**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS)**

**Σύνδρομο Αλγοδυστροφίας**

**Καμαράτος Σεβδαλής Ν.1, Μαΐση Ν.1, Σπανοπούλου Χ.1, Γουλές Δ,1**

**1: Ομάδα Φοιτητών και Ιατρών ΕΕΛΙΑ (Ένωση Ελευθεροεπαγγελματιών Ιατρών Αττικής)**

**Α. ΜΕΡΟΣ**

**ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**. Το Σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (Complex regional pain syndrome, CRPS, ΣΠΠ) είναι μια σπάνια διαταραχή νευροπαθητικού πόνου η οποία χαρακτηρίζεται κλινικά από αλλοδυνία, υπεραλγησία, δυσλειτουργία των ιδρωτο-ποιών αδένων, αγγειοκινητικές και τροφικές αλλαγές. Ο πόνος είναι δυσανάλογος του ιστικού τραύματος και επιμένει πέραν ​​του αναμενόμενου χρόνου επούλωσης. Η αιτιοπαθογένεια είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει το ιστορικό τραύματος, τις διαταραχές ρύθμισης του πόνου στα επίπεδα του συμπαθητικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος, με πιθανή συμμετοχή γενετικών, και ψυχολογικών παρα-γόντων. Λέγεται περιοχικός γιατί δεν ακολουθεί κατανομή δερμοτομίου ή περιφερικού νεύρου και επεκτείνεται πέρα από το σημείο τραυματισμού.

**ABSTRACT**. Complex regional pain syndrome (CRPS) is a rare neuropathic pain disorder characterized by allodynia, hyperalgesia, sudomotor, vasomotor and trophic disorders. Pain is disproportionate to the tissue injury and persists beyond the expected healing time. The etiology is multifactorial and includes trauma history, pain disregulation in the sympathetic and central nevrous system, with possible involvement of genetic, inflammatory and psychological factors. It is called regional because it does not follow a dermatome or a traditional nerve-map area but extends beyond the site of injury.

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Το σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου ( (Complex regional pain syndrome, CRPS) ΣΠΠ) είναι μια πολύπλοκη και κλινικά πολύμορφη διαταραχή χρόνιου πόνου που χαρακτηρίζεται από αυτόματο ή/και προκλητό περιοχικό πόνο, από αλλοδυνία, υπεραλγησία, δυσλειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων, αγγειοκινητικές και τροφικές διαταραχές. Ο πόνος είναι φαινομενικά δυσανάλογος του ιστικού τραύματος ή βλαβης και επιμένει πέραν ​​του προβλεπόμενου χρόνου επούλωσης [[1]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:33-1). Χρησιμοποιείται ο όρος «περιοχικός» γιατί δεν ακολουθεί νευρική, νευροτομιακή ή δερμοτομιακή ή μυοτομιακή κατανομή. Αφορά τα άκρα συνήθως τα κάτω άκρα και παίρνει συχνά το σχημα γαντιού ή καλτσας.



Πιο συγκεκριμένα η εντόπιση του CRPS διαφέρει από άτομο σε άτομο, εμφανίζεται ελαφρώς περισσότερο στα κάτω άκρα (+/- 60%) παρά στα άνω άκρα (+/- 40%). Μπορεί επίσης να εμφανιστεί μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα [[2]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:6-14).

*Προγνωστικά*, περίπου το 15% των πρώιμων CRPS (διάρκεια έως 6-18 μήνες) αποτυγχάνει να ανακάμψει και η πρώιμη έναρξη του κρύου CRPS προβλέπει πτωχή ανάκαμψη [3].

Η *παθοφυσιολογία* είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει διαταραχές της ρύθμισης του πόνου στα επίπεδα του συμπαθητικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος, με πιθανή συμμετοχή γενετικών, φλεγμονωδών και ψυχολογικών παραγόντων. Υπάρχει δεδομένη σύγχυση αναφορικά με την ονοματολογία, την εννοιολογία, το νοσολογικό περιεχόμενο και τη διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου μεταξύ των διαφόρων συγγραφέων. Παρακάτω θα γίνει προσπάθεια αποσαφήνισης και μορφο-ποίηση των παραπάνω εννοιών.

