

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο

*Ολοκληρωμένη διαχείριση των Φλεγμονωδών
και των Μυοσκελετικών Παθήσεων*

9-12 Απριλίου 2020
Ξενοδοχείο Du Lac
Ιωάννινα



ΕΡΕΜΥ
Επιστημονική Εταιρεία
για τη Μυοσκελετική Υγεία

Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη και οίδημα άκρου ποδός

Μιχαήλ Κρικέλης

Ειδικευόμενος Ρευματολογίας
ΓΝΑ ΚΑΤ - Ρευματολογική Κλινική

Οκτώβριος 2020

Γυναίκα, 63 ετών

Νοσηλεύτρια

Ατομικό αναμνηστικό: ΣΔ II (από 20ετίας, υπό ινσουλίνη), ΑΥ, Υπερλιπιδαιμία, Hashimoto

Επεμβάσεις (-), Νοσηλείες (-)

Γυναικολογικό ιστορικό: εμμηνόπαυση 48 ετών, 2 τέκνα υγιή με φυσιολογικό τοκετό

Οικογενειακό ιστορικό: πατέρας ΣΔ II, ΟΕΜ, μητέρα αιμορραγικό ΑΕΕ

Κάπνισμα: πρώην

Αλκοόλ (-)

Προ 2μήνου: πτώση από κλίμακα και # πτέρνας ΔΕ ποδιού. Συντηρητική αντιμετώπιση με τοποθέτηση γυψονάρθηκα.

- Μετά από 1.5 μήνα: έντονο άλγος, θερμότητα και οίδημα στο άκρο με αδυναμία βάδισης => Χωρίς εικόνα # πτέρνας σε επαναληπτική ακτινογραφία => Σύσταση για αποφόρτιση και λήψη ΜΣΑΦ από θεράποντα ορθοπαιδικό.
- Μετά από 15 ημέρες: επιδείνωση και εισαγωγή στην Ορθοπαιδική Κλινική. Αίτημα για ρευματολογική εκτίμηση.

Κλινικά, έντονη ερυθρότητα και θερμότητα ΔΕ κάτω άκρου, ευαισθησία στην ψηλάφηση, δυσχρωσία. Χωρίς ενεργό αρθρίτιδα στη σύστοιχη ΠΔΚ και σε λοιπές αρθρώσεις.

Η ασθενής ήταν απύρετη (θ 37°C), 100 bpm, ΑΠ: 140/70 mmHg,

Αισθητικότητα και κινητικότητα δακτύλων φυσιολογική ομότιμα, σφύξεις (+) στη ΔΕ οπίσθια κνημιαία αρτηρία.



Ht	40.1%
HGB	13.1
WBC	8500
PLTs	230000
Γλυκόζη	130
HbA1c	7.3%
SGOT	22
SGPT	26
ALP	89
γGT	21
Ουρικό οξύ	6.5
TKE	30
CRP	0.5 (<0.5)
Γενική ούρων	Π 3-4, E 0
RF	(-)
Anti-CCP	(-)

