



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 2013/2014

Campus Universitario di Savona

Il ruolo della fisioterapia nel trattamento della Complex Regional Pain Syndrome

Candidato:

Dott. Andrea Masciandaro

Relatore:

Dott. Luca Viganò

INDICE

1. INTRODUZIONE

<i>1.1 Eziologia e Patofisiologia</i>	<i>pag.2</i>
<i>1.2 Epidemiologia e fattori di rischio</i>	<i>pag.3</i>
<i>1.3 Manifestazioni cliniche</i>	<i>pag.3</i>
<i>1.4 Criteri diagnostici</i>	<i>pag.4</i>
<i>1.5 Modalità di trattamento</i>	<i>pag.4</i>

2. MATERIALI E METODI

<i>2.1 Strategia di Ricerca</i>	<i>pag.5</i>
<i>2.2 Criteri d'inclusione</i>	<i>pag.5</i>

3. RISULTATI

pag.6

4. DISCUSSIONE

pag.8

MATERIALI GRAFICI – TABELLE E FIGURE

pag.12

BIBLIOGRAFIA

pag.16

1.INTRODUZIONE:

1.1 Eziologia e Patofisiologia

La Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) si presenta come una sindrome complessa caratterizzata da segni e sintomi in cui al dolore sono associate disfunzioni sensomotorie, autonome, trofiche e vascolari. Colpisce gli arti inferiori o superiori in seguito ad una evoluzione in senso patologico del normale processo di guarigione tissutale conseguente ad un trauma di medio-piccola entità.

Si distinguono due tipologie di CRPS: la crps di tipo 1, in cui non è identificabile un danno anatomico alle strutture nervose e di tipo 2, in cui il danno è, al contrario, identificabile.

L'eziologia del disturbo non è ancora chiara, tuttavia sono stati identificati tre maggiori pattern patofisiologici che sembrano giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo della patologia: aberranti meccanismi infiammatori, disfunzioni vasomotorie e plasticità neuronale maladattativa (Marinus, 2011). Questi tre pattern possono coesistere e variare in base ai soggetti e alle molte variabili che possono influire sul decorso clinico della patologia. Non è chiaro inoltre quale sia la relazione causale e l'interazione tra i subsistemi nervoso, infiammatorio ed immunitario nell'eziologia del disturbo. Ragion per cui, la grande eterogeneità di quadri fisiopatologici possibili rappresenta una sfida per i clinici.

Ad oggi sappiamo che l'infiammazione costituisce uno dei fattori eziologici di maggior peso nell'instaurarsi della Complex Regional Pain Syndrome: diversi studi hanno mostrato la presenza di alte concentrazioni di CGRP (Birklein, 2001) e Sostanza P (Schinkel, 2006) e bassi livelli di citochine antinfiammatorie IL-4 e IL-10 e TGF B1 (Uceyler, 2007). Altri studi hanno posto attenzione anche sui meccanismi autoimmuni che potrebbero costituire potenziali starter dell'infiammazione in alcuni soggetti : teoria sostenuta da alcune ricerche in cui si è riscontrato la presenza nel siero di anticorpi di membrana sito-specifici contro i plessi simpatico e mesenterico (Blaes, 2004).

Anche il sistema nervoso ortosimpatico sembra giocare un ruolo particolarmente importante nella patofisiologia della CRPS, difatti sembra essere responsabile dei cambiamenti della temperatura e del colore dell'arto affetto. Questi si presenta solitamente più caldo per i primi 4 mesi per poi acquisire gradualmente una temperatura più bassa del controlaterale (Marinus, 2011) anche se circa il 20% dei soggetti presenta un arto freddo sin dall'insorgenza (Eberle, 2009).

Altri studi suggeriscono la possibilità che un aumento di sensibilità dei nocicettori alle catecolamine possa contribuire all'instaurarsi della sintomatologia dolorosa simpatico-mediata (Baron, 1999).

Anche il sistema nervoso centrale va incontro a cambiamenti strutturali e funzionali (Del Valle, 2008): questi adattamenti maladattativi spiegano la persistenza del dolore, di iperalgesia ed allodinia a lungo termine, nonché i gravi impairment motori che colpiscono i soggetti affetti da CRPS. Ciò sembra in sintonia con i risultati di alcuni studi che confermano le importanti modificazioni funzionali e strutturali a cui vanno incontro la *pain matrix* e la corteccia motoria (Lebel, 2008; Schwenkreis, 2003).

1.2 Epidemiologia e fattori di rischio

Per quanto riguarda l'epidemiologia del disturbo, gli studi effettuati hanno ottenuto valori d'incidenza molto variabili (5.5 – 26 nuovi casi/ 100.000). Il disturbo sembra colpire maggiormente i soggetti di sesso femminile tra i 50 e 70 anni e coinvolge più spesso l'arto superiore. La frattura sembra essere l'evento scatenante più frequente (45%), lesioni ligamentose (18%) e la chirurgia elettiva (12%) (Sandroni, 2003; De Mos, 2007).

