



10ο Ετήσιο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο ΕΠΕΜΥ Μεγαλώνοντας – Η ηλικιακή μετάβαση

Αλγονευροδυστροφία (RDS)

Η παθογένεια του συνδρόμου

Χάρης Παπαγόρας

Ρευματολόγος

Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας

Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ



Πόρτο Χέλι, 28 Απριλίου 2018



Δήλωση συμφερόντων

Δεν υπάρχει κάποια σύγκρουση συμφερόντων για αυτήν την ομιλία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

- MSD, Roche, Abbvie, Novartis, Genesis, UCB

Το σύμπλοκο περιοχικό επώδυνο σύνδρομο Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)

- **Χρόνια** επώδυνη διαταραχή που αφορά κάποιο **άκρο**
 - Άνω:Κάτω άκρο = 1.5-2:1
- Χαρακτηρίζεται από **πόνο** δυσανάλογο προς το βλαπτικό γενεσιουργό αίτιο, τόσο σε ένταση όσο και στη χρονική στιγμή
- Χωρίς δερματοτομική κατανομή
- Με συνοδές **αισθητικές, κινητικές, αυτονομικές** και **τροφικές** διαταραχές
- Ποικίλη πορεία από ήπια αυτοπεριοριζόμενη ως χρόνια και αναπηρική

Το σύμπλοκο περιοχικό επώδυνο σύνδρομο

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)

- Τύπου 1: *Χωρίς* βλάβη περιφερικού νεύρου
 - **Αλγαισθητικός πόνος (nociceptive pain)**
 - Πρώην: Αλγονευροδυστροφία, Αντανακλαστική Συμπαθητική Δυστροφία
- Τύπου 2: *Με* βλάβη περιφερικού νεύρου
 - **Νευροπαθητικός πόνος (neuropathic pain)**
 - Πρώην Καυσαλγία
- Τύπου 3: Μη άλλως οριζόμενο (Not otherwise specified)
 - Πληρεί μερικώς τα κριτήρια και δεν υπάρχει καλύτερη εξήγηση

Επιδημιολογία CRPS1

- Κομητεία Olmsted, Μινεσότα
 - Κριτήρια IASP
 - Ετήσια επίπτωση 5.46/100000
 - Επιπολασμός 20,57/100000
 - Γυναίκες: Άνδρες 4:1
 - Μέση ηλικία: 46 έτη
- Πανεθνική μελέτη στις ΗΠΑ
 - Διάγνωση βάσει κωδικού ICD-9 στα εξιτήρια νοσοκομείων
 - Επίπτωση 70/100000 στο διάστημα 2007-2011



Sandroni P et al. Pain. 2003 May;103(1-2):199-207
Elsharydah A et al. J Clin Anesth. 2017 Jun;39:34-37

Επιδημιολογικοί παράγοντες κινδύνου για CRPS1

Characteristics	Adjusted odds ratio	95% confidence limits		p value
		Lower limit	Higher limit	
Gender				
Female vs male	1.921	1.851	1.993	<0.001
Race/ethnicity				
Black vs Caucasian	0.462	0.435	0.492	<0.001
Hispanic vs Caucasian	0.378	0.348	0.411	
Asian vs Caucasian	0.216	0.173	0.268	
Median household income				<0.001
High vs low	1.505	1.435	1.578	
Type of insurance				
Medicaid vs medicare	0.327	0.306	0.349	<0.001
Private vs medicare	0.616	0.589	0.645	
Comorbidities				
Depression	1.404	1.349	1.461	<0.001
Headache	1.526	1.371	1.699	<0.001
Drug abuse	1.513	1.425	1.608	<0.001
Diabetes	0.662	0.631	0.694	<0.001
Hypothyroidism	0.830	0.790	0.871	<0.001
Anemia	0.746	0.712	0.783	<0.001
Obesity	0.792	0.754	0.831	<0.001

Εκλυτικά αίτια

- **Ορθοπαιδικό χειρουργείο**
- **Κάταγμα**
- **Τραύμα**
- **Ακινητοποίηση**
- **ΑΕΕ**
- **Αυτόματα (10-16%)**

Table 1 Reported incidence of CRPS following surgical procedures of the upper and lower limb

Region	Operation	Study	Incidence
Upper limb	Shoulder	Chalmers et al. 2014 [9]	11.1% (1:8)
		Arndt et al. 2012 [10]	3.0% (3:97)
		Gonzalez et al. 2011 [11]	0.9% (35:3975)
		Bishop et al. 2005 [127]	1.3% (1:79)
		Borgeat et al. 2001 [12]	1.0% (5:516)
	Carpal tunnel release	Shinya et al. 1995 [13]	1.9 (2:105)
		Litchman et al. 1979 [14]	5.0% (5:95)
		MacDonald et al. 1978 [15]	2.2% (4:182)
	Dupuytren's contracture	Lily and Stern 2010 [16]	2.0% (1:49)
		Bulstrode et al. 2005 [17]	2.4% (6:247)
Lower limb	Tibial	Sarangi et al. 1993 [19]	31% (9:20)
	Ankle and foot	Rewhom et al. 2014 [18]	4.4% (17:373)

Εκλυτικά αίτια

- Ορθοπαιδικό χειρουργείο
- **Κάταγμα**
- Τραύμα
- Ακινητοποίηση
- ΑΕΕ
- Αυτόματα (10-16%)

