

# Carenza di vitamina D e Complex Regional Pain Syndrome

VITAMIN D

UpDates

2024;7(2):42-46

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2024-3>

Massimo Varenna, Francesca Zucchi, Chiara Crotti, Raffaele Di Taranto, Francesco Orsini

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

Al fine di esplorare quelli che sono i possibili rapporti tra vitamina D e sindrome algodistrofica, ovvero la *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) secondo l'attuale nosografia internazionale, è indispensabile porre attenzione ai reciproci rapporti che individuano nel tessuto osseo un attore fondamentale nelle dinamiche patogenetiche dell'algodistrofia<sup>1</sup>. Oltre ai consolidati riscontri terapeutici ottenuti con farmaci il cui meccanismo d'azione prevede il tessuto osseo quale bersaglio principale, esistono tutta una serie di evidenze che depongono per un ruolo fondamentale dell'osso nell'insorgere e nel mantenimento della malattia. A prescindere dai riscontri strumentali (osteoporosi alla radiologia standard, ipercaptazione all'esame scintigrafico, edema osseo alla risonanza magnetica), gli studi epidemiologici riportano la frattura quale evento predisponente più frequente e, di conseguenza, tutte le patologie che comportano un aumento della fragilità scheletrica e quindi dell'incidenza di fratture (osteoporosi postmenopausale e senile, *Osteogenesis imperfecta*), sono gravate da un parallelo aumento di incidenza della malattia algodistrofica. A ulteriore riprova di tale nesso patogenetico, vi sono segnalazioni che dimostrano come la patologia osteoporotica sia presente nei pazienti affetti da CRPS con una prevalenza significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale<sup>2</sup>.

Il modello animale che più fedelmente riproduce la malattia umana si ottiene inducendo una frattura della tibia distale nell'animale da esperimento. Va infine citato il riscontro di un incremento dell'osteoprotegerina (OPG), molecola coinvolta nella regolazione del sistema RANK/RANKL, nelle fasi iniziali di malattia. Come precedentemente riportato, la CRPS trova in un evento traumatico che nella maggior parte dei casi comporta una frattura l'evento predisponente più frequente. Le più attendibili rilevazioni epidemiologiche<sup>3</sup> evidenziano come il picco di incidenza nel sesso femminile e nella decade successiva alla

menopausa è verosimilmente l'epifenomeno di un analogo andamento nella popolazione generale della frattura di radio distale, ovvero l'evento fratturativo che più frequentemente si complica con una CRPS<sup>4</sup>. I dati di incidenza a seguito di una frattura del radio distale riportati in letteratura presentano risultati ampiamente dispersi (dall'1 al 37%) e tale variabilità è sicuramente da riferirsi ai diversi criteri diagnostici impiegati per censire tale evento. Gli studi più recenti, ovvero quelli che impiegano i criteri diagnostici adottati dall'*International Association for the Study of Pain* (IASP), ovvero i criteri di Budapest, e riconosciuti come quelli dotati delle migliori caratteristiche in termini di sensibilità e specificità, riportano un'incidenza di CRPS nel 14% dei pazienti che subiscono una frattura di radio distale<sup>4</sup>.

È ampiamente noto come tale tipo di frattura rappresenti l'evento clinico più precoce correlato all'osteoporosi, verificandosi mediamente 15 anni prima della frattura di femore prossimale e come rappresenti un evento predittivo di altre fratture da fragilità, segnatamente la frattura vertebrale e la frattura di femore prossimale<sup>5</sup>. Tra le diverse variabili cliniche individuate come predittive della frattura di radio distale va annoverata la carenza di vitamina D<sup>6</sup>.

