

# Комплексни регионални болни синдром



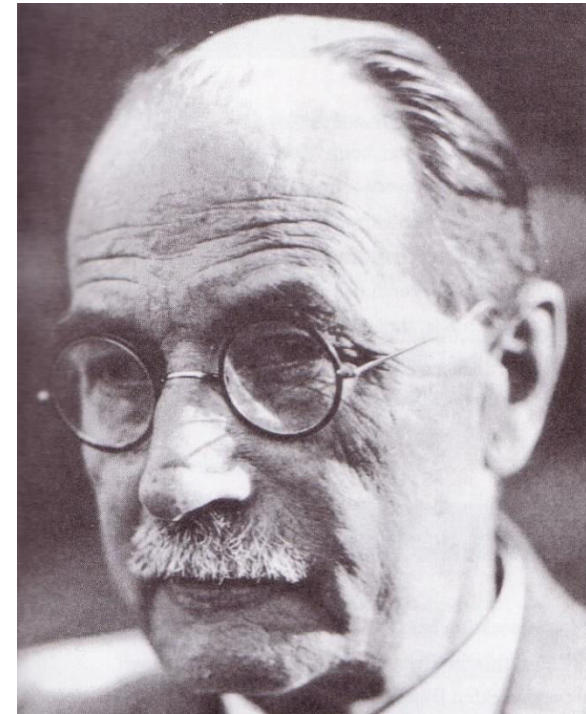
Проф. др Зорица Јовановић,  
Катедра за Патолошку физиологију  
Факултет медицинских наука Крагујевац<sup>1</sup>

# Комплексни регионални болни синдром

- **Комплексни регионални болни синдром (енг. *CRPS-complex regional pain syndrome*)** је хронично болно стање које погађа један или више екстремитета, са широким спектром симптома.
- Најистакнутија карактеристика је **бол**, укључујући спонтани бол, алодинију, хиперпатију и хипералгезију.
- Поред тога, погођени екстремитет може да покаже промене у **боји** и/или **температури** (вазомоторни поремећаји), **едеме**, промене **знојења**, поремећен раст **косе и ноктију** (поремећаји судомотора), **мишићну атрофију** и/или дисфункцију (моторотрофичне поремећаје)

# Комплексни регионални болни синдром

- Он је под појмом „*causalgia*” (*kausós*, “burning”) + (*álgos*, “pain”) први пут описан у време Америчког грађанског рата као компликација повреда нанетих ватреним оружјем.
- 1900. године Судек описује радиографски видљиву мрљасту остеопенију (Судекова дистрофија)
- педесетих година прошлог века Еванс уводи појам „рефлексна симпатичка дистрофија”: симпатичка хиперактивност на неки начин укључена у патолошку активност на периферији.



***Paul Sudeck***  
**1866-1945**



## Интернационално удружење за истраживање бола (*International Association for the Study of Pain, IASP*):

1994. године уводи назив:

**КОМПЛЕКСНИ РЕГИОНАЛНИ БОЛНИ СИНДРОМ**

# Ранији називи за комплексни регионални болни синдром

- Рефлексна симпатичка дистрофија
- Каузалгија
- Алгодистрофија
- Алгонеуродистрофија
- Синдром раме шака
- Судекова дистрофија
- Посттрауматска дистрофија
- Посттрауматска симпатичка дистрофија
- Акутна атрофија костију
- Псеудодистрофија
- Рефлексна неуроваскуларна дистрофија
- Симпаталгија

# Облици комплексног регионалног болног синдрома

## **ТИП I (Рефлексна симпатичка дистрофија) 90%**

- Није повезан са оштећењем нерва (или мало оштећење) у захваћеном подручју
- Развија се код фрактура, луксација, контузија, дисторзија

## **ТИП II (Каузалгија) 15%**

- Повезан са оштећењем нерва у захваћеном подручју или повредом великог периферног нерва

Ова два облика *CRPS*-а се једино разликују по иницијалним факторима: мала траума (или без трауме) нерва код типа I, и велико оштећење нерва код типа II.

Не разликују се по клиничким симптомима и знацима, као и лечењу.

# Комплексни регионални болни синдром

- То је **хронични неуропатски бол** који траје дуже од 3 месеца
- Болест је **регионална**, без посебних тачака болности, у акутној фази праћена отоком, топлим кожом, хиперестезијом, алодинијом и вазомоторним симптомима уз редуковану покретљивост.
- У хроничној фази захваћени екстремитет може бити и тањи, с нижом температуром коже, а могућ је и развој контрактура.
- У акутној фази *CRPS* се лакше дијагностикује него у хроничној фази
- Код болесника са *CRPS*-ом налазе се и **психичке промене** (несаница, депресија, анксиозност).