Table 2 Reported incidence of CRPS following fractures of the upper and lower limbs

Region	Antecedent Event	Study	Incidence
Upper limb	Distal radius fracture	Jellad et al. 2014 [21]	32.2% (29:61)
		Dijkstra et al. 2003 [22]	1.1% (1:87)
	Colles' fracture	Bickerstaff and Kanis 1994 [23]	28.1% (77:197)
		Atkins et al. 1990 [24]	36.7% (22:38)
	Wrist fracture	Beerthuisen et al. 2012 [20]	7.9% (18:209)
Lower limb	Scaphoid fracture	Beerthuisen et al. 2012 [20]	0% (0:27)
	Tibial fracture	Sarangi et al. 1993 [19]	30% (9:21)
	Ankle fracture	Beerthuisen et al. 2012 [20]	15.2% (21:117)
	Fifth metatarsal fracture	Beerthuisen et al. 2012 [20]	2.9% (3:100)

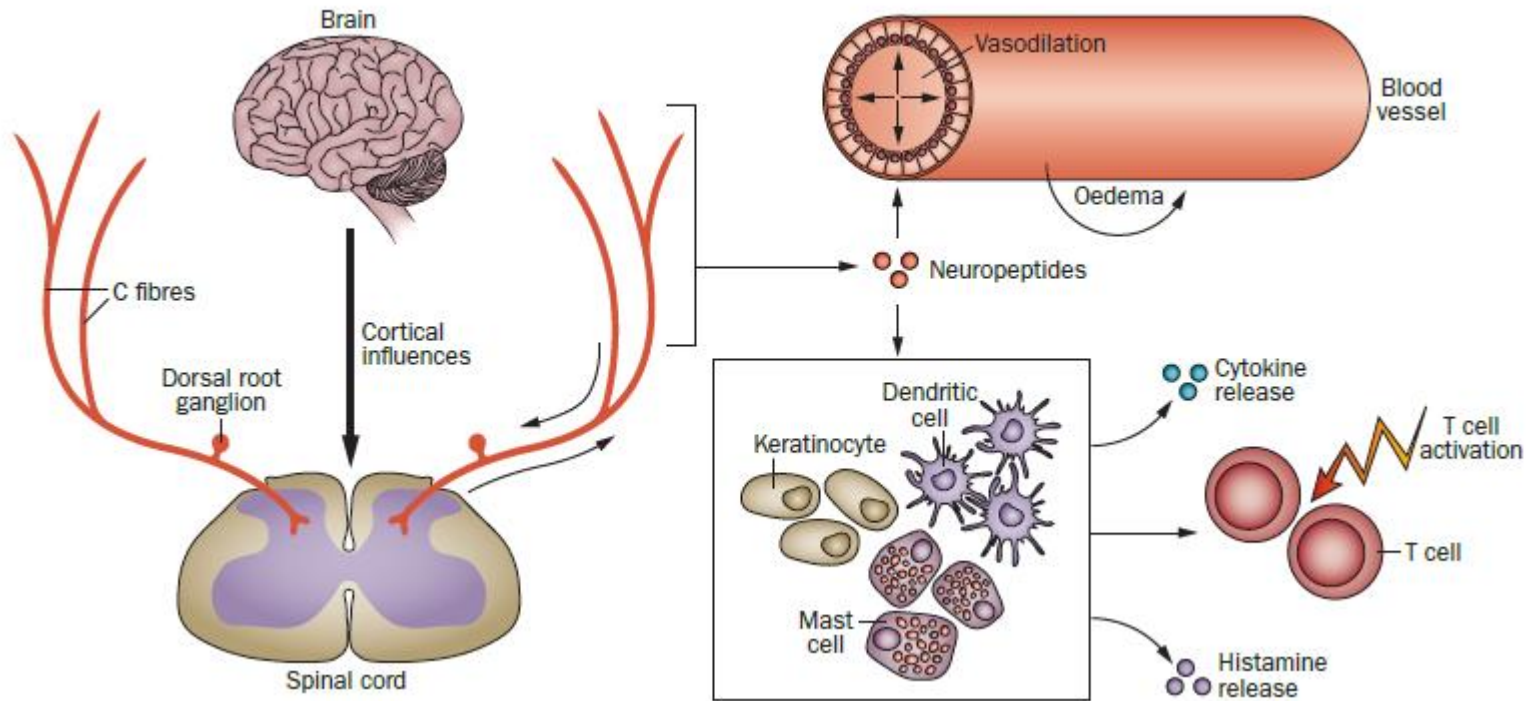
Παθοφυσιολογία

- Φλεγμονή
- Συμπαθητικό ΝΣ
- ΚΝΣ
- Ανοσιακές διαταραχές
- Ψυχικοί παράγοντες
- Γενετικοί παράγοντες

Φλεγμονή

- Επάγεται από το εκλυτικό αίτιο
- Θερμότητα, ερυθρότητα, διόγκωση, πόνος
- ⇒ Νευρογενής φλεγμονή
- ⇒ Περιφερική ευαισθητοποίηση