Partendo quindi dalla premessa che adeguati livelli di vitamina D siano indispensabili per una buona salute scheletrica, la ricerca si è rivolta a indagare se un'ipovitaminosi D possa rappresentare il tramite attraverso cui soggetti carenti e quindi maggiormente predisposti alla frattura da fragilità, siano in qualche misura maggiormente predisposti a essere affetti da CRPS. Un ulteriore aspetto oggetto di indagine è stato quello di verificare se un'ipovitaminosi D sia, in presenza di un evento fratturativo, una condizione che, indipendentemente da altre variabili, sia in grado di favorire la comparsa della sindrome algodistrofica. Sulla base dei riscontri epidemiologici sopra citati, la frattura di radio distale (frattura di Colles)

## Corrispondenza

Massimo Varenna

Massimo.Varenna@asst-pini-cto.it

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

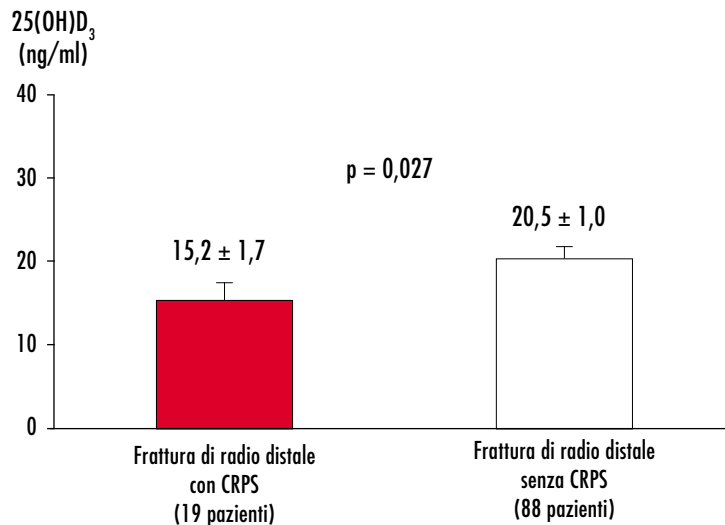
**How to cite this article:** Varenna M, Zucchi F, Crotti C, et al. Carenza di vitamina D e *Complex Regional Pain Syndrome*. *Vitamin D – Updates* 2024;7(2):42-46. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2024-3>

© Copyright by Pacini Editore srl



Open Access

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



**FIGURA 1.**

Confronto dei valori di 25(OH)D<sub>3</sub> tra 19 pazienti che hanno sviluppato un'algodistrofia dopo frattura del radio distale e 88 pazienti senza algodistrofia.

ha rappresentato l'evento fratturativo che è stato più estensivamente indagato.

Nel 2020 uno studio retrospettivo condotto in ambito ortopedico su oltre un centinaio di donne postmenopausali, ha dimostrato come i soggetti che dopo una frattura di radio distale andavano incontro allo sviluppo della sindrome algodistrofica presentavano concentrazioni plasmatiche di vitamina D significativamente inferiori rispetto a coloro che non presentavano tale tipo di complicanza (Fig. 1) <sup>7</sup>. È interessante sottolineare come il dosaggio di alcuni marcatori biochimici del turnover scheletrico (osteocalcina, fosfatasi alcalina), così come la valutazione densitometrica eseguita sia a livello lombare che a livello del femore prossimale, non mostravano differenze significative tra i soggetti che sviluppavano una CRPS e i soggetti che presentavano la stessa frattura e il medesimo trattamento chirurgico ma non presentavano nessun segno in senso algodistrofico. A livello speculativo i risultati di tale studio aprono le porte a una serie di possibili ipotesi di ordine patogenetico in grado di rappresentare un tramite tra bassi valori di vitamina D e insorgenza di una CRPS. In primo luogo, l'indagine densitometrica non mostra differenze significative in ragione della comparsa o meno della sindrome algodistrofica. Tale risultato consente di ipotizzare come la malattia osteoporotica definita per il tramite dell'indagine densitometrica non rappresenti per sé un fattore di rischio per la comparsa di un'algodistrofia. Le considerazioni epide-