**Ονοματολογία**,

Η ονομασία σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου υιοθετήθηκε το 1995 από τη Διεθνή Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (IASP) [[4]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:2-2). Πολλά ονόματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν αυτό το σύνδρομο όπως; Αντανακλαστική Συμπαθητική Δυστροφία, καυσαλγία, αλγοδυστροφία, ατροφία Sudeck, Νευροδυ-στροφία και Μετατραυματική Δυστροφία, νευροπαθητικός πόνος, σύνδρομο ώμου χειρός. Παρά την κλινική ετερογένεια των παραπάνω νοσημάτων ,υπάρχουν κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ τους που μπορούν να τα κατατάξουν ως μέλη της ίδιας οικογένειας.

**Υπενθύμιση βασικών κλινικών χαρακτηριστικών CRPS**

Η ποικιλομορφία των κλινικών του εκδηλώσεων και η έλλειψη σαφώς καθορισμένης παθοφυσιολογίας αποτελεί πρόκληση για την διάγνωση, ταξινόμηση και τη διαχείριση του συνδρόμου. Παρακάτω γίνεται μια προσπάθεια μορφοποίησης του CRPS το οποίο εμφανίζεται με ετερογενείς εκδηλώσεις και πολλαπλά προσωπεία τα οποία συσκοτίζουν την κλινική αναγνώρισή του

***Πίνακας 1.* Χαρακτηριστικά του CRPS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Αισθητικές διαταραχές** | **Αλλοδυνία και υπεραλγησία****Υποαισθησία. Περίεργη, παραμορφωμένη ή εξαρθρωμένη αίσθηση στο άκρο** [**[5]**](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-goebel-12) |
| **Αυτόνομες αλλοιώσεις** | Οίδημα [[5]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-goebel-12) Υπεριδρωσία, αλλαγές στην εφίδρωση. Μεταβολές θερμοκρασίας [[5]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-goebel-12), και χρώματος δέρματος (ερυθρό ή χλωμό) |
| **Τροφικές αλλαγές** | Παχιά, εύθραυστα ή άκαμπτα νύχιαΑύξηση/μείωση τριχοφυΐας. Λεπτό, γυαλιστερό, μαλακό δέρμα [[5]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-goebel-12) Οστεοπενία (χρόνιο στάδιο) |
| **Κινητική δυσλειτουργία** | Αδυναμία πολλαπλών μυών και ατροφία [[5]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-goebel-12) Αδυναμία έναρξης κίνησης του άκρου. Δυσκαμψία και μειωμένο ROM, τρόμος ή δυστονία |
| **Πόνος**  | Καυσαλγία, βύθειος, αμβλύςΔυσανάλογος αυθόρμητος και/ή προκαλούμενος από τη κίνηση, θόρυβο, πίεση στις αρθρώσεις. Ο πόνος μπορεί να μην υπάρχει στο 7% των ασθενών με CRPS [[5]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-goebel-12). |

Τα Βασικά **κλινικά χαρακτηριστικά** περιλαμβάνουν [αλλοδυνία](https://www.physio-pedia.com/Allodynia), υπεραλγησία, δυσλειτουργία ιδρωτοποιών αδένων, αγγειοκινητικές, κινητικές και τροφικές διατα-ραχές.

Το CRPS έχει πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία που περιλαμβάνει απορρύθμιση του πόνου στο [συμπαθητικό](https://www.physio-pedia.com/Sympathetic_Nervous_System) και [κεντρικό νευρικό σύστημα](https://www.physio-pedia.com/Central_Nervous_System_Pathways), καθώς και πιθανούς γενετικούς, φλεγμονώδεις και ψυχολογικούς παράγοντες.

**Ταξινόμηση και Φαινότυποι CRPS**

Με βάση την παρουσία νευρικής ή όχι νευρικής βλάβης, το CRPS υποδιαιρείται συνήθως σε δυο τύπους (Ι,ΙΙ) μεταξύ των οποίων υπάρχει μεγάλη κλινική αλληλοεπικάλυψη και δυσδιακριτικότητα. [[6](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29%22%20%5Cl%20%22cite_note-%3A8-6),[7]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:9-7). Έτσι, ο τύπος Ι εμφανίζεται απουσία μείζονος νευρικής βλάβης (μπορεί να υπάρχει μικρή βλάβη των νεύρων), ενώ ο Τύπος ΙΙ εμφανίζεται μετά από μείζονα υποκείμενη νευρική βλάβη [[8]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:0-3). Ο τύπος Ι, παλαιότερα ήταν γνωστό ως αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία (αλγοδυ