Νευρογενής φλεγμονή στο CRPS



Νευροπεπτίδια που εκκρίνονται από τις ίνες C και δράσεις

- **Ουσία P**
 - **Calcitonin gene-related protein**
 - **Νευροκινίνη A**
 - Αδρενομεντουλλίνη
 - Νευροκινίνη B
 - Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο
 - Νευροπεπτίδιο Υ
 - Πεπτίδιο που απελευθερώνει γαστρίνη
- Υπεραιμία δέρματος
 - Αύξηση αγγειακής διαπερατότητας
 - Έξοδος πολυμορφοπυρήνων
 - Ενεργοποίηση ιδρωτοποιών αδένων
 - Αύξηση τριχών
 - Προσέλκυση και ενεργοποίηση μαστοκυττάρων, κερατινοκυττάρων, δενδριτικών κυττάρων, T-κυττάρων
 - ⇒ Απελευθέρωση ισταμίνης, βραδυκινίνης, σεροτινίνης, TNF, PGs, VEGF
 - ⇒ Ενεργοποίηση **προσαγωγών Αδ ινών του πόνου**
 - ⇒ **Ενίσχυση του κύκλου**

Figure 2

Forest plot of inflammatory factor effect sizes for blood samples from acute complex regional pain syndrome cases compared with healthy controls

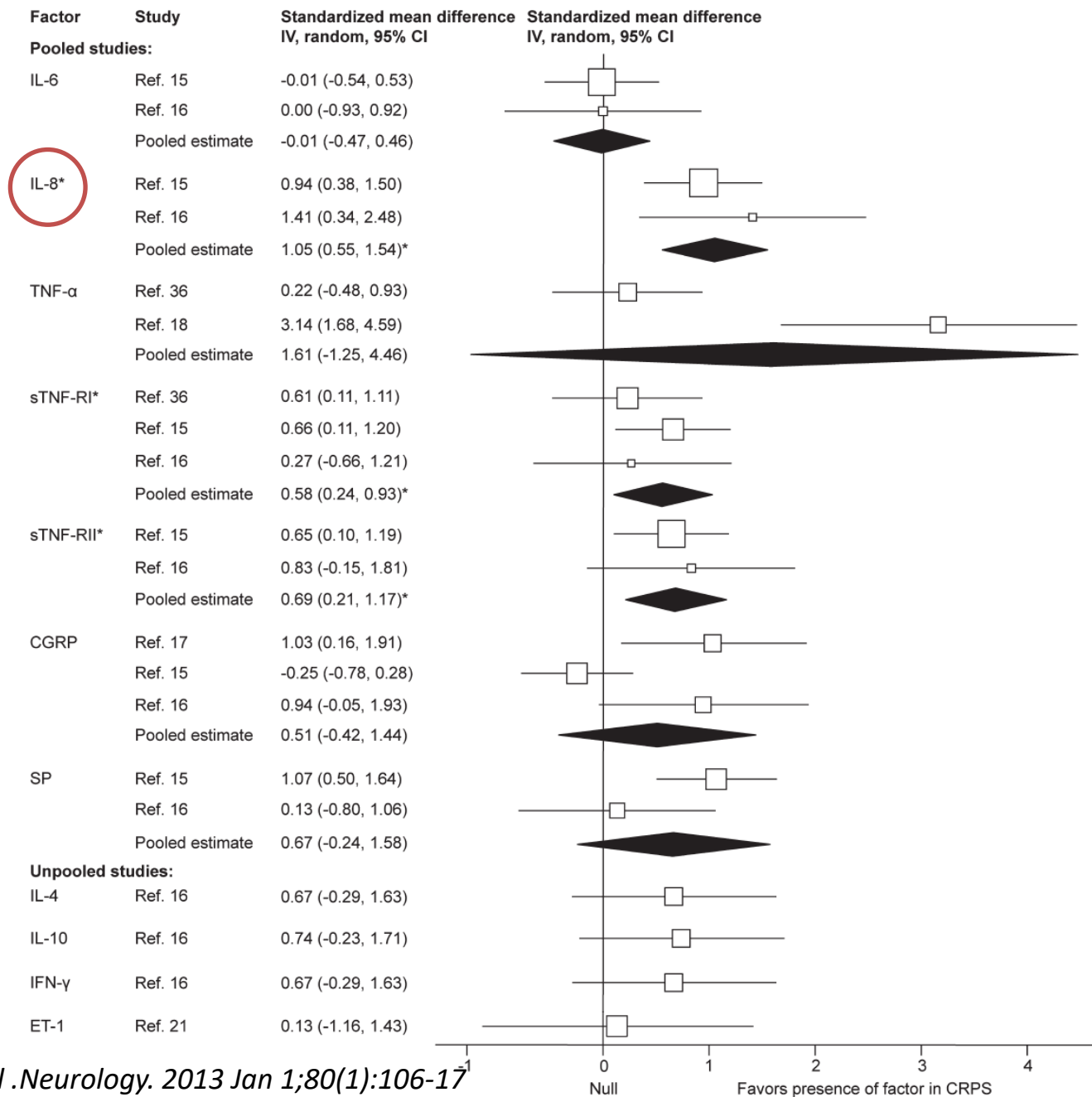


Figure 3 Forest plot of inflammatory factor effect sizes for blood samples from chronic complex regional pain syndrome cases compared with healthy controls