# Етиологија

- Повреде екстремитета (микро и макротрауме)
- Хируршке интервенције на локомоторном систему
- Повреде и обољења кичменог стуба
- ЦВИ са хемиплегијом
- Инфаркт миокарда
- Инфекција
- Без иницијалног фактора (ретко)



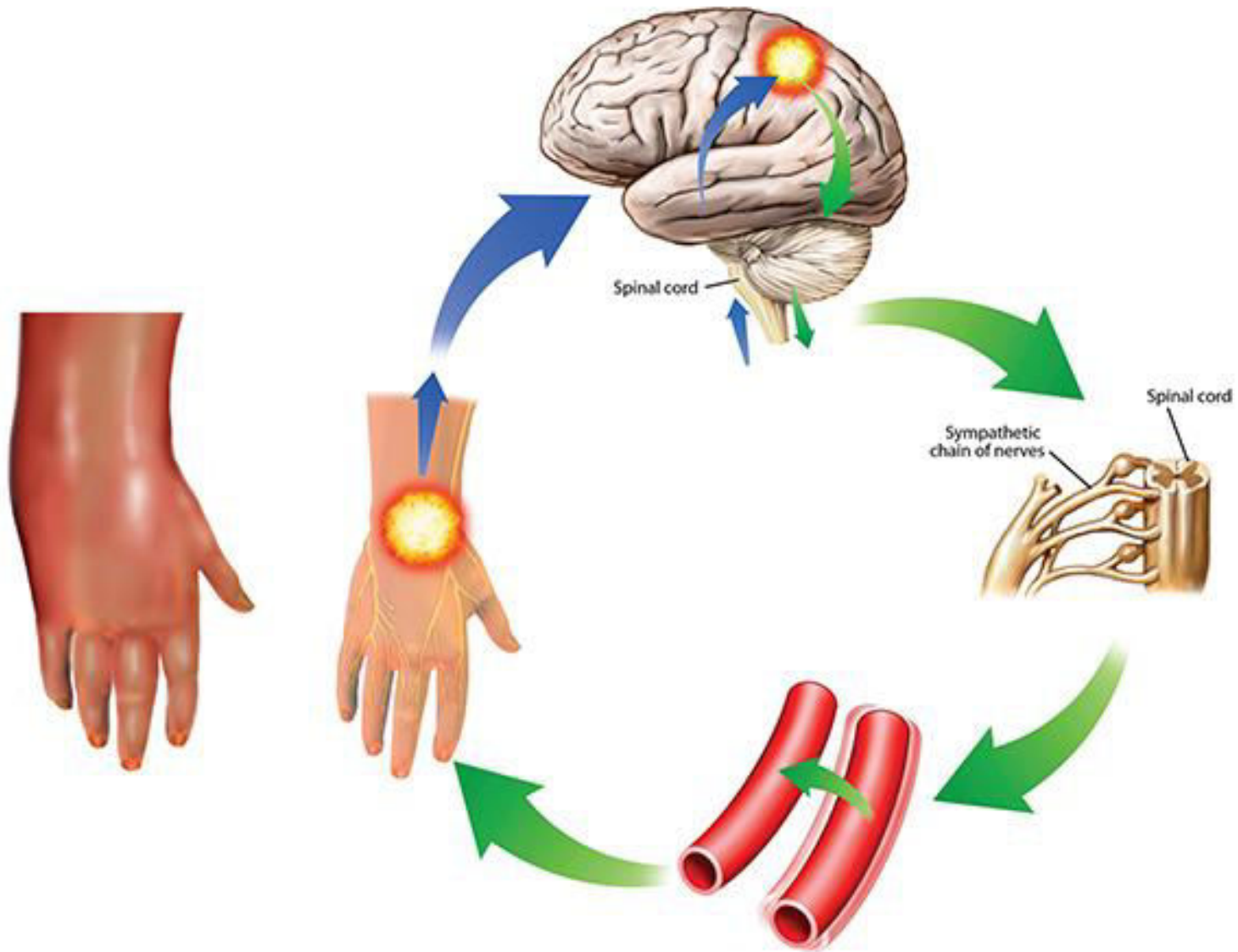
# Епидемиологија

- *CRPS* се 3-4 пута чешће јавља код жена (између 61-70 година)
- 2 пута чешће је присутан на горњим екстремитетима
- **траума** готово увек претходи развоју *CRPS*-а типа I
- *CRPS* се јавља код око 1-2% пацијената који су имали преломе и око 2-5% пацијената после повреда периферних нерава
- Код 40% болесника фрактура кости или хируршки захват претходе развоју болести
- Код одређеног процента болесника *CRPS*-а синдром се развија спонтано

# Предиспонирајући фактори

- Поред трауме значајна је и **индивидуална диспозиција** (генски, неки **HLA** локуси су значајни) за развој *CRPS*-а (клинички значајно повећање симпатичке активности: појачано знојење, хладне шаке и стопала, склоност вазоконстрикцији), затим анксиозност, песимизам, дефетизам, емоционална нестабилност и психолошка зависност.
- Осим трауме и индивидуалне диспозиције и **стрес** је могући предиспонирајући фактор.