Attualmente la ricerca sembra aver individuato soltanto evidenze preliminari su fattori di rischio associati allo sviluppo della CRPS, tra questi i più rilevanti sono : frattura (De Mos, 2007 ; Sandroni, 2003) storia di immobilizzazione in seguito a trauma (Terkelsen, 2008), storia di emicrania (Peterlin, 2010), uso di ACE inibitori (De Mos, 2009), asma (De Mos, 2008), presenza di polimorfismo genico di TNF α (Vaneker, 2002).

1.3 Manifestazioni cliniche

I pazienti affetti da CRPS giungono all'attenzione del clinico in seguito ad un trauma di lieve-moderata entità. In fase acuta l'arto è solitamente molto dolente, rosso, caldo (anche se in alcuni casi si presenta freddo) e gonfio. Altri importanti caratteristiche sono la presenza di allodinia e iperalgesia con distribuzione non dermatomica, presenza di alterata sudorazione, alterazioni trofiche e tissutali a carico di peli ed unghia. Col persistere della condizione patologica possono insorgere alterazioni del tono muscolare (distonia), alterazioni del controllo motorio, sintomi neurologici negativi (anestesia/ipoestesia). In fase tardiva solitamente l'arto tende a diventare

freddo e la distribuzione dei sintomi si espande prossimalmente fino a coinvolgere, in qualche raro caso, anche l'arto controlaterale.

1.4 Criteri diagnostici

Non essendo ancora chiari i meccanismi patofisiologici alla base della CRPS non è tutt'ora presente un gold standard di riferimento, ragion per cui, nella pratica clinica la diagnosi viene effettuata sulla base di osservazioni e misurazioni di segni e sintomi del paziente. Attualmente i set di criteri maggiormente utilizzati per la diagnosi di CRPS sono 3: IASP, Bruehl, Veldman (Tabella 1). È stato inoltre sottolineato come la notevole mancanza di conformità tra i 3 set costituisca un grosso ostacolo per la standardizzazione e l'ottimizzazione dei profili diagnostici e terapeutici (Perez, Diagnostic criteria for CRPS I: Differences between patient profiles using three different diagnostic sets, 2007).

1.5 Modalità di trattamento

Sono presenti evidenze nell'efficacia del trattamento farmacologico tramite somministrazioni di bisfosfonato (forti evidenze) e ketamina (moderate evidenze) (Cossins, 2013); anticonvulsivi, corticosteroidi, antidepressivi potrebbero essere utili per ridurre i sintomi (Cepeda, 2002).

Evidenze contrastanti emergono da alcune review riguardo l'efficacia e la sicurezza di altri trattamenti quali Spinal Cord Stimulation, Simpatetomia e blocchi anestetici (Cepeda, 2002).

In letteratura sono presenti evidenze da forti a deboli a supporto di vari interventi riabilitativi in pazienti affetti da CRPS (Daly, 2009) (O'Connell, 2013)

Scopo di questa review è ricercare e valutare criticamente le migliori evidenze disponibili in letteratura sull'efficacia della fisioterapia nel trattamento della Complex Regional Pain Syndrome.

2.MATERIALI E METODI

2.1 Strategie di ricerca

La ricerca primaria è stata condotta una sul database PUBMED.

Per quanto riguarda la ricerca della popolazione oggetto di studio, sono state utilizzate diverse parole chiave per la CRPS, includenti anche i termini, quasi caduti in disuso, con cui veniva descritta la Complex Regional Pain Syndrome (MeSH) prima dell'introduzione dell'attuale termine avvenuta nel 1994 dopo il congresso IASP. I vari termini sono stati combinati utilizzando l'operatore booleano "OR".

Stessa procedura è stata seguita per quanto riguarda l'intervento, ossia la fisioterapia: anche qui le parole chiave utilizzate sono numerose riflettendo l'ampio ventaglio di tipologie d'intervento possibili e la terminologia usata per descriverli. Le stesse sono state combinate tramite l'operatore "OR".

La lista delle key words utilizzate è riportata nella (TABELLA 2).

I risultati ottenuti dalle due ricerche, Popolazione ed Intervento, sono state poi incrociate tra loro utilizzando l'operatore "AND" e combinate con l'operatore "NOT" a vari tipi d'intervento non includibili nella stringa (farmaci, chirurgia) in quanto non rispondenti al quesito posto dalla review.

I filtri utilizzati sono "Human Only" e "RCT only"

In aggiunta, una ricerca secondaria è stata eseguita consultando 2 review riguardanti la Complex Regional Pain Syndrome (Daly, 2009; O'Connell, 2013)

2.2 Criteri d'inclusione

Gli articoli ottenuti dalla ricerca sono stati esaminati in vari step sottoponendoli a criteri d'inclusione prestabiliti: studi in lingua inglese, studi pubblicati tra il 1 gennaio 2000 e il 30 aprile 2015, presenza di chiari criteri diagnostici, la fisioterapia come intervento principale nello studio, solo studi Randomized Controlled Trial, punteggio Pedro Scale ≥ 5 .

Nello specifico, è utile precisare le motivazioni che hanno portato alla scelta dei suddetti criteri d'inclusione.