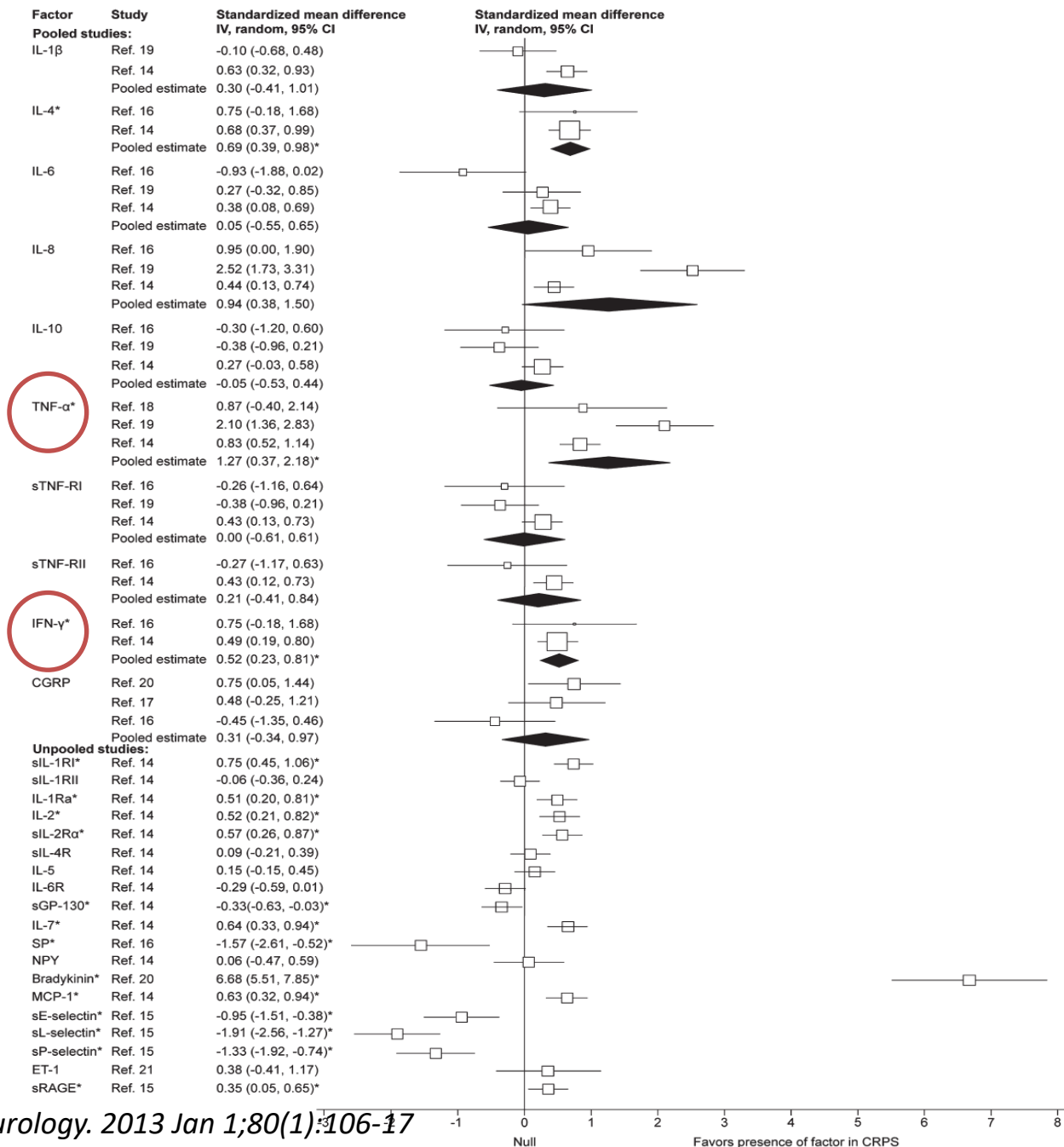
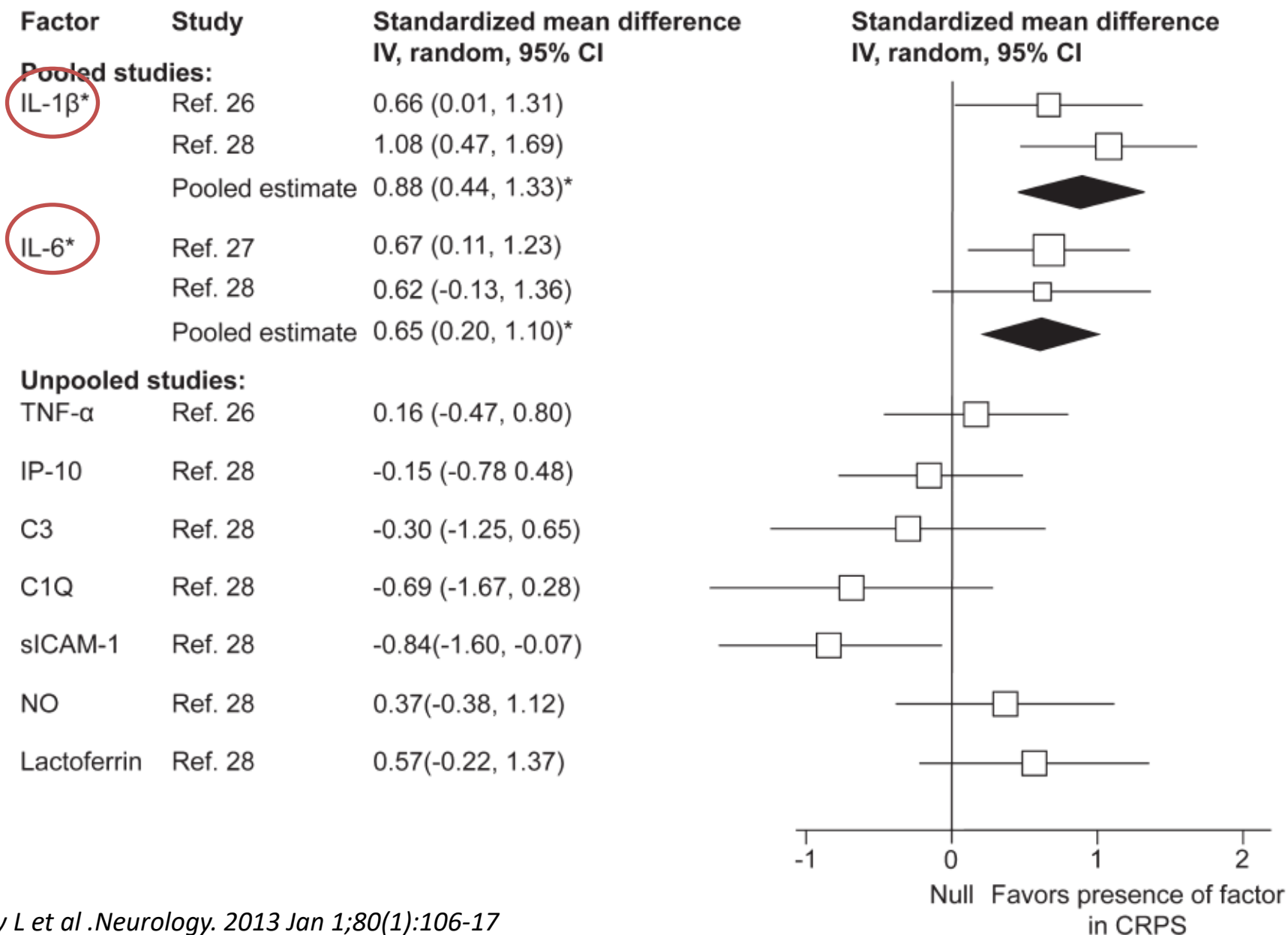