# Патогенеза



# Патогенеза

Патогенеза је мултифакторијална

Позната су три главна патофизиолошка механизма у развоју ЦРПС-а:

- аутономна дисфункција
- неурогено запаљење
- неуропластичне промене ЦНСа

# Патогенеза

## -Аутономна дисфункција-

- Дисфункција симпатичког нервног система класично је сматрана главном карактеристиком *CRPS*-а (то је засновано на запажању да се ублажавање бола може добити симпатектомијом)
- Вазомоторне сметње (топао или хладан екстремитет) и симпатички одржаван бол су карактеристике које се приписују симпатичкој дисрегулацији.
- Болни одговори могу бити резултат **експресије  $\alpha$ -адренергичких рецептора** на сензитивним влакнима.
- Стварају се **нови путеви комуникације** између симпатичких нервних завршетака и **сензитивних** влакана
- **$\alpha$ -адренорецептори развијају преосетљивост за нормалну стимулацију катехоламинама**

# Патогенеза

## -Аутономна дисфункција-

- Акутни стадујум: хиперемија, оток и повећана температура екстремитета
- Хронична фаза: хладноћа и бледило, тањи екстремитет.
- Површинска хипералгезија је делом последица аутономне дисфункције јер након почетне симпатичке инхибиције долази до појачане осетљивости због повећања алфа-адренергичких рецептора у епидермису.
- Вазоконстрикција → поремећаји локалне микроциркулације → ендотелна дисфункција → ткивна хипоксија и ацидоза → оксидативни стрес
- Резултат: хронично запаљење, бол и хипералгезија
- Повећана температура коже и локално појачано знојење јављају се због инхибиције вазоконстрикције и последичне **вазодилатације.**

# Патогенеза

## -неурогено запаљење-

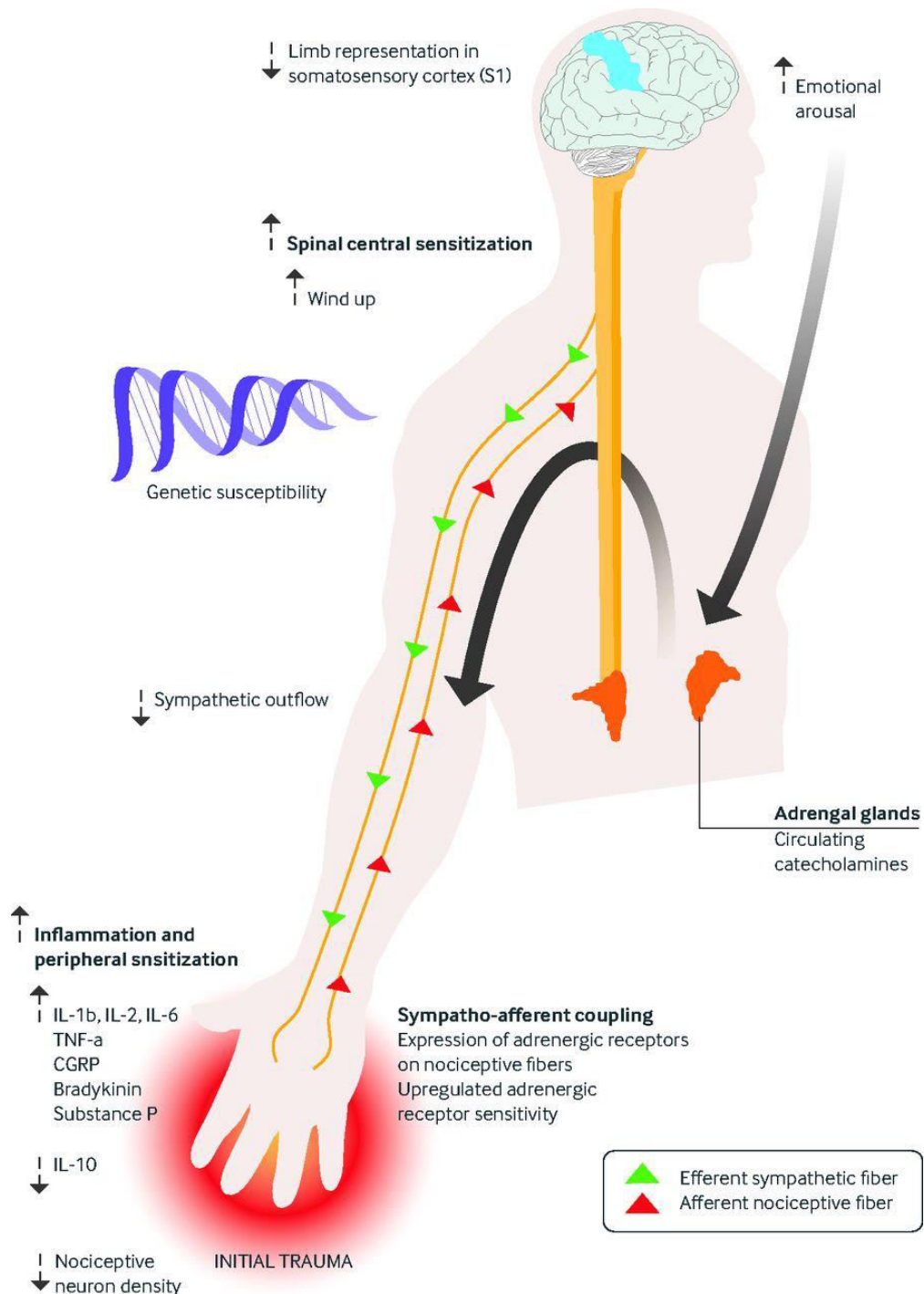
- Поремећаји на периферном и централном нивоу.
- Запаљенски знаци (оток, црвенило, топлота и бол) је јављају у раној фази *CRPS*-а.
- **Класично запаљење**: локални пораст инфламаторних цитокина (*IL-1, IL-6, TNF $\alpha$* ) -локални инфламаторни процес
- **Неурогено запаљење** је слично класичном запаљењу, али га иницирају неуропептиди (супстанца P, пептид сличан калцитонину, неуропептид Y, брадикинин и вазоактивни интестинални пептид, VIP)
- Резултат: неурогена вазодилатација и екстравазација плазме: црвенило и едем
- Важни модулатори неурогеног запаљења: **неутрална ендопептидаза** и **ангиотензин конвертујући ензим (АЦЕ)**