miologiche sopra riportate sono viceversa coerenti con un ruolo indiretto dell'osteoporosi: la presenza di bassi valori di massa ossea possono essere considerati il tramite per il quale i soggetti affetti da osteoporosi andrebbero più frequentemente incontro a un evento predisponente come la frattura di radio distale, senza che la presenza di osteoporosi rappresenti un moltiplicatore della probabilità di andare incontro ad algodistrofia. Analoghe considerazioni possono essere fatte per i marcatori biochimici del metabolismo osseo: la sovrapposibilità dei risultati tra soggetti affetti da algodistrofia e i soggetti che non sviluppano la malattia tenderebbe a escludere che i livelli di turnover scheletrico rappresentino un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia algodistrofica. Una possibile chiave interpretativa dei risultati di tale studio provengono dall'esplorazione di alcune altre segnalazioni presenti in letteratura. Un recente studio su soggetti che presentavano una frattura di radio distale, ha dimostrato che i pazienti che presentavano una frattura intra-articolare (con coinvolgimento della corticale distale del radio) presentavano al momento della frattura valori sierici di 25(OH)D<sub>3</sub> significativamente inferiori rispetto ai soggetti che presentavano una frattura metafisaria extra-articolare <sup>8</sup>. È sufficiente incrociare questo dato con i risultati di uno studio osservazionale su circa 600 pazienti fratturati che ha esplorato i fattori predittivi della comparsa della sindrome algodistrofica <sup>4</sup> per acquisire

un riscontro suggestivo in tal senso: quale fattore di rischio per la comparsa della sindrome algodistrofica a seguito di un evento fratturativo va annoverata proprio la frattura intra-articolare e pluriframmentaria. Anche in questo caso, quindi, l'ipovitaminosi D potrebbe avere un ruolo indiretto: una situazione carenziale potrebbe essere predittiva di una frattura intra-articolare che a sua volta correla con una maggiore probabilità di sviluppare algodistrofia.

Discorso analogo potrebbe valere per l'artrite reumatoide. La presenza di tale malattia rappresenta un fattore di rischio per la comparsa di algodistrofia a seguito di un evento fratturativo <sup>4</sup> ed è ben nota l'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nei soggetti affetti da artrite reumatoide <sup>9</sup>. Infine, quale ulteriore nesso causale in grado di porre in relazione algodistrofia, frattura e ipovitaminosi D va citata la propensione alla caduta e quindi alla frattura del soggetto anziano che presenta valori di vitamina D inadeguati <sup>10</sup>.

La malattia algodistrofica è caratterizzata da un'intensa sintomatologia dolorosa, alterazioni sensitive e vasomotorie, edema locale e deficit funzionale. Negli ultimi anni, importanti acquisizioni sono state ottenute circa i meccanismi patogenetici di malattia (Fig. 2). L'increzione locale di citochine prologogene e la liberazione retrodromica da parte di afferenti nocicettivi di mediatori neuropeptidici in grado di interferire con la regolazione del microcircolo locale, rappresentano gli eventi che innescano e mantengono la malattia, causando iperalgesia e allodinia, ovvero una percezione dolorosa sproporzionata rispetto all'intensità dello stimolo, e una percezione dolorosa a seguito di uno stimolo normalmente non in grado di evocare dolore. Successivamente, l'alterata permeabilità capillare, l'edema interstiziale e la conseguente ipossia e acidosi locale costituiscono le successive dinamiche patogenetiche in grado di mantenere le tipiche manifestazioni cliniche, ovvero l'intensa sintomatologia dolorosa, l'edema, le alterazioni del termotatto e del colorito locale <sup>11</sup> (Fig. 3).

