

# Kompleksni regionalni bolni sindrom

---

**Tabak, Irena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:222883>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Irena Tabak**

# **Kompleksni regionalni bolni sindrom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor rada: doc. dr. sc. Porin Perić

# Sadržaj

<b>Sažetak</b> .....	
<b>Summary</b> .....	
<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Definicija.....	1
1.2. Povijest i nomenklatura.....	1
<b>2. Epidemiologija i etiologija</b> .....	3
<b>3. Patogeneza</b> .....	4
<b>4. Klinička slika</b> .....	6
<b>5. Dijagnoza</b> .....	10
<b>6. Liječenje</b> .....	15
6.1. Fizikalna terapija .....	15
6.2. Farmakološko liječenje.....	16
6.3. Invazivni pristup.....	19
<b>7. Prognoza</b> .....	21
<b>8. Zaključak</b> .....	22
<b>Zahvale</b> .....	
<b>Literatura</b> .....	
<b>Životopis</b> .....	

# SAŽETAK

## KOMPLEKSNI REGIONALNI BOLNI SINDROM

Irena Tabak

Kompleksni regionalni bolni sindrom (engl. Complex regional pain syndrome- CRPS), poznat i kao Sudeckova distrofija, algodistrofija i kauzalgija, stanje je kronične žareće boli često povezane s autonomnom disfunkcijom. Cilj ovoga preglednog rada je prikazati etiologiju i epidemiologiju bolesti, patofiziološke mehanizme, dijagnozu i metode liječenja simptoma bolesti. Uzrok bolesti nije jasno poznat. Predloženi patofiziološki mehanizmi uključuju disfunkciju perifernoga i središnjeg živčanog sustava, neodgovarajući upalni odgovor i autonomnu disfunkciju. CRPS je obično potaknut traumom i najčešće pogađa jedan ekstremitet ali se nekada može širiti i na druge dijelove tijela. Razvoj bolesti ne ovisi o jačini traume. U tipu 1 CRPS ne postoji ozljeda živčanog sustava koja bi mogla biti uzrok bolesti. CRPS tip 2 obilježen je prisutnošću ozljede perifernoga živca. Simptomi bolesti variraju od bolesnika do bolesnika. Česti simptomi su: žareća bol, hiperalgezija, alodinija, mišićna slabost, tremor te promjene boje i temperature kože. U svojoj akutnoj fazi CRPS je karakteriziran boli i drugim upalnim simptomima. S vremenom neki bolesnici razviju tkivnu atrofiju i gubitak funkcije zahvaćenoga ekstremiteta. Dijagnoza se uglavnom temelji na procjeni kliničkih znakova i simptoma. U cilju smanjenja boli i drugih simptoma bolesti koriste se brojni načini liječenja uključujući fizikalnu terapiju, farmakološko liječenje i invazivni pristup. Cilj uspješnog liječenja je interdisciplinarni pristup. Rana dijagnoza i liječenje povećavaju mogućnost izlječenja. Potrebna su dodatna istraživanja u cilju boljega razumijevanja uzroka i razvoja bolesti.

Ključne riječi: CRPS, Sudeckova distrofija, kronična bol

## **SUMMARY**

### **COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME**

Irena Tabak

Complex regional pain syndrome (CRPS), also known as Sudeck's dystrophy, algodystrophy and causalgia, is a state of chronic burning pain often associated with autonomic dysfunction. The aim of this review is to present epidemiology and etiology of the disease, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures and methods of treating the symptoms of the disease. The cause of the disease is not clearly understood. Proposed pathophysiological mechanisms include dysfunction of the central and peripheral nervous system, inappropriate inflammatory response and autonomic dysfunction. CRPS is mostly initiated by trauma and it usually affects one limb, but it can sometimes spread to other parts of the body. Development does not appear to depend on the magnitude of injury. In CRPS type 1 no damage to the nervous system is found as a cause. CRPS type 2 is characterised by a presence of a nerve injury. The symptoms vary from patient to patient. Common symptoms are burning pain, hyperalgesia, allodynia, muscle weakness, tremor, changes in skin colour and temperature. In its acute phase, CRPS is characterised by regional inflammation and pain. During the course of disease some patients develop tissue atrophy and loss of function of the affected limb. The diagnosis is mostly based on observation of signs and symptoms. Many methods, including physical therapy, pharmacological treatment and invasive approach have been used to reduce the pain intensity and symptoms of the disease. The key to successful treatment is an interdisciplinary approach. Early diagnosis and treatment increase the likelihood of a successful outcome. More research is needed to understand the causes and development of the disease.

Key words: CRPS, Sudeck's dystrophy, chronic pain

# **1. Uvod**

## **1.1. Definicija**

Kompleksni regionalni bolni sindrom je stanje obilježeno kroničnom boli kao primarnim simptomom. Bol je obično kontinuirana, po karakteru žareća, te obično zahvaća jednu regiju tijela, najčešće ruku. Karakteristično je za ovaj sindrom da bol nije proporcionalna intenzitetu i trajanju događaju koji je uzrokuje, što je najčešće neki neugodni podražaj. Osim boli, zbog poremećene funkcije simpatičkog živčanog sustava može doći i do promjena na koži poput bljedoće ili crvenila, znojenja, otekline ili atrofije kože u zahvaćenom području, a mogu se javiti i poremećaji motorike i osjeta. Obično se u akutnoj fazi bolesti javljaju edem, toplina i jaka bol, dok se u kroničnoj fazi smanjuje temperatura ekstremiteta te se javljaju atrofija mišića i kože. Klinička slika jako varira među bolesnicima i različito dugo traje, a klinička obilježja bolesti se teško liječe. Perzistirajuća bol često uzrokuje psihičke poremećaje kod bolesnika te funkcionalne poremećaje i može znatno utjecati na radnu sposobnost i kvalitetu života bolesnika.