# Патогенеза

## -неуропластичне промене ЦНСа-

- Временом, периферне промене доводе до поремећаја на нивоу ЦНС-а, а клиничка слика *CRPS*-а се развија ка **неуропатском синдрому бола**.
- Патогенеза неуропатског бола обележена је феноменом названом **неуронска пластичност** (описали га Woolf и Salter): способност централних и периферних неурона да мењају своју функцију, хемијски профил и структуру као реакција на активирање периферних аферентних нервних завршетака.
- До реорганизације долази како у соматосензорном кортексу тако и у моторном кортексу

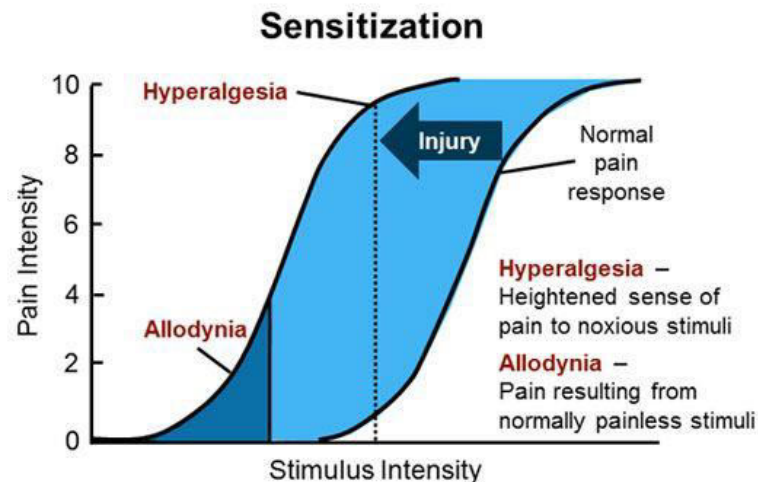


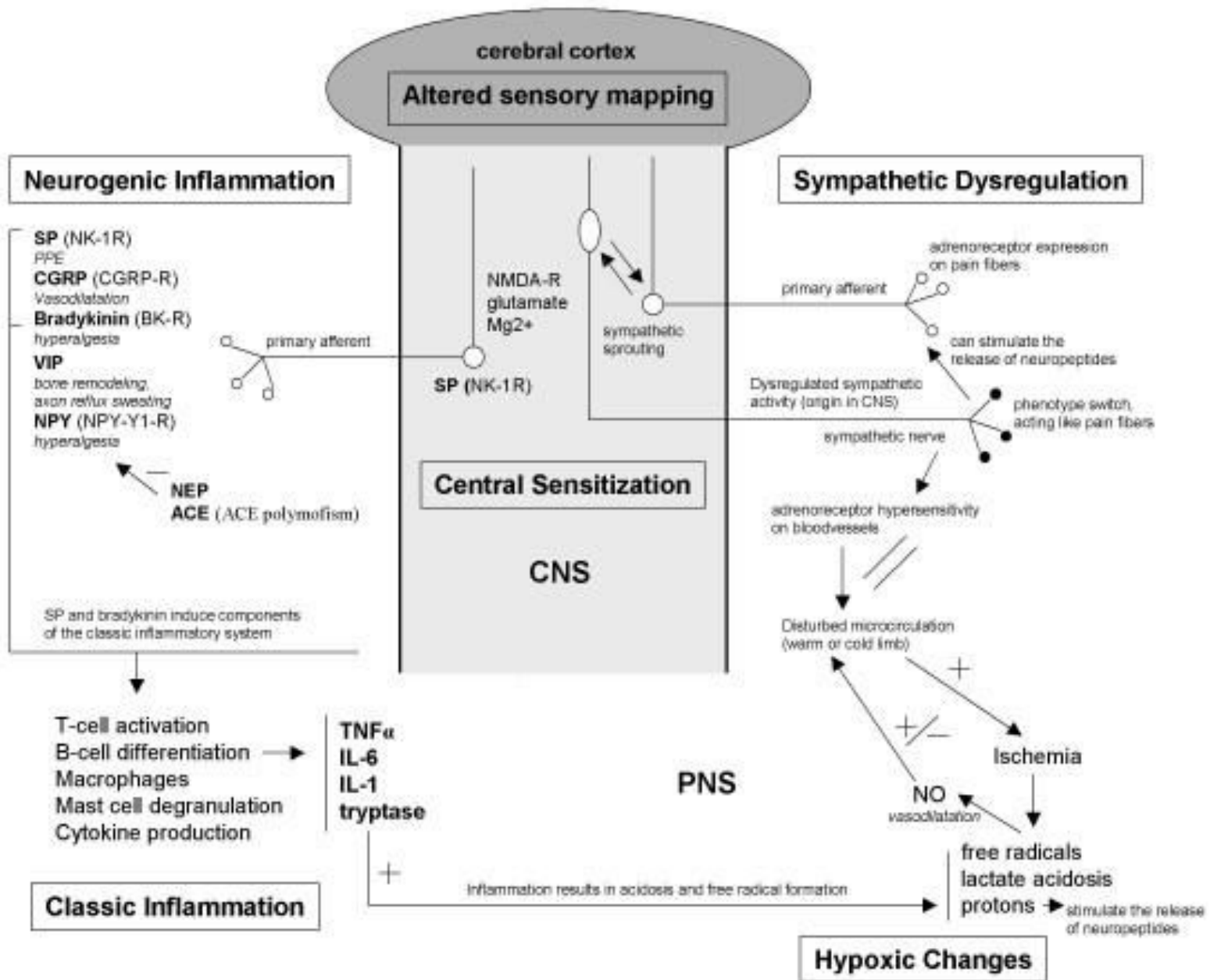


# Патогенеза

## -периферна и централна сензитизација-

- Ове промене доводе до хиперексцитабилности периферних Ц и А-vlakana и неурона у дорзалним роговима кичмене мождине -периферна и централна сензитизација (клинички се манифестује алодинијом и хипералгезијом).
- Централна сензитизација: **глутамат** и **НМДА** рецептори
- Централна сензитизација је праћена променама на супраспиналном нивоу, што резултира измењеном сензорном мапом у кори мозга.





# Клиничка слика комплексног регионалног болног синдрома

- Сензорни поремећаји
- Бол
- Трофички поремећаји
- Поремећаји аутономног нервног система

# Сензорни поремећаји

Могу бити:

1. **Позитивни** (спонтани бол, алодинија, хипералгезија, парестезије, хиперестезија)
2. **Негативни** (сензорни дефицит, нпр. хипоалгезија, хипоестезија).

# Сензорни поремећаји

Бол се јавља код 90% болесника. Није ограничен на подручје инервације појединог нерва већ се презентује захваћеношћу дисталног дела екстремитета (најчешће подлактица и шака).

Карактеристике бола код CRPS-а:

- непропорционалан тежини повреде или обољења
- почиње на дисталном делу екстремитета, шири се проксимално
- бол се најчешће осећа у дубини (као бол у мишићима и костима, а мање као бол на површини коже)
- бол је у облику жарења, оштар или севајући
- бол може бити изазван и потенциран анксиозношћу, физичком активношћу, променама температуре захваћеног екстремитета.