- Lingua Inglese: le maggiori riviste e studi scientifici sono pubblicati in lingua inglese;
- 01/01/2000 – 30/04/2015: è stato scelto un periodo piuttosto recente data la maggior condivisione dei criteri diagnostici e delle definizioni della patologia negli ultimi anni;
- Presenza di chiari criteri diagnostici: criterio fondamentale per definire la popolazione oggetto dell'intervento e valutare il grado di omogeneità tra le popolazioni dei vari studi;
- Fisioterapia come intervento principale: criterio che maggiormente definisce il quesito della review, sono stati considerati includibili anche studi che propongono la fisioterapia in combinazione ad altri interventi;
- Studi RCT con Punteggio PEDro Scale ≥ 5 : solo studi di buona/alta qualità metodologica per garantire l'estrazione delle migliori evidenze presenti in letteratura.

Il primo step ha previsto la rimozione dei duplicati. Successivamente, al secondo step, sono stati letti e valutati titoli ed abstract degli articoli. Quelli inclusi sono stati sottoposti al terzo step di lettura e valutazione del full-text (FIGURA 1)

3.RISULTATI

Al termine del processo di ricerca sono stati selezionati e definitivamente inclusi in questa review 6 RCT di varia qualità metodologica valutata tramite PEDro Scale.

Uno studio RCT presentato da Duman et al. nel 2009 (Duman,2009) ha indagato l'efficacia del linfodrenaggio manuale (MLD) nel ridurre edema e dolore ed aumentare la funzionalità della mano su una popolazione di 34 soggetti affetti da CRPS di tipo 1. Ad entrambi i gruppi sono stati somministrati FANS e ultrasuonoterapia, ed hanno effettuato lo stesso programma di esercizi terapeutici. Il gruppo sperimentale ha in aggiunta ricevuto 5 sedute a settimana per 3 settimane di linfodrenaggio manuale ed istruzioni per l'automassaggio domiciliare. I risultati dello studio non mostrano differenze statisticamente e clinicamente significative tra i due gruppi per riduzione del dolore ed aumento della funzionalità della mano. Il MLD comporta una riduzione statisticamente significativa dell'edema nell'immediato post-trattamento ma non al follow-up (2 mesi).

Sempre nel 2009 uno studio condotto da Cacchio et al. (Cacchio, 2009) su 48 soggetti affetti da CRPS di tipo 1 post-stroke. Tutti i soggetti hanno seguito un programma di 4 settimane di neuroriabilitazione, terapia occupazionale e logopedia (dove richiesta). I pazienti assegnati al gruppo sperimentale hanno inoltre seguito un programma di 4 settimane di Mirror Therapy. I risultati dello studio hanno evidenziato l'efficacia della Mirror Therapy nel determinare miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi nel gruppo sperimentale per riduzione dolore ed allodinia, miglioramento abilità funzionali e dei tempi di performance sia ad 1 settimana che al follow-up a 6 mesi.

Moseley et. al ha condotto due studi, nel 2004 e nel 2006 (Moseley, 2004) (Moseley, 2006), in cui ha preso in considerazione come intervento un programma di Motor Imagery di 6 settimane nel trattamento di soggetti affetti da CRPS di Tipo 1. Il programma di Motor Imagery è così somministrato in entrambi gli studi: 2 settimane di riconoscimento posizione e lateralità dell'arto, 2 settimane di movimenti immaginati della mano, 2 settimane di mirror therapy e counseling settimanale dal fisioterapista. Considerando nello specifico i due studi: nel 2004 Moseley ha dimostrato l'efficacia di un programma intensivo di Motor Imagery (MIP) in 13 soggetti con CRPS di tipo 1. Tutti i pazienti hanno continuato la terapia farmacologica, i pazienti allocati al gruppo sperimentale hanno in più seguito un programma di 6 settimane di MIP ottenendo una significativa riduzione di dolore, gonfiore e tempo di risposta del paziente nel riconoscimento della posizione dell'arto affetto rispetto ai controlli nell'immediato post-programma e a 6 settimane. Nel 2006 Moseley ha ripetuto il trial clinico ampliando la popolazione ad un totale di 51 soggetti includendo anche pazienti affetti da PLP (Sindrome dell'arto fantasma). Tutti i pazienti hanno continuato la terapia farmacologica. Di questi, 25 sono stati assegnati al gruppo sperimentale e hanno seguito un MIP di 6 settimane a differenza dei controlli a cui sono stati somministrati cicli di fisioterapia ed esercizi domiciliari. I risultati dello studio mostrano significativi miglioramenti nel gruppo sperimentale rispetto ai controlli in termini di dolore e disabilità al termine delle 6 settimane di trattamento e al follow-up a 6 mesi.

Durmus et al. (Durmus, 2004) hanno indagato l'efficacia della magnetoterapia su un gruppo di 40 soggetti affetti da CRPS di tipo 1. Tutti i pazienti hanno ricevuto trattamento farmacologico (calcitonina) ed effettuato esercizi di stretching e mobilizzazioni per 30 minuti 3 volte al giorno per 3 settimane. Il gruppo sperimentale ha ricevuto inoltre 30 sedute di magnetoterapia in 6 settimane, a differenza del gruppo controllo che ha ricevuto magnetoterapia sham. Non sono

state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di dolore e gonfiore.