## **1.2. Povijest i nomenklatura**

U medicinskoj literaturi bolest se pojavljuje i pod drugim nazivima: refleksna simpatička distrofija, Sudeckov sindrom, algodistrofični sindrom ili algodistrofija, posttraumatski vazomotorni poremećaj, traumatski angiospazam ili neurovaskularna distrofija. Bolest poznata pod ovim nazivima se prvi put spominje 1864. za vrijeme Američkog građanskog rata. Javlja se u ranjenika nakon traume perifernih živaca zbog ranjavanja vatrenim oružjem. Tada ju je opisao američki liječnik i pisac Silas Weir Mitchell kao perzistirajuću žareću bol sa zglobnim manifestacijama i trofičkim promjenama kože na ekstremitetima vojnika. Pojavu je nazvao kauzalgijom što u prijevodu sa grčkoga znači žareća bol (1). Francuski kirurg Rene Leriche prvi daje važnu ulogu aktivaciji simpatičkog živčanog sustava u patogenezi ovoga stanja te prvi bolest uspješno liječi izvođenjem periarterijske simpatektomije (2). 1900. godine bolest opisuje Sudeck, po zanimanju kirurg, kao akutnu upalnu atrofiju kosti u području traume, upale, infekcije ili ozljede živca. Stanje je karakterizirao regionalnom demineralizacijom kosti primjećenom na rendgenskim snimkama oboljelih, a praćeno je kroničnom boli koja se nekada nastavlja dugo nakon početne traume (3). Naziv refleksna simpatička distrofija potiče iz 1946. godine, kada je bolest uspješno liječena izvođenjem simpatektomije (4). Ovaj naziv se koristi sve do kraja 20. stoljeća kada, 1993. godine,

Međunarodno udruženje za proučavanje boli (engl. IASP- International Association for the Study of Pain) prihvaća naziv kompleksni regionalni bolni sindrom, te dijeli bolest u dva tipa ovisno o pretpostavljenom načinu početka bolesti, ovisno o tome da li postoji oštećenje perifernoga živca ili ne. CRPS tip 1 nema obilježja ozljede živčanog sustava, a najčešće je udružen s prethodnom traumom poput nagnječenja, ozljede mekoga tkiva, ili imobilizacijom kao rezultat nošenja preuske longete. U tipu 2 postoji oštećenje perifernog živca kao uzrok bolesti. U oba tipa susreću se zajednički simptomi poput kontinuirane boli, hiperalgezije, alodinije, promjena u boji i temperaturi kože te edem i abnormalna sudomotorna aktivnost u oboljelom području (5). IASP tada donosi i nove dijagnostičke kriterije za CRPS. Oni se pokazuju dosta osjetljivima u prepoznavanja oboljelih od CRPS, ali su kritizirani kao nedovoljno specifični, što znači da bi se njihovom primjenom i bolesti koje nisu CRPS mogle dijagnosticirati kao CRPS, pa su kriteriji povezani s pretjeranim dijagnosticiranjem CRPS. Zbog toga su doneseni novi, modificirani dijagnostički kriteriji nešto manje osjetljivosti ali povećane specifičnosti u razlikovanju CRPS od drugih uzroka neuropatske boli koji se i danas upotrebljavaju u dijagnosticiranju CRPS (6).

Cilj ovoga preglednoga rada je prikazati dosadašnja saznanja o etiologiji i patofiziološkim mehanizmima u podlozi bolesti, te kliničkoj slici, dijagnostici i terapijskim mogućnostima koje dolaze u obzir za ove bolesnike.



## 2. Epidemiologija i etiologija

CRPS je relativno čest poremećaj mišićno-koštanoga sustava. Epidemiologiju sindroma dosta je teško odrediti budući da se često prepoznaju samo klasični slučajevi bolesti, dok se brojni djelomični, netipični oblici sindroma znaju previdjeti. CRPS može se pojaviti i u sklopu drugih bolnih stanja i reumatskih poremećaja i ostati prikriven obilježjima postojeće upalne bolesti. Pravu prevalenciju je zbog toga teško odrediti (7). U cilju procjene učestalosti ovoga sindroma, naziv i dijagnostički kriteriji CRPS moraju biti općeprihvaćeni i usuglašeni u medicinskoj zajednici. Analizom učestalosti uporabe naziva CRPS u usporedbi sa starijim nazivima utvrđeno je da naziv CRPS prevladava sa 79% učestalosti, odnosno ovaj naziv nije još u potpunosti usvojen što može dovesti i do pojave pogreške prilikom istraživanja (8). Populacijsko istraživanje u SAD-u pokazuje incidenciju od otprilike 5,5 na 100 000 osoba godina dok je prevalencija za tip 1 CRPS oko 21 na 100 000. Za tip 2 CRPS isto istraživanje pokazuje incidenciju od 0,8 na 100 000 osoba godina, te prevalenciju od 4 na 100 000 (9). Incidencija tipa 1 puno je viša od incidencije tipa 2. Jedno drugo istraživanje pokazuje incidenciju od 26,2/100 000 stanovnika godišnje u Nizozemskoj (10). Incidencija tipa 1 CRPS nakon fraktura iznosi 1-2% (9), dok je incidencija tipa 2 CRPS nakon ozljede perifernoga živca 1-5% (11). Incidencija CRPS nakon ozljede mozga iznosi oko 12% (12). Incidencija nakon infarkta miokarda iznosi 15% (11). Sindrom je opisan u svih rasa i svim zemljopisnim regijama. Pogađa osobe obaju spolova i može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Studije pokazuju da je bolest 2 do 4 puta učestalija u žena, dva puta je češća zahvaćenost gornjih udova od donjih. Maksimum pojavnosti je u žena dobi 61-70 godina. U etiologiji je najznačajniji mehanizam trauma. Oko 40% pacijenata je prije razvoja bolesti doživjelo frakturu ili je bilo na nekom operativnom zahvatu, 30% pacijenata je imalo kiruršku dekompresiju medijanusa, 9% radikularnu leziju a 6% ozljedu leđne moždine. U oko 10% slučajeva bolesti je prethodila manja trauma poput iščašenja, a u 5-10% slučajeva nastaje spontano (9,10). Bitno je napomenuti da nema povezanosti između težine ozljede i nastanka CRPS. Zajedničke značajke u razvoju CRPS su traumatska bolna lezija, konstitucijska sklonost i abnormalni simpatički refleksi. Značajke konstitucijske sklonosti su emocionalna nestabilnost, anksioznost, pesimizam i psihološka ovisnost. Takve osobe obično pokazuju znakove pojačane aktivacije simpatikusa poput sklonosti vazokonstrikciji, pojačanog znojenja i hladnih šaka i stopala (13).

