattavano la problematica di interesse, ovvero la CRPS 1.

n= 29 esclusi poiché non trattavano la diagnosi di CRPS 1.

3.1: CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

AUTORE, ANNO	TITOLO STUDIO	TIPO DI STUDIO	DURATA STUDIO
Cheon M. et al ⁽¹¹⁾ , 2021	Diagnostic Performance of Three-Phase Bone Scintigraphy and Digital Infrared Thermography Imaging for Chronic Post-Traumatic Complex Regional Pain Syndrome	studio retrospettivo	da Aprile 2017 a Settembre 2019
Ringer R et al ⁽¹²⁾ , 2012	Concordance of qualitative bone scintigraphy results with presence of clinical complex regional pain syndrome 1: meta-analysis of test accuracy studies	metanalisi	/
Kumar V et al ⁽⁸⁾ , 2001	A study of bone densitometry in patients with complex regional pain syndrome after stroke	trial clinico	Tra ottobre 1998 e Aprile 1999
Moon J. Y. et al ⁽¹³⁾ , 2012	Analysis of patterns of three-phase bone scintigraphy for patients with complex regional pain syndrome diagnosed using the proposed research criteria (the 'Budapest Criteria')	Trial clinico	Tra il 1 gennaio 2007 e il 31 dicembre 2009
Shin S. H. et al ⁽¹⁴⁾ , 2017	Bone scintigraphy in patients with pain	Review	/
Mailis-Gagnon A. et al ⁽¹⁵⁾ , 2014	Characteristics of Complex Regional Pain Syndrome in Patients Referred to a Tertiary Pain Clinic by Community Physicians, Assessed by the Budapest Clinical Diagnostic Criteria	Studio cross sectional	2006-2010
Kaur H. et al ⁽¹⁶⁾ , 2017	Complex Regional Pain Syndrome Diagnosed with Triple-Phase Bone Scanning	Case report	U (unknown)
Harden R. N. et al ⁽⁵⁾ , 2022	Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition	Linee guida	/
Gill J. M. et al ⁽⁷⁾ , 2005	Complex regional pain syndrome underdiagnosed	Review	
Kwon H. W. Et al ⁽¹⁷⁾ ,	Diagnostic Performance of Three-Phase Bone Scan	Trial clinico	Dal 2004

2011	for Complex Regional Pain Syndrome Type 1 with Optimally Modified Image Criteria		al 2009
Bullen M et al ⁽¹⁸⁾ , 2016	Incidence of Complex Regional Pain Syndrome I Following Foot and Ankle Fractures Using the Budapest Criteria	Studio prospettivo	da novembre 2013 a maggio 2014
Harden R. N. ⁽¹⁹⁾ 2010	Objectification of the Diagnostic Criteria for CRPS	Review	/
Mesaroli G et al ⁽³⁾ , 2021	Screening and diagnostic tools for complex regional pain syndrome: a systematic review	Revisione sistematica	/
Wertli M. et al ⁽²⁰⁾ , 2017	Usefulness of bone scintigraphy for the diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome 1: A systematic review and Bayesian meta-analysis	Revisione sistematica con metanalisi	/
Harden N. R. et al ⁽²¹⁾ , 2010	Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome	Studio di validazione	/
Jeon S. G et al ⁽²²⁾ , 2014	Do Severity Score and Skin Temperature Asymmetry Correlate with the Subjective Pain Score in the Patients with Complex Regional Pain Syndrome?	Trial clinico	da marzo 2010 a agosto 2013
Bahador R et al ⁽²³⁾ , 2016	The Relation Between Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome and Trauma Severity in Patients With Distal Tibia Fracture	Studio cross-sectional	2010-2013
Santhosh S et al ⁽²⁴⁾ , 2013	Usefulness of asymmetry score on quantitative three-phase bone scintigraphy in the evaluation of complex regional pain syndrome	Studio retrospettivo	U
Pérez-Concha T. et al ⁽²⁵⁾ , 2020	Usefulness of thermography in the diagnosis and classification of complex regional pain syndrome	Studio cross-sectional	2015-20
Diepold J et al ⁽¹⁰⁾ , 2023	Comparison of Epidemiological Data of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Patients in Relation to Disease Severity —A Retrospective Single-Center Study	Studio retrospettivo	2009-202
Harden R. N et al ⁽²⁶⁾ , 2007	Proposed New Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome	Review	/
Harden R. N et al ⁽⁴⁾ , 2013	Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines,	Linee guida	/

	4th Edition		
--	-------------	--	--

3.2: CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

AUTORE	NUMERO PAZIENTI	ETA'	GENERE
Cheon M. et al, 2021	52 di cui 44 studiati (18 CRPS e 26 non CRPS;	età media 21-37 anni	44 uomini
Ringer R et al, 2012	/	/	/
Kumar V et al, 2001	20 (pz con esiti stroke)	57.2 (45–75) anni	12 uomini, 8 donne
Moon J. Y. et al, 2012	228 di cui 116 studiati, 69 con CRPS e 47 non CRPS	U (unknown)	42 maschi fra i CRPS, 27 donne fra i CRPS
Shin S. H. et al, 2017	/	/	/
Mailis-Gagnon A. et al, 2014	58 di cui gruppo non-CRPS: 39 pazienti CRPS di 19 pazirnti	U	31 femmine e 8 maschi nel gruppo non CRPS (39) 17 femmine e 2 uomini nel gruppo CRPS (19)
Kaur H. et al, 2017	1	55 anni	Donna
Harden R. N. et al, 2022	/	/	/
Gill J. M. et al, 2005	/	/	/
Kwon H. W. Et al, 2011	140 (CRPS-1 79; non-CRPS 61;	età media 39±15 anni	U
Bullen M et al, 2016	306 con frattura di piede/caviglia, sia operati che non	>18 anni	
Harden R. N. 2010	/	/	/
Mesaroli G et al, 2021	/	/	/
Wertli M. et al,	/	/	/

2017			
Harden N. R et al, 2010	113 pazienti con CRPS-I e 47 pazienti non-CRPS	U	U
Jeon S. G et al, 2014	42 tot	età 25.4 ± 10.0 anni	37/5 M/F
Bahador R et al, 2016	488	Età media 44+-9.82 anni	292 maschi, 196 donne
Santhosh S et al, 2013	68	età media 43 + 16 anni	30 maschi; 38 femmine
Pérez-Conchab T. et al, 2020	5	U	2 donne e 3 uomini
Diepold J et al, 2023	159	Donne: età media 60.9-14.4 anni Uomini: età media 52.3-16.7 anni	n = 116 donne, 73.0% n = 43 uomini, 27.0%
Harden R. N et al, 2007	/	/	/
Harden R. N et al, 2013	/	/	/

3.3: RIASSUNTO DEI RISULTATI DEGLI STUDI

AUTORI	OBIETTIVO STUDIO	RISULTATO
Cheon M. et al, 2021	Valutare la performance diagnostica della scintigrafia ossea trifasica (TPBS) e dell'imaging a termografia digitale a infrarossi (DITI) nella CRPS cronica post traumatica e proporre nuovi criteri diagnostici di imaging che combinino i due test.	La TPBS può essere utile nel diagnosticare la CRPS cronica post traumatica. In più, si suggerisce che diversi criteri diagnostici possano essere applicati allo scopo. Quando è necessario aumentare la sensibilità bisognerebbe considerare anomalie sia a TBPS che a DITI.
Ringer R et al, 2012	Riassumere le evidenze esistenti quantificando la concordanza di scintigrafia ossea qualitativa in	Una scintigrafia positiva non necessariamente concorda con presenza/assenza di CRPS I. Dato il moderato livello di concordanza tra BS positiva e assenza di CRPS, i

	presenza o assenza di CRPS 1 clinica.	risultati discordanti potenzialmente impediscono la diagnosi di CRPS 1.
Kumar V et al, 2001	Valutare la densità minerale ossea in pz con CRPS-1 in seguito a stroke con DEXA	Risulta una significativa riduzione della massa minerale ossea in pazienti con CRPS
Moon J. Y. et al, 2012	Investigare il ruolo della TPBS nella gestione della CRPS	Il valore diagnostico di una TPBS positiva per CRPS è basso dal punto di vista dei criteri di Budapest. I rilevamenti suggeriscono che una diagnosi di CRPS utilizzando i criteri di Budapest dovrebbe essere considerata quando vengono osservati pattern diminuiti alla TPBS durante le fasi I e II.
Shin S. H. et al, 2017	Per migliorare la diagnosi di CRPS, la scintigrafia ossea trifasica sembrerebbe essere superiore comparata ad altre modalità, e potrebbe essere usata per il rule out della CRPS per via della sua elevata specificità.	In pazienti con LBP e CRPS, l'imaging di medicina nucleare è una modalità di imaging utile. La scintigrafia ossea è superiore ad altre modalità di imaging nella valutazione di tali problemi. Serviranno studi più approfonditi per investigare i meccanismi sottostanti di assorbimento della CRPS.
Mailis-Gagnon A. et al, 2014	Descrivere le caratteristiche del paziente con diagnosi di CRPS inviato a un centro terziario di cura del dolore	Bisogna diffondere i criteri di Budapest fra i clinici data l'importanza di escludere altre condizioni psichiatriche o fisiche che presentano tali sintomi e segni: ipo/anestesia, paura del movimento e immobilità completa, soprattutto se associati a condizioni psichiatriche (PTSD, depressione, sintomi dissociativi, etc.) utilizzando i criteri diagnostici di Budapest ed escludere altre problematiche
Kaur H. et al, 2017	/	La CRPS è complessa, e necessita di un approccio multidisciplinare. Non vi è un singolo test in grado di fare diagnosi.
Harden R. N. et al, 2013	Riassumere le linee guida di diagnosi e trattamento della CRPS (4° edizione)	I criteri IASP possono portare a overdiagnosi di CRPS per via della bassa specificità; i criteri di Budapest perdono lievemente in sensibilità rispetto ai criteri IASP ma presentano maggiore specificità.
Harden R. N. et al, 2022	Riassumere delle linee guida di diagnosi e trattamento della CRPS (5° edizione)	I criteri di Budapest sono stati creati per essere ampi, inclusivi e per essere uno strumento di screening accessibile. La CRPS è una patologia con differenti meccanismi.
Gill J. M. et al, 2005	Diversi criteri diagnostici diversi sono stati sottoposti a test di validità: i criteri del 1993 IASP,	Una volta che altri disordini sono stati esclusi, l'evidenza supporta al momento la diagnosi di CRPS di tipo 1 basata sulla storia clinica e sull'esame fisico senza ulteriori test.