# Аутономни и вазомоторни поремећаји

- Код болесника са *CRPS*-ом аутономни симптоми (за разлику од болесника с аутономним полинеуропатијама) се јављају регионално, локално и дистрибуција прати сензорни и моторни поремећај.
- Један од клинички најзначајнијих симптома је едем који се јавља у акутној фази болести.
- Едем: овај синдром неуропатског бола разликује од других
- Топла **кожа** у акутном стадијуму болести и хладна у хроничном стадијуму
- Промене **знојења**, трофичке промене **коже, ноктију и длака**

# Поремећај моторне функције

Различити облици поремећаја моторне функције:

- смањена покретљивост (због бола и отока у раној фази, а контрактуре и хипотрофије мишића у хроничној фази)
- редукција моторне активности због бола
- хипотрофија мишића
- дистонија, тремор, миоклонуси
- синдром занемаривања (*engl. neglect syndrome*) је последица неуропластичног прилагођавања ЦНС хроничном болу. Може се развити у облику когнитивног занемаривања (при чему особа захваћени екстремитет доживљава као нешто страно), или као моторно занемаривање (потребна је ментална и визуална пажња да би се померио екстремитет).



# Клиничка слика

Обољење уобичајено прогредира кроз три фазе. Оне могу бити варијабилне и нејасно ограничене

**1. фаза (трауматска, акутна фаза)** започиње у време иницијалне повреде, или унутар неколико недеља од ње и обично траје од неколико недеља до 6 месеци:

- Изражен бол и повећана циркулација (тестаста оток, црвенило и топао екстремитет)
- Ограничење обима покрета
- Хиперхидроза
- Кожа може бити осетљива на додир
- Остеопороза почиње да се развија у овој фази, али још увек није видљива на радиографским снимцима.

# Акутна фаза Комплексног регионалног болног синдрома (после фрактуре дисталног радијуса)





# Клиничка слика

**2. фаза (дистрофична)** започиње 3 до 6 месеци након почетка болова и траје додатних 6 месеци:

- Оток је мање изражен
- Бол и ограничење обима покрета су и даље присутни
- Циркулација је смањена, као и температура екстремитета
- Раст длака и ноктију се смањује, хиперхидроза остаје
- Развија се атрофија мишића и субкутаног ткива
- Радиографски снимци могу показати мрљасту атрофију, као и перартикуларно задебљање.