### 3. Patogeneza

U nastanak CRPS uključeno je više patofizioloških mehanizama u koje ubrajamo perifernu i centralnu senzitivaciju, upalu, promijenjenu aktivnost simpatikusa, smanjenu zastupljenost zahvaćenoga uda u somatosenzornom korteksu, te genetske i psihološke faktore. Riječ je o bolesti koja ne nastaje isključivo zbog promjena u perifernom živčanom sustavu, nego podrazumijeva i disfunkciju središnjeg živčanog sustava. Kao jedan od mehanizama poznata je periferna i centralna senzitivacija koja je uzrok hiperalgezije i alodinije. Oštećenje tkiva nakon traume dovodi do oslobađanja algogenih supstanci koje povećavaju aktivnost nociceptora. Štetni trajni ili ponavljajući podražaj C vlakana, koja prenose podražaje s nociceptora u stanice stražnjeg roga leđne moždine, rezultira smanjenjem praga podražaja i povećanom aktivnosti stanica leđne moždine što je temelj centralne senzitivacije. Djelovanje upalnih čimbenika na periferna senzorna vlakna dovodi do oslobađanja neuropeptida poput tvari P i CGRP (peptid kalcitoninskoga gena) putem aksonalnog refleksa, što potiče neurogenu upalu. To su vlakna neosjetljiva na mehaničke ili termičke podražaje, koja osim aferentne uloge prijenosa osjeta boli imaju i eferentnu neurosekrecijsku funkciju (14, 15, 16). Ovi neuropeptidi odgovorni su za fizičke znakove upale, a oslobađanje medijatora upale dalje dovodi do senzitivacije C vlakana. U nastanku bolesti bitna je i autonomna disfunkcija. U akutnoj fazi toplina i znojenje nastaju kao posljedica inhibicije vazokonstrikcije što dovodi do vazodilatacije. Tijekom vremena ova inhibicija dovede do adrenergičke hipersenzitivnosti te se u kroničnom stadiju povećava aktivnost simpatikusa i dolazi do hladnoće i bljedila (17). Povećanje alfa adrenoreceptora u epidermisu uzrokovano početnom inhibicijom simpatikusa može dovesti i do površinske hiperalgezije. Kod ovakvih bolesnika bi veza između eferentnih simpatičkih i aferentnih nociceptivnih vlakana objasnila bol, jer bi tada aktivacija simpatikusa izravno uzrokovala bol (18, 19). Često se u anamnezi bolesnika dozna o lošem podnošenju hladnoće. Kod nekih bolesnika hlađenje cijelog tijela dovodi do masivne vazokonstrikcije zbog aktivacije simpatikusa, koja je praćena pojačanjem bolova (19). Također, većina bolesnika dobro reagira na simpatičke blokove. Budući da tijekom dugotrajne vazokonstrikcije dolazi do tkivne hipoksije i acidoze koja uzrokuje bolnost mišića i kože te hiperalgeziju, postoji mogućnost i neizravne povezanosti aktivacije simpatikusa i boli. Pozitivan učinak simpatičke blokade nije prisutan kod svih bolesnika tako da se ovaj mehanizam smatra samo kao jedan od mogućih u nastanku bolesti, te pozitivan učinak simpatičke blokade više nije nužan za postavljanje dijagnoze, kako je to prije bilo (11). Senzorna i motorna disfunkcija u CRPS ne mogu se u potpunosti pripisati promjenama na

periferiji. Mišićna slabost ne može se pripisati samo boli, edemu i atrofiji, kao ni senzorni poremećaji samo oštećenju perifernog živčanog sustava, budući da često prelaze granice oštećene regije. Studije pokazuju da bi za ove promjene mogla biti odgovorna abnormalnost u centralnom aferentnom i motoričkom procesuiranju. Jedno istraživanje je uz pomoć magnetoencefalografije provelo analizu kortikalne reprezentacije zdrave i oboljele ruke. Rezultati su pokazali smanjenu reprezentaciju oboljele ruke u kontralateralnom primarnom somatosenzornom (S1) korteksu u odnosu na zdravu ruku. Smanjenje je bilo proporcionalno jačini neuropatske boli, a najbolji prediktor promjena bila je mehanička hiperalgezija (20). Drugo istraživanje je pokazalo da su te promjene reverzibilne i da smanjenje boli u CRPS dovodi do oporavka kortikalne reorganizacije (21). Postojanje serumskih protutijela usmjerenih prema aktivaciji autonomnih receptora, te uspješno liječenje nekih bolesnika imunoglobulinima može ukazati na autoimunski poremećaj (22). Neka istraživanja pokazuju ulogu genetskih faktora kao predispozicije za nastanak bolesti. Tako je u ovih bolesnika znatno veća učestalost HLA-DQ1 antigena nego u kontrolnoj skupini, dok je s multifokalnom ili generaliziranom distonijom udružen antigen HLA-DR13 (11, 23). U bolesnika koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu bolesti ona počinje u mlađoj životnoj dobi te je početak češće spontan. (24). Stupanj u kojem svaki od ovih mehanizama utječu na nastanak bolesti razlikuje se od bolesnika do bolesnika. Brojne su koristi boljega poznavanja patofiziologije bolesti. U slučaju definitivnog poznavanja patofizioloških mehanizama bilo bi ih moguće povezati s pojedinim kliničkim simptomima i znakovima prisutnim kod određenih bolesnika, te bi to olakšalo izbor dijagnostičkih pretraga dovoljno osjetljivih i specifičnih za prepoznavanje takve patologije. Dobro poznavanje patofiziologije bolesti bi imalo značajnu korist i u izabiru terapijskog protokola za svakoga bolesnika pojedinačno.