	<p>criteri di Bruehl, e criteri di Veldman</p>	<p>In assenza di chiara evidenza che supporti un set di criteri diagnostici rispetto a un altro i clinici possono utilizzare i criteri IASP, Bruehl, o Veldman per la diagnosi. Nonostante i criteri IASP siano poco specifici e poco riproducibili, sono i più citati in letteratura.</p>
<p>Kwon H. W. Et al, 2011</p>	<p>Sono stati analizzati i pattern di immagini TPBS in pazienti con sospetta CRPS-1 in seguito a trauma o intervento. Poi i criteri di immagini TPBS per la CRPS-1 sono stati modificati con pattern di immagini e informazioni sulla qualificazione adottando i criteri diagnostici clinici di Budapest come diagnosi standard. La performance diagnostica della TPBS con i criteri di immagini ottimizzati e modificati è stata valutata.</p>	<p>Con i criteri, la TPBS è un effettivo studio di imaging per la CRPS-1 anche con i recenti consensus sui criteri clinici diagnostici.</p>
<p>Bullen M et al, 2016</p>	<p>Determinare prospetticamente l'incidenza della CRPS in seguito a fratture di caviglia e piede.</p>	<p>L'incidenza osservata di CRPS utilizzando prospetticamente criteri validati è significativamente più bassa rispetto a quanto pubblicato precedentemente.</p>
<p>Harden R. N. 2010</p>	<p>Con nuove tecnologie e nuovi approcci alle vecchie tecnologie possono essere fatti importanti miglioramenti nella quantificazione e oggettivizzazione dei dati diagnostici.</p>	<p>I risultati degli studi di validazione dei dati suggeriscono che i criteri diagnostici IASP/CRPS sono adeguatamente sensibili. Sfortunatamente, permettono anche overdiagnosi. I criteri IASP non considerano i segni motori e trofici, il che può portare a ignorare informazioni importanti che possono discriminare la CRPS da altre sindromi.</p>
<p>Mesaroli G et al, 2021 (RS)</p>	<p>Identificare lo screening e gli strumenti diagnostici per la CRPS e riassumere la loro fattibilità, proprietà di misura e qualità degli studi.</p>	<p>Sono stati identificati 4 strumenti diagnostici: i criteri di Veldman, i criteri IASP, i criteri di Budapest, e i Budapest Research Criteria. Per gli adulti, i criteri di Budapest sono i migliori.</p>
<p>Wertli M. et al, 2017 (RS)</p>	<p>Esaminare l'impatto di diversi RT, specificatamente i criteri di Budapest, e la natura imperfetta dell'RT dell'accuratezza diagnostica della scintigrafia. Inoltre è stata analizzata</p>	<p>Confrontata con l'accettato criterio di Budapest la BS non può essere usata per fare rule-in nella diagnosi di CRPS 1. In pazienti con BS negativa la CRPS 1 è meno probabile che sia la patologia rilevante. Gli studi che utilizzano criteri più vecchi o nessun criterio diagnostico non dovrebbero essere utilizzati per valutare</p>

	l'associazione tra caratteristiche di base e scintigrafia positiva in pazienti con CRPS 1.	l'accuratezza diagnostica della BS nella CRPS 1.
Harden N. R et al, 2010	Questo studio di validazione ha confrontato i criteri diagnostici IASP per la CRPS con i più recenti criteri diagnostici di Budapest, riguardo l'accuratezza diagnostica.	I risultati suggeriscono che i criteri di Budapest forniscano un incrementale miglioramento dell'accuratezza diagnostica comparati con i criteri IASP. Tutte le 4 componenti diagnostiche incluse nei criteri di Budapest contribuiscono a migliorare la specificità. Essa e l'accuratezza diagnostica potrebbero contribuire a una diagnosi di CRPS giustificatamente meno frequente.
Jeon S. G et al, 2014	Valutare se vi è correlazione tra CRPS severity score, asimmetria della temperatura cutanea e lo score soggettivo del dolore.	La ΔT e la CSS non paiono riflettere il grado di dolore soggettivo in pazienti con CRPS.
Bahador R et al, 2016	Data l'importanza del diagnosticare e trattare questa condizione, l'obiettivo era studiare gli effetti della severità del trauma sulla prevalenza della CRPS (la diagnosi di CRPS è stata fatta in base ai criteri IASP)	La severità di lesione da sola non può essere un fattore determinante per predire la probabilità di CRPS
Santhosh S et al, 2013	Stabilire un approccio quantitativo semplice ed efficace per aiutare nella diagnosi della CRPS tramite TPBS	La TPBS dovrebbe essere considerata nella valutazione della CRPS per fare rule out dei pazienti che presentano un coinvolgimento focale, non come criterio diagnostico di CRPS
Pérez-Conchab T. et al, 2020	Si propone un protocollo di studio della CRPS basato su una batteria di misure quantitative (termografia cutanea, conduttività elettrochimica della cute e soglie sensoriali) e tale protocollo è stato applicato su 5 pazienti	Questi test funzionali quantitativi non invasivi non solo migliorano l'accuratezza diagnostica della CRPS, ma aiutano anche a stratificare e comprendere il processo patologico.
Diepold J et al, 2023	Analizzati i dati epidemiologici e clinici dei pazienti con CRPS per identificare specifici fattori che promuovono il suo sviluppo, in particolare pazienti con una serie di segni e sintomi particolari (criteri di Budapest) e	Pazienti con le seguenti caratteristiche sono a maggior rischio di CRPS: genere femminile, età oltre 60 anni, frattura di mano/polso con dolore persistente, immobilizzazione di 4 settimane

	caratteristiche demografiche (età e genere)	
Harden R. N et al, 2007	Riassumere l'ultima azione del gruppo di consenso internazionale a Budapest, per approvare e codificare revisioni dei criteri diagnostici della IASP convalidati empiricamente e derivati statisticamente	I criteri diagnostici IASP sono stati costruiti per fornire una metodologia standardizzata per prendere decisioni diagnostiche sulla CRPS. Le revisioni statisticamente derivate dei criteri diagnostici della CRPS approvati dal consensus di Budapest possono impattare positivamente su tali problemi che interferiscono con la qualità di vita del paziente

Gli studi in linea generale risultano essere molto eterogenei nelle seguenti caratteristiche: media di età, rapporto M/F e numerosità campionarie; in alcuni studi potrebbero essere presenti selection bias (segnalato come probabile nello studio di Cheon et. al). Non sempre sono presenti tutti i dati riguardanti la popolazione di interesse: negli studi di Harden et. Al del 2010, Kwon H. W. Et al non sono presenti informazioni riguardo il genere; negli studi di Pérez-Conchab T. et al (tenendo presente il fatto che la numerosità campionaria fosse unicamente di 5 pazienti), Harden et al del 2010, Mailis-Gagnon A. et al, Moon J. Y. et al sono assenti invece informazioni riguardanti l'età dei pazienti.

Gli studi sono inoltre molto eterogenei come tipologia: sono stati inclusi 4 studi osservazionali, 4 trial clinici di cui non è segnalata randomizzazione, 4 review, 1 metanalisi, 3 studi cross sectional, 2 linee guida (4 e 5 edizione di cui l'ultima del 2022), 1 case report, 1 studio di validazione e 2 revisioni sistematiche di cui una con metanalisi.

3.4: SINTESI DEGLI STUDI

3.4.1: CRITERI CLINICI

STUDIO	TITOLO	CRITERI STUDIATI	CONCLUSIONI
Gill J. M. et al 2005	Complex regional pain syndrome underdiagnosed	Criteri IASP Criteri di Bruehl Criteri di Veldman	Criteri IASP più usati in letteratura No raccomandazioni di utilizzo di un criterio rispetto all'altro

Mailis-Gagnon A. et al 2014	Characteristics of Complex Regional Pain Syndrome in Patients Referred to a Tertiary Pain Clinic by Community Physicians, Assessed by the Budapest Clinical Diagnostic Criteria	Criteri di Budapest	Bisogna diffondere i criteri di Budapest, utili a diagnosticare la CRPS, previa esclusione di problemi neuropatici, muscolo-scheletrici o altre condizioni che possano mimare la CRPS
Bullen M et al 2016	Incidence of Complex Regional Pain Syndrome I Following Foot and Ankle Fractures Using the Budapest Criteria	Criteri di Budapest	In pazienti con esiti di frattura di piede/caviglia l'incidenza osservata di CRPS utilizzando prospettivamente criteri validati è significativamente più bassa rispetto a quanto pubblicato precedentemente (ma non esiste gold standard).
Mesaroli G et al 2021	Screening and diagnostic tools for complex regional pain syndrome: a systematic review	Criteri IASP Criteri di Veldman Criteri di Bruehl Budapest Research Criteria Criteri di Budapest	Si raccomanda l'utilizzo dei criteri di Budapest per la diagnosi della CRPS in combinazione con la valutazione clinica, e nell'ambito della ricerca preferibilmente utilizzare i Budapest Research Criteria
Harden R. N et al, 2007	Proposed New Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome	Criteri IASP Criteri di Budapest	Viene proposta a un consensus la modifica dei criteri IASP per migliorarli, ottenendo i criteri di Budapest
Harden N. R et al, 2010	Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome	Criteri IASP Criteri di Budapest	I criteri di Budapest presentano maggiore accuratezza diagnostica dei criteri IASP. Tutte le 4 componenti diagnostiche incluse nei criteri di Budapest contribuiscono a migliorare

			la specificità.
Harden R. N et al, 2013	Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 4th Edition	Criteri IASP Criteri di Budapest	I criteri IASP possono portare a over-diagnosi avendo alta sensibilità ma bassa specificità I criteri di Budapest hanno specificità più elevata, riducendo il numero di diagnosi errate
Harden R. N. et al 2022	Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition	Criteri di Budapest	sensibilità 0,85 specificità 0,69 Validati per la diagnosi di CRPS

- Gill J. M. et al⁽⁷⁾ nel 2005 hanno redatto una review che riassume le evidenze di quegli anni riguardanti la diagnosi della CRPS. Sono presenti nella pratica clinica i seguenti criteri diagnostici: i criteri IASP del 1994, i criteri di Bruehl e i criteri di Veldman. Non vi sono raccomandazioni di utilizzo di uno rispetto all'altro, poiché nessuno di essi comprende tutte le sfumature della CRPS, e non è presente un gold standard per la diagnosi. Pertanto tutti possono essere utilizzati. I criteri IASP paiono essere i più utilizzati in letteratura, ma non sono stati validati e in più mostrano una bassa specificità. I criteri di Bruehl e i criteri di Veldman sono stati sviluppati in seguito per migliorare i criteri IASP. Di tutti questi criteri sono stati misurati specificità e sensibilità e l'affidabilità inter-esaminatore, riassunte nella tabella 2, subito dopo le caratteristiche dei criteri citati nella tabella 1, ma esse verranno specificate ulteriormente nel prossimo capitolo.