Figure 5

Forest plot of inflammatory factor effect sizes for CSF samples from chronic complex regional pain syndrome (CRPS) cases (CRPS cases compared with controls)



Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

- Η έκκριση φλεγμονωδών ουσιών τοπικά οδηγεί σε ενεργοποίηση του ΣΝΣ
- Σημεία δυσλειτουργίας ΑΝΣ
 - Τοπικά: διαταραχές χρώματος, θερμοκρασίας, εφίδρωσης
 - Συστηματικά: αυξημένος καρδιακός ρυθμός με μειωμένη μεταβλητότητα, μειωμένη ορθοστατική προσαρμογή
- Διαταραχή των συμπαθητικών ινών, μείωση των κατεχολαμινών στο προσβεβλημένο μέλος (θερμή φάση)
- Αύξηση των νοραδρενεργικών υποδοχέων και αυξημένη ευαισθησία αυτών στις κατεχολαμίνες (ψυχρή φάση)
- Έκφραση αδρενεργικών υποδοχέων στις αισθητικές ίνες του πόνου
- Πόνος λόγω συμπαθητικής διέγερσης

Θερμό & ψυχρό CRPS



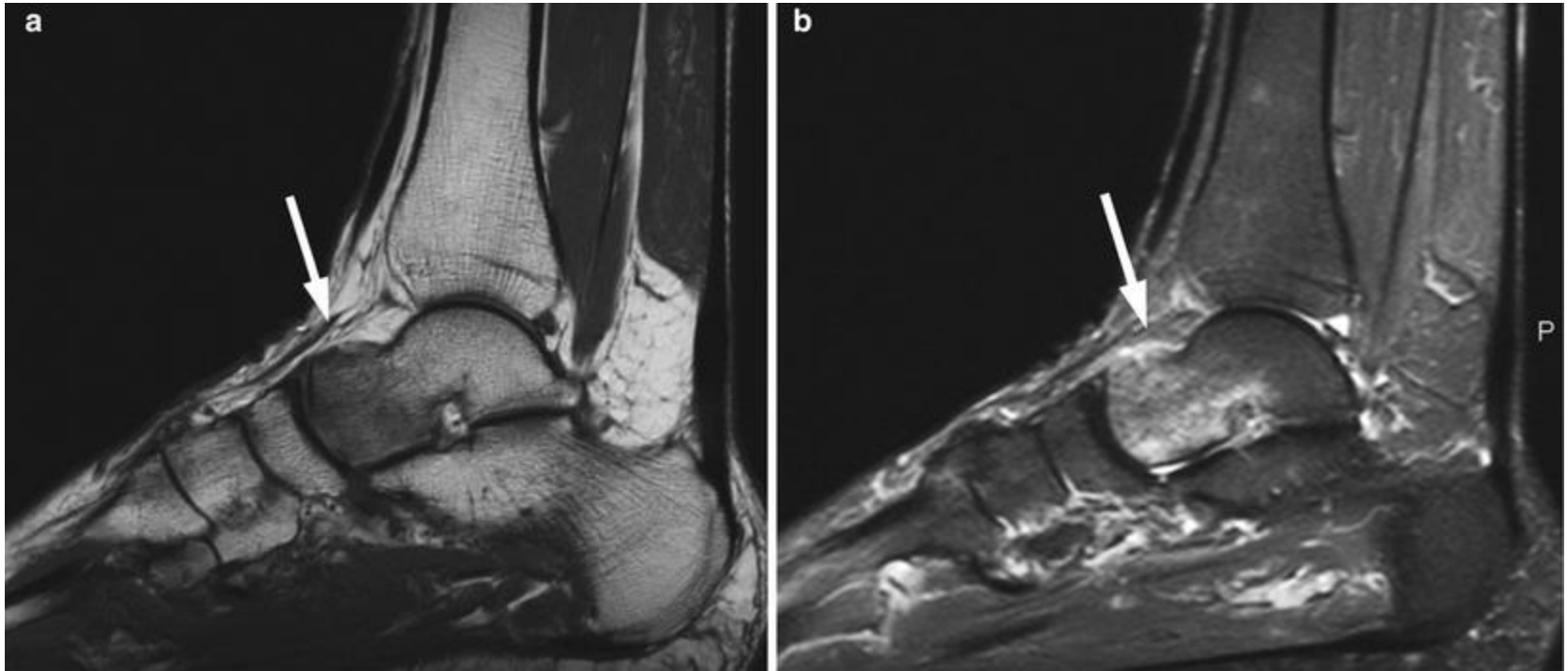
Διαταραχή οστικού μεταβολισμού



Διαταραχή οστικού μεταβολισμού



Διαταραχή οστικού μεταβολισμού



Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

- Δυσπροσαρμοστική πλαστικότητα
 - Κινητικές περιοχές
 - Σωματοαισθητικές περιοχές

Κινητικός φλοιός

- 95% των ασθενών συχνά έχουν διαταραχές κινητικότητας του προσβεβλημένου μέλους
- Περιορισμός εύρους κίνησης
- Τρόμος
- Δυσκολία στην έναρξη της κίνησης
- Δυστονία
- Μυοκλονίες
- Μυϊκή αδυναμία

Birklein F et al. Acta Neurol Scand 2000;101:262-269

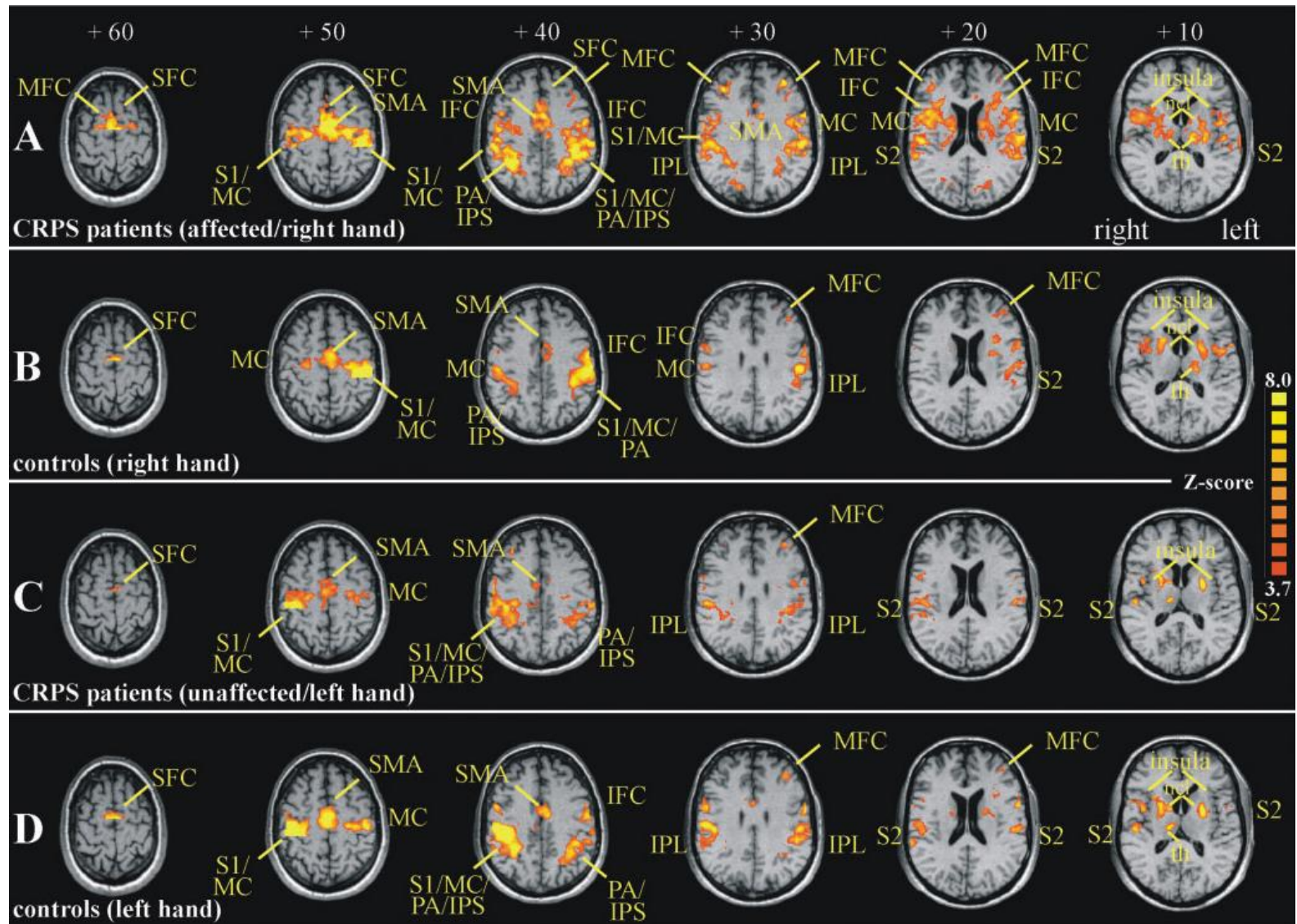
- Υπάρχει μια πιο διάχυτη ενεργοποίηση του κινητικού φλοιού (κύριος κινητικός φλοιός, δευτερεύοντα κινητικό φλοιό και την οπίσθια βρεγματική περιοχή)
- Ο βαθμός ενεργοποίησης των περιοχών αυτών συσχετίζεται με τη βαρύτητα των κινητικών συμπτωμάτων