Ro ΔΕ άκρου ποδός

MRI ΔΕ άκρου ποδός

Σπινθηρογράφημα οστών 3 φάσεων

Triplex φλεβών κάτω άκρων: αρνητικό για θρόμβωση





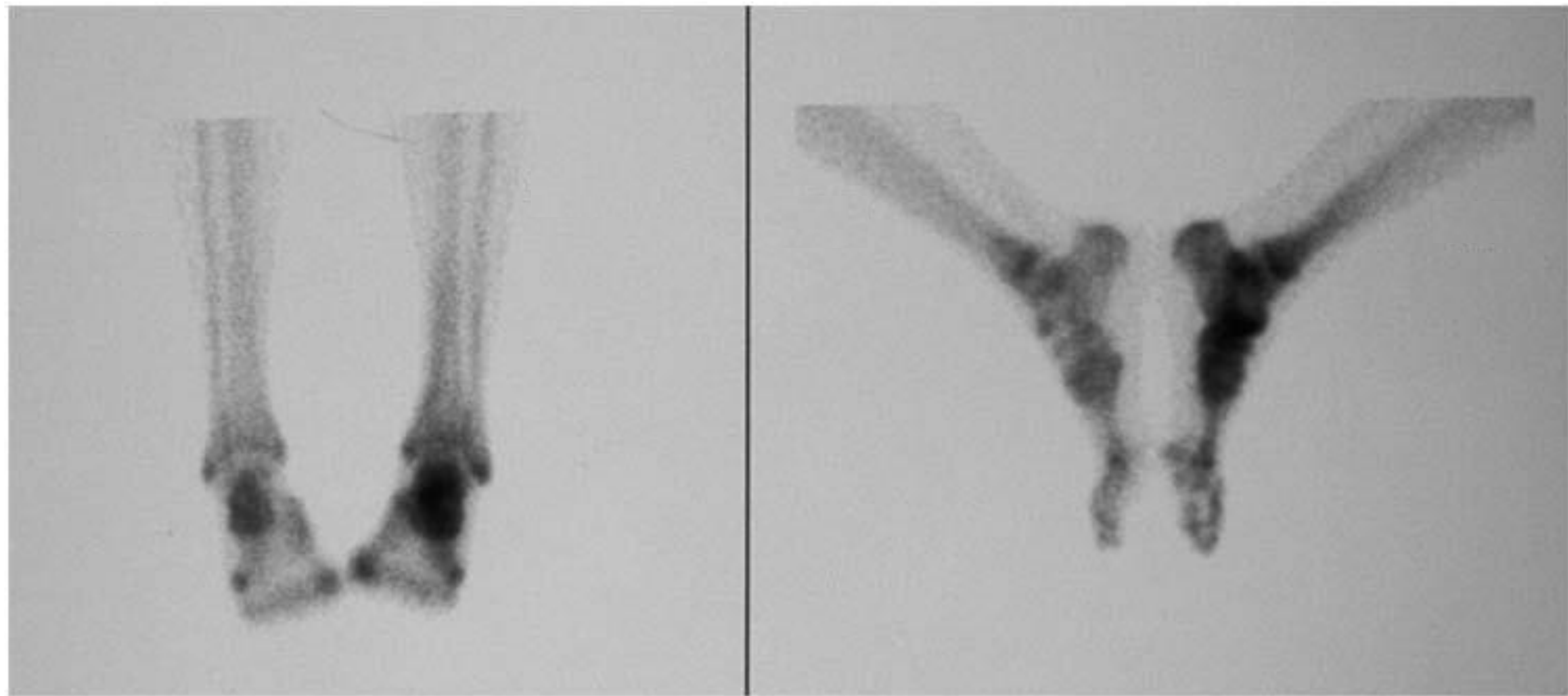


Table 2. Etiologies of BME.

-
- 1) Trauma-induced lesions
 - altered stress/biomechanics
 - plantar fasciitis
 - bone bruise/contusion/microfracture
 - stress fracture
 - fracture/compression fracture
 - internal derangement of the joint
 - osteochondral injuries (OCI)
 - 2) Degenerative lesions
 - degenerative arthropathy (OA)
 - 3) Inflammatory lesions
 - inflammatory arthropathies (seropositive, seronegative)
 - systemic chronic inflammation with fibrosis
 - 4) Ischemic lesions
 - bone marrow edema syndrome (BMES)
 - avascular necrosis (AVN)
 - complex regional pain syndrome (CRPS)
 - sickle cell anemia (SCA)
 - 5) Infectious lesions
 - osteomyelitis
 - septic (IA)
 - 6) Metabolic/endocrine lesions
 - hydroxyapatite deposition disease (HADD)
 - gout
 - 7) Iatrogenic lesions
 - local surgery
 - radiotherapy
 - drug-induced/toxic myelopathy
 - calcinurin inhibitor pain syndrome
 - 8) Neoplastic (and neoplastic-like) lesions
-

Διαφορική διάγνωση

- Λοίμωξη
- Θρόμβωση
- Φλεγμονώδης αρθρίτιδα
- Αρθροπάθεια Charcot
- Σύνδρομο πολύπλοκου περιοχικού πόνου (CRPS)

✘ Λοίμωξη

Χωρίς πυρετό

Δείκτες φλεγμονής (-), WBC κφ

✘ Θρόμβωση

Triplex φλεβών (-)