Diagnostic criteria for CRPS type 1*	
NAME	CRITERIA
IASP 1994 consensus criteria ¹	<p>Criteria 2, 3 and 4 are necessary for a diagnosis of CRPS type 1.¹⁰</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Type 1 is a syndrome that develops after an initiating noxious event. 2) Spontaneous occurrence of pain in the absence of an external stimulus, allodynia (pain due to a mechanical or thermal stimulus that normally does not provoke pain), or hyperalgesia (exaggerated response to a stimulus that is normally painful) that is not limited to the territory of a single peripheral nerve, and is disproportionate to the inciting event. 3) There is or has been evidence of edema, skin blood flow abnormality, or abnormal sudomotor (sweating) activity in the region of the pain since the inciting event. 4) This diagnosis is excluded by the existence of conditions that would otherwise account for the degree of pain and dysfunction.
Bruehl's criteria: IASP-family ¹¹	<ol style="list-style-type: none"> 1) Continuing pain disproportionate to any inciting event. 2) Patient must report at least 1 symptom in each of the 4 following categories: <ol style="list-style-type: none"> a) sensory: reports of hyperesthesia b) vasomotor: reports of temperature asymmetry or skin color changes or skin color asymmetry c) sudomotor/edema: reports of edema or sweating changes or sweating asymmetry d) motor/trophic: reports of decreased range of motion or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) or trophic changes (hair, nail, skin) 3) Must display at least 1 sign in 2 or more of the following categories: <ol style="list-style-type: none"> e) sensory: evidence of hyperalgesia (to pinprick) or allodynia (to light touch) f) vasomotor: evidence of temperature asymmetry or skin color changes or asymmetry g) sudomotor/edema: evidence of edema or sweating changes or sweating asymmetry h) motor/trophic: evidence of decreased range of motion or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) or trophic changes (hair, nail, skin)
Veldman's criteria ¹²	<ol style="list-style-type: none"> 1) Presence of 4 out of 5 symptoms: <ol style="list-style-type: none"> a) Diffuse pain during exercise b) Temperature differences between affected and unaffected extremity c) Color differences between affected and unaffected extremity d) Volume differences between affected and unaffected extremity e) Limitations in active range of movement of the affected extremity 2) Occurrence or increase of symptoms during or after use 3) Symptoms in an area larger than the area of the primary injury
<p>*IASP definition of CRSP 1: A variety of painful conditions following injury which appears regionally having a distal predominance of abnormal findings, exceeding in both magnitude and duration the expected clinical course of the inciting event and often resulting in significant impairment of motor function and/or trophic function. (IASP criteria can be used for this definition.)</p>	

Tabella 1

TABLE 2									
Accuracy of diagnostic criteria for CRPS type 1									
CRITERIA TESTED	STUDY OF ACCURACY	STUDY QUALITY	CONTROL GROUP	SN	SP	LR+	LR-	PV+	PV-
IASP	Bruehl et al, 1999 ¹¹	3 (non-indep. ref. standard)	Patients with diabetic neuropathy, polyneuropathy, postherpetic neuralgia, and radiculopathy	98%	36%	1.5	0.1	0.21	0.99
IASP	Galer et al, 1999 ¹²	3 (non-indep. ref. standard)	Patients with diabetic neuropathy	100%	55%	2.2	0	0.28	1.0
Bruehl's	Bruehl et al, 1999 ¹¹	3 (non-indep. ref. standard)	Patients with diabetic neuropathy, polyneuropathy, postherpetic neuralgia and radiculopathy	70%	94%	12	0.3	0.67	0.94

Sn, sensitivity; Sp, specificity; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; PV+, positive predictive value (probability of disease given a positive test); PV-, negative predictive value (probability of disease given a negative test). PV+ and PV- assume baseline likelihood of disease of 15%.

TABLE 3			
Interobserver reliability of diagnostic criteria for CRPS type 1			
DIAGNOSTIC CRITERIA TESTED	STUDY QUALITY	STUDY SIZE	INTEROBSERVER RELIABILITY
IASP ¹⁵	2 (small cohort study)	6 diagnosticians	Poor
Bruehl's ¹⁵	2 (small cohort study)	6 diagnosticians	Borderline moderate
Veldman's ¹⁶	2 (small cohort study)	3 diagnosticians	Good

FAST TRACK
It is important to consider patients'

Tabella 2

- Lo studio di Mailis-Gagnon A. et al⁽¹⁵⁾ del 2014 si pone come obiettivo descrivere la casistica di pazienti che effettuano referral e ricevono una diagnosi di CRPS basandosi sui criteri di Budapest. La casistica è di 54 pazienti. I pazienti con CRPS avevano più probabilità di partire da una condizione di esito di frattura o di riportare sintomi da ciascuna delle 4 categorie e segni in 3 su 4 categorie appartenenti ai criteri di Budapest oppure di presentare iperalgesia/allodinia, sia singolarmente che associate ad altri sintomi.

Il gruppo non CRPS aveva più probabilità di presentare assenza di segni/sintomi appartenenti alle categorie; il 74% aveva un'altra problematica diagnosticata (condizioni neuropatiche specifiche, radicolopatia, neuropatia diabetica, problemi muscolo-scheletrici). Il 18% presentava una diagnosi di dolore di origine psicogena.

Lo studio mette in evidenza l'importanza, prima di diagnosticare la CRPS, di escludere problemi neuropatici, muscolo-scheletrici o altre condizioni che possano mimare la CRPS.

- Bullen M et al⁽¹⁸⁾ nel 2016 hanno svolto uno studio prospettico in cui sono stati studiati 306 pazienti che presentavano, in particolare, frattura di piede e caviglia trattati sia

conservativamente che chirurgicamente. I pazienti sono stati contattati telefonicamente al follow up dei 3 mesi, e sono state fatte loro domande di screening basate sui criteri di Budapest per la diagnosi della CRPS 1. Il periodo di follow up a 3 mesi è stato scelto perchè in quel lasso di tempo secondo gli autori era più probabile captare il picco dei sintomi, anche se ciò poteva significare un aumento del rischio di rilevare falsi positivi. Ai pazienti che hanno riportato almeno un sintomo in 3 sulle 4 categorie è stato chiesto di sottoporsi a una valutazione clinica da parte di uno specialista del dolore con esperienza significativa nella diagnosi di CRPS.

Nello studio viene citata anche la TPBS (scintigrafia ossea trifasica, che verrà analizzata in seguito): essa è stata utilizzata frequentemente nella diagnosi della CRPS 1. Nonostante mostri un differente assorbimento del radioisotopo tra lato affetto e lato sano, tale metodologia è suscettibile all'interpretazione del radiologo ed ha una bassa affidabilità interoperatore. Inoltre non vi è concordanza a riguardo della tipica presentazione che si dovrebbe osservare. Inoltre in tali studi un ulteriore problema sta nel fatto che viene adoperato come “gold standard” per la diagnosi la valutazione clinica, ma si tratta di una patologia per cui non esiste un vero gold standard.

Il tasso di incidenza della CRPS in seguito a frattura di piede e caviglia in questo studio è stato del 0,3%. L'incidenza così bassa secondo l'opinione degli autori è anche portata dalla storica over-diagnosi di CRPS come risultato dell'utilizzo dei criteri diagnostici precedenti. Questi criteri avevano infatti un numero di falsi positivi inaccettabile a causa dell'affidamento ai sintomi riportati, preferenzialmente rispetto ai segni clinici. I criteri di Budapest sono molto simili a quelli di Bruhl, con modifiche addizionali. Perciò in questo studio, utilizzando i criteri diagnostici attualmente validati, l'incidenza della CRPS risulta essere molto più bassa rispetto a quanto stimato in precedenza.

- La revisione sistematica di Mesaroli G et al⁽³⁾ del 2021 riassume i criteri clinici diagnostici utilizzati negli anni per la diagnosi della CRPS. Le descrizioni dei vari criteri saranno approfondite meglio nella discussione.

1- Criteri di Veldman

Questi criteri non richiedono specifico materiale per essere applicati. Vi sono alcuni punti non chiari; per quanto riguarda la valutazione del cambiamento del colore cutaneo non è specificato se possa essere semplicemente riportato dal paziente (quindi un sintomo) o se il clinico debba osservare il fenomeno alla valutazione (segno).

Hanno una sensibilità del 67% e specificità dell'87%. È stata valutata la validità di costruito degli item comparati con la valutazione clinica. Sembra esserci una buona validità (51%-96% di

accordo) ma bassa correlazione (0%-71%) rispetto alla severità dei sintomi. L'affidabilità interoperatore sulla presenza/assenza dei sintomi è 88%-100%.

2- Criteri IASP

La sensibilità è in un range fra l'85% e il 100%, la specificità fra il 36% e il 60%. I criteri IASP avrebbero una buona associazione con il CSS (CRPS severity score).

3- Criteri di Bruehl, introdotti come una modifica dei criteri IASP e prevalentemente con lo scopo di fare studi di ricerca.

In seguito questi criteri hanno subito una revisione, e sono stati ridefiniti "Budapest Research Criteria". Essi presentano una sensibilità del 78% e una specificità del 79%. Inoltre hanno una relazione buona con i CSS. La reliability interoperatore è moderata.

4- Criteri di Budapest

Nel 2003 si è tenuto un consensus a Budapest con l'obiettivo di migliorare i criteri IASP per la CRPS, e da ciò sono risultati i criteri di Budapest. Essi includono le caratteristiche motorie e trofiche della sindrome e danno maggiore enfasi sui segni osservabili dal clinico. I criteri di Budapest, destinati a scopi clinici, rispecchiano i Budapest Research Criteria con l'eccezione della differenza di score.

Questi criteri sono stati sottoposti a validazione nello studio di Harden et al del 2010 (21). in cui i criteri di Budapest sono stati comparati con i criteri IASP nel discriminare tra CRPS 1 e altri tipi di dolore neuropatico. Questo studio conclude che entrambi i criteri hanno un'eccellente sensibilità diagnostica (i criteri IASP del 100% e i criteri di Budapest del 99%) ma i criteri di Budapest hanno una specificità maggiore (68%) rispetto ai criteri IASP.

In conclusione, gli autori raccomandano negli adulti l'utilizzo dei criteri di Budapest per la diagnosi della CRPS in combinazione con la valutazione clinica, e nell'ambito della ricerca raccomandano l'utilizzo dei Budapest Research Criteria.

- Le linee guida del 2013 sono state redatte da Harden et al⁽⁴⁾, e si tratta della 4° edizione: si effettuano delle specifiche riguardo ai criteri IASP e ai criteri di Budapest. I criteri IASP presentano una sensibilità accettabile, ma una specificità bassa. Ciò potrebbe, secondo gli autori, portare a un eccesso di diagnosi (ad esempio, ad includere una neuropatia diabetica nella diagnosi, errata, di CRPS). Di conseguenza, ciò potrebbe portare a un overtreatment.

Vengono citati anche i criteri di Budapest, validati poco prima della pubblicazione delle linee guida. I criteri di Budapest presentano una specificità decisamente più alta a scapito di una sensibilità lievemente diminuita; ciò contribuisce a diminuire l'overdiagnosi di CRPS.