Maihofner C et al. Brain 2007;130:2671-2687

- Ωστόσο, σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση, δεν υπάρχει διαταραχή στην αντιπροσώπευση του προσβεβλημένου μέλους στον κινητικό φλοιό

Di Pietro F et al. J Pain 2013;14:1270-1288.

Ενεργοποίηση εγκεφαλικών περιοχών κατά το κτύπημα δακτύλου σε functional MRI



Αναδιοργάνωση του σωματοαισθητικού φλοιού

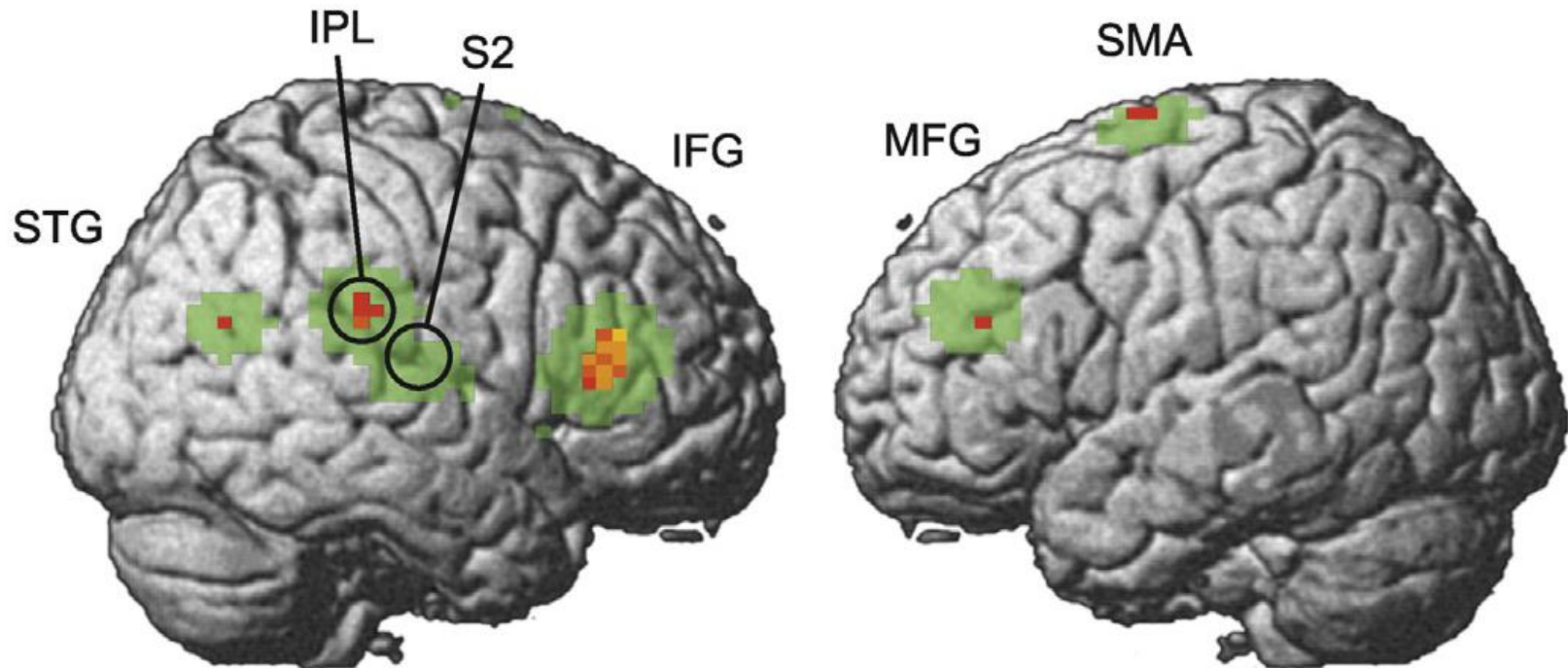
- Μικρότερη χωρική εκπροσώπηση του προσβεβλημένου μέλους
- Δυσλειτουργία
 - Αισθητικός ερεθισμός του προσβεβλημένου μέλους διεγείρει ένα πολύπλοκο κύκλωμα που περιλαμβάνει περιοχές αλγαισθητικής, κινητικής και γνωσιακής επεξεργασίας
 - Πόνος κατά την κίνηση του προσβεβλημένου μέλους
 - Πόνος κατά τη σκέψη της κίνησης του προσβεβλημένου μέλους
- Πιθανόν, η χρόνια είσοδος αλγαισθητικών ερεθισμάτων προκαλεί πλαστικές μεταβολές στα κεντρικά κινητικά και σωματοαισθητικά κυκλώματα, οι οποίες προάγουν τον πόνο, όχι μόνο σαν συνέπεια, αλλά και σαν αιτία του χρόνιου πόνου στο CRPS1
- Ενδεχομένως υπάρχει αντιφατικότητα ανάμεσα στην πρόθεση της κίνησης και την αισθητική ανατροφοδότηση, τα οποία προκαλούν πόνο