#### 4. Klinička slika

Simptomi su trijas osjetnih, motoričkih i autonomnih poremećaja. Postoji značajna varijabilnost u simptomima i njihovoj vremenskoj raspodjeli između pojedinih bolesnika. Nakon jake traume simptomi se razvijaju rano, nakon nekoliko dana ili tjedana. Ako bolest nastane nakon visceralnih bolesti početak je obično postupan i spor, gotovo neprimjetan, te i sindrom može ostati neprimjetan, a tijekom ireverzibilan (7). Među osjetnim poremećajima najčešća je bol koja obično nije ograničena na područje inervacije jednog živca ili živčanog korijena. Obično zahvaća distalni dio ekstremiteta (šaka i stopalo). Najčešće su skupa zahvaćene podlaktica i šaka (11). U početku je bol obično lokalizirana na mjesto ozljede s vremenom se šireći sa prsta na šaku ili stopalo te u slučaju da se ne liječi zahvati i cijeli ekstremitet. Važno je da ona nije ograničena na jedan segment odnosno dermatom (7). Bol je dubinski lokalizirana, poput boli u mišićima i kostima, žarećega je ili trgajućeg karaktera. U oko 77% bolesnika postoji bolnost u mirovanju, a posebno je česta hiperalgezija koja se pojavljuje u 94% bolesnika (25). Bol mogu potencirati anksioznost, pretjerana fizička aktivnost te promjene temperature zahvaćenog uda. Prema nekim studijama hladni podražaji mogu uzrokovati hiperalgeziju, a topli ne. Hiperalgeziju uzrokuju i periodični mehanički podražaji dok ju statički podražaji prema rezultatima istraživanja ne uzrokuju. Jaka osjetljivost je najviše izražena u periartikularnom tkivu. Bolna osjetljivost karakteristična je i po alodiniji, boli na podražaje poput laganog dodira. Moguća je i termalna hipoesteziya na hladne i tople podražaje, te mehanička hipoesteziya koja je češća u bolesnika koji imaju distoniju tj. motorički poremećaj. Hipoesteziya se javlja u 69% bolesnika (11). Motorički poremećaji koji se javljaju u bolesnika s CRPS mogu biti hipotrofija mišića, smanjen opseg pokreta, kontraktura, distonija, tremor i mioklonizmi. Rijedak je primarni motorički defekt, uglavnom je riječ o smanjenoj mišićnoj aktivnosti zbog boli što dovodi do trofičkih promjena kroz dulje vrijeme (11, 25). U akutnoj fazi bolesti bolesnici obično imaju poteškoće s pokretanjem zahvaćenih udova zbog boli i edema, dok je u kroničnoj fazi smanjen opseg pokreta obično rezultat nastanka hipotrofije mišićne mase zbog inaktivnosti te kontraktura (26). Distonija se javlja u trajnom obliku u oko 25% bolesnika (27). Njezina podloga nije u potpunosti jasna ali se smatra da može nastati zbog osjetnog poremećaja koji dovodi do poremećaja percepcije položaja udova zbog čega bolesnik ima trajno kontrahirane mišiće udova u svrhu ispravljanja njihova položaja (27). Tremor je pronađen u 57% bolesnika, a protumačen je kao pojačani fiziološki tremor (28). Poremećaj koordinacije se javlja u 54% bolesnika, a mišićna slabost u 95%, dok je u nekih bolesnika toliko izražena da aktivni pokret

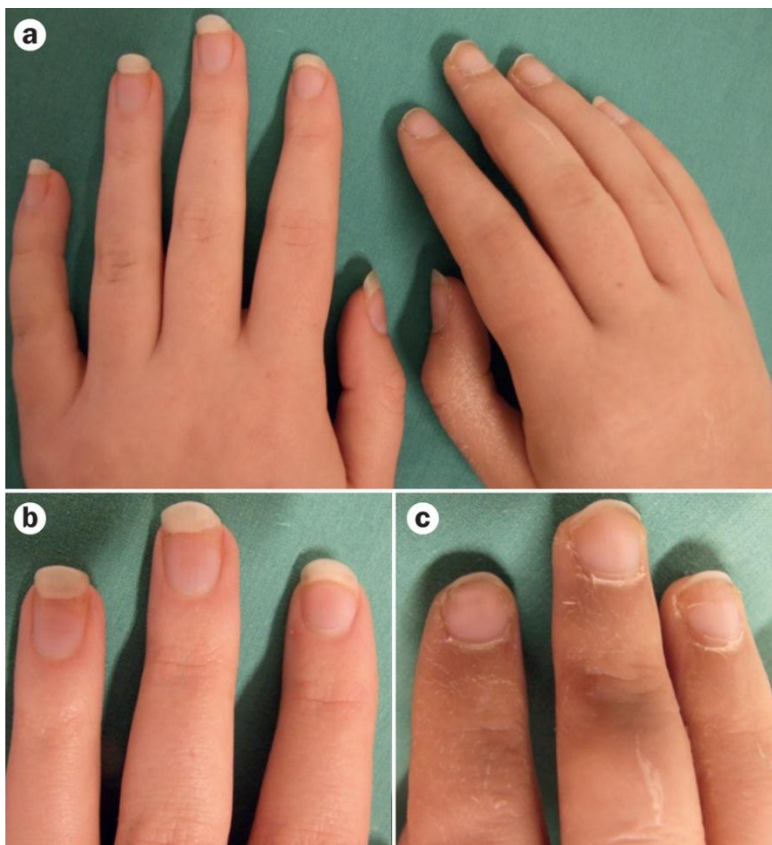
nije moguć (11). Zbog stalne abnormalne aktivacije perifernog živčanog sustava u CRPS može doći do promjena struktura u središnjem živčanom sustavu što kod ovih bolesnika može rezultirati pojavom sindroma zanemarivanja. Ono može biti kognitivno zanemarivanje, pri čemu oboljela osoba zahvaćeni ud doživljava kao da nije dio njegova tijela, ili motoričko zanemarivanje kada bolesnik mora usredotočiti svu mentalnu i vizualnu pozornost na ekstremitet ne bi li ga pomaknuo. Prisutnost motoričkoga zanemarivanja se može provjeriti pri kliničkom pregledu tako da se pacijentu prvo kaže da pomakne ekstremitet ne gledajući u njega, a zatim dok gleda direktno u zahvaćeni ekstremitet. Ako su brzina i amplituda pokreta veći sa fokusiranjem vizualne pažnje onda se može reći da postoji motoričko zanemarivanje. Istraživanje na više od dvjesto pacijenata sa CRPS pokazuje da se u 84% bolesnika pojavljuje bar jedan simptom zanemarivanja dok se u 48% njih pojavljuju simptomi i motornog i kognitivnog zanemarivanja (29 - 31). Dakle, reorganizacija središnjeg živčanog sustava može biti jedan od uzroka motoričke disfunkcije u bolesnika sa CRPS. Postavlja se pitanje u kojoj mjeri su te promjene rezultat promijenjene funkcije perifernog živčanog sustava, a u kojoj mjeri su sastavni dio bolesti ili njen početak. U pacijenata sa CRPS autonomni simptomi se javljaju regionalno, lokalizirano u području gdje su i osjetne i motoričke promjene. Zabilježeni su u 98% bolesnika (25). U 80% pacijenata dolazi do promjene temperature kože. U početku je povećana temperatura zahvaćenog ekstremiteta, a u 40% pacijenata s vremenom se temperatura smanji. U početnom stadiju koža je uglavnom crvena, a kasnije blijeda ili lividna. U 55% bolesnika postoje sudomotorni poremećaj s tim da je hiperhidroza češća od hipohidroze. Pacijenti mogu imati trofičke promjene kože, noktiju i kose (26).