Uno studio pubblicato nel 2000 da Oerlemans et al (Oerlemans, 2000) ha messo a confronto l'efficacia della fisioterapia e della terapia occupazionale attraverso un RCT che ha coinvolto 135 pazienti affetti da CRPS ("Distrofia simpatico-riflessa"). Lo studio è stato così condotto: i partecipanti sono stati suddivisi in 3 gruppi, 2 sperimentali ed un gruppo controllo. Il gruppo sperimentale 1 ha ricevuto trattamento fisioterapico basato su counseling per la gestione del dolore, esercizi terapeutici e di rilassamento, massaggi, TENS. Il gruppo sperimentale 2 ha invece seguito un programma di terapia occupazionale durante il quale i pazienti sono stati istruiti sul corretto utilizzo di ortesi e sulla gestione della disabilità, ed hanno eseguito esercizi funzionali per il recupero della sensibilità e della propriocezione. Il gruppo controllo ha invece ricevuto soltanto sostegno sociale e psicologico. L'analisi dei dati ottenuti durante le misurazioni ha evidenziato maggiori miglioramenti nel gruppo fisioterapia per quanto riguarda gli outcome di dolore e ROM a 3 mesi. Tuttavia non sono state evidenziate differenze tra i gruppi al follow-up a 12 mesi. Lo studio prende inoltre in considerazione il rapporto costi/benefici che i risultati mostrano essere migliore nel gruppo fisioterapia.

Dalla tabella sinottica (TABELLA 3) è possibile ottenere dati più precisi sui 6 studi inclusi in questa review.

4.DISCUSSIONE

Data la grande variabilità di quadri clinici che i pazienti affetti da Complex Regional Pain Syndrome possono presentare, i trattamenti proposti e studiati in letteratura sono molteplici. Tuttavia la stragrande maggioranza degli stessi sono costituiti da studi non sperimentali o semisperimentali o sono affetti da numerosi bias metodologici. Dai risultati di questa review, in cui si è voluto selezionare solo i migliori studi presenti in letteratura sull'efficacia della fisioterapia nel trattamento della CRPS, emerge:

1. Vi sono evidenze di livello II di qualità da buona a molto buona che un programma di fisioterapia basato sulla Graded Motor Imagery integrata da cure farmacologiche sia più

efficace di altri approcci fisioterapici e della sola terapia farmacologica. La GMI riduce dolore, gonfiore e disabilità (Moseley, 2004) (Moseley, 2006);

2. Vi è evidenza di livello II di qualità molto buona che l'aggiunta di un programma di Mirror Therapy al programma convenzionale di fisioterapia neurologica determini riduzione del dolore e aumento della funzionalità nei soggetti affetti da CRPS tipo 1 all'arto superiore in seguito a stroke (Cacchio, 2009);
3. Vi è evidenza di livello II di buona qualità che l'aggiunta del linfodrenaggio manuale a un protocollo riabilitativo e farmacologico per CRPS non determini alcun beneficio aggiuntivo in termini di dolore, gonfiore e funzionalità (Duman, 2009);
4. Vi è evidenza di livello II di buona qualità che la magnetoterapia non determini alcun miglioramento di dolore e gonfiore rispetto al solo protocollo farmacologico e di esercizio (Durmus, 2004) ;
5. Vi è evidenza di livello II di qualità molto buona che un programma di fisioterapia basato su counseling, esercizio , massaggio e TENS sia superiore alla terapia occupazionale nel ridurre dolore e aumentare il ROM a 3 mesi. (Oerlemans, 2000) .

I livelli di evidenza degli studi sono stati determinati tramite consultazione della tabella "The Oxford 2011 Levels of Evidence" dell' Oxford Center for Evidence-Based Medicine(TABELLA 4) . La qualità è stata invece definita sulla base del punteggio ottenuto per la qualità metodologica degli studi tramite PEDro Scale.

Le evidenze che emergono dalla letteratura non sono tuttavia facilmente applicabili alla pratica clinica, ciò è legato in primis alla presenza di popolazioni eterogenee o poco rappresentative:

- Alcuni considerano pazienti affetti da altre patologie come soggetti affetti da Sindrome dell'arto fantasma (Moseley, 2006) o sottogruppi molto specifici di CRPS post stroke (Cacchio, 2009);
- Tra gli studi la durata media del disturbo nei pazienti è molto variabile;
- Non è definita la severità del quadro clinico;
- Uno studio presenta una popolazione troppo ristretta (13 pazienti) per giungere a risultati generalizzabili (Moseley, 2004)

Altra restrizione dell'applicabilità clinica dei risultati è fornita dall'utilizzo di diversi criteri diagnostici (TABELLA 1) e quindi, indirettamente, dalla selezione di popolazioni non totalmente sovrapponibili:

- Soltanto in 3 studi su 5 sono stati utilizzati i Criteri di Budapest (Bruehl's 1999) che si è dimostrato essere i più validi nell'identificazione dei soggetti affetti da CRPS;
- Altri 2 studi utilizzano i criteri IASP (1994) che pur avendo un'ottima specificità hanno bassa sensibilità;
- 1 studio utilizza infine i criteri di Veldman che pur essendo più sensibili dei criteri IASP, presenta valori di specificità decisamente più bassi degli altri due set diagnostici.