στροφία), και ο τύπος ΙΙ, παλαιότερα γνωστός ως καυσαλγία

**Τα τρία στάδια του CRPS**

Το CRPS συνήθως έχει μακρόχρονη διάρκεια πολλών μηνών. Έχει προταθεί η εξέλιξη του σε **Τρία στάδια (**στάδιο I - οξύ έως 3 μήνες, στάδιο II - δυστροφικό 3-6 μήνες μετά την έναρξη, στάδιο III - ατροφικό > 6 μήνες). Η σταδιοποίηση αυτή του CRPS έχει προταθεί από τον Bonica στο παρελθόν, αλλά η ύπαρξη αυτών των σταδίων έχει σχολιασθεί ως αβάσιμη από μερικούς ερευνητές [[9,10]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-9).

Είναι, ωστόσο, δυνατό για τους υποτύπους CRPS να εξελιχθούν με την πάροδο του χρόνου.

**Θερμό και Ψυχρό** **CRPS**

Στην κλινική πράξη το ΣΠΠ αναφέρεται ως "**θερμό ΣΠΠ**" και εκδηλώνεται ως επώδυνο, θερμό, ερυθρό, ξηρό και οιδηματώδες άκρο, συνιστώντας το φλεγμονώδη φαινότυπο και ως **"κρύο ΣΠΠ"** (με ψυχρό, κυανό ή χλωμό, ιδρωμένο και λιγότερο οιδηματώδες , συνιστώντας τον κεντρικό φαινότυπο [[11]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-10). Και οι δύο αυτοί υπότυποι παρουσιάζονται με συγκρίσιμη ένταση πόνου. Το θερμό ΣΠΠ είναι η πιο κοινή εμφάνιση στο πρώιμο ΣΠΠ και το ψυχρό ΣΠΠ τείνει να έχει χειρότερη πρόγνωση και πιο επίμονη συμπτωματολογία [[3]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:33-1).

Ο Dimova και συνεργάτες [[12]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-11), πρόσφατα πρότειναν **μια άλλη ταξινόμηση** με βάση τα ευρήματα της **νευρολογικής εξέτασης**. Η πρώτη ομάδα ασθενών παρουσιάζει ένα **κεντρικό φαινότυπο (**κεντρικής νευροφλεγμονής), με κινητικά σημεία, αλλοδυνία και αισθητικά ελλείμματα τύπου γαντιού/κάλτσας. Η δεύτερη ομάδα αντιπροσωπεύει έναν φαινότυπο **περιφερικής φλεγμονής**, που περιλαμβάνει οίδημα, αλλαγές στο χρώμα και θερμοκρασία του δέρματος, εφίδρωση και τροφικές αλλοιώσεις. Η **τρίτη ο**μάδα έχει μικτή παρουσίαση.(βλ παθοφυσιολογία)

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, αν και η ταξινόμηση του CRPS δείχνει κάποια μεταβλητότητα και ετερογένεια, εν τούτοις υπάρχει αδρή συμφωνία για τους μηχανισμούς κεντρικής, φλεγμονώδους και συμπαθητικής προέλευσης, καθώς και στους ανοσολογικούς, ψυχολογικούς και νευροπλαστικούς παράγοντες. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να φτάσουμε σε ομάδες που οδηγούν σε έγκυρες και αποτελεσματικές αποφάσεις θεραπείας.

**Επιδημιολογία**

Το CRPS είναι πιο συχνό στις γυναίκες παρά στους άνδρες, με αναλογία 3,5:1 [[5]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-goebel-12) Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, συμπεριλαμβανομένων παιδιών ηλικίας έως τριών ετών και ενηλίκων έως 75 ετών. Συνήθως είναι πιο διαδεδομένο στα μέσα της δεκαετίας του τριάντα. Το CRPS Τύπου Ι εμφανίζεται στο 5% όλων των τραυ-ματισμών, με το 91% όλων των περιπτώσεων CRPS να συμβαίνουν μετά από χειρουργική επέμβαση [[13]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-turner-13), Η επίπτωση εμφάνισης CRPS φαίνεται να ποικίλλει ανάλογα με την γεωγραφική τοποθεσία. Για παράδειγμα, μελέτες δείχνουν ότι η Μινεσότα έχει συχνότητα 5,46 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη για το CRPS τύπου Ι και 0,82 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη για το CRPS τύπου II, ενώ η Ολλανδία το 2006 είχε 26,2 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωπο-έτη.

**ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Το σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου μπορεί να εκδηλωθεί μετά την εμφάνιση διαφορετικών τύπων τραυματισμών, όπως:

* Έλασσον τραύμα μαλακών ιστών (διαστρέμματα)
* Χειρουργικές επεμβάσεις.
* [Κατάγματα](https://www.physio-pedia.com/Fracture), ειδικά μετά από ακινητοποίηση
* Μώλωπες
* Κακώσεις σύνθλιψης
* Νευρικές βλάβες
* [Εγκεφαλικό](https://www.physio-pedia.com/Stroke), έμφραγμα

Η **έναρξη** σχετίζεται κυρίως με τραύμα, ακινητοποίηση, ενέσεις ή χειρουργική επέμβαση, αλλά δεν υπάρχει σχέση μεταξύ του βαθμού σοβαρότητας του αρχικού τραυματισμού και του συνδρόμου που ακολουθεί. Στο 7% των περιπτώσεων δεν υπάρχει τραυματισμός ή χειρουργική επέμβαση πριν από την έναρξη του CRPS.

Μελέτη διαπίστωσε ότι ο υπέρμετρος βασικός πόνος (>5/10) την εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση κατάγματος καρπού αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης CRPS [[14]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-15). Μια αγχωτική ζωή και άλλοι ψυχολογικοί παράγοντες μπορεί να είναι πιθανοί παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων στο CRPS [[15]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:7-16). Ωστόσο, δεν υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία ότι οι ψυχιατρικές διαταραχές συμβάλλουν στην ανάπτυξη του CRPS [[3]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:33-1).

**ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΠΠ**





**Διάφοροι μηχανισμοί** παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη και τη διατήρηση του CRPS, όπως νευρική βλάβη, κεντρική και περιφερική ευαισθητοποίηση, αλλοιωμένη (διαταραγμένη) συμπαθητική λειτουργία, φλεγμονώδεις και ανοσολογικοί παρά-γοντες, εγκεφαλικές αλλαγές, γενετικοί παράγοντες και ψυχολογικοί παράγοντες, που αναπτύσσονται παρακάτω [[16]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-17). Ωστόσο, λίγα στοιχεία είναι γνωστά για το πώς αλληλοεπιδρούν αυτοί οι μηχανισμοί και είναι πιθανό ότι η σχετική συμβολή κάθε μηχανισμού ποικίλλει μεταξύ των ασθενών [[17]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:5-18).

**Φλεγμονώδεις Διαταραχές**

Τα κλινικά φλεγμονώδη χαρακτηριστικά (πόνος, αυξημένη θερμοκρασία, οίδημα, η ερυθρότητα,) και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής του CRPS υποδηλώνουν ότι η φλεγμονή είναι βασική εκδήλωση και παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην ανάπτυξη του CRPS [[18]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/).  Αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυττοκινών όπως οι TNF-α, Ιντερλευκίνη (IL)-1b, IL-2 και IL-6 έχουν ανιχνευτεί τόσο στον ορό όσο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με CRPS [19,20].  Αυξημένα επίπεδα νευροπε-πτιδίων όπως το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP), η βραδυκινίνη και η ουσία P που απελευθερώνεται από τις απολήξεις των περιφερικών νεύρων πιθανόν ως αποτέλεσμα τραυματισμού ιστού πυροδοτούν τη νευρογενή φλεγμονή.  Τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και νευροπεπτιδίων οδηγούν σε αγγειοδιαστολή και εξαγγείωση στους περιξ ιστούς [[21,22]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/).

**Μετατραυματική** [**περιφεριακ**](https://www.physio-pedia.com/Peripheral_Sensitisation)**ή και** [**κεντρική ευαισθητοποίηση**](https://www.physio-pedia.com/Central_sensitisation)

Το CRPS συνήθως ακολουθεί τραύμα/χειρουργική επέμβαση και πιθανότατα ξεκινά με ισχυρή αλγαισθητική μετατραυματικη διέγερση των αλγαισθητικών νευρικών ινών που έχουν ευρύ πεδίο νεύρωσης και νευρώνουν τα οστά και αγγεία εκτός της παραδοσιακής κατανομής νεύρου. Απελευθερώνουν νευροπεπτίδια προκαλώντας νευροφλεγμονή. Ακόμη και αμελητέα βλάβη νεύρων μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα εκτός του δερμονομίου αν η φλεγμονή εξαπλωθεί σε μη πληγέντες νευρικούς άξονες που στη συνέχεια μπορει να οδηγήσει σε [περιφεριακ](https://www.physio-pedia.com/Peripheral_Sensitisation%22%20%5Co%20%22Peripheral%20Sensitisation)ή και [κεντρική ευαισθητοποίηση](https://www.physio-pedia.com/Central_sensitisation) (CS), με την τελευταία να θεωρείται ως ένας εξέχων μηχανισμός στον οποίο βασίζεται το CRPS [[23,24]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:3-4).