## 2. фаза (дистрофична)



# Клиничка слика

**3. фаза (атрофична)** започиње 6 до 12 месеци након почетка бола и може да траје више месеци:

- Бол је мање изражен, али је присутна значајна атрофија коже и поткожног ткива, као и иреверзибилне контрактуре
- Кожа је глатка, сјајна, сува и хладна
- Радиографски је видљива дифузна остеопороза или остеопенија

### 3. фаза (атрофична)



# Дијагноза

- Клиничка слика и анамнеза
- Лабораторија (неспецифична)
- Радиографија (без промена у раним стадијума, у каснијим стадијумима мрљаста остеопороза (уобичајено након 3 или више месеци)
- Триетапна сцинтиграфија (најсензитивнија метода за дијагнозу): позитиван у свим стадијумима болести
- Термографија (приказ локалне температуре захваћеног дела тела. Важна за праћење тока болести).
- Приликом одређивања температуре коже у сврху дијагностике високу поузданост има инфрацрвена термографија.
- Већина новијих ЕМНГ-уређаја има као саставни део опреме површину термоду која служи за мерење температуре коже.



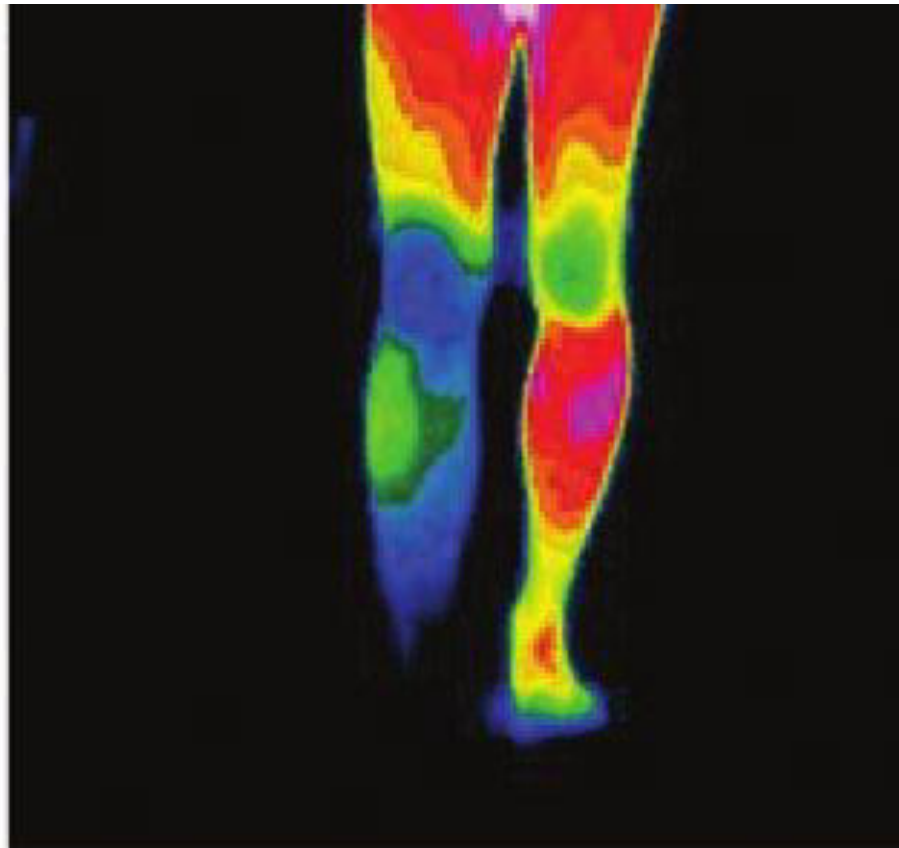
# RTG



# Термографија



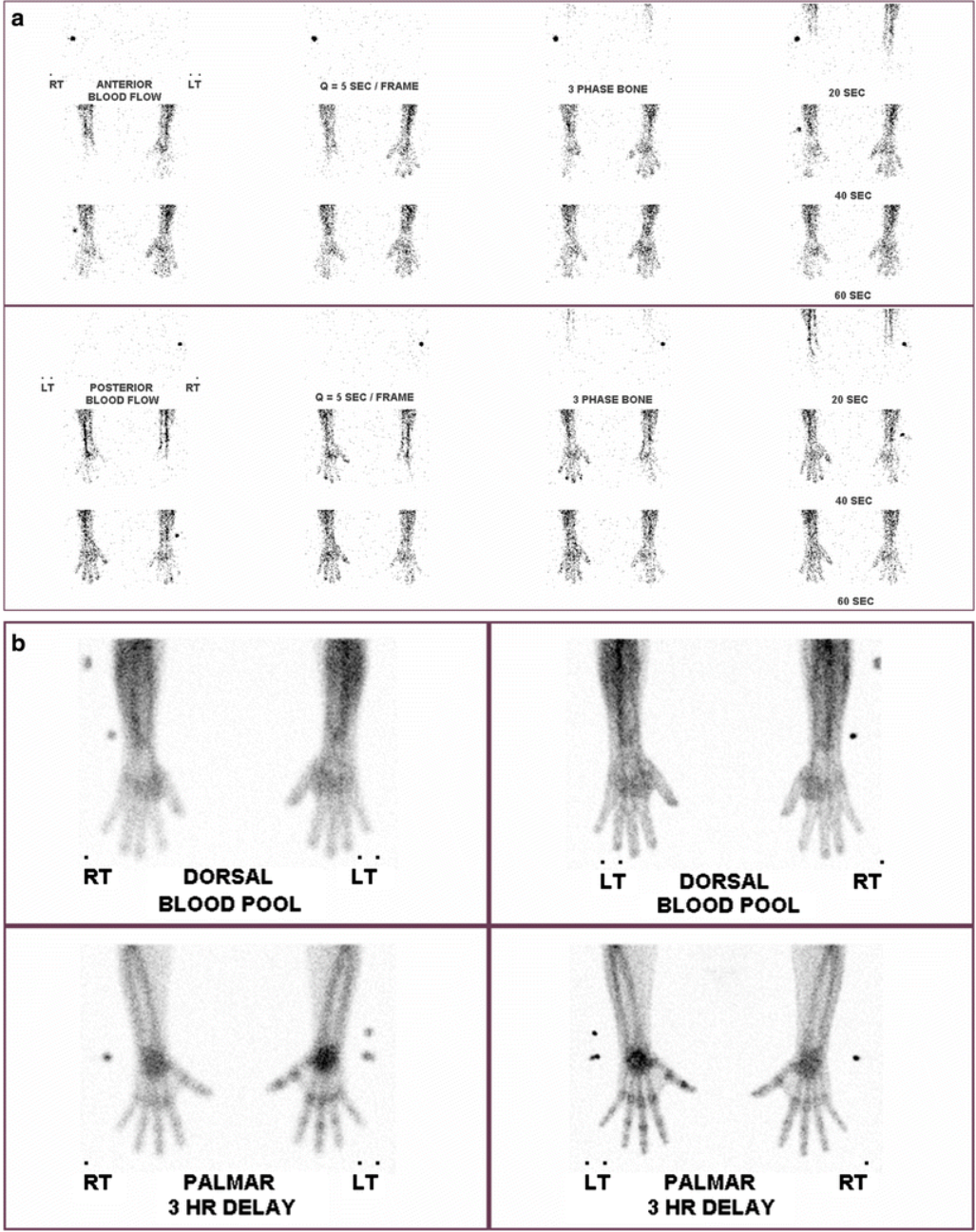
A



B

Cho CW, Nahm FS, Choi E, Lee PB, Jang IK, Lee CJ, Kim YC, Lee SC. [Multicenter study on the asymmetry of skin temperature in complex regional pain syndrome: An examination of temperature distribution and symptom duration.](#) *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(52):e554834. doi: 10.1097/MD.00000000000005548.

# Триетапна сцинтиграфија



# IASP (Orlando) дијагностички критеријуми за CRPS

- Постојање одређеног преципитирајућег оштећења