✘ Φλεγμονώδης αρθρίτιδα

Χωρίς ενεργό αρθρίτιδα

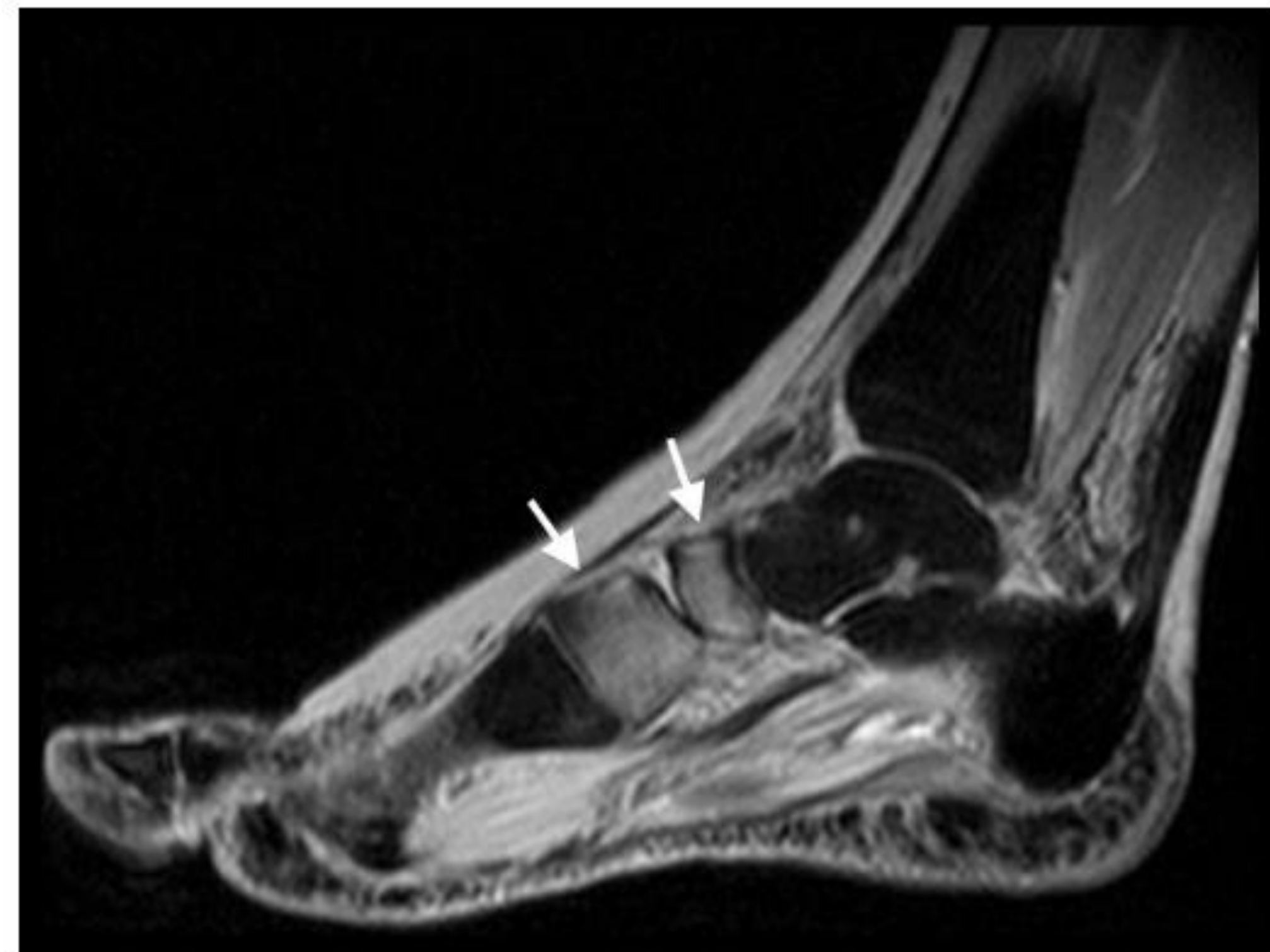
Δείκτες φλεγμονής (-), Ra test (-), anti-CCP (-)

Αρθροπάθεια Charcot

Στάδιο I

Ευαισθησία, έντονη ερυθρότητα, οίδημα, θερμότητα

Μη ανταπόκριση σε αποφόρτιση, ΜΣΑΦ



6 Ds of Charcot Arthropathy

- Increased bone Density
- Joint Distension,
- Articular Disorganisation,
- Osseous Debris,
- Destruction,
- Joint Dislocations



Πηγή: Anuradha et al, "Beyond ulcers and osteomyelitis: imaging of less common musculoskeletal complications in diabetes mellitus. 2018

Σύνδρομο πολύπλοκου περιοχικού πόνου (CRPS)

1. Έναρξη μετά από κάταγμα
2. Πόνος, οίδημα, θερμότητα, δυσχρωσία
3. Απουσία ενεργού αρθρίτιδας
4. Μη βελτίωση με αποφόρτιση και λήψη ΜΣΑΦ
5. Απουσία δεικτών φλεγμονής, πυρετού
6. Triplex φλεβών κάτω άκρων (-)
7. “Στικτική οστεοπόρωση” σε Ro
8. Εστίες οστικού οιδήματος στο μυελό των οστών, οίδημα μαλακών μορίων σε MRI
9. Ετερόπλευρη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου σε σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων



**** Σχέση με ΣΔ II?**

Relationship Between HbA1c and Complex Regional Pain Syndrome in Stroke Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Jong Ho Choi, MD, Ki Pi Yu, MD, PhD, Yong-Soon Yoon, MD, PhD, Eun Sil Kim, MD, Ji Hyun Jeon, MD

Department of Rehabilitation Medicine, Presbyterian Medical Center, Seonam University College of Medicine, Jeonju, Korea

Objective To investigate the relationship between glycosylated hemoglobin A (HbA1c) and complex regional pain syndrome (CRPS) in stroke patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods A retrospective chart review was performed of stroke patients from January 2012 to December 2013. We reviewed 331 patients and included 200 in the analysis. We divided them into CRPS and non-CRPS groups and compared them by age, gender, stroke lesion, cause of stroke, duration of T2DM, HbA1c (%), National Institutes of Health Stroke Scale score, affected shoulder flexor muscle strength, Fugl-Meyer Assessment score, motricity index,

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Γενικά

“Το σύνδρομο CRPS περιγράφει ένα σύνολο κλινικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από συνεχή (αδιευκρίνιστο ή αιτιολογημένο) περιοχικό πόνο που είναι δυσανάλογος χρονικά ή/και αιτιολογικά σε σχέση με το αίτιο που τον προκαλεί (τραύμα ή άλλη βλάβη). Ο πόνος είναι περιοχικά διάχυτος (δεν ακολουθεί την κατανομή νευρικής ρίζας ή δερμοτομίου) και συχνά συνοδεύεται από περιφερικότερα σημεία διαταραγμένης αισθητικότητας και κινητικότητας, αγγειοκινητικών διαταραχών και/ή τροφικών αλλοιώσεων. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από προοδευτικότητα στο χρόνο και μπορεί να επεκτείνεται σε κοντινές δομές.”

Εναλλακτικές ονομασίες: αντανεκλαστική συμπαθητική δυστροφία, αλγοδυστροφία, παροδική οστεοπόρωση, ατροφία Sudeck

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Κλινική εικόνα

Εμφάνιση συνήθως στα **άνω άκρα**, ετερόπλευρα.

4-6 εβδομάδες μετά από κάποιο εκλυτικό αίτιο.

Σταδιακή **επέκταση** περιφερικότερα.

Εκλυτικά αίτια: κατάγματα-κακώσεις, επεμβάσεις. Σε περίπου 10% ιδιοπαθώς.

Συνήθως **γυναίκες** (x2-4 φορές).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Κλινική εικόνα

Διαδράμει σε 3 κλινικά στάδια, αλλά δεν είναι σαφής η διάκριση:

- Στάδιο 1 (0-3 μήνες): πόνος, έντονη ευαισθησία, οίδημα, δυσχρωσία, θερμότητα.
- Στάδιο 2 (3-6 μήνες): επέκταση οιδήματος, πάχυνση δέρματος, ατροφία μυών, μελάγχρωση δέρματος.
- Στάδιο 3 (>6 μήνες): περιορισμένο εύρος κίνησης του μέλους, σύγκαμψη δακτύλων, κέρινη χροιά δέρματος με ατροφία εξαρτημάτων, εύθραυστοι όνυχες.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Παθογένεση

Συνδυασμός κλασικής φλεγμονής, νευρογενούς φλεγμονής, διαταραγμένης αντίληψης του πόνου από το ΚΝΣ και γενετικών παραγόντων.

Γενετικοί παράγοντες

- Αυξημένη συχνότητα HLA-DQ1 μεταξύ των ασθενών (Kemler et al, 1999)
- Χειρότερη έκβαση σε HLA-DR3 (+) ασθενείς (van de Beek et al, 2003)

Φλεγμονή

- Αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) στο πάσχον άκρο και στο ΕΝΥ (Parkitny et al, 2013; Uceyler et al, 2007).
- Ύπαρξη IgG αυτοαντισωμάτων ενάντια στον αναστολέα της αυξητικής πρωτεΐνης 4 των νευραξόνων - p29ING4 (Baerlecken et al, 2019).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Διάγνωση

Η διάγνωση είναι κλινική. Επικουρικά, δρα ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος.