Inoltre, gli studi presenti in letteratura non presentano mai una tecnica fisioterapica specifica come unico intervento nel gruppo sperimentale, infatti i soggetti sono sempre sottoposti a trattamento farmacologico, spesso non specificato, o ad altre pratiche terapeutiche seppur di competenza del fisioterapista.

La stessa consistenza dei risultati è messa in discussione per l'eterogeneità degli interventi oggetto di studio e per la grande variabilità delle misure di outcome utilizzate, cosa che rende gli studi non confrontabili tra loro.

Per quanto riguarda gli approcci cognitivi, sono presenti in letteratura alcuni studi non inclusi in questa review perché non sperimentali o di bassa qualità metodologica, che propongono la Graded Exposure Therapy (GEX) nel trattamento dei pazienti affetti da CRPS. Sembrano esserci risultati soltanto preliminari ma incoraggianti, giustificabili dalla natura sistemica della patologia e sugli effetti che la terapia cognitivo-comportamentale potrebbe ottenere in termini di amplificazione dei meccanismi top-down di inibizione del dolore. L'efficacia di un approccio globale è ulteriormente sottolineata dai risultati degli studi di Moseley (Moseley, 2004 e 2006) e Cacchio (Cacchio, 2009), in cui l'utilizzo di GMI e Mirror Therapy ha determinato notevoli miglioramenti del quadro clinico e funzionale dei pazienti senza utilizzare approcci basati sull'impairment fisico bensì concentrandosi sulla neuroplasticità. In più, da questa review emerge l'inefficacia di entrambi i trattamenti impairment-based oggetto di studio, quali il linfodrenaggio manuale (Duman, 2009) e la magnetoterapia (Durmus, 2004).

MATERIALI GRAFICI – TABELLE E FIGURE

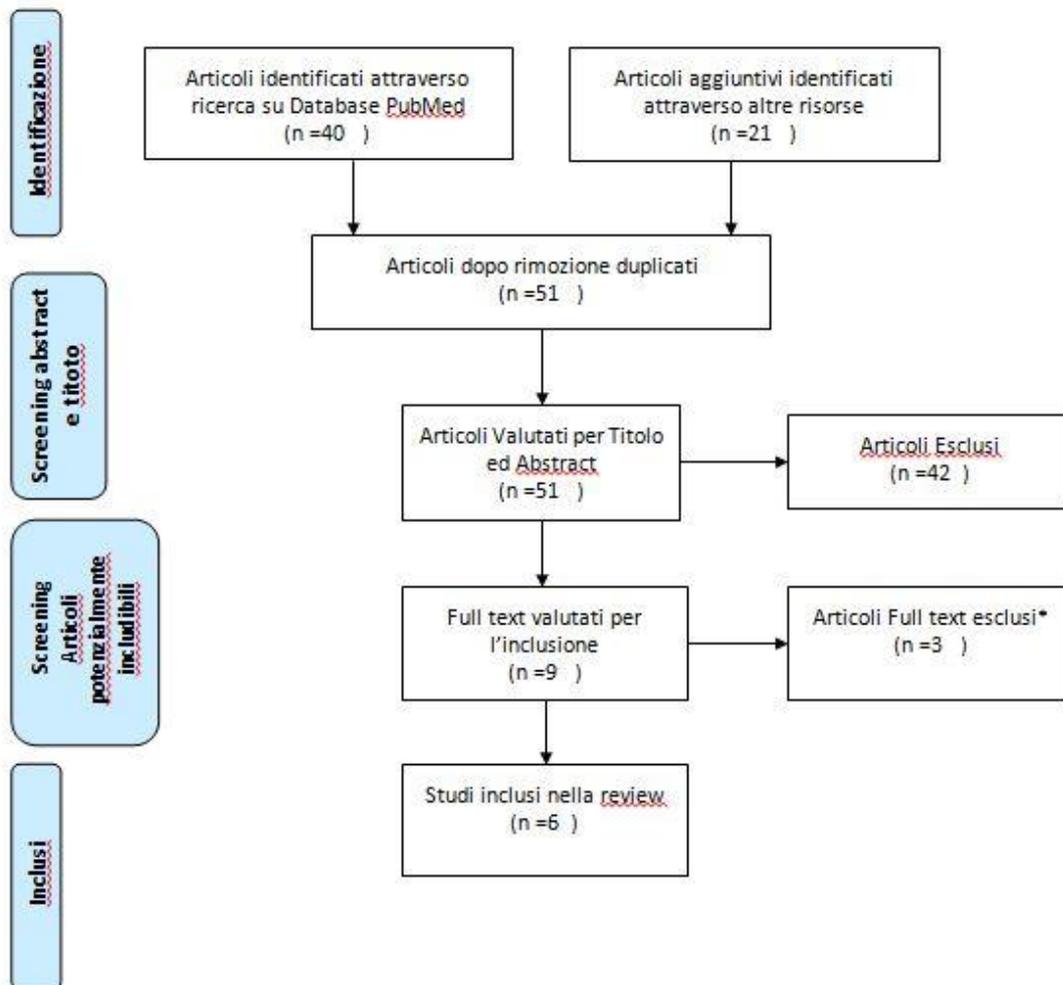
TABELLA 1. Di seguito sono riassunti i criteri diagnostici e i valori di Sensibilità e Specificità (Norman Harden, 2010) (Perez, 2005)