Η παρατεταμένη **νευροφλεγμονή** έχει λάβει πρόσφατα την προσοχή ως βασικός παράγοντας για την έναρξη και τη διαιώνιση του CRPS [[17]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:5-18). Τα **νευροπεπτίδια διαμεσολαβούν** στην ενισχυμένη νευρογενή φλεγμονή και πόνο. Μπορεί να ενεργοποιούν τη μικρογλοία και αστροκύτταρα, με αποτέλεσμα ένα καταράκτη γεγονότων που ευαισθητοποιούν τους νευρώνες και επηρεάζουν τη συναπτική πλα-στικότητα [[17]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:5-18). Οι αυξημένες κυττοκίνες, που εκκρίνονται από τα κερατινοκύτταρα, επιδεινώνουν αυτό το φαινόμενο [[17]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:5-18).

**Περιφερική ευαισθητοποίηση**

Η μετατραυματική ευαισθητοποίηση του περιφερικού αλγαισθητικού νευρικού συστήματος πυροδοτείται από την απελευθέρωση προφλεγμονωδών παραγόντων μετά τον αρχικό τραυματισμό. Δείκτες όπως ο TNF-α που απελευθερώνονται σε αυτή τη διαδικασία μειώνουν τον ουδό διέγερσης, οδηγώντας σε τοπική ευαισθητοποίηση και υπεραλγησία. Η ευαισθησία στις κατεχολαμίνες των περιφερικών νευρικών ινών έχει επίσης βρεθεί να συμμετέχει στους μηχανισμούς εγκατάστασης του CRPS [[25]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/).

**Κεντρική Ευαισθητοποίηση και Νευροπλαστικότητα**

Η υπεραλγησία και η αλλοδυνία που συνοδεύουν το CRPS αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της αυξημένης ευαισθητοποίησης του κεντρικού νευρικού συστήματος και οφείλονται στην αυξημένη διεγερσιμότητα των δευτερογενών νευρώνων του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού. Η απελευθέρωση της ουσίας-Ρ, της βραδυκινίνης και του γλουταμικού παίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία.  Με βάση την ανταπόκριση στις εγχύσεις κεταμίνης (ανταγωνιστής NMDA) σε ασθενείς με CRPS, η ενεργοποίηση των υποδοχέων νωτιαίου Ν-μεθυλ D-ασπαρτικού (NMDA) φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεσή του [26,27].  Επιπρόσθετα η βελτίωση των συμπτωμάτων του CRPS με ενδοραχιαία βακλοφένη υποδηλώνει συμμετοχή του γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στους μηχανισμούς ευαισθητοποίησης [[25]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/).

Νευροπλαστικότητα του ΚΝΣ είναι η ικανότητα του νευρικού συστήματος ν’ αλλάζει τη λειτουργία και τη δομή (συνάψεις) του, ως αντίδραση σε ποικιλόμορφα ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Ενδείξεις **αναδιοργάνωσης του φλοιού** έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με CRPS. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μείωση της σωματοαισθητικής περιοχής του φλοιού που αντιστοιχεί στο προσβεβλημένο άκρο [[28]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/). Ο βαθμός νευροπλαστικότητας φαίνεται να σχετίζεται με την ένταση του πόνου, τη χρονιότητα και τη σοβαρότητα της υπεραλγησίας, κάτι που υποδηλώνει κεντρική ευαισθη-τοποίηση [[29,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/)30]..

**Ανοσολογικές Διαταραχές**

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να διαμορφώνουν τη νευρωνική δραστηριότητα απελευθερώνοντας ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες [[17]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29#cite_note-:5-18).