  - Континуирани бол, хипералгезија или алодинија
  - Едем, промене локалне циркулације коже захваћене регије или вазомоторне промене
  - Дијагнозу искључују друга стања која су повезана са овим степеном бола и дисфункције
- 
- *International Association for the Study of Pain: Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome with 1997 ICD Codes*
  - Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain ygp Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. Seattle, Wash: IASP Press; 1994.

# Предложени модификовани дијагностички критеријуми за CRPS (Будимпешта, 2003)

1. Континуирани бол који није пропорционалан тежини оштећења
2. Присутан најмање један **симптом** у 3 од 4 наведене категорије:
  - а) Сензорни: хипералгезија и/или алодинија
  - б) Вазомоторни: асиметрија температуре и/или промена боје коже и/или асиметрија боје коже
  - в) Едем и/или знојење и/или асиметрија знојења
  - г) Моторни/Трофички: смањен обим покрета и/или моторна дисфункција (слабост, тремор, дистонија) и/или трофичке промене)

Harden RN, Bruehl SP. Diagnostic criteria: the statistical derivation of the four criterion factors. In: Wilson P, Stanton-Hicks M, Harden R, editor. CRPS: Current Diagnosis and Therapy. Seattle, WA: IASP Press; 2005. pp. 45-58.

# Предложени модификовани дијагностички критеријуми за CRPS (Будимпешта, 2003)

3. Присутан најмање један **знак** у 2 или више наведених категорија:

а) Сензорни: хипералгезија и/или алодинија

б) Вазомоторни: асиметрија температуре и/или промена боје коже и/или асиметрија боје коже