L'utilizzo di metodiche biochimiche estremamente sensibili e lo studio di modelli animali hanno consentito di identificare i processi di neuroflogosi quali eventi patogeneticamente connessi con le manifestazioni cliniche iniziali di malattia. In modelli murini di CRPS-1 è stata dimostrata un'elevata concentrazione locale di *Nerve Growth Factor*,

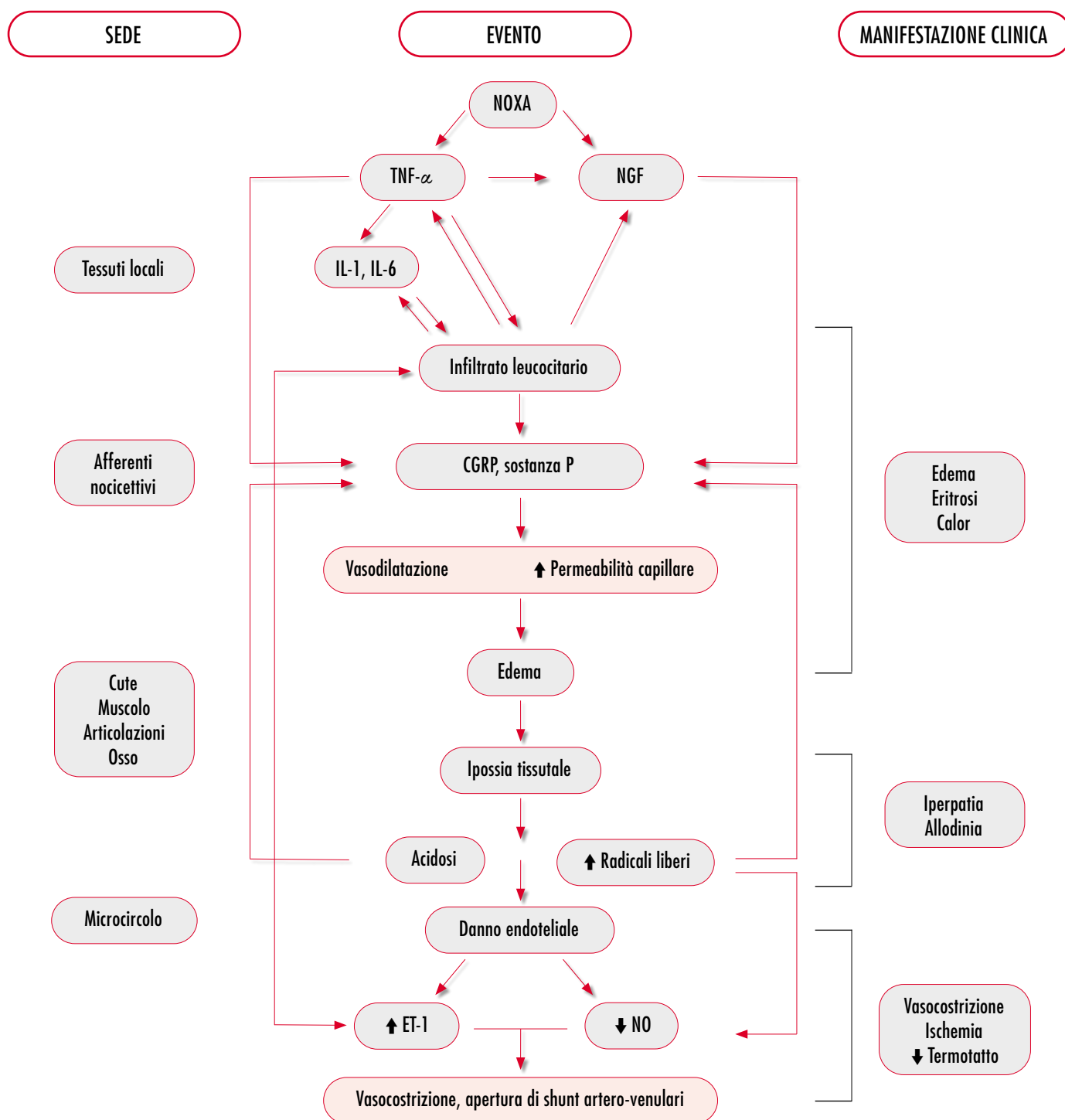
**FIGURA 2.**

Diagramma dei meccanismi patogenetici coinvolti nell'esordio e nel mantenimento della CRPS-I e delle conseguenti manifestazioni cliniche.