Χωρίς αύξηση δεικτών φλεγμονής, ανεπηρέαστα WBC στη γενική αίματος.

Απεικονιστικός έλεγχος

- Απλή ακτινογραφία: συγκριτικά με το μη πάσχον μέλος: **“οστική οστεοπόρωση”**, διαταραχές επιμετάλλωσης, υποφλοιώδεις κύστεις.
- CT: **εικόνα οστών “δίκην ελβετικού τυριού”**.
- MRI: **εστίες οστικού οιδήματος** στον οστικό μυελό στην αρχική φάση, οίδημα μαλακών μορίων.
- Σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων: **ετερόπλευρη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στο πάσχον μέλος** περιφερικότερα της βλάβης, θετικό έως και 5 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων - το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη νόσο.
- U/S: οίδημα μαλακών μορίων, τροφικές διαταραχές δέρματος και εξαρτημάτων.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Διάγνωση

Table 1
Budapest criteria for complex regional pain syndrome

All of the following statements must be met:

- The patient has continuing pain disproportionate to any inciting event.
- The patient has 1 physical examination sign in 2 of the categories below.
- The patient reports 1 symptom in 3 of the categories below AND 1 sign in 2 of the categories below.
- No other diagnosis better explains the patient's presentation.

Category	Signs/Symptoms
Sensory	Symptoms: hyperesthesias and/or allodynia Signs: evidence of allodynia to light touch, deep pressure, or joint movement and/or hyperalgesia to pinprick
Vasomotor	Symptoms: reported temperature asymmetry and/or skin color changes and/or skin color asymmetry Signs: Evidence of the above symptoms
Sudomotor/Edema	Symptoms: reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry Signs: Evidence of the above symptoms
Motor/Trophic	Symptoms: Decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin) Signs: Evidence of the above symptoms

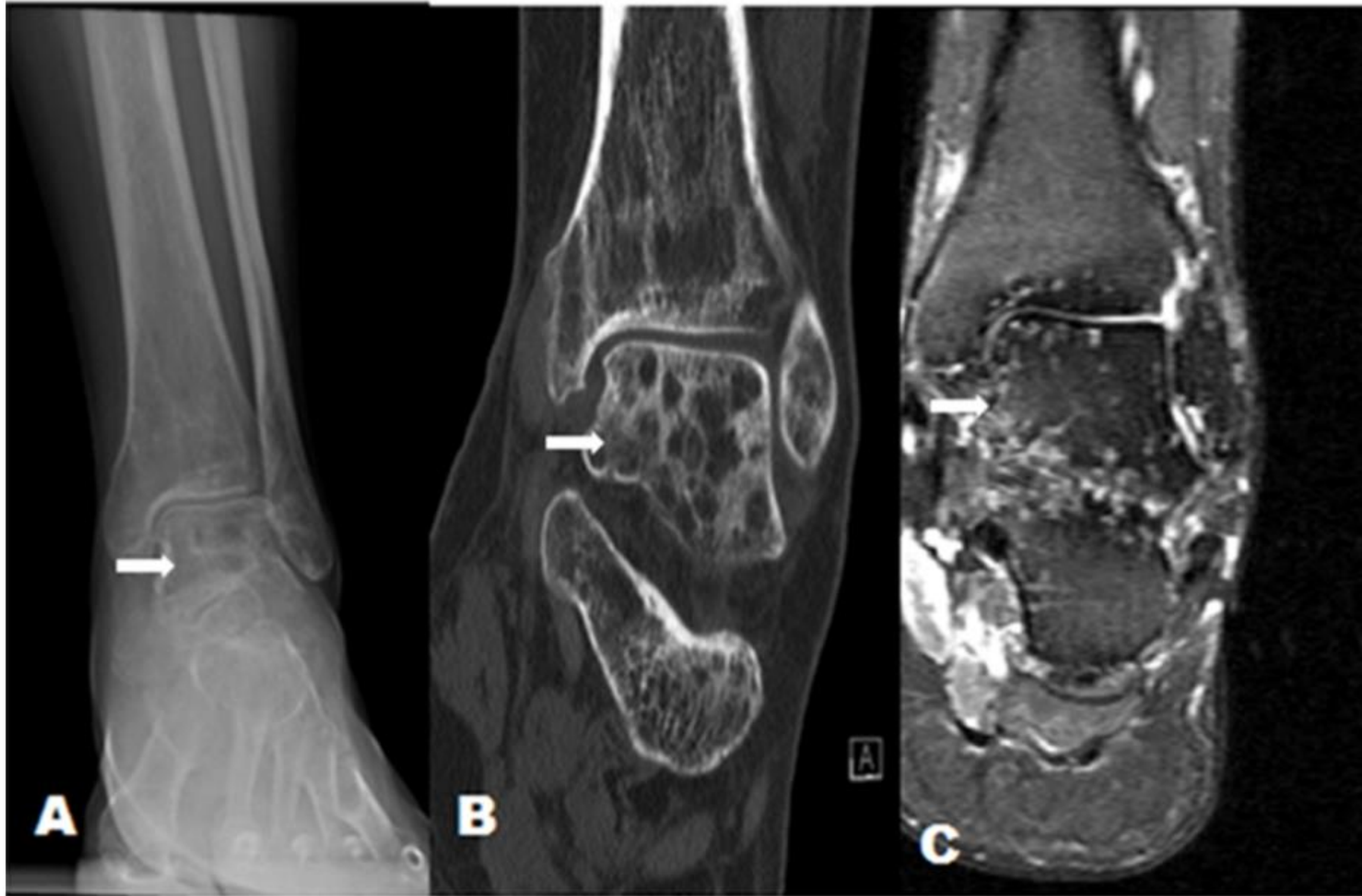
Adapted from Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, et al: Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007; 8: pp. 326-331.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΒΟΥΔΑΠΕΣΤΗΣ 2007