б) Едем и/или знојење и/или асиметрија знојења

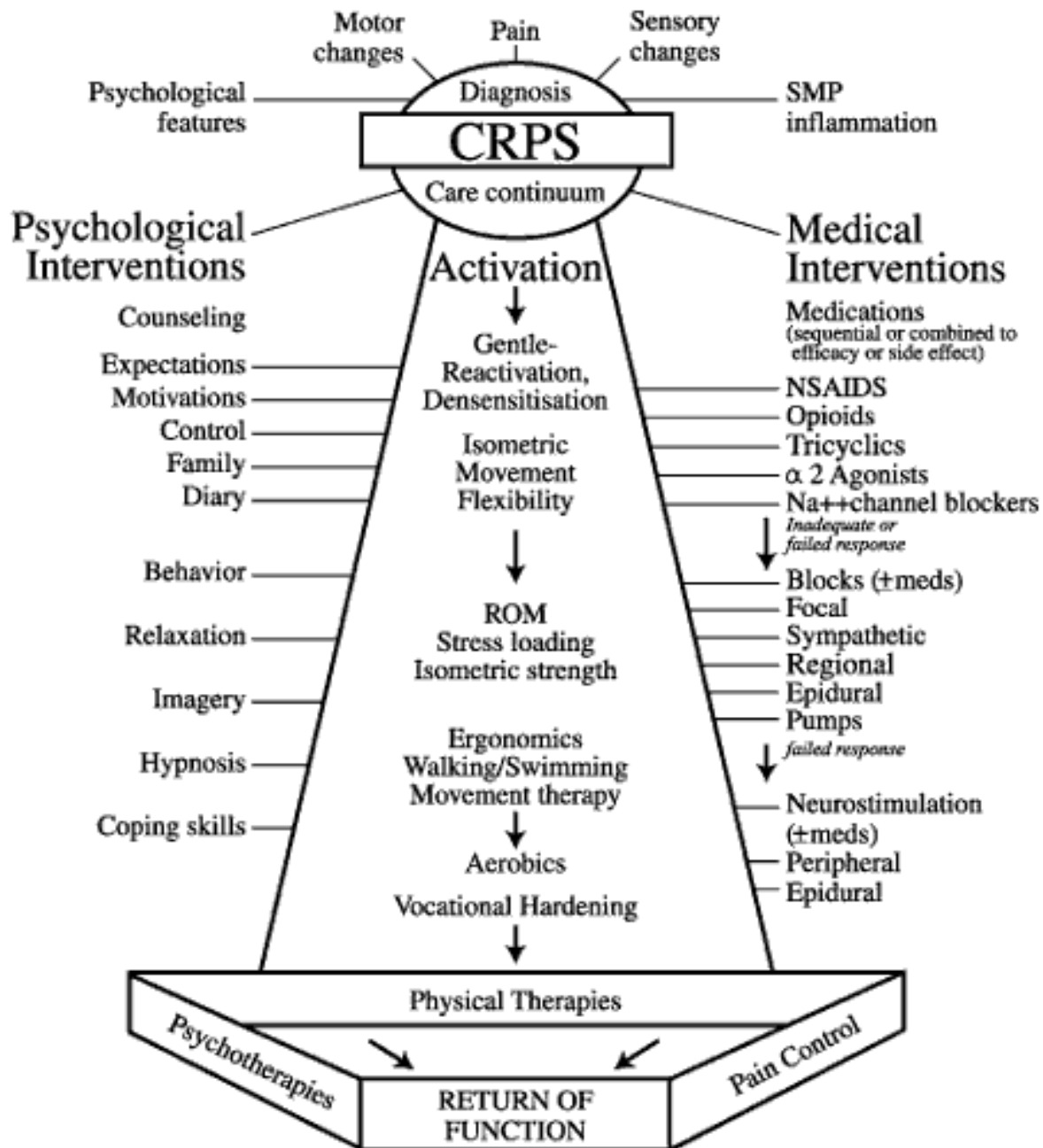
г) Моторни/Трофички: смањен обим покрета и/или моторна дисфункција (слабост, тремор, дистонија) и/или трофичке промене (кожа, нокти, коса)

4. Друга дијагноза не може објаснити ове симптоме и знаке

# Лечење

Лечење је мултидисциплинарно  
Инвазивне и неинвазивне методе.

- Медикаментозно
- Физикална терапија
- Интервенциони облици лечења





# Медикаментозно лечење

- Антиепилептици (gabapentin и pregabalin. Делују преко НМДА рецептора)
- Антидепресиви
- Опиоидни аналгетици
- Анестетици (Ketamin у субанестетичним дозама. Делује преко НМДА рецептора и смањује сензитизацију)
- Кортикостероиди (смањују стварање простагландина)
- Калцитонин (аналгетско дејство, инхибиција остеокласта)
- Бисфосфоната (остеопороза, аналгетско дејство)
- Алфа адренергички антагонисти (фентоламин)
- Блокатори Са канала (у акутној фази)
- Нестероидни антиинфламаторни лекови?
- Витамин Ц и ДМСО (антиоксиданси)
- Миорелаксанси (спазмолитици) (најпре перорално, а затим интратекални Баклофен-смањује дистонију)

# Физикална терапија

Циљ: смањење бола и побољшање функције

- Рана мобилизација (превенција *CRPS*-а)
- Дијадинамичне струје-блокада ганглиона (нпр. Ганглион стелатум за ГЕ)
- Нискофреквентни ласер
- ТЕНС
- Криотерапија
- Хидротерапија
- Вежбе за повећање обима покрета, вежбе за јачање ГМС

# Инвазивна терапија

Када се не добију задовољавајући резултати физикалном и медикаментозном терапијом.

- Симпатички блокови
- Стимулација кичмене мождине
- Хируршка симпатектомија
- Ампутација екстремитета