- Harden R. N. et al⁽⁵⁾ nel 2022 hanno poi redatto le ultime linee guida disponibili, ovvero la 5° edizione.

Per quanto riguarda la diagnosi, negli anni sono stati svolti studi di validazione⁽¹⁹⁾⁽²⁶⁾ che hanno portato a una serie di criteri derivati empiricamente, i già citati criteri di Budapest. Tali criteri sono stati adottati formalmente dalla commissione della IASP nel 2012⁽⁴⁾. Il fatto che la presentazione clinica della CRPS possa differenziarsi da paziente a paziente, e anche nello stesso paziente nel tempo, ha reso lo sviluppo di criteri validati e utili molto difficile. La sensibilità e la specificità dei criteri revisionati sono stati confrontati con i criteri del 1994 IASP. I risultati mostrano che avendo la positività di almeno due su 4 tra i segni e almeno 3 su 4 fra i sintomi risulta in una sensibilità di 0,85 e una specificità di 0,69 (di gran lunga superiore ai criteri IASP del 1994, che era di 0,36). I criteri di Budapest sono stati adottati come parte della tassonomia del dolore della IASP.

La CRPS è una patologia con differenti meccanismi, al di là dei criteri diagnostici dicotomici. Per tracciare la severità dei sintomi della CRPS, è importante per monitorare le variazioni.

Nel 2010 è stato sviluppato il CSS (CRPS severity score), per riempire il vuoto lasciato dai criteri di Budapest e creare un indice continuo della severità dei sintomi CRPS. La versione finale del CSS contiene 16 elementi (8 segni e 8 sintomi, come allodinia/iperalgesia, edema, variazioni della temperatura cutanea ecc) codificati come presenti-assenti basandosi su anamnesi ed esame fisico. Lo score possibile varia da 0 a 16. I CSS nei vari studi sono stati associati, come ci si aspettava, ai risultati diagnostici dicotomici, ai livelli di intensità del dolore, al distress, agli impairment funzionali; inoltre discriminano assenza o presenza di CRPS. Tale score pare essere relativamente stabile nei pazienti cronici e più suscettibile a modificazioni nella CRPS acuta.

3.4.2: TPBS: SCINTIFRAFIA OSSEA TRIFASICA O A 3 FASI

STUDIO	TITOLO	CONFRONTO	CONCLUSIONI
Moon J. Y. et al 2012	Analysis of patterns of three-phase bone scintigraphy for patients with complex regional pain syndrome diagnosed using the proposed research criteria (the 'Budapest Criteria')	Criteri di Budapest	TPBS: valore diagnostico basso in confronto ai criteri di Budapest Può essere utile fare diagnosi di CRPS con i criteri di Budapest quando vengono osservati pattern alterati a TPBS

Shin S. H. et al 2017	Bone scintigraphy in patients with pain	Non specificato confronto Studio TPBS in pazienti con LBP e con CRPS	Rilevate alterazioni a TPBS; non si sa se i ritrovamenti siano CRPS o da al disuso e immobilizzazione. I casi clinici mostrati presentano caratteristiche diverse e hanno svolto l'indagine diagnostica in tempi diversi, creando eterogeneità che rende difficile trarre conclusioni
Kaur H. et al 2017	Complex Regional Pain Syndrome Diagnosed with Triple-Phase Bone Scanning	No confronto (case report)	La TPBS era positiva nelle piccole articolazioni della mano affetta; è stato considerato segno caratteristico il pattern di accentuazione della fase ossea. Aiuterebbe poi ad escludere altre diagnosi (artriti, lesioni tumorali o metaboliche).
Kwon H. W 2011	Diagnostic Performance of Three-Phase Bone Scan for Complex Regional Pain Syndrome Type 1 with Optimally Modified Image Criteria	Criteri di Budapest	Sensibilità 80% specificità 72% con criteri di imaging TPBS modificati
Santhosh S et al 2013	Usefulness of asymmetry score on quantitative three-phase bone scintigraphy in the evaluation of complex regional pain syndrome	No confronto. Misurato l'AS (asimmetry score) per approccio quantitativo	La TPBS è utile a fare non la diagnosi ma un rule out e va considerato nella valutazione in sospetto di CRPS. L'AS può essere incluso per supportare l'interpretazione visiva della fase tardiva
Cheon M. et al, 2021	Diagnostic Performance of Three-Phase Bone Scintigraphy and Digital Infrared Thermography Imaging for Chronic Post-Traumatic Complex Regional Pain Syndrome	Criteri di Budapest Termografia digitale a infrarossi (DITI) + TPBS	La TPBS può essere utilizzata ed è utile nella diagnosi della CRPS cronica post-traumatica. La DITI può essere utilizzata ma non ha mostrato potenza diagnostica.
Ringer et al 2012	Concordance of qualitative bone scintigraphy results with presence of clinical complex regional pain syndrome 1: meta-analysis of test accuracy studies	Confronto non specificato	TPBS positiva non può essere correlata con presenza o assenza di CRPS 1

Wertli M. et al 2017	Usefulness of bone scintigraphy for the diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome 1: A systematic review and Bayesian meta-analysis	Criteri di Budapest	La TPBS non dà valore aggiunto per la diagnosi di CRPS 1 e non può essere usata per fare rule in. Può però aiutare a escludere la patologia o fare rule out per altre problematiche.
-------------------------	---	---------------------	---

- La TPBS viene studiata nel lavoro di Moon J. Y. et al⁽¹³⁾ del 2012, un trial clinico effettuato su 116 pazienti. Nel dettaglio, viene valutata la performance diagnostica della TPBS confrontandola con i criteri di Budapest attualmente riconosciuti. Nel complesso il valore diagnostico di una TPBS positiva è basso se confrontato con i criteri di Budapest. Nello studio si suggerisce che potrebbe essere utile effettuare la diagnosi di CRPS utilizzando i criteri di Budapest quando vengono osservati pattern diminuiti a TPBS durante le fasi 1 e 2.

- Nello studio di Shin S. H. et al⁽¹⁴⁾ del 2017 viene studiata la TPBS in due popolazioni distinte: pazienti con LBP e pazienti con CRPS 1. Vengono mostrati dei case report, di cui non viene specificato il numero ma vengono mostrati alcuni esempi. Il tipico pattern di TPBS positiva include l'aumento della captazione in tutto il flusso sanguigno; fase tardiva. Vengono mostrati i seguenti casi:

-donna di 63 anni con frattura della stiloide radiale. Dopo due mesi dal trattamento chirurgico della frattura lamentava dolore e gonfiore della mano. Agli RX viene mostrata osteopenia. La TPBS mostra un aumento della captazione nella mano e nel polso in tutte e 3 le fasi. Questo pattern è comune nella fase precoce di CRPS.

-Donna di 46 anni con ritrovamento atipico di CRPS a TPBS: lamentava dolore alla spalla e al polso in seguito a una caduta. Dopo 5 mesi è stata sottoposta a intervento chirurgico di tunnel carpale. Dopo l'intervento presentava dolore importante alla spalla, al braccio e al polso, più ipoestesia di 1°, 2° e 3° dito. La TPBS è stata eseguita 6 anni dopo il trauma, e non mostrava anomalie se non nella captazione periarticolare a immagine ritardata.

-Uomo di 44 anni che lamentava dolore alla mano dopo una decompressione del nervo mediano. Con il sospetto di CRPS è stata effettuata la TPBS 15 mesi dopo il trauma.

La fase di assorbimento del flusso e la fase di equilibrio sono diminuite rispetto al lato controlaterale, mentre è stato osservato un aumento dell'assorbimento in fase tardiva. Questo pattern è raro negli adulti, ma in caso di paralisi e immobilizzazione è possibile.

-Uomo di 54 anni con dolore al polso in seguito a trauma. 3 anni dopo è stata eseguita TPBS per valutare la possibile presenza di CRPS. Tutte e 3 le fasi mostravano una diminuzione

dell'assorbimento nel lato affetto. In ogni caso non è ancora chiaro se tali ritrovamenti possano realmente essere ritrovamenti di CRPS o semplicemente dovuti al disuso e all'immobilizzazione. Chiaramente tutti i casi clinici mostrati presentano caratteristiche diverse e hanno svolto l'indagine diagnostica in tempi diversi, creando un'eterogeneità che rende difficoltoso trarre conclusioni.

- Il case report di Kaur H. et al⁽¹⁶⁾ del 2017 indaga un caso di CRPS, nello specifico una donna di 55 anni. Lo studio presenta dei limiti in quanto la TPBS, che si mostra essere uno strumento ancora non validato né certo, viene adoperata per effettuare la diagnosi della paziente. La TPBS ha mostrato positività nelle piccole articolazioni della mano affetta; è stato considerato segno caratteristico il pattern di accentuazione della fase ossea.

Oltre alla diagnosi di CRPS, secondo le conclusioni dello studio la TPBS aiuterebbe ad escludere altre diagnosi fra cui artriti, lesioni tumorali o metaboliche.

- Lo studio di Kwon H. W et al⁽¹⁷⁾ del 2011 è un trial clinico in cui vengono modificati i criteri di imaging della TPBS per la diagnosi della CRPS. È stato analizzato il pattern imaging TPBS in 140 pazienti con sospetto di CRPS in seguito a trauma o intervento. In seguito i criteri di imaging TPBS sono stati modificati con un pattern d'immagine e quantificazione di informazioni, adottando i criteri diagnostici del gruppo di Budapest come diagnosi standard. In questo modo è stata valutata la performance diagnostica della TPBS. I criteri di Budapest servivano a confermare o meno la diagnosi di CRPS. I pazienti sono stati classificati in base al flusso e alla fase tardiva e all'intervallo temporale tra inizio della problematica e svolgimento della TPBS. Inoltre è stata svolta un'analisi quantitativa tra arto lesa e controlaterale sano. Secondo i risultati, non vi era significativa differenza in termini di età, sito di dolore e intervallo di tempo tra evento e TPBS tra i pazienti risultati positivi per CRPS e pazienti risultati negativi. La performance diagnostica della TPBS risulta molto variabile in letteratura, con una sensibilità tra il 14% e il 100% e una specificità tra il 50% e il 100%. In tale caso la sensibilità e la specificità sono risultate essere rispettivamente dell'80% e del 72% rispettivamente adoperando i criteri di imaging TPBS modificati.

- Santhosh S et al⁽²⁴⁾ nel 2013 hanno svolto uno studio retrospettivo su 68 pazienti con l'obiettivo di stabilire un approccio quantitativo per aiutare la diagnosi di CRPS tramite TPBS. È stato inoltre misurato lo score di asimmetria (AS) tra lato affetto e non affetto, in particolare l'asimmetria della captazione del tracciante. La simmetria tra i due lati in tutte le fasi della TPBS

è stata considerata una negatività per CRPS. In conclusione, secondo lo studio la TPBS risulta utile ad effettuare non la diagnosi ma un rule out e va considerato nella valutazione in sospetto di CRPS. L'AS può essere incluso per supportare l'interpretazione visiva della fase tardiva.