potenzialmente implicato nei meccanismi di genesi e trasmissione del dolore e nell'induzione della produzione citochinica locale. È un dato definitivamente acquisito che alcune citochine proinfiammatorie, quali il *Tumor Necrosis*

*Factor- $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), l'interleuchina-1 (IL-1) e l'interleuchina-6 (IL-6), siano localmente presenti in concentrazioni elevate durante le prime fasi di malattia, così come alcuni studi ne dimostrano concentrazioni elevate anche

a livello sistemico. Vi sono inoltre evidenze di come il rilascio locale di alcune citochine proinfiammatorie sia mediato anche dal coinvolgimento dei cheratinociti dei piani cutanei, evento questo che può giustificare il



**FIGURA 3.**

Immagini di sindrome algodistrofica con interessamento della mano e del piede. È evidente l'intenso quadro flogistico apprezzabile nelle fasi iniziali di malattia.

quadro clinico intensamente flogistico tipico della malattia al suo esordio.

Con queste premesse e ad avvalorare i riscontri epidemiologici e clinici precedentemente riportati, vanno considerate altre possibili dinamiche patogenetiche che possono porre in relazione la sindrome algodistrofica con la vitamina D. Tutto ciò a prescindere dal ruolo principale di tale vitamina, ovvero quello connesso con il sistema regolatorio del metabolismo minerale e che collega stati carenziali con un aumento della fragilità scheletrica e del rischio di frattura. Il rischio di contrarre malattie neurologiche caratterizzate da un processo flogistico (neuroflogosi) sembra essere influenzato dai valori plasmatici di vitamina D, così come il loro decorso risulta essere maggiormente gravato da fasi di attivazione in caso di valori inadeguati di vitamina D<sup>12</sup>.

A ulteriore riprova di un possibile ruolo patogenetico nei confronti dello sviluppo di algodistrofia, va considerata quella che può essere l'influenza di tale vitamina sulla produzione endogena di citochine proflogistiche. Nel 2014 è stato pubblicato uno studio osservazionale su 957 soggetti ultrasessantenni che, oltre al dosaggio della 25(OH)D<sub>3</sub>, sono stati indagati valutando le concentrazioni plasmatiche di alcune ci-

tochine<sup>13</sup>. I livelli plasmatici di IL-6 erano significativamente superiori nei soggetti con valori di vitamina D inferiori a 25 nmol/L rispetto a coloro che presentavano valori normali (> 75 nmol/L). Va qui ricordato che l'IL-6 è una delle citochine la cui concentrazione risulta aumentata sia localmente, in sede di malattia, che a livello sistemico in corso di algodistrofia. Analogo riscontro è stato osservato anche per un'altra citochina proflogogena coinvolta nella patogenesi dell'algodistrofia, ovvero il TNF $\alpha$ . In 69 donne sane di età compresa tra i 25 e gli 82 anni la concentrazione plasmatica della 25(OH)D<sub>3</sub> è risultata inversamente correlata con i livelli di TNF $\alpha$ <sup>14</sup>, citochina anch'essa coinvolta nella patogenesi della sindrome algodistrofica. A ulteriore riprova di un possibile nesso causale tra i livelli di vitamina D e i livelli di citochine proflogogene, sono stati pubblicati studi che dimostrano come la supplementazione vitaminica è in grado di ridurre la concentrazione plasmatica di TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6<sup>15</sup>.

Alla luce di tutti i riscontri di letteratura fin qui presi in considerazione, è opportuno che alcune considerazioni finali vadano riportate circa le dinamiche che regolano i rapporti tra la vitamina D e la sindrome algodistrofica.