Ovi simptomi se pojavljuju u tri klinička stadija bolesti: prvi ili akutni, drugi ili distrofični i treći ili atrofični stadij. Akutni ili eksudativni stadij traje 1-3 mjeseca. Karakterizira ga progresivna bol koja se može provocirati pokretom ili se javlja spontano, čak preko noći, zatim crvenilo, oteklina, hiperhidroza, hipertrichoza te pojačan rast noktiju. Pojavljuje se varijabilan stupanj gubitka funkcije- ako je zahvaćena šaka stisak je oslabljen i otežan te izostaje njena funkcija. Na stopalu je smanjena pokretljivost. Aktivni i pasivni pokret su ograničeni. Drugi ili distrofički stadij traje 3-6 mjeseci. Obilježava ga jaka bol, posebno pri pokretima te trajno prisutna oteklina koja se slabo smanjuje elevacijom. Crvenilo kože blijedi te ga postupno zamjenjuje bljedilo i na kraju cijanoza. Koža postaje sve više suha te zajedno sa potkožnim tkivom postupno atrofira. Poprima obilježja kože u sklerodermiji. Dlake i nokti usporeno rastu, te se javlja izraziti stupanj osteopenije. Pri kraju drugoga stadija se javlja i zadebljanje zglobne čahure sa fibrozom mekih tkiva uz često ukočenje prstiju u flektiranom

položaju. Treći ili atrofički stadij traje od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. S vremenom nestaje otekline te ostaje sjajna, blijeda, suha i atrofična koža koja je slabo prokrvljena sa pojavom hladnoće u ekstremitetu. Dolazi do trajnih promjena zglobova poput kontraktura i deformacija te redovito ostaju funkcijske smetnje pa i invalidnost. U slučaju zahvaćenosti ramena u ovom stadiju se često razvije smrznuto rame. Nokti rastu sporije, skloni su pucanju i gube sjaj, eponihij se stanjuje i atrofira pa naposljetku nokat prelazi u periungvalnu kožu u istoj visini. Prelazak iz jednoga u drugi stadij je postupan ili fluktuirajući, a mnogi bolesnici imaju i znakove različitih stadija. Klinička slika ovisi o lokalizaciji bolesti. Najčešće su zahvaćeni gornji udovi. Obično je prvo aficirano rame, a dosta često prva može biti zahvaćena šaka (7,14).



**Slike 1. i 2.** Desna ruka pokazuje znakove CRPS: otekline, ukočenost, promijenjena boja kože, pojačano znojenje (izvor: [www.myhand.com.au](http://www.myhand.com.au))



**Slika 3.** Trofičke promjene u bolesnice s CRPS šake; u odnosu na zdravi ekstremitet vide se edem, suhoća kože te smanjen rast noktiju (Izvor: [www.nature.com](http://www.nature.com))

## 5. Dijagnoza

Dijagnoza sindroma temelji se prvenstveno na kliničkoj slici i anamnezi, a može se potvrditi laboratorijski, radiološki i scintigrafski te drugim pretragama. U anamnezi je bitno uočiti prethodnu traumu ili neko drugo zbivanje koje bi vodilo CRPS. Ako se bolesnik javi u akutnoj fazi, relativno je lako prepoznati bolest ali može biti komplicirano razlikovati znakove traume od znakova CRPS. Ako se bolesnik javi kasnije treba u anamnezi uzeti podatke o kliničkoj slici na početku bolesti (32). U dijagnozi ne postoji neka tipična pretraga koja sa dovoljnom osjetljivosti i specifičnosti može ukazati na CRPS. Laboratorijski nalaz je obično uredan osim blago povišene sedimentacije eritrocita u nekih bolesnika (7). Na radiogramu se može vidjeti osteoporoza obično mrljasta izgleda, ali ona nije tipična za ovaj sindrom nego se pojavljuje u nizu drugih stanja poput duge imobilizacije ili hemipareze. Promjene uglavnom nastaju nakon nekoliko tjedana ili mjeseci. Radiološki znakovi mogu u potpunosti izostati za vrijeme razvoja bolesti, posebno kod djece kod koje je radiološki nalaz normalan u 70% slučajeva (7). U preostale oboljele djece demineralizacija je manje izražena nego kod odraslih. Osteoporoza kasnije može biti i difuzna. Demineralizacija može biti izražena i na suprotnom zdravom udovu i na više njih. Dijagnoza se obično potvrđuje troetapnom scintigrafijom u kojoj se nalazi nakupljanje u sve tri faze, sa karakterističnim nakupljanjem radioizotopa oko zglobova zahvaćenog područja u trećoj fazi. Stupanj nakupljanja radiofarmaka može biti važan u predviđanju učinka steroida jer je odraz aktivnosti i moguće reverzibilnosti poremećaja protoka. Tako bolesnici s pozitivnim scintigramom u 90% slučajeva dobro odgovaraju na terapiju, a oni s negativnim u 64% slučajeva imaju loš odgovor (7). Lažno pozitivni nalazi scintigrafije mogući su kod infekcija i dijabetičara. Termografijom se može dokazati i mala razlika temperature kože ekstremiteta. Njome se mjeri i grafički prikazuje toplinsko zračenje iz bolesnika. Elektromiografska ispitivanja daju nestalne rezultate. Zahvaćenost mišića je varijabilna od bolesnika do bolesnika. Ponekad je riječ o primarnoj zahvaćenosti mišića, ponekad je zahvaćenost posljedica bolesti živaca ili korijena živaca, a nekada su istodobno zahvaćeni živci i mišići. Elektromiografija obično pokazuje umjereni stupanj mišićne atrofije (7,32).

U diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolaze: kronična arterijska insuficijencija, tromboembolije, Raynaudov fenomen, artritis, osteomijelitis, celulitis, metaboličke artropatije, tumori, frakture (14). Danas su u dijagnozi najčešće korišteni Budimpeštanski kriteriji.



**Tablica 1.** Dijagnostički kriteriji za CRPS. Prema: Harden RN i sur., 2007. (6)

Opća Definicija:

CRPS je skupina bolnih stanja koje karakterizira nastanak (spontane i/ili evocirane) regionalne boli nerazmjerne u vremenu i intenzitetu prema uobičajenom tijeku bilo poznate traume ili druge lezije. Bol je regionalna (nije u određenom području živca ili dermatoma) i obično ima distalnu predominaciju abnormalnih osjetnih, motoričkih sudomotoričkih, vazomotoričkih i/ili trofičkih nalaza. Sindrom pokazuje varijabilnu progresiju u vremenu.

*Ovi se kriteriji moraju ispuniti da bi se donijela klinička dijagnoza*

1. Kontinuirana bol, koja je nerazmjerna bilo kojemu poticajnom događaju.

2. Mora se prijaviti barem jedan simptom u tri od ove četiri kategorije

– Osjetna: podatak o hiperesteziiji i/ili alodiniji

– Vazomotorička: podatak o asimetriji temperature i/ili promjeni boje kože i/ili asimetriji u boji kože

– Sudomotorička/edem: podatak o edemu i/ili promjenama i/ili asimetriji znojenja

– Motorička/trofička: podatak o smanjenju opsegu pokreta i/ili motoričkoj disfunkciji (slabost, tremor, distonija) i/ili trofičkoj promjeni (kose, noktiju, kože)

3. Mora se prikazati barem jedan znak u vrijeme procjene u dvije ili više od ovih kategorija

– Osjetna: dokaz o hiperalgeziji (na ubod) i/ili alodiniji (na lagani dodir i/ili osjet temperature i/ili duboki somatski pritisak i/ili pokret zgloba)

– Vazomotorička: dokaz o asimetriji temperature ( $> 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) i/ili promjeni boje kože i/ili asimetriji

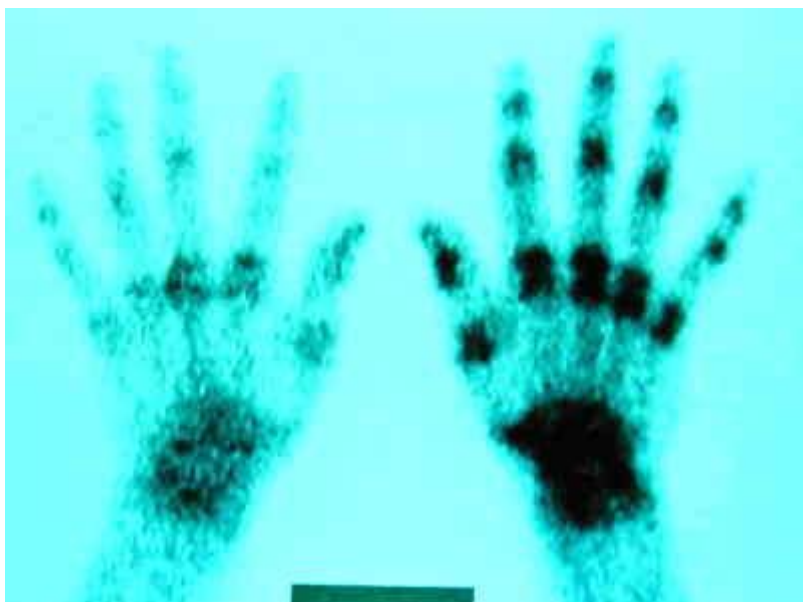
– Sudomotorička/edem: dokaz edema i/ili promjene znojenja i/ili asimetrije znojenja

– Motorička/trofička: dokaz smanjenog opsega pokreta i/ili motoričke disfunkcije (slabost, tremor, distonija) i/ili trofičkih promjena (kose, noktiju, kože)

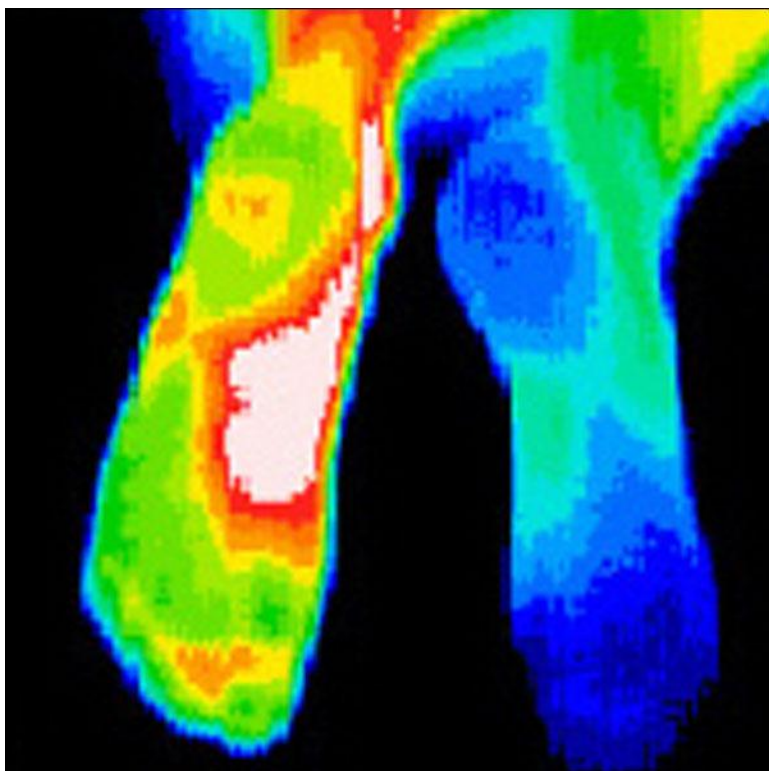
4. Ne postoji nijedna druga dijagnoza koja bolje objašnjava znakove i simptome