NOME	CRITERI	SENSIBILITA'	SPECIFICITA'
IASP(1994)	<p>1.La presenza di un evento nocivo scatenante, o una causa di immobilizzazione.</p> <p>2.Dolore continuo o allodinia o iperalgesia per le quali il dolore è sproporzionato rispetto all'evento scatenante.</p> <p>3.Comparsa ad un certo punto di edema,mutamenti del flusso sanguigno nella cute, o abnorme attività sudomotoria nella regione del dolore.</p> <p>4.Questa diagnosi è esclusa dall'esistenza di condizioni che spieghino altrimenti il grado di dolore e di disfunzione.</p>	0,41	1.00
Bruehl's et al. (1999) ("Budapest")	<p>1. Dolore continuo sproporzionato a qualunque evento scatenante.</p> <p>2. Deve essere segnalato almeno un sintomo in tre o più delle seguenti categorie :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sensorio : iperestesia o allodinia -Vasomotorio : asimmetria di temperatura e/o variazioni di colore della cute e/o asimmetria del colore della cute -Sudomotorio/edema: edema e/o variazioni di sudorazione e/o asimmetria nella sudorazione -Motorio/trofismo: riduzione del ROM e/o disfunzione motorie (debolezza,tremore,distonia) e/o variazioni del trofismo (peli,unghie,cute). <p>3. Devono essere visibili almeno un sintomo in due o più delle seguenti categorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sensorio: evidenza di iperalgesia (per una piccola puntura) e/o allodinia (ad un tocco leggero) -Vasomotorio : evidenza di asimmetria di temperatura e/o variazioni del colore della cute e/o asimmetria -Sudomotorio/edema: evidenza di edema e/o variazioni della sudorazione e/o asimmetria della sudorazione Motorio/trofismo : evidenza di restrizione del ROM e/o disfunzioni motorie (debolezza,tremore,distonia) e/o variazioni del trofismo (peli,unghie,cute). 	0.68	0.99
Veldman's (1993)	<p>1.Presenza di almeno 4 dei seguenti 5 criteri:</p> <ol style="list-style-type: none"> a.Dolore diffuso durante esercizio b.Differenza di temperatura tra arto sano ed arto affetto c.Differenza di colore tra arto sano ed arto affetto d.Differenza di volume tra arto sano ed arto affetto e.Restrizione aROM dell'arto affetto <p>2.Insorgenza o aumento dei sintomi durante e/o dopo l'utilizzo dell'arto affetto</p> <p>3.Sintomi presenti in area più estesa dell'area interessata dalla lesione primaria</p>	0.65	0.85

TABELLA 2. Lista delle parole chiave utilizzate per la ricerca

POPOLAZIONE	INTERVENTI INCLUSI	INTERVENTI NON INCLUSI
Complex Regional Pain Syndromes Causalgia Reflex Sympathetic Dystrophy	Physical Therapy Exercise Therapy Musculoskeletal Manipulations Electrotherapy Diathermy Cognitive therapy	Surgery Pharmaceutical Preparations

FIGURA 1. Processo step by step di inclusione e valutazione articoli



*

-Lee et al 2002; "Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes" **Manca di chiari criteri diagnostici**

-Cacchio et al 2009a; "Mirror Therapy for Chronic Complex Regional Pain Syndrome Type 1 and Stroke" **Pedro Scale <5**

-Moseley 2005; "Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial" **No RCT**

TABELLA 3. Tabella sinottica degli studi inclusi nella review.