Di Pietro F et al. J Pain 2013;14:1001-1118

Maihofner et al. Pain 2005;114: 93-103

Περιοχές του εγκεφάλου που διεγείρονται διαφορετικά κατά την οπτική παρατήρηση κίνησης

B



Ψυχολογικοί παράγοντες

- Παράγοντες που συμβάλλουν σε μακροχρόνια ανικανότητα είναι η ένταση του πόνου και η κατάθλιψη
- Η ένταση του πόνου επηρεάζεται από το φόβο του πόνου (κινησιοφοβία) και το άγχος
- Επιπλέον, η προσαρμογή στη νόσο με περιορισμό της δραστηριότητας οδηγεί σε περαιτέρω περιορισμό της δραστηριότητας
- Παλαιότερες αναδρομικές μελέτες είχαν βρει συσχετίσεις ανάμεσα σε στρεσογόνα γεγονότα, το άγχος και την κατάθλιψη και έναρξη CRPS
- Όμως τόσο μια προοπτική μελέτη, όσο και μια συστηματική ανασκόπηση δεν ανέδειξαν ψυχολογικές ιδιαιτερότητας στους ασθενείς με CRPS
- Η συστηματική ανασκόπηση έδειξε ωστόσο την συχνότερη ύπαρξη στρεσογόνων γεγονότων

Bean DJ et al. Clin J Pain. 2014;30(8):647–53

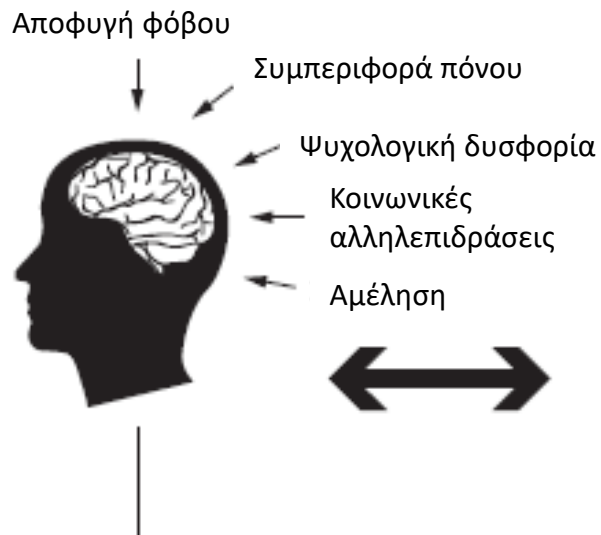
Marinus J et al. Clin J Pain. 2013;29(7):563–9

Beerthuizen A et al. Pain. 2009; 145(1):52-59

Beerthuizenl A ey al. Eur J Pain. 2011;15(9):971–5

Ανοσιακοί μηχανισμοί

- Έχουν βρεθεί αντισώματα με **αγωνιστική** δράση εναντίον του α1-αδρενεργικού, του β2-αδρενεργικού υποδοχέα και του M-2 μουσκαρινικού υποδοχέα σε ανθρώπους με CRPS
- Η μεταφορά ορού από ποντίκια με κάταγμα σε ανοσοανεπαρκή ποντίκια, προκαλεί αλλωδυνία στα τελευταία
- Η χορήγηση χαμηλής δόσης IVIG (0,5mg/kg τις ημέρες 1 & 2) είχε ευεργετικά αποτελέσματα σε μια μικρή μελέτη, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε σε τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη



ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟΙ & ΝΕΥΡΟΠΛΑΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Νευροπλαστικές μεταβολές: Αναδιοργάνωση του αισθητικού φλοιού και αλλαγή του κινητικού φλοιού
Ενεργοποίηση νευρογλοιακών κυττάρων
Διαταραχές στην αντίληψη θερμικών και μηχανικών ερεθισμάτων



ΝΩΤΙΑΙΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Νευρογενής φλεγμονή
Α' και Β'παθής υπεραλγησία
Αλλωδυνία
Συμπαθητικός πόνος
Δυστονία & κινητικές διαταραχές



ΑΓΓΕΙΟΚΙΝΗΤΙΚΟΙ & ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Φλεγμονή, οίδημα
Υποξία & οξέωση
Αυξημένη ευπάθεια των αγγείων
Τροφικές αλλαγές δέρματος, τριχών & ονύχων

Μηχανισμοί στην εξέλιξη του CRPS