Non esiste a tutt'oggi alcun riscontro che identifichi nella supplementazione con metaboliti della vitamina D una strategia da adottare nel trattamento della sindrome algodistrofica.

Esistono tuttavia dimostrazioni di come situazioni carenziali di vitamina D siano in grado di favorire un aumento di incidenza della malattia algodistrofica. Tale relazione trova il suo razionale nelle seguenti dinamiche patogenetiche:

- situazioni carenziali di vitamina D sono in grado di determinare un aumento di incidenza di eventi fratturativi che rappresentano l'evento predisponente più tipico della malattia;
- situazioni di livelli inadeguati di vitamina D favoriscono il verificarsi di fratture intra-articolari che correlano con maggior frequenza con la comparsa di algodistrofia;
- situazioni carenziali di vitamina D correlano con un maggior rischio di caduta, favorendo in questo modo il verificarsi di fratture che, a loro volta, possono rappresentare l'innescò della malattia algodistrofica.

Circa il ruolo predisponente di situazioni

carenziali nell'amplificare le probabilità che l'evento fratturativo si complichino con la comparsa di una sindrome algodistrofica, il tramite patogenetico più verosimile potrebbe essere rappresentato da un assetto immunologico più propenso a tale evento in ragione di aumentati livelli sierici di citochine proflogogene, ovvero i mediatori responsabili dell'innescò e della fase flogistica della malattia algodistrofica. Da questo punto di vista, la supplementazione con vitamina D, in soggetti carenziali, potrebbe trovare un razionale nell'ipotesi che la normalizzazione dei livelli plasmatici di 25(OH)D<sub>3</sub> determinerebbe una ridotta produzione di tali mediatori della flogosi algodistrofica.

Sulla base di tali considerazioni, un aspetto sicuramente meritevole di indagini cliniche potrebbe essere rappresentato da un possibile ruolo terapeutico della somministrazione di vitamina D nei soggetti affetti da algodistrofia. A tal riguardo, disponiamo oggi di strategie terapeutiche che hanno profondamente implementato i risultati ottenibili nel trattamento della malattia. L'efficacia di molecole appartenenti alla classe dei bisfosfonati è da considerarsi un riscontro definitivo, comprovato da studi randomizzati contro placebo e da meta-analisi, ovvero dagli strumenti della "Evidence Based Medicine" dotati dei più elevati livelli di attendibilità. Tra i diversi bisfosfonati, neridronato è la molecola per la quale è stato dimostrato il più elevato e convincente profilo di efficacia, in grado di indurre una remissione di malattia in tempi brevi e mantenuta permanentemente nel tempo<sup>16,17</sup>. A riprova di ciò, neridronato è l'unico bisfosfonato a disporre di una certificazione di efficacia deliberata dall'Agenzia del Farmaco e comprovata dalla specifica indicazione riportata in scheda tecnica.

Poiché il presupposto fondamentale è l'impiego di elevati dosaggi ottenibili solo per via parenterale, tali riscontri sono stati inizialmente ottenuti per il tramite della somministrazione per via venosa, il che implica il trattamento in ambiente ospedaliero con le annesse problematiche di tipo logistico. Da qui il tentativo, purtroppo mai supportato da riscontri di efficacia, di impiegare antiche molecole, disponibili anche per la somministrazione intramuscolare, con quindi la possibilità di un trattamento più rapido e gestibile in ambiente domiciliare. A fronte dell'assenza di riscontri di efficacia impiegando molecole quali il clodronato che, per caratteristiche farmacocinetiche e

farmacodinamiche, non è in grado di esercitare un'accettabile azione terapeutica quando somministrato per via intramuscolare, sono recentemente comparsi in letteratura studi che viceversa documentano per il neridronato una sostanziale analogia di efficacia tra la somministrazione endovenosa e quella intramuscolare<sup>17,18</sup>. A riprova di tale equivalenza, è la recente certificazione AIFA che ha conferito al neridronato l'indicazione per il trattamento dell'algodistrofia anche al farmaco somministrato per via intramuscolare<sup>19</sup>.