ANNO	AUTORE	TIPOLOGIA STUDIO	N° PARTECIPANTI	CARATTERISTICHE POPOLAZIONE	CRITERI DIAGNOSTICI	INTERVENTI	CONTROLLO	MISURE OUTCOME	RISULTATI	Pedro Rate	NOTE
2009	Duman	RCT	34	CRPSt1 arto superiore in seguito a frattura(67,6%), trauma tessuti molli(20,6%), danno da incisione(8,8%), nessun trauma (2,9%). Età media=20,6 aa , durata media del disturbo=5,1 mesi.	IASP (1994)	3 settimane 5 giorni a settimana di Trattamento Farmacologico (FANS), Esercizio terapeutico, Ultrasuonoterapia per arto affetto e gangli stellati. Linfodrenaggio Manuale (MLD) ed istruzioni per automassaggio domiciliare	Trattamento come nel gruppo sperimentale. No linfodrenaggio Manuale (MLD)	Edema (Volume); Dolore alla mobilizzazione passiva dita (VAS); Funzionalità mano (Distanza polpastrello-palmo).	No significativa differenza tra gruppi dopo trattamento e al follow-up per dolore e funzionalità. Differenza statisticamente significativa tra gruppi per riduzione edema post-trattamento(p<0,05) ma non al follow up a 2 mesi	5/10	Valutazione basata esclusivamente su outcome surrogati.
2009	Cacchio	RCT	48	CRPS Tipo 1 sviluppatasi per emiparesi post stroke ischemico o emorragico unilaterale. F=54,2% , età media=58,3aa ,	Bruehl et al. (1999)	4 settimane 5 giorni a settimana di sedute da 1 ora ciascuno di Tecniche di neuroriabilitazione, terapia occupazionale, logopedia (dove richiesta) più 30 min di Mirror Therapy intraseduta	Come nel gruppo sperimentale: 4 settimane di riabilitazione neurologica convenzionale. No Mirror Therapy	OUTCOME PRIMARI : Dolore a riposo e alla flessione di spalla, riduzione allodinia (VAS); OUTCOME SECONDARI : items di abilità funzionali(FA) e tempo di performance(PT) nella WMFT; item QOM (qualità di movimento) della scala MAL(Motor Activity Log)	Significativa differenza tra gruppi per riduzione dolore a riposo e in movimento, e allodinia (p<0,001) ; miglioramento abilità funzionali(FA) e tempo di performance(PT) e QOM (p<0,001) ad 1 settimana e a 6 mesi nel gruppo sperimentale.	7/10	Popolazione ristretta ad un sottogruppo specifico di CRPSt1 post stroke. Mancanza di follow up ad 1 anno.
2006	Moseley	RCT	51	CRPS Tipo 1 e Sindrome arto fantasma(PLP) di arti superiori ed inferiori, 37 CRPS tipo 1 e 14 PLP (5 avulsioni plesso brachiale e 9 amputati), F =72,5%	CRPS 1: Bruehl (1999); PLP (Quantitative Sensory testing)	6 settimane Motor Imagery Program: 2 settimane riconoscimento posizione dell'arto , 2 settimane movimenti immaginati della mano, 2 settimane di mirror therapy e counseling settimanale da Fisioterapista. Pazienti continuano a seguire protocollo farmacologico	Fisioterapia supervisionata e domiciliare (no mirror therapy). Pazienti continuano a seguire protocollo farmacologico	Qualità ed intensità del dolore (VAS e McGill Pain Questionnaire), Funzionalità(ai soggetti è stato chiesto di scegliere 5 compiti che erano soliti svolgere e di autovalutare la propria abilità su una NRS di 11 punti; Criteri Diagnostici CRPS; Edema e Temperatura; Percezione soggettiva di disordini motori in PLP.	Significativa riduzione di dolore e disabilità dopo 6 settimane(dolore p=0,001 , disabilità p<0,001),e dopo 6 mesi(dolore p<0,001 e disabilità p=0,001) nel gruppo sperimentale confrontato al gruppo controllo al termine delle 6 settimane di trattamento e al follow-up 6 settimane dopo	5/10	Importante limite è la compresenza nella popolazione oggetto di studio di soggetti non affetti da CRPS bensì da PLP.
2004	Durmus A	RCT	40	CRPS tipo 1 in seguito a frattura di Colles, F= 52.5%, età 18-55 anni.	IASP (1994)	Calcitonina come da protocollo predeterminato, esercizi per recupero ROM e stretching per 30 minuti 3 volte al giorno, Magnetoterapia pulsata a 100 Gauss e 50 Hz 5 volte alla settimana per 6 settimane	Calcitonina ed esercizio come nel gruppo sperimentale . Magnetoterapia placebo	Dolore a riposo,durante attività,alla palpazione (VAS); Rigidità soggettiva; Cambio colore cute (soggettiva) ; Edema (Volume); ROM(goniometro); esami laboratorio (marker biochimici e scintigrafia ossea)	Entrambi i gruppi hanno mostrato significativa riduzione di dolore a riposo (p<0.01), dolore durante attività(p<0.001) e gonfiore (p<0.001). No differenze tra gruppi dopo 6 settimane di trattamento	6/10	