**Slika 4.** Mrljasta osteoporozna u CRPS (Izvor: [www.myhand.com.au](http://www.myhand.com.au))



**Slika 5.** Difuzno pojačano scintigrafsko nakupljanje radiofarmaka oko zglobova u zahvaćenom području (izvor: [www.myhand.com.au](http://www.myhand.com.au))



**Slika 6.** CRPS desnoga stopala nakon frakture kalkaneusa. Zbog povećanoga tonusa simpatikusa termografija pokazuje da je temperatura desnoga stopala  $3.7^{\circ}$  niža od temperature lijevoga stopala. (Izvor: [www.meditherm.com](http://www.meditherm.com))

## **6. Liječenje**

U liječenju sudjeluju stručnjaci različitih disciplina. Na raspolaganju stoje farmakološke i nefarmakološke metode, poput fizikalne terapije i kirurškog liječenja. Dokazi o učinkovitosti farmakološke terapije su nekonzistentni i još uvijek nema dovoljno uvjerljivih podataka o učinkovitosti nekih primjenjivanih lijekova. U prva dva stadija liječenje je učinkovito u 80% bolesnika i ne ostavlja funkcionalnih posljedica. U trećem stadiju promjene su ireverzibilne (7). Cilj liječenja nije samo smanjenje osjetnih, motoričkih i autonomnih simptoma, nego i vraćanje funkcije udova te poboljšanje radne sposobnosti i kvalitete života. Vrlo bitan postupak je i prevencija sindroma nakon početne traume. To se odnosi na smanjenje boli, pravilno provedenu imobilizaciju s elevacijom uda, te što raniju mobilizaciju i vertikalizaciju nakon operacije ili traume. Svi ti postupci umanjuju mogućnost nastanka CRPS (14).

### **6.1. Fizikalna terapija**

Posebno mjesto u liječenju CRPS ima fizikalna terapija. Pomaže u smanjenju posljedica bolesti i povratku funkcije zahvaćenog ekstremiteta. U upotrebi su različite konvencionalne metode fizikalne terapije koje se prilagođavaju svakom pojedinom bolesniku. Kako bi terapija bila što učinkovitija potrebno je rano započeti s vježbama koje se postupno intenziviraju, od pasivnih ka aktivnima. Izvode se cirkulatorne vježbe, aktivno potpomognute vježbe opsega pokreta, te izometričke i izotoničke vježbe jačanja. Poboljšava se snaga i pokretljivost uda, sprječava se atrofija i kontrakture te se na ovaj način bolesnik potiče na aktivno sudjelovanje u liječenju. Za smanjenje otekline koristi se krioterapija, ručna masaža te limfna drenaža. Rezultate pokazuje i primjena TENS. Preintenzivna terapija može dovesti do pogoršanja boli tako da svakom bolesniku vježbe trebaju biti prilagođene s obzirom na stupanj boli (14). Postoji i model liječenja koji se temelji na izlaganju boli- PEPT (engl. pain exposure physical therapy) koji uključuje upotrebu uda preko granica boli bolesnika, nema redukcije intenziteta terapije zbog bolesnikova žaljenja na bol. Takva terapija dovodi do smanjenja boli te povećanje upotrebe uda kod CRPS tipa 1. Model se zasniva na pretpostavci da psihološki faktori mogu dovesti do povećanja boli i do naučene neuporabe udova zbog straha od pokreta (33). Od novijih metoda terapije u usporedbi s konvencionalnom terapijom, najveću učinkovitost u smanjenju boli pokazala je metoda GMI (engl. graded motor imagery) koja se sastoji od tri stupnja, a najučinkovitija je za bolesnike kojima je bilo kakvo pokretanje uda bolno. U prvom koraku bolesnik treba na nizu fotografija koje mu se pokazuju u što kraćem roku odrediti da li pokazuju lijevi ili desni ud. U drugom stupnju pacijent zamišlja da

postavlja ud u položaj kao na fotografiji, dok u treći stupanj obuhvaća zrcalnu terapiju- oba uda se pokreću kako bi došli u položaj prikazan na slici (34).

## **6.2.Farmakološko liječenje**

Primarni cilj farmakoterapije u CRPS je smanjiti bol. Optimalna djelotvornost farmakološkog liječenja može se postići samo u kombinaciji s fizikalnom terapijom. Većinom način liječenja odgovara liječenju drugih uzroka neuropatske boli. U liječenju se primjenjuju glukokortikoidi, analgetici, kalcij-regulirajući lijekovi, antidepresivi i antiepileptici (13).

Glukokortikoidi- korisnost glukokortikoida kao analgetika i antiedematoznih sredstava je dokazana u raznim kliničkim studijama, a temelji se na smanjenju stvaranja prostaglandina, proupalnih citokina te smanjenju djelovanja nekih neuropeptida poput tvari P. U nekoliko manjih nekontroliranih studija s bolesnicima oboljelih od CRPS došlo je do kliničkog poboljšanja nakon glukokortikoidne terapije (35, 36). Mogu se uzimati pulsno, u dozi od 60-80 mg dnevno kroz 2 tjedna, ili oralno s početnom dozom 10-40 mg dnevno. U jednom istraživanju je oralno uzimanje 10 mg prednizona tri puta dnevno, do povlačenja simptoma ili maksimalno 12 tjedana, u trinaest bolesnika dovelo do poboljšanja statusa od 75% (36). Liječenje steroidima ima smisla samo u akutnoj upalnoj fazi u kojoj je povećana produkcija citokina. U bolesnika koji bolest imaju dulje od 6 mjeseci oni imaju vrlo malu učinkovitost (14).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR)- često se primjenjuju u sklopu ukupnog farmakološkog liječenja CRPS, unatoč tomu što još uvijek nisu provedene kliničke studije o njihovu učinku na ove bolesnike. Koriste se za liječenje blage do umjerene boli, sami ili zajedno sa slabim opijatima (37).