- Nello studio di Cheon M. et al⁽¹¹⁾, del 2021, vengono adoperati, confrontati e combinati fra loro due diverse indagini diagnostiche, la TPBS e la termografia digitale a infrarossi (DITI) per valutare la loro utilità nella diagnosi della CRPS, utilizzando come misura di confronto la positività dei criteri di Budapest.

I pazienti in questione avevano avuto una lesione più di un anno prima, ed erano tutti uomini.

Si mostra una significativa correlazione positiva nell'imaging della TPBS, ma non nella DITI.

Lo studio presenta diversi limiti: si tratta di uno studio retrospettivo singolo-centrico, e tutti i soggetti studiati erano uomini. Inoltre il campione era ridotto e i dati sono stati prelevati una volta soltanto per paziente.

Quindi, secondo tale studio la scintigrafia trifasica può essere utilizzata ed è utile nella diagnosi della CRPS cronica post-traumatica. La DITI può essere utilizzata ma non ha mostrato potenza diagnostica.

- Nella metanalisi di Ringer et al⁽¹²⁾ del 2012 sono stati inclusi 12 studi che hanno incontrato i criteri di inclusione. In tale metanalisi si sono analizzate le evidenze esistenti quantificando la concordanza di BS (scintigrafia ossea) qualitativa in presenza o assenza di CRPS 1 clinica. I risultati della scintigrafia correlavano con la diagnosi clinica di CRPS entro le prime 20-26 settimane dall'esordio, ma con una sensibilità del 50%. La TPBS secondo gli autori non andrebbe utilizzata come criterio principale per diagnosticare la CRPS: la diagnosi è infatti clinica. Una TPBS positiva non può essere correlata con la presenza o assenza di CRPS 1.

- Nel 2017 è stata effettuata una revisione sistematica con metanalisi bayesiana da Wertli M. et al⁽²⁰⁾, in cui veniva analizzata l'utilità della scintigrafia ossea nella diagnosi della CRPS. Attualmente i criteri clinici validati sono, come detto prima, i criteri di Budapest. L'utilità della scintigrafia rimane invece controversa nei vari studi, in alcuni dei quali viene supportata e in altri invece meno.

Come reference test, negli anni sono stati utilizzati prima i criteri IASP, e in seguito i criteri di Budapest raccomandati dalle ultime linee guida.

La sensibilità della scintigrafia, se comparata con i criteri di Budapest, è bassa (55%) e ha una specificità del 95%. Una durata più breve di patologia e un'elevata percentuale di uomini è

associata a una più elevata percentuale di positività alla scintigrafia. Comparata con i criteri di Budapest, nelle conclusioni della revisione la scintigrafia non può essere utilizzata per fare rule in per la diagnosi della CRPS. In pazienti con scintigrafia negativa la CRPS 1 è meno probabilmente la problematica sottostante. La scintigrafia quindi non dà valore aggiunto per la diagnosi di CRPS 1 e non può essere usata per fare rule in. Una scintigrafia positiva senza i segni e i sintomi corrispondenti non ha utilità clinica.

La scintigrafia tuttavia può aiutare a escludere la patologia o fare rule out per altre problematiche.

3.4.3: ALTRI STUDI

- Vi è un trial clinico isolato sulla densitometria ossea, ossia l'articolo di Kumar V et al⁽⁸⁾ del 2001. Viene studiata la densitometria ossea su una popolazione specifica, ovvero pazienti in esiti di stroke. La CRPS 1, infatti, è una complicanza comune e risulta essere una problematica rilevante nei pazienti post ictus. Il campione è limitato a 20 pazienti, che sono stati sottoposti a densitometria ossea del lato paretico e del lato sano. È stata rilevata una correlazione forte tra una riduzione dei valori BMD (densità ossea) e severità della CRPS 1, in tal caso valutata mediante lo score della sindrome spalla-mano. Non vi era significativa differenza fra i valori BMD tra i pazienti con ictus ischemico o emorragico e fra uomini e donne. La valutazione della BMD è stata valutata tramite tecnica DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry), le cui misurazioni sono validate.

In conclusione, dai risultati dello studio sembra che l'immobilità in seguito a stroke possa essere un importante fattore che porta demineralizzazione ossea in pazienti con CRPS.

- Il trial clinico di Jeon S. G et al⁽²²⁾ del 2014 è stato svolto con l'obiettivo di valutare se vi è una correlazione tra il CSS (CRPS severity score), l'asimmetria di temperatura cutanea e lo score di dolore soggettivo. Sono stati studiati 42 pazienti affetti da CRPS unilaterale. Dopo aver effettuato la diagnosi tramite i criteri di Budapest, sono stati misurati il CSS e la differenza di temperatura cutanea tra lato affetto e lato sano, calcolando il ΔT (differenza di temperatura lato affetto-lato sano). Infine è stata condotta un'analisi di correlazione tra CSS, ΔT e VAS dei pazienti. L'outcome primario era la correlazione tra ΔT e VAS, il secondario tra CSS e VAS. Non è stata rilevata una correlazione significativa nel primo outcome né nel secondo. ΔT e CSS non paiono riflettere il grado di dolore soggettivo nella CRPS.

- Bahador R et al⁽²³⁾ nel 2016 hanno studiato l'effetto sul rischio di CRPS della severità del trauma in pazienti con frattura distale di tibia. È stato svolto uno studio cross-sectional su 488 pazienti con frattura distale di tibia. Durante il periodo di follow up di 6 mesi la CRPS è sopraggiunta in 45 pazienti, di cui 28 donne. Ciò mostrava una significativa differenza nella prevalenza in termini di genere. La prevalenza, in accordo con i dati presenti in letteratura, era più elevata nelle donne. I risultati suggeriscono che non vi sia una relazione fra la severità del trauma e il rischio di CRPS, nonostante lo score di severità del trauma fosse più elevato in pazienti con CRPS in tale popolazione presa in esame.

Vi sono alcune problematiche alla base di questo studio: infatti la diagnosi di CRPS è stata effettuata adoperando i criteri IASP del 1994, ormai non più utilizzati come standard.

- È stato svolto uno studio cross sectional da Pérez-Concha T. et al⁽²⁵⁾ nel 2020, nel quale si indagava l'utilità della termografia nella diagnosi e nella classificazione della CRPS. È stata fatta la proposta di un protocollo basato su una batteria di misure quantitative: termografia cutanea, conduttività elettrochimica della cute e soglie sensoriali. Questo protocollo è stato applicato a 5 pazienti con diagnosi di CRPS effettuata mediante i criteri di Budapest.

La valutazione sudomotoria della pelle è stata misurata con un Sudoscan, che usa la iontoforesi inversa per quantificare oggettivamente la conduttività elettrochimica della cute. Si tratta di 2 paia di elettrodi a piastra su cui posizionare mani e piedi. La temperatura cutanea degli arti, che è una misura dell'integrità funzionale del sistema nervoso simpatico noradrenergico, è stata valutata con immagini termiche a infrarossi degli arti in serie. Le immagini termiche sono state rilevate in 2 condizioni: a riposo e in risposta a immersione dell'arto affetto in acqua fredda (definito cold stress test). Infine, la soglia sensoriale dell'arto affetto è stata quantificata tramite un device designato alla valutazione delle vibrazioni, alla percezione di caldo/freddo e alla soglia dolorifica al calore. Esso applica una serie di stimoli predefiniti su un ampio raggio di intensità sulla pelle. Tutti i pazienti presi in esame hanno mostrato dolore spontaneo e allodinia. Secondo questo studio la metodologia proposta potrebbe migliorare l'accuratezza diagnostica della CRPS e a stratificare i pazienti. Si tratta tuttavia di uno studio con una numerosità campionaria estremamente scarsa.

- Diepold J et al⁽¹⁰⁾ nel 2023 hanno svolto uno studio retrospettivo con l'obiettivo di confrontare i dati epidemiologici della CRPS in relazione alla severità della patologia. Sono stati analizzati i dati di 159 pazienti con CRPS. In particolare, sono state prese in considerazione le seguenti informazioni: la frequenza e la distribuzione dei sintomi; il numero di criteri di Budapest,

comparati in relazione alla severità della CRPS. I risultati sono i seguenti:

1. La mano e il polso (67%) erano le porzioni maggiormente colpite, seguiti da piede/caviglia (36%) e infine altre localizzazioni
2. Le cause principali includevano i traumi diretti (75%); la chirurgia senza traumi precedenti (25%); altre cause; esordio spontaneo.
3. I sintomi più comuni erano: differenze nella temperatura (98%); limitazione del ROM (93%) e gonfiore (91%).
4. Il rischio di sviluppo di CRPS è aumentato nelle donne tra i 60 e i 70 anni, nei pazienti con esiti di fratture alla mano e al polso, pazienti con dolore persistente, con immobilizzazione per circa 4 settimane.

3.5: ANALISI DEL RISK OF BIAS

L'analisi del risk of bias è stato effettuata tramite diversi strumenti. Per l'analisi delle revisioni sistematiche è stato scelto lo strumento AMSTAR 2; per l'analisi delle due linee guida è stata adoperata la AGREE II; per la valutazione degli studi di coorte e caso-controllo è stata adoperata la Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale (NOS); infine, per gli studi cross-sectional, è stata scelta la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist.

LINEE GUIDA: AGREE

ITEM	Harden et al, 2013 (punt /7)	Hardel et al, 2022
1 (OBIETTIVI E AMBITI)	6	6
2	5	5
3	3	3
Tot dimensione 1	61.00%	61.00%
4 (COINVOLG SOGGETTI)	6	6
5	4	4
6	3	3
Tot dimensione 2	55.00%	55.00%
7 (RIGORE METODOLOGICO)	4	5
8	4	5
9	5	5
10	5	3
11	7	4
12	7	7
13	0	1
14	0	0

Tot dimensione 3	50.00%	45.00%
15 (CHIAREZZA ESPOSITIVA)	6	5
16	7	7
17	5	5
Tot dimensione 4	83.00%	77.00%
18 (APPLICABILITÀ)	6	6
19	5	2
20	3	3
21	0	0
Tot dimensione 5	41.00%	29.00%
22 (INDIP EDITORIALE)	7	7
23	6	3
Tot dimensione 6	91.00%	66.00%
1 (VALUTAZ COMPLESSIVA LG)	5	4
2 CONSIGLIATO	Sì, con modifiche	Sì, con modifiche

Nel complesso, entrambe le linee guida presentano una qualità moderata; sono presenti alcune lacune in ciascuna linea guida analizzata. Sia nella linea guida di Harden et al⁽⁴⁾ del 2013 che nella sua versione aggiornata del 2022⁽⁵⁾ sono assenti gli indicatori ben definiti di monitoraggio. Ciò potrebbe essere dovuto alla natura in sé della CRPS, nella quale sono assenti effettivi elementi oggettivi numerici. Inoltre, sempre in entrambe le LG, mancano affermazioni chiare su un'eventuale valutazione da parte di terzi prima della pubblicazione e sono anche assenti le indicazioni sui futuri aggiornamenti. Sono tuttavia ben esplicitate le evidenze a supporto delle indicazioni, e paiono moderatamente applicabili nella pratica clinica.