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Διάγνωση



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Διάγνωση



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Θεραπεία

A. Μη φαρμακευτική θεραπεία

- Εκπαίδευση ασθενών, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις
- Φυσιοθεραπεία, εργοθεραπεία
- Ρύθμιση παραγόντων κινδύνου (Πχ. ΣΔ II)

B. Φαρμακευτική θεραπεία

- ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή
- Φάρμακα έναντι νευροπαθητικού πόνου, αντικαταθλιπτικά
- Τοπικά λιδοκαΐνη, καψαΐκίνη
- Διφωσφονικά iv ή per os
- Ενδορρινική καλσιτονίνη
- Off label: οπιοειδή, iv κεταμίνη, α-αγωνιστές, IVIG



Τροποποιημένη από: <http://d3gkelin.gr/page.php?pid=166>

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Θεραπεία

Γ. Επεμβατικές μέθοδοι

Διηθήσεις σε trigger points

Αποκλεισμός συμπαθητικών γαγγλίων - χειρουργική συμπαθεκτομή

Διέγερση σύστοιχων οπισθίων κεράτων νωτιαίου μυελού

Ενδορραχιαία κλονιδίνη

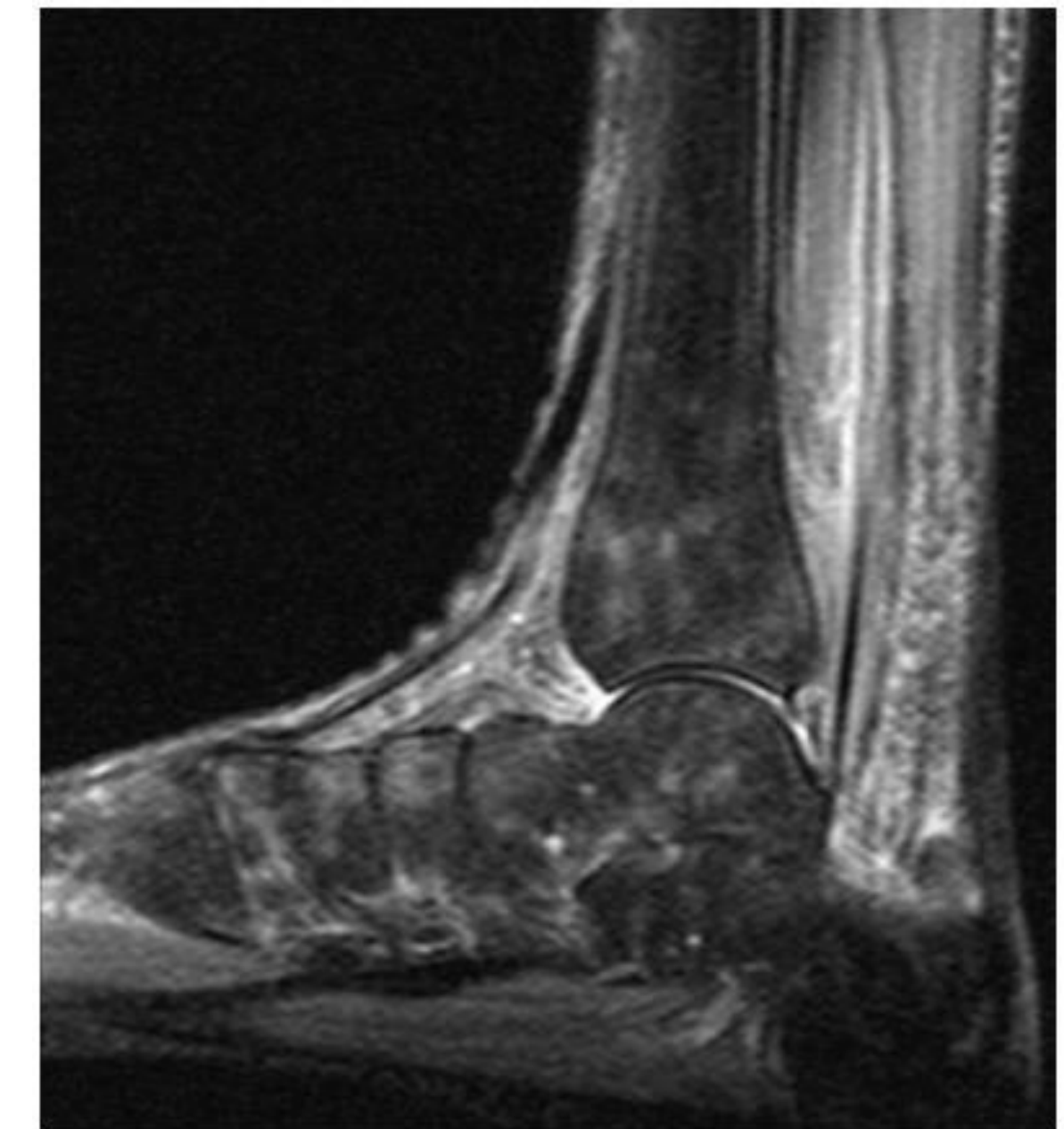
Δ. Άλλες μέθοδοι (ενδορραχιαία βακλοφέννη, Botox, υπερβαρικό οξυγόνο κλπ)

Σημαντικός ο ρόλος της πρόληψης με εντατική φυσιοθεραπεία και γρήγορη κινητοποίηση. Αναφέρεται μετεγχειρητική χορήγηση βιταμίνης C σε δόση 500 mg/d.

Σύσταση για έναρξη μεθυλπρεδνιζολόνης 16 mg 1x1 για 20 ημέρες κι έπειτα σταδιακή αποκλιμάκωση.

Σύσταση για φυσιοθεραπεία και εργοθεραπεία, προσθήκη Pregabalin 75 mg 1x1.

Στους τρεις μήνες, βελτίωση κλινικής εικόνας και βελτίωση MRI.



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Πρόγνωση

Η πρόγνωση ποικίλλει.

Γενικά, το **74%** αναφέρει **ύφεση** των συμπτωμάτων σε κατά μέσο όρο 7 μήνες (Sandroni et al, 2003).

Ωστόσο:

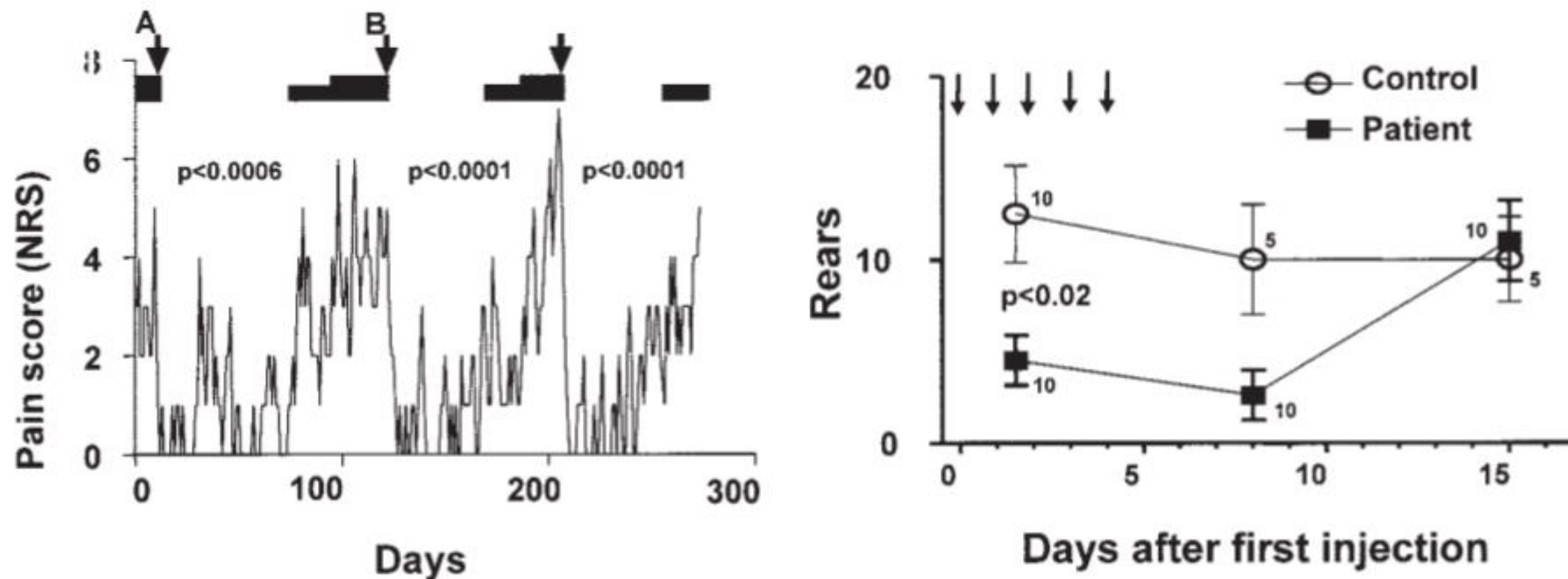
- Σε μελέτη 102 Ολλανδών ασθενών με CRPS (de Mos et al, 2009): **μόνο 30% ανέφεραν πλήρη ίαση**, το 54% ανέφερε σταθερή νόσο, ενώ το 16% ανέφερε επιδείνωση. **Ένας στους τρεις αδυνατούσε να εργαστεί!**
- **Επανεμφάνιση** συμπτωμάτων σε έως και 10%! Συνήθως σε νέους ασθενείς, μετά από έκθεση σε κρύο, σωματικό ή ψυχικό τραύμα, επέμβαση στο πρώην πάσχον μέλος ή σε άλλο σημείο.
- Το **ποσοστό επανεμφάνισης** υπολογίζεται σε **1.8% ανά έτος** μετά την αρχική βλάβη.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Μελλοντικές στοχευμένες θεραπείες

Intravenous Immunoglobulin Response and Evidence for Pathogenic Antibodies in a Case of Complex Regional Pain Syndrome 1

Andreas Goebel, MD,^{1,2} Michael Stock,^{1,3}
Rob Deacon, DPhil,⁴ Guenter Sprotte, MD,³ and
Angela Vincent, FRCPath¹

Annals of Neurology Vol 57 No 3 March 2005 463



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) - Μελλοντικές στοχευμένες θεραπείες

Research Paper

PAIN[®]

Autoantibodies produce pain in complex regional pain syndrome by sensitizing nociceptors

Ulku Cuhadar^a, Clive Gentry^a, Nisha Vastani^a, Serena Sensi^b, Stuart Bevan^a, Andreas Goebel^b,
David A. Andersson^{a,*}

Abstract

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a posttraumatic pain condition with an incompletely understood pathophysiological basis. Here, we have examined the cellular basis of pain in CRPS using behavioral and electrophysiological methods in mice treated with IgG from CRPS patients, in combination with a paw incision. Mice were subjected to a hind paw skin–muscle incision alone, or in combination with administration of IgG purified from either healthy control subjects or patients with persistent CRPS. Nociceptive function was examined behaviorally *in vivo*, and electrophysiologically *in vitro* using skin–nerve preparations to study the major classes of mechanosensitive single units. Administration of IgG from CRPS patients exacerbated and prolonged the postsurgical hypersensitivity to noxious mechanical, cold, and heat stimulation, but did not influence tactile sensitivity after a paw incision. Studies of IgG preparations pooled from patient cohorts ($n = 26-27$) show that pathological autoantibodies are present in the wider population of patients with persistent CRPS, and that patients with more severe pain have higher effective autoantibody titres than patients with moderate pain intensity. Electrophysiological investigation of skin–nerve preparations from mice treated with CRPS IgG from a single patient identified both a significantly increased evoked impulse activity in A and C nociceptors, and an increased spontaneous impulse rate in the intact saphenous nerve. Our results show that painful hypersensitivity in persistent CRPS is maintained by autoantibodies, which act by sensitizing A and C nociceptors.

Keywords: Complex regional pain syndromes, Nociceptors, Passive transfer, IgG, Mice