Αυτοάνοσοι μηχανισμοί φαίνεται να παίζουν ρόλο στην παθογένεση του συνδρόμου. Η σημαντική βελτίωση στον πόνο μετά από ενδοφλέβια θεραπεία με γ-σφαιρίνη σε ασθενείς με CRPS, υποστηρίζει περαιτέρω την δυνητικά αυτοάνοση παθογένεια του συνδρόμου [[31]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/). Αυτοαντισώματα έναντι του βήτα-2-αδρενεργικού υποδοχέα, του άλφα-1α-αδρενεργικού υποδοχέα και του μουσκαρινικού-2 υποδοχέα έχουν ανιχνευτεί σε ασθενείς με CRPS [[32,33]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/).

**Διαταραχές του αυτονόμου νευρικού συστήματος**

Το τοπικό οίδημα, οι αλλαγές του χρώματος του δέρματος και η διαφορά της θερμοκρασίας υποδηλώνουν συμμετοχή του αυτόνομου νευρικού συστήμα-τος [[34]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/). Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού οδηγεί σε αυξημένο πόνο και ευαισθησία των αλγαισθητικών νεύρων του συμπαθητικού. Η εκτεταμένη διαταραχή του αυτονό-μου ΝΣ να μπορεί να επηρεάσει τον καρδιακό ρυθμό και να οδηγήσει σε ορθοστατική δυσλειτουργία [[35]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/).  Στο θερμό CRPS, η αγγειοδιαστολή εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της μειωμένης απελευθέρωσης κατεχολαμινών ενώ το αντίθετο φαινόμενο συμβαίνει στο ψυχρό CRPS [[25]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/).

**Οι ψυχολογικοί παράγοντες**

**Τ**ο άγχος μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών που συμβάλλουν στη κεντρική ευαισθητοποίηση και την επίδρασή τους στην κινη-σιοφοβία. [[18]](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_%28CRPS%29%22%20%5Cl%20%22cite_note-%3A33-1). Το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα συνδέονται μέσω νευρικών και χημικών οδών και μπορούν να έχουν άμεσο έλεγχο στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Αυτός είναι ο λόγος που μπορεί να υπάρξουν αλλαγές στις αγγειοκινητικές αποκρίσεις και δυσλειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων χωρίς καμία βλάβη στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Για λεπτομερέστερη μελέτη της παθογένειας της νόσου, συστήνεται το [άρθρο](https://rsds.insctest1.com/wp-content/uploads/2020/06/CRPS-Dr.-Stephen-Bruehl.pdf) του Bruehl (2015).

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν στην ομαλοποίηση των προσαγωγών ερεσθιμάτων και στην αναστροφή δευτερογενών αλλαγών που σχετίζονται με την ακινητοποίηση.

**Συνιστώμενη βιβλιογραφία**

* Δ. Γουλές. Βιβλίο Παθήσεις Ώμου, κεφάλαιο 17. Αθηνα,2018
* Δ. Γουλές. Νευροπαθητικός Πόνος https://www.iatrikionline.gr/ellia\_26/07.pdf