AMSTAR 2: REVISIONI SISTEMATICHE

ITEM	Wertli et al, 2017	Mesaroli et al, 2021
1	Y	Y
2	Y	Y
3	Y	N
4	Y	N
5	Y	Y
6	NV (non specificato)	Y
7	PY	Y
8	Y	Y
9	Y	Y
10	Y	Y
11	Y	NV (NOT VALUABLE)
12	Y	NV

13	Y	N
14	Y	N
15	Y	N
16	N	N

La revisione di Wertli et al⁽²⁰⁾ del 2017 è da considerarsi moderata; la revisione di Mesaroli et al⁽³⁾ del 2021 invece presenta diverse lacune, per cui è stata valutata come di qualità molto bassa.

AHRQ: STUDI CROSS-SECTIONAL

ITEM	Mailis-Gagnon et al, 2014	A. et Bahador R et al, 2016	Perez-Concha et al, 2020
1	Y	Y	Y
2	PY	Y	N
3	Y	Y	Y
4	U (unclear)	Y	U
5	N	U	N
6	N	U	Y
7	N	Y	N
8	N	N	N
9	NV (not valuable)	NV	U
10	Y	N	Y
11	N	Y	Y

Si evidenzia in tutti e tre gli studi cross-sectional un'importante quantità di item non specificati o assenti. Lo studio di Mailis-Gagnon presenta un punteggio di 4/11; gli studi di Bahador et al⁽²³⁾ e di Perez-Concha et al⁽²⁵⁾ riportano punteggi rispettivamente di 6/11 e di 5/11.

NEWCASTLE: STUDI CASO-CONTROLLO

ITEM	Cheon et al, 2021	Santhosh S et al, 2013	Diepold J et al, 2023
Selection 1	Yes, independent validation (*)	Yes indep val (*)	Yes
2	Pot select bias	Pot select bias	Representative case series (*)
3	Community (*)	Community (*)	Hospital
4	No description	No description	No description
Comparability	No adjustment	No adjustment	Study controls for age (*)
Exposure 1	Structured interview, blind to case/control status (*)	No description	Secure record (*)

	2	Yes (*)	Yes (*)	Yes (*)
	3	U (unclear)	U	Same rate (*)
PUNTEGGIO TOTALE		4 / 9	3 / 9	5 / 9

Gli studi di Cheon et al⁽¹¹⁾ e di Santosh et al⁽²⁴⁾ risultano, con punteggi rispettivamente di 4 e 3 stelle, insoddisfacenti; lo studio di Diepold et al⁽¹⁰⁾ risulta appena soddisfacente.

ITEM	Bullen M et al, 2016		
Selection 1	Somewhat representative (*)		
	2	Same community (*)	
	3	Structured interview (*)	
	4	No	
Comparability	No description		
Outcome 1	Record linkage (*)		
	2	Yes (*)	
	3	Small number: 1,9% (*)	
PUNTEGGIO TOTALE		6 / 9	

Secondo la valutazione con la scala NOS, lo studio di coorte di Bullen et al⁽¹⁸⁾ del 2016 presenta una qualità metodologica soddisfacente.

4: DISCUSSIONE

Lo scopo di questa revisione è stato indagare un possibile iter diagnostico della CRPS 1, dato che l'argomento attualmente è ancora nebuloso e controverso⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Innanzitutto, si rende necessario comprendere i fattori di rischio e quelli predisponenti alla CRPS per effettuare una diagnosi più accurata possibile.

Sono stati effettuati vari studi che indagano i dati epidemiologici⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾. Il più recente, concorde con i precedenti, afferma che l'arto superiore sia maggiormente colpito (soprattutto i distretti polso e mano) rispetto all'estremità inferiore⁽¹⁰⁾. Le situazioni di esordio preponderanti sono i traumi diretti e gli esiti chirurgici, mentre l'esordio spontaneo sembrerebbe più raro. I sintomi più comuni presentati dai pazienti sono: la differenza di temperatura con l'estremità controlaterale, la diminuzione del ROM e il gonfiore⁽¹⁰⁾.

Inoltre, come fattori di rischio, si trovano il genere femminile, un'età compresa fra i 60 e i 70 anni, la frattura di mano/polso con dolore persistente e gli esiti di un'immobilizzazione di almeno 4 settimane⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾.

È stata indagata anche un'eventuale correlazione fra l'insorgenza della CRPS e la severità del trauma riportato prima dell'esordio. Lo studio preso in considerazione presenta un risk of bias moderato-basso. I risultati suggeriscono che non vi sia una relazione fra la severità del trauma e il rischio di CRPS, nonostante lo score di severità del trauma nello studio fosse più elevato in pazienti con CRPS. La severità di lesione da sola secondo lo studio di Bahador et al⁽²³⁾ non può essere un fattore determinante per predire la probabilità di CRPS, almeno per quanto riguarda gli esiti di frattura di gamba.

4.1: CRITERI CLINICI

Dalle evidenze in letteratura si sa che sono stati creati nel tempo diversi criteri diagnostici per inquadrare la CRPS: i criteri IASP, i criteri di Veldman, i criteri di Bruehl, i criteri di Budapest e i Budapest Research Criteria⁽³⁾⁽⁷⁾⁽⁴⁾. In linea generale si tratta, in tutti i casi, di una serie di segni e sintomi, in presenza/assenza dei quali si può effettuare o escludere una diagnosi di CRPS. Non sono necessarie particolari strumentazioni per applicarli. I primi ad essere redatti sono stati i criteri IASP, i criteri di Veldman e i criteri di Bruehl⁽³⁾⁽⁷⁾.

1- Criteri di Veldman: sono stati pubblicati nel 1993. In accordo con questi criteri, può essere effettuata diagnosi di CRPS se:

- 4 su 5 sono presenti fra: dolore diffuso; differenze nel colore cutaneo rispetto all'arto controlaterale; edema diffuso; differente temperatura cutanea; ROM limitato.
- Comparsa/aumento di segni/sintomi presenti in un'area più ampia rispetto alla lesione/intervento primario; comparsa/aumento dei sintomi dopo l'utilizzo della zona affetta⁽³⁾;

2- Criteri IASP: sono stati pubblicati nel 1994. Secondo tali criteri si può fare diagnosi di CRPS se incontra tutte e 4 seguenti caratteristiche:

- presenza di un evento scatenante o causa di immobilizzazione
- dolore continuo, allodinia o iperalgesia per cui il dolore è sproporzionato
- edema, cambiamenti nel flusso sanguigno della cute o attività sudomotoria anomala della regione dolente
- esclusione di un'altra diagnosi dato il grado di dolore e disfunzione⁽³⁾⁽⁴⁾

3- Criteri di Bruehl, introdotti come una modifica dei criteri IASP e prevalentemente con lo scopo di fare studi di ricerca. Per la diagnosi in questo caso vi sono 3 componenti:

- dolore continuo sproporzionato rispetto all'evento scatenante.
- 1 sintomo in ognuna delle 4 categorie: alterazioni sudomotorie/edema/alterazioni motorie/alterazioni del trofismo
- un segno in 2 su 4 categorie (vedi sopra)⁽³⁾⁽⁷⁾

In seguito i criteri di Bruehl sono stati revisionati per includere un quarto punto, e sono stati rinominati Budapest Research Criteria. Tale criterio è l'assenza di altra diagnosi che meglio spieghi la presentazione clinica del paziente.

Per anni i criteri più diffusi in letteratura sono stati i criteri IASP del 1994, ma nelle evidenze nessun criterio era superiore agli altri per effettuare una diagnosi di CRPS. Pertanto sono stati utilizzati tutti e tre nei vari articoli scientifici per molto tempo. I criteri di Bruehl sono stati introdotti come una modifica dei criteri IASP e prevalentemente con lo scopo di fare studi di ricerca⁽³⁾.

In seguito questi criteri sono stati revisionati, e sono stati rinominati Budapest Research Criteria⁽³⁾⁽⁷⁾.

Nel 2003 sono stati creati i criteri di Budapest, un aggiornamento dei criteri IASP, durante un consensus a Budapest⁽³⁾⁽⁷⁾⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾. Si tratta di un'ulteriore modifica dei criteri IASP, che presentavano una problematica: una bassa specificità, che ha portato negli studi antecedenti un eccesso di diagnosi di CRPS rispetto ai casi ridefiniti successivamente. Definire i casi reali di CRPS in realtà non è semplice, perchè non esisteva (e non esiste tuttora) un gold standard di

diagnosi⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾.

I criteri di Budapest sono:

- dolore continuo sproporzionato rispetto all'evento scatenante
- Un sintomo in 3 su 4 categorie
- Un segno in 2 su 4 categorie. Le categorie includono: sintomi sensoriali/vasomotori, sudomotori/edema/motori, trofici
- Nessuna altra diagnosi che spieghi meglio la presentazione clinica⁽³⁾⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾

Nella tabella 3 vengono approfonditi i criteri di Budapest.

Table 2. "Budapest Criteria" for Complex Regional Pain Syndrome [2]

To make the clinical diagnosis, the following criteria must be met:

1. Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event
2. Must report at least one symptom in three of the four following categories:
 - Sensory:** Reports of hyperesthesia and/or allodynia
 - Vasomotor:** Reports of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or skin color asymmetry
 - Sudomotor/Edema:** Reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
 - Motor/Trophic:** Reports of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
3. Must display at least one sign **at time of evaluation** in two or more of the following categories:
 - Sensory:** Evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch and/or temperature sensation and/or deep somatic pressure and/or joint movement)
 - Vasomotor:** Evidence of temperature asymmetry ($>1^{\circ}\text{C}$) and/or skin color changes and/or asymmetry
 - Sudomotor/Edema:** Evidence of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
 - Motor/Trophic:** Evidence of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
4. There is no other diagnosis that better explains the symptoms

For research purpose, diagnostic decision rule should be at least one symptom in **all four** categories and at least one sign (observed at evaluation) in two or more sign categories.