Pur a fronte dell'elevato profilo di efficacia degli schemi terapeutici che prevedono l'impiego di neridronato parenterale, potrebbe essere un interessante spunto di ricerca l'indagine circa un beneficio aggiuntivo o più rapido quando insieme al bisfosfonato, venga contestualmente utilizzata una supplementazione con vitamina D. Ciò tuttavia in considerazione che sia per il neridronato che per un ipotetico ruolo terapeutico della vitamina D, la condizione essenziale è quella di somministrare il trattamento nelle fasi precoci di malattia, ovvero quando le dinamiche patogenetiche legate all'aumento di concentrazione locale di citochine proinfiammatorie innesca e mantiene le manifestazioni cliniche di malattia.

## Bibliografia

- 1 Varena M, Crotti C. Bisphosphonates in the treatment of complex regional pain syndrome: is bone the main player at early stage of the disease? *Rheumatol Int* 2018;38:1959-1962. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4101-6>
- 2 de Mos M, Huygen F, Dieleman JP, et al. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2008;139:458-466. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.002>
- 3 de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12-20. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.008>
- 4 Beerhuizen, A, Stronks, D.L, Van't Spijker, et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain* 2012;153:1187-1192. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.026>
- 5 Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, et al. Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture: a population based cohort study with 24 years of follow-up. *Calcif Tissue Int* 1993;52:269-272. <https://doi.org/10.1007/BF00296650>
- 6 Oyen J, Apalset EM, Gjesdal CG, et al. Vitamin D inadequacy is associated with low-energy distal radius fractures: a case-control study. *Bone* 2011;48:1140-1145. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.01.021>
- 7 Sang-Uk L, Ki-Tae N, Yoon-Min L, et al. Low vitamin D levels in post-menopausal women are associated with complex regional pain syndrome type I in surgically treated distal radius fractures. *J Orthop Surg Res* 2020;15:328-335. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01859-4>
- 8 Abe S, Kashii M, Shimada T, et al. Relationship between distal radius fracture severity and 25-hydroxyvitamin-D level among perimenopausal and postmenopausal women. *Bone Jt Open* 2022;3:261-267. <https://doi.org/10.1302/2633-1462.33.BJO-2022-0004.R1>
- 9 Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R216. <https://doi.org/10.1186/ar3195>
- 10 Rizzoli R, Bruyere O, Cannata-Andia JB, et al. Management of osteoporosis in the elderly. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2373-2387. <https://doi.org/10.1185/03007990903169262>
- 11 Varena M, Zucchi F. Algodystrophy: recent insight into the pathogenic framework. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12:27-30. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.1.027>
- 12 Koduah P, Paul F, Dörr J-M. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *EPMA J* 2017;8:313-325. <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0120-8>
- 13 Laird E, McNulty H, Ward W, et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older irish adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1807-1815. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3507>
- 14 Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm (Lond)* 2008;5:10. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-5-10>
- 15 Inanir A, Ozoran K, Tutkak H, et al. The effects of calcitriol therapy on serum interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alfa concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis. *J Int Med Res* 2004;32:570-582. <https://doi.org/10.1177/147323000403200602>
- 16 Varena M, Adami S, Rossini M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology* 2013;52:534-542. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes312>
- 17 Varena M, Gatti D, Zucchi F, et al. Long-term efficacy and safety of neridronate treatment in patients with complex regional pain syndrome type 1: a pre-specified, open-label, extension study. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2022;14. <https://doi.org/10.1177/1759720X221142274>
- 18 Varena M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2021;13. <https://doi.org/10.1177/1759720X211014020>
- 19 G.U. Determina 77/2024. Anno 165; N. 78: 3/4/2024.