2004 Moseley	RCT	13 CRPS Tipo 1 in seguito a frattura di polso senza complicanze, F=64,3%,età media 36.5 aa, durata media disturbo 57.3 settimane, larghi criteri di esclusione	Bruhl et al. (1999)	6 settimane Motor Imagery Program: 2 settimane riconoscimento posizione dell'arto , 2 settimane movimenti immaginati della mano, 2 settimane di mirror therapy. Pazienti continuano a seguire protocollo farmacologico	Protocollo Farmacologico	Neuropathic Pain Scale(NPS), Circonferenza base II e III dito(Volume), Tempo di risposta riconoscimento lato arto affetto	Significativa riduzione di dolore,gonfiore e tempo di rispo nel riconoscimento posizione arto affetto rispetto al gruppo controllo (p<0.01) al termine delle 6 settimane di MIP e al follow-up 6 settimane dopo	7/10 Popolazione numericamente ristretta
2000 Oerlemans	RCT	135 Distrofia Simpatico Riflessa (RSD) dell'arto superiore. F=70,4%,età media 53 aa, durata media disturbo 3,6 mesi	Veldman et al (1993)	Gruppo 1=Fisioterapia(Counseling su gestione dolore, Esercizi terapeutici e di rilassamento,massaggio,TE NS) - Gruppo 2= Terapia Occupazionale(Counseling su ortesi e gestione della disabilità,esercizi funzionali per sensibilità e propriocezione)	Sostegno sociale e psicologico	ISS(Impairment level SumScore) per valutare impairment anatomico/fisiologico dell'arto superiore; ROM(goniometro); Sensibilità (TPD); Disabilità (Modified Greentest, RASQ, Radbound dexterity test, Sickness Impact Profile) ; Efficienza (Rapporto costi/benefici)	No significativa differenza tra gruppi a 12 mesi. Fisioterapia più efficace nel ridurre il dolore e aumentare ROM a 3 mesi (p<0.05) . Miglior Rapporto costi/benefici nel gruppo fisioterapia	7/10

TABELLA 4. Livelli di evidenza da “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011”

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

Bibliografia

- Baron, R. (1999). Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve*, 22, 678-95.
- Birklein, F. (2001). The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 57, 2179-84.
- Blaes, F. (2004). Autoimmune etiology of complex regional pain syndrome. *Neurology*, 63, 1734-36.
- Cacchio, A. (2009). Mirror therapy in complex regional pain syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients. *Neurorehabilitation and Neural Pain*, 23(8), 792-799.
- Cepeda, M. (2002). Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clinical Journal of Pain*, 18, 216-33.
- Cossins, L. (2013). Treatment of complex regional pain syndrome in adults: A systematic review of randomized control trials published from June 2000 to February 2012. *European Journal of Pain*, 17, 158-173.
- Daly, A. (2009). Does evidence support physiotherapy management of adult Complex Regional Pain Syndrome Type One? A systematic review. *European Journal of Pain*, 13, 339-53.
- De Mos, M. (2007). The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*, 129, 12-20.
- De Mos, M. (2008). Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*, 139, 458-66.
- De Mos, M. (2009). The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome : suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS. *Pain*, 142, 218-24.
- Del Valle, L. (2008). Spinal cord histopathological alterations in a patient with longstanding complex regional pain syndrome. *Brain Behav Immun*, 23, 85-91.
- Duman, I. (2009). The efficacy of manual lymphatic drainage therapy in the management of limb edema secondary to reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatol Int*, 29, 759-763.
- Durmus, A. (2004). The efficiency of electromagnetic field treatment in complex regional pain syndrome type I. *Disability and Rehabilitation*, 26(9), 537-545.
- Eberle, T. (2009). Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature? *Neurology*, 72, 505-12.
- Lebel, A. (2008). fMRI reveals distinct CNS processing during symptomatic and recovered complex regional pain syndrome in children. *Brain*, 131, 1854-79.
- Marinus, J. (2011). Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Neurology*, 10, 637-48.
- Moseley, G. (2004). Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain*, 108, 192-198.

- Moseley, G. (2006). Graded Motor Imagery for pathologic pain. *Neurology*, *67*, 2129–2134.
- Norman Harden, R. (2010). Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for complex regional pain syndrome. *Pain*, *150*, 268-74.
- O’Connell, N. (2013). Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome- an overview of systematic reviews. *The Cochrane Library*, *4*.
- Oerlemans, H. (2000). Adjuvant Physical Therapy Versus Occupational Therapy in Patients With Reflex Sympathetic Dystrophy/Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *81*, 49-56.
- Perez, R. (2005). Predictive value of symptom level measurements for complex regional pain syndrome type 1. *European Journal of Pain*, *9*, 49-56.
- Peterlin, B. (2010). Migraine may be a risk factor for the development of complex regional pain syndrome. *Cephalalgia*, *30*, 214-23.
- Roberto, R. (2007). Diagnostic criteria for CRPS I: Differences between patient profiles using three different diagnostic sets. *European Journal of Pain*, *11*, 895–902.
- Sandroni, P. (2003). Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*, *103*, 199-207.
- Schinkel, C. (2006). Inflammatory mediators are altered in the acute phase of post traumatic complex regional pain syndrome. *Clinical Journal of Pain*, *22*, 235-39.
- Schwenkreis, P. (2003). Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology*, *61*, 515-19.
- Terkelsen, A. (2008). Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology*, *109*, 297-307.
- Uceyler, N. (2007). Differential expression pattern of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain*, *132*, 195-205.
- Vaneker, M. (2002). Genetic factors associated with complex regional pain syndrome 1: HLA DRB and TNF alpha promoter gene polymorphism. *Disabil Med*, *2*, 69-74.