Tabella 3

I criteri di Budapest sono stati sottoposti a validazione nello studio di Harden et al del 2010. in cui sono stati comparati con i criteri IASP nel discriminare tra la CRPS 1 e altri tipi di dolore neuropatico⁽²¹⁾. Questo studio conclude che entrambi i criteri sono molto sensibili, ma i criteri di Budapest hanno una specificità maggiore rispetto ai criteri IASP⁽²¹⁾. I criteri IASP non considerano i segni motori e trofici, il che può portare a ignorare informazioni importanti che possono discriminare la CRPS da altre sindromi. L'utilizzo dei criteri IASP potrebbe quindi, secondo gli autori, portare a un eccesso di diagnosi (ad esempio, ad includere una neuropatia diabetica nella diagnosi, errata, di CRPS)⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽²¹⁾. Di conseguenza, ciò potrebbe a sua volta portare a un overtreatment. Per quanto riguarda il distretto piede-caviglia uno studio dimostra che adoperando i criteri di Budapest si abbate l'incidenza della patologia⁽¹⁸⁾.

In conclusione, i vari autori concordano nel raccomandare negli adulti l'utilizzo dei criteri di

Budapest per la diagnosi della CRPS in combinazione con l'anamnesi e la valutazione clinica (ossia l'esame fisico), e nell'ambito della ricerca raccomandano l'utilizzo dei Budapest Research Criteria. L'anamnesi e l'esame fisico, insieme ai criteri di Budapest, sono fondamentali prima ancora che per la diagnosi per l'esclusione di problemi neuropatici, muscolo-scheletrici o altre condizioni che possano mimare la CRPS e quindi per effettuare una diagnosi differenziale⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Tutte le 4 componenti diagnostiche incluse nei criteri di Budapest (sintomi sensoriali/vasomotori, sudomotori/motori, trofici, edema) contribuiscono a migliorare la specificità⁽²¹⁾. Essa e l'accuratezza diagnostica potrebbero contribuire a una diagnosi di CRPS giustificatamente meno frequente⁽¹⁸⁾⁽⁴⁾. I criteri di Budapest perdono lievemente in sensibilità rispetto ai criteri IASP ma presentano maggiore specificità⁽⁴⁾⁽⁵⁾. I criteri di Budapest, nello specifico, presentano una sensibilità dell'85% e specificità del 69%.

Tuttavia i criteri di Budapest, pur essendo molto utili per effettuare la diagnosi di CRPS 1, presenta una lacuna: non descrivono la gravità e la severità dei sintomi⁽⁵⁾.

A tale scopo un altro strumento viene alla luce in letteratura: si tratta del CSS, ovvero del "CRPS severity score"⁽³⁾⁽⁵⁾⁽²²⁾. Può essere adoperato per tracciare la severità dei sintomi della CRPS, ed è potenzialmente utile per monitorare le variazioni della sindrome nel tempo nello stesso paziente. Il CSS è stato sviluppato nel 2010 per riempire il vuoto lasciato dai criteri di Budapest e creare un indice continuo della severità dei sintomi CRPS. La versione finale del CSS contiene 16 elementi (8 segni e 8 sintomi, come allodinia/iperalgesia, edema, variazioni della temperatura cutanea ecc) codificati come presenti-assenti basandosi su anamnesi ed esame fisico. Lo score possibile varia da 0 a 16. I CSS nei vari studi sono stati associati, come ci si aspettava, ai risultati diagnostici dicotomici, ai livelli di intensità del dolore, al distress, agli impairment funzionali; inoltre discriminano assenza o presenza di CRPS. Lo score pare essere relativamente stabile nei pazienti cronici e più suscettibile a modificazioni nella CRPS acuta, data l'evoluzione più rapida dei sintomi in fase acuta. Nonostante le potenzialità del CSS, dalla revisione svolta pare ancora poco presente in letteratura ma soprattutto nella pratica clinica come strumento⁽³⁾⁽⁵⁾. Nella tabella 4 si riassume il CSS.

Table 2
CRPS severity score CSS.
Self-reported symptoms Continuing disproportionate pain Allodynia or hyperalgesia Temperature asymmetry Skin color asymmetry Sweating asymmetry Asymmetric edema Trophic changes Motor changes
Signs observed on examination Hyperalgesia to pinprick Allodynia Temperature asymmetry Skin color asymmetry Sweating asymmetry Asymmetric edema Trophic changes Motor changes
The maximum CSS score is 16. Every symptom and sign is counted with a score of 1. CSS, CRPS severity score.

Tabella 4

4.2: SCINTIGRAFIA OSSEA TRIFASICA

Un altro esame diagnostico molto dibattuto in letteratura è la scintigrafia ossea trifasica, riassunta con l'acronimo TPBS (three-phase bone scintigraphy)⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁴⁾. Si tratta di una procedura effettuata iniettando tecnenio-99 (un radioisotopo) in associazione o meno con difosfonati intravenoso. L'imaging viene condotto in 3 fasi: fase arteriosa con immagini dinamiche di flusso (durante l'iniezione); fase di equilibrio o di "blood pool" (3-5 minuti dopo l'iniezione); fase tardiva di fissazione ossea (2-5 ore dopo l'iniezione). I criteri di interpretazione includono: l'aumento o la diminuzione dell'attività del tracciante nell'osso; cambiamenti nelle anomalie focali e nei tessuti molli. (i tessuti interstiziali vengono comparati con osso normale o organi⁽²⁰⁾).

Come reference test negli studi, sono stati utilizzati prima i criteri IASP, e in seguito i criteri di Budapest raccomandati dalle ultime linee guida⁽¹³⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁰⁾.

Gli studi effettuati mostrano risultati contrastanti a riguardo: in alcuni pare emergere l'utilità della metodica nella diagnosi di CRPS 1⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾, in altri invece viene suggerito che non presenti alcuna utilità rilevare la positività o la negatività di questo test⁽¹²⁾⁽²⁴⁾.

Semberebbe esserci una correlazione fra la positività alla TPBS e la CRPS, ma non esiste unanimità sulla tipologia di segni da riscontrare e sulla fase in cui rilevarli. Più frequentemente

vengono citate differenze con il controlaterale nella fase tardiva, ma non sempre sono specificate quali. Vi è una grande eterogeneità nei campioni presi in considerazione come età, genere, fase della CRPS al momento della valutazione (acuta/cronica), tempo di applicazione della TPBS rispetto all'esordio dei sintomi. Perciò non risulta semplice trarre conclusioni, oltre al fatto che il numero di studi è limitato.

La maggioranza degli studi presenta le seguenti conclusioni: se confrontato con i criteri di Budapest, il valore diagnostico di una TPBS positiva è basso⁽¹²⁾⁽²⁰⁾⁽²⁴⁾. Si tratta di una metodica che comunque può essere utilizzata, non per effettuare rule in (ovvero la diagnosi), ma piuttosto per facilitare il rule out della CRPS se negativa; inoltre può essere utile per escludere altre patologie come artriti, lesioni tumorali o metaboliche⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾⁽²⁴⁾.

Gli studi che utilizzano criteri più vecchi o nessun criterio diagnostico, in ogni caso, non dovrebbero essere utilizzati per valutare l'accuratezza diagnostica della TPBS nella CRPS 1⁽²⁰⁾.

Quando è necessario aumentare la sensibilità nella diagnosi di CRPS si può considerare anche l'anormalità a TBPS, ma non esistono ferme raccomandazioni in merito.

Dovranno essere effettuati ulteriori studi per comprendere se sia o meno utile inserire questa indagine diagnostica insieme ai criteri di Budapest, all'anamnesi e all'esame fisico, e se possa dare effettivamente un valore aggiunto alla diagnosi. Non si sa ancora per certo se le alterazioni rilevate a TPBS siano dovute alla presenza di CRPS o al disuso e immobilizzazione⁽¹⁴⁾.

Detto ciò, si tratta di un'indagine diagnostica sicuramente non immediata come può esserlo l'applicazione dei criteri diagnostici che analizzano i segni e i sintomi. Inoltre è piuttosto invasiva, poiché prevede l'iniezione endovenosa di un radiofarmaco.

Pertanto c'è da chiedersi se si tratti di un esame che possa essere effettivamente inserito come routinario nella valutazione del paziente con sospetta CRPS.

4.3: ALTRI STUDI

In letteratura sono presenti studi, spesso isolati e poco approfonditi, che prendono in considerazione altre indagini diagnostiche della CRPS.

In particolare vengono citati: la densitometria ossea DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry), la termografia digitale a infrarossi, o DITI, e una batteria di test che comprendeva termografia cutanea, conduttività elettrochimica della cute e soglie sensoriali⁽⁸⁾⁽²²⁾⁽²³⁾.

Non è possibile trarre alcuna conclusione a riguardo di queste modalità; vi è una quantità irrisoria di articoli e i campioni comprendono pochi pazienti. Inoltre lo studio sulla densitometria è isolato a una popolazione di pazienti post stroke, decisamente poco rappresentativo della

popolazione globale⁽⁸⁾.

4.4: LIMITI DELLO STUDIO

I seguenti limiti esposti sono il motivo per cui si utilizzerà cautela nella produzione di conclusioni nonostante i risultati esposti. In generale vi è poca letteratura riguardante la diagnosi della CRPS rispetto a quella presente sul suo trattamento.

Gli articoli sono in generale di qualità bassa-moderata. Perlopiù si tratta di review non sistematiche e trial clinici non randomizzati, che presentano un livello di evidenza basso.

I campioni degli studi sono eterogenei e i dati spesso mancanti. In alcuni sono assenti infatti le medie delle età dei pazienti oppure il loro genere. Non essendoci un reference standard per la diagnosi della CRPS, gli studi caso-controllo e di coorte presentano un limite alle conclusioni a cui possono arrivare, anche quando presentano una qualità moderata.

Non è stato possibile effettuare una valutazione del risk of bias di tutti gli articoli esaminati. Come già specificato, si tratta perlopiù di review non sistematiche e trial clinici non randomizzati e soprattutto non meglio definiti, che non presentano strumenti di valutazione del risk of bias.

Un ulteriore limite è posto dalla poca esperienza nel campo della ricerca. L'unico database che ha riprodotto una quantità di articoli soddisfacente è stato MEDLINE, mentre sugli altri due database è stata rilevata poca letteratura: 1 articolo soltanto su PeDro.

5: CONCLUSIONI GENERALI

Attualmente non esiste un gold standard per la diagnosi della CRPS; la diagnosi è clinica, basata su anamnesi ed esame fisico. La CRPS è complessa, e necessita di un approccio multidisciplinare. Non vi è un singolo test in grado di fare diagnosi certa⁽²⁰⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽³⁾⁽¹⁸⁾.

Esiste una serie di fattori di rischio di sviluppo della CRPS che sono da tenere in considerazione nel momento in cui si valuta un paziente. Una paziente donna, di età superiore ai 60 anni e inferiore ai 70, che ha presentato una frattura o un intervento al polso e/o alla mano e la cui zona lesionata è stata immobilizzata per un mese o oltre presenterà una probabilità pre-test superiore di avere la CRPS⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾.