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Stanton-Hicks MD. CRPS: what's in a name? Taxonomy, epidemiology, neurologic, immune and autoimmune considerations. Reg Anesth Pain Med. 2019 Mar;44(3):376-387. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777902)]
2. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushimi K, Matsuda S, Yamada Y. [Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369418/) Rheumatology (Oxford). 2014 Jul;53(7):1186-93.
3. Dey DD, Schwartzman RJ. [Complex Regional Pain Syndrome (Reflex Sympathetic Dystrophy).](https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/19793/) StatPearls;2012:07-6.
4. Baron R, Wasner G. [Complex regional pain syndromes.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252145/) Curr Pain Headache Rep. 2001 Apr;5(2):114-23.
5. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. [Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633371/) Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;2013(4):CD009416.
6. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. [Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11222458/) Brain. 2001 Mar;124(Pt 3):587-99.
7. Jänig W, Baron R. [Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12269546/) Clin Auton Res. 2002 Jun;12(3):150-64.
8. [Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome?](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790474/) Pain. 2002 Jan;95(1-2):119-24.
9. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. [Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome?](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790474/) Pain. 2002 Jan;95(1-2):119-24.
10. Bruehl S, Maihöfner C, Stanton-Hicks M, Perez RS, Vatine JJ, Brunner F, Birklein F, Schlereth T, Mackey S, Mailis-Gagnon A, Livshitz A, Harden RN. [Complex regional pain syndrome: evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27023422/) Pain. 2016 Aug;157(8):1674-81.
11. Dimova V, Herrnberger MS, Escolano-Lozano F, Rittner HL, Vlckova E, Sommer C, Maihöfner C, Birklein F. Clin[ical phenotypes and classification algorithm for complex regional pain syndrome.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874923/) Neurology. 2020 Jan 28;94(4):e357-e367.
12. Goebel A. [Complex regional pain syndrome in adults.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21712368/) Rheumatology (Oxford) 2011 Oct;50(10):1739-50.
13. Turner-Stokes L, Goebel A. [Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22268318/) Clin Med (Lond) 2011 Dec;11(6):596-600.
14. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushimi K, Matsuda S, Yamada Y. [Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369418/) Rheumatology (Oxford). 2014 Jul;53(7):1186-93.
15. Moseley GL, Herbert RD, Parsons T, Lucas S, Van Hilten JJ, Marinus J. Intense pain soon after wrist fracture strongly predicts who will develop complex regional pain syndrome: prospective cohort study. The Journal of Pain. 2014 Jan 1;15(1):16-23.
16. Raja SN, Grabow TS. [Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11981168/) Anesthesiology. 2002 May;96(5):1254-60.
17. Bruehl S. [Complex regional pain syndrome.](https://rsds.insctest1.com/wp-content/uploads/2020/06/CRPS-Dr.-Stephen-Bruehl.pdf) Bmj. 2015 Jul 29;351.
18. Goh EL, Chidambaram S, Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update. Burns Trauma. 2017;5:2. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5244710/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28127572)]
19. Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J, Zijlstra FJ. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. Mediators Inflamm. 2002 Feb;11(1):47-51. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1781643/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11930962)]
20. Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ, Perreault MJ, Schwartzman RJ. Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in CRPS. Pain. 2005 Aug;116(3):213-219. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15964681)]
21. de Mos M, Huygen FJPM, Stricker CBH, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM. The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome: Suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS. Pain. 2009 Apr;142(3):218-224. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19195784)]
22. Leis S, Weber M, Schmelz M, Birklein F. Facilitated neurogenic inflammation in unaffected limbs of patients with complex regional pain syndrome. Neurosci Lett. 2004 Apr 15;359(3):163-6. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050689)]
23. Baron R, Wasner G. [Complex regional pain syndromes.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252145/) Curr Pain Headache Rep. 2001 Apr;5(2):114-23.
24. Shipton E. [Complex regional pain syndrome – Mechanisms, diagnosis, and management.](https://www.semanticscholar.org/paper/Complex-regional-pain-syndrome-%E2%80%93-Mechanisms%2C-and-Shipton/608d7751cf116f8167f905f451e020b8c14900a6) Curr Anaesth Crit Care. 2009; 20:209-14.
25. Shim H, Rose J, Halle S, Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. Br J Anaesth. 2019 Aug;123(2):e424-e433. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676230/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056241)]
26. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous SM, Marinus J, Sarton EY, Dahan A. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. Pain. 2009 Oct;145(3):304-311. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604642)]
27. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. Pain. 2009 Dec 15;147(1-3):107-15. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19783371)]
28. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. Neurology. 2003 Dec 23;61(12):1707-15. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694034)]
29. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. Neurology. 2004 Aug 24;63(4):693-701. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15326245)]
30. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Förster AF, Dinse HR, Schwenkreis P, Nicolas V, Maier C. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. Ann Neurol. 2005 Mar;57(3):425-9. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15732114)]
31. Goebel A, Baranowski A, Maurer K, Ghiai A, McCabe C, Ambler G. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010 Feb 02;152(3):152-8. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124231)]
32. Kohr D, Singh P, Tschernatsch M, Kaps M, Pouokam E, Diener M, Kummer W, Birklein F, Vincent A, Goebel A, Wallukat G, Blaes F. Autoimmunity against the β2 adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome. Pain. 2011 Dec;152(12):2690-2700. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816540)]
33. Dubuis E, Thompson V, Leite MI, Blaes F, Maihöfner C, Greensmith D, Vincent A, Shenker N, Kuttikat A, Leuwer M, Goebel A. Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. Pain. 2014 Nov;155(11):2408-17. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25250722)]
34. Misidou C, Papagoras C. Complex Regional Pain Syndrome: An update. Mediterr J Rheumatol. 2019 Mar;30(1):16-25. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045919/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185338)]
35. Terkelsen AJ, Mølgaard H, Hansen J, Finnerup NB, Krøner K, Jensen TS. Heart rate variability in complex regional pain syndrome during rest and mental and orthostatic stress. Anesthesiology. 2012 Jan;116(1):133-46. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22089824)]