Oltre a un accurato colloquio anamnestico e ad un esame fisico completo, la letteratura attuale concorda nel suggerire l'utilizzo dei criteri di Budapest per confermare la diagnosi di CRPS⁽⁵⁾. Come già anticipato precedentemente, si tratta della valutazione di una serie di segni e di sintomi che comprendono le varie sfere di questa sindrome. Essendo i criteri di Budapest molto specifici, in un paziente con anamnesi ed esame fisico compatibili con la CRPS e criteri di Budapest positivi si può fare diagnosi di CRPS. O meglio, si tratta degli strumenti più affidabili presenti attualmente⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽³⁾⁽⁷⁾.

Nelle linee guida di Harden et al viene citato un altro strumento utile: il CRPS severity score, o CSS. Esso potrebbe essere un utile strumento per definire la severità dei sintomi della CRPS e per monitorare le variazioni del paziente nel tempo. Il CSS è in generale poco citato in letteratura, pertanto sarebbe utile, in futuri studi, effettuare degli approfondimenti a riguardo⁽⁵⁾.

La TPBS attualmente non è raccomandata per la diagnosi della CRPS, nonostante alcuni risultati promettenti. Sarà necessario proseguire gli studi impostando misure maggiormente standardizzate (somministrazione a un certo periodo di tempo dall'esordio dei sintomi, fase della TPBS nella quale aspettarsi alterazioni e quale tipologia di alterazioni) per verificare se si può ottenere una valida potenza diagnostica⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁴⁾.

Le altre metodologie prese in esame al momento non sono considerate significative.

Sicuramente un suggerimento per la corretta gestione di questi pazienti è di effettuare la valutazione e la diagnosi il più tempestivamente possibile in modo da facilitare una presa in carico precoce. Essendo una condizione complessa e multifattoriale la sua gestione dovrà essere multidisciplinare e coinvolgere più figure sanitarie.

5.1: KEY POINTS

- Non esiste un gold standard di diagnosi
- Attualmente lo strumento più affidabile per la diagnosi sono i criteri diagnostici di Budapest, che riassumono i principali segni e sintomi comunemente presenti nella CRPS
- Oltre ai criteri di Budapest, prima ancora di essi sono fondamentali una anamnesi eseguita correttamente e un esame fisico approfondito per aumentare la certezza di diagnosi
- Esistono dei fattori di rischio da prendere in considerazione quando si esegue l'anamnesi del paziente. Essi sono: il genere femminile, l'età compresa fra i 60 e i 70 anni, un'immobilizzazione dell'estremità affetta superiore alle 4 settimane e frattura alla mano e/o al polso.
- Sono state analizzate delle tecniche di imaging per incrementare l'affidabilità nella diagnosi. La più studiata è la scintigrafia trifasica (TPBS), che tuttavia risulta ancora controversa
- Un ulteriore strumento utile all'inquadramento clinico è il CRPS Severity Score (CSS), ma è ancora poco trattato in letteratura.

BIBLIOGRAFIA

1. Marinus J, Moseley L, Birklein F, Baron R, Maihöfner C, Kingery W, van Hilten J et al, Clinical features and pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome – current state of the art. *Lancet Neurol.* [Internet] 2011 [cited July 2011]; 10(7): 637–648. DOI:10.1016/S1474-4422(11)70106-5.
2. Wertli M, Bachmann L. M, Weiner S, and Brunner F, Prognostic Factors in Complex Regional Pain Syndrome 1: A Systematic Review. *J Rehabil Med* [Internet]; 45: 225–231. doi: 10.2340/16501977-1103
3. Mesaroli G, Hundert A, Birnie K, Campbell F, Stinson J, Screening and diagnostic tools for complex regional pain syndrome: a systematic review. *Pain J online* [Internet] 2021 [cited May 2021]; PAIN 162 (2021) 1295–1304. Available from: <http://links.lww.com/PAIN/B228>.
4. Harden R. N, Oaklander A, Burton A. Perez R, Richardson K, Swan M et al, Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 4th Edition. *Pain Medicine* [Internet] 2013; 14: 180–229. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/14/2/180/1824419>.
5. Harden R. N, McCabe C. S, Goebel A, Massey M, Suvar T, Grieve S et al, Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition. *Pain Medicine* [Internet] 2022; 23(S1), S1–S53. Available from: <https://doi.org/10.1093/pm/pnac046>
6. Pons T, Shipton E. A, Williman J, and Mulder T. R, Potential Risk Factors for the Onset of Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A Systematic Literature Review. Hindawi Publishing Corporation Anesthesiology Research and Practice Volume 2015, Article ID 956539, 15 pages Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/956539>
7. Gill J. M, Quisel A, Witherell P, Complex regional pain syndrome underdiagnosed. *The j. of family practice* [Internet] 2005 [cited june 2005]; VOL 54, NO 6. Available from: www.jfponline.com.
8. Kumar V, Kalita J, Gujral R. B, Sharma V. P, Misra U. K, A study of bone densitometry in patients with complex regional pain syndrome after stroke. *Postgrad Med J* [Internet] 2001 [cited 23 January 2001];77:519–522. Available from: www.postgradmedj.com.
9. Brunner F, Nauer M, and Bachmann L. M, Poor Prognostic Factors In Complex Regional Pain Syndrome 1: A Delphi Survey. *J Rehabil Med* [Internet] 2011 [cited 17 June 2011];

43: 783–786. doi: 10.2340/16501977-0856

10. Diepold J 1, Deininger C, Von Amelunxen B, Deluca Siegert A P, Freude T and Wichlas F, Comparison of Epidemiological Data of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Patients in Relation to Disease Severity—A Retrospective Single-Center Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet] 2023 [cited 4 January 2023] 20, 946. <https://doi.org/10.3390/ijerph20020946>
11. Cheon M, Jung Kang H. J, Hee Do K 2, Seung Yang H 2, Joo Han E and Yoo J, Diagnostic Performance of Three-Phase Bone Scintigraphy and Digital Infrared Thermography Imaging for Chronic Post-Traumatic Complex Regional Pain Syndrome. *Diagnostics* [Internet] 2021 [cited 12 August 2021], 11, 1459. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081459>.
12. Ringer R, Wertli M, Bachmann L. M, Buck F. M, Brunner F, Concordance Of Qualitative Bone Scintigraphy Result With Presence Of Clinical Complex Regional Pain Syndrome 1: Meta-analysis Of Test Accuracy Studies. *European J Pain* [Internet], 2012 [cited 20 February 2012], 1347–135. doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00137.x
13. Moon J, Park S. Y, Kim Y. C, Lee S. C, Nahm F. S, Kim J.H, Kim H1 and Oh S. W, Analysis of patterns of three-phase bone scintigraphy for patients with complex regional pain syndrome diagnosed using the proposed research criteria (the ‘Budapest Criteria’). *British Journal of Anaesthesia* [Internet] 2012 [cited 30 January 2012], 108 (4): 655–61. doi:10.1093/bja/aer500
14. Shin S. H and Kim S. J, Bone scintigraphy in patients with pain. *Korean J Pain* [Internet] 2017 [cited July 2017]; Vol. 30, No. 3: 165-175. <https://doi.org/10.3344/kjp.2017.30.3.165>
15. Mailis-Gagnon A, Lakha S. F, Allen M. D, Deshpande A, and Harden R. N, Characteristics of Complex Regional Pain Syndrome in Patients Referred to a Tertiary Pain Clinic by Community Physicians, Assessed by the Budapest Clinical Diagnostic Criteria. *Pain Medicine* [Internet] 2014, 15: 1965–1974. Available from <https://academic.oup.com/painmedicine/article/15/11/1965/1836279>
16. Kaur H, Muhleman M, and Balon H. R, Complex Regional Pain Syndrome Diagnosed with Triple-Phase Bone Scanning. *J Nucl Med Technol* [Internet] 2017 [cited Jun. 13, 2017]; 45:243–244. DOI: 10.2967/jnmt.117.192443
17. Woo Kwon H, Chul Paeng J, Nahm F. S, Gyun Kim S, Zehra T, Oh S. W, Sang Lee H et al, Diagnostic Performance of Three-Phase Bone Scan for Complex Regional Pain Syndrome Type 1 with Optimally Modified Image Criteria. *Nucl Med Mol Imaging*

- [Internet], 2011 [cited 17 September 2011], 45:261–267. DOI 10.1007/s13139-011-0104-x
18. Bullen M, Lang C, Tran P, Incidence of Complex Regional Pain Syndrome I Following Foot and Ankle Fractures Using the Budapest Criteria. *Pain Medicine* [Internet] 2016; 17: 2353–2359. doi: 10.1093/pm/pnw055
 19. Harden R. N, Objectification of the Diagnostic Criteria for CRPS. *Pain Medicine* [Internet] 2010; 11: 1212–1215. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/11/8/1212/1855812>
 20. Wertli M. M, Brunner F, Steurer J, Held U, Usefulness of bone scintigraphy for the diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome 1: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Plos one* [Internet], 2017 [cited 16 March 2017];12(3): e0173688. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173688>
 21. Harden R. N, Bruehl S, S.G.M. Perez R, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T et al, Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* [Internet]. 2010 [cited August 2010]; 150(2): 268–274. doi:10.1016/j.pain.2010.04.030
 22. Gyu Jeon S, Joo Choi E, Bok Lee P, Jae Lee Y, Soo Kim M, Hwa Seo J, and Sahngun Nahm F, Do Severity Score and Skin Temperature Asymmetry Correlate with the Subjective Pain Score in the Patients with Complex Regional Pain Syndrome? *Korean J Pain* 2014 [cited October 2014]; Vol. 27, No. 4: 339-344 pISSN 2005-9159 eISSN 2093-0569 <http://dx.doi.org/10.3344/kjp.2014.27.4.339>
 23. Bahador R, Mirbolook A, Arbab S, Derakhshan P, Gholizadeh A, and Abedi S, The Relation Between Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome and Trauma Severity in Patients With Distal Tibia Fracture. *Trauma Mon.* [Internet] 2016 [cited 1 May 2016]; 21(2):e25926. doi: 10.5812/traumamon.25926.
 24. Santhosh S, Rai Mittal B, Arun S, Sood A, Bhattacharya A, Sharma A, Usefulness of asymmetry score on quantitative three-phase bone scintigraphy in the evaluation of complex regional pain syndrome. *Indian J of Nuclear Medicine* [Internet] 2013 [cited March 2013]. DOI: 10.4103/0972-3919.116798
 25. Pérez-Concha T, Tijero B, Acera M, Fernández T, Gabilondo I, Gómez-Esteban J. C, Usefulness of thermography in the diagnosis and classification of complex regional pain syndrome. *Neurología* [Intetnet] 2020 [cited 18 October 2020]; 0213-4853. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.011>
 26. Harden R. N, Bruehl S, Stanton-Hicks M, and Wilson P. R, Proposed New Diagnostic

Criteria for Complex Regional Pain Syndrome. American Academy of Pain Medicine
[Internet] 2007; 1526-2375/07/\$15.00/326 326–331. doi:10.1111/j.1526-
4637.2006.00169.x