Lijekovi za neuropatsku bol- Koriste se antiepileptici, triciklički antidepresivi, opioidni analgetici te blokatori natrijskih kanala. Od antiepileptika u uporabi su gabapentin i pregabalin. Oni se obično koriste u liječenju neuropatske boli uzrokovane oštećenjem živaca npr. kod dijabetičara ili postherpetične neuralgije. Daje se postupno u dozi od 100 mg do maksimalno 3600 mg dnevno. Zbog svoje sigurnosti, dobre podnošljivosti i minimalnih interakcija s drugim lijekovima vrlo se često upotrebljava u liječenju neuropatske boli (38). Nekoliko studija pokazuje pozitivne učinke gabapentina u kontroli boli kod ovih bolesnika, posebno na smanjenje hiperalgezije i alodinije, a u nekih bolesnika u ranoj fazi bolesti dolazi do normalizacije temperature i boje kože (39). Jedna studija pokazuje olakšanje boli u 43%

bolesnika koji su primali gabapentin, a u 17% bolesnika u placebo skupini, a gabapentin dovodi i do značajna smanjenja osjetnog deficita kod zahvaćanja donjih udova. Nuspojave koje se mogu javiti uz liječenje su umor, pospanost i vrtoglavica (40). Pregabalin se obično koristi u terapijskoj dozi od 300 mg, a nuspojave koje se javljaju su slabost, vrtoglavica, problemi s vidom, znojenje i suhoća usta (37). Od tricikličkih antidepresiva prvotno upotrebljavani amitriptilin zamijenjen je zbog loše podnošljivosti nortriptilinom i despiramin hidrokloridom. Doze su niže od onih u liječenju depresije. Maksimalna doza je 75 do 100 mg dnevno, a obično se počinje s nižim dozama (10 do 25 mg na dan) (37, 38). Opioidni analgetici upotrebljavaju se obično onda kada drugi lijekovi nedovoljno dobro djeluju na smanjenje boli i obično u kombinaciji s drugim lijekovima. Ovisno o jačini boli potrebno ih je pažljivo dozirati i pratiti bolesnike zbog čestih nuspojava. Odličnu učinkovitost u liječenju neuropatskih bolova pokazuje tramadol primjenjivan u dozi od 400 mg na dan. Upotrebljavaju se i 5% lidokainski flasteri, koji dovode do smanjenja boli na području aplikacije. U danu se ne primjenjuje više od tri flastera, s maksimumom od 12 sati. (38).

Agonisti gama-aminomaslačne kiseline- U istraživanju provedenom na sedam bolesnika oboljelih od CRPS, sa multifokalnom ili generaliziranom distonijom, intratekalno primijenjen baklofen u bolus dozama od 50 i 75  $\mu$ g je doveo do potpunog ili djelomičnog poboljšanja u gornjim ekstremitetima u šest osoba, dok u donjim ekstremitetima nije došlo do značajnijeg poboljšanja (41). U drugom istraživanju sa intratekalno primjenjenim baklofenom dokazano je i znatno smanjenje opće bolnosti, oštre, tupe i duboke boli (42).

Kalcitonin- istraživanja o korisnosti kalcitonina pokazuju da nazalna primjena 300-400 IU vjerojatno nije adekvatna za liječenje zbog slabe bioraspodjelivosti nakon takve primjene (43). Iako neka istraživanja pokazuju pozitivan učinak u smislu smanjenja boli, povećanja opsega pokreta i sposobnosti za rad, učinak na osteoporozu, koja je prisutna kod velikog broja bolesnika sa kroničnim oblikom CRPS, izostaje.

Bisfosfonati- Istraživanja o učinkovitosti bisfosfonata na smanjenje resorpcije kosti u bolesnika s CRPS pokazuju pozitivne rezultate. U jednoj studiji kod bolesnika koji su primali visoke doze alendronata došlo je nakon terapije do smanjenja boli, osjetljivosti i otekline zahvaćenog ekstremiteta te do povećanja gustoće kosti (44). Primjena klordronata, u dozi od 300 mg dnevno kroz 10 dana, pokazuje slične rezultate (45).

TNF- $\alpha$  protutijela- njihova primjena bi imala smisla u CRPS, no učinkovitost još nije dokazana u kliničkim istraživanjima (38).

Intravenska primjena fentolamina- uz to što je alfa adrenergički antagonist lijek posjeduje i serotoninergička, histaminergička i kolinergička svojstva te djeluje i kao lokalni anestetik. Klinička istraživanja o učinkovitosti olakšavanja boli u CRPS uz primjenu fentolamina pokazuju različite rezultate. Jedno nekontrolirano istraživanje pokazuje olakšanje boli nakon primjene fentolamina s maksimalnim učinkom nakon 24 sata te minimalnim trajanjem od dva dana, dok drugo slično istraživanje ne pokazuje koristan učinak fentolamina (45, 47). Potencijalna prednost korištenja fentolamina umjesto blokada simpatikusa su: neinvazivna je tehnika, nije ovisna o izvođaču, postoji mogućnost liječenja više regija jednom infuzijom zbog sistemskih učinaka.

Ketamin, anestetik koji se koristi za opću anesteziju, koristi se i u radikalnom liječenju CRPS budući da djeluje na NMDA receptore (engl. N-methyl-D-aspartate) - ionotropne glutamatne receptore, te na taj način smanjuje učinke senzitivacije. Postoje dva načina liječenja ketaminom. Prvi je budna tehnika u kojoj pacijenti pet do deset dana primaju niske doze ketamina. U jednoj studiji pacijenti su intravenski primali 40-80 mg ketamina deset dana nakon čega se postigla značajna redukcija boli, povećana mobilnost ekstremiteta te smanjenje autonomne disregulacije (48). Druga tehnika liječenja primjenjuje se samo u najtežim slučajevima bolesti, u strogo kontroliranim uvjetima, a podrazumijeva izlaganje pacijenta medicinski induciranoj ketaminskoj komi. Pacijent je u induciranoj komi pet do sedam dana kada prima vrlo visoke doze ketamina, 600-800 mg dnevno. Nakon buđenja neki bolesnici više ne osjećaju bol ili je ona značajno manja jer se kod njih abnormalna aktivnost živčanog sustava normalizira. Nakon ovakvog načina liječenja potreban je dvotjedni boravak bolesnika na odjelu uz praćenje rezultata liječenja i rehabilitaciju bolesnika kako bi mogao samostalno funkcionirati (49, 50). Učinak nije prisutan kod svih podvrgnutih bolesnika.

Intravenski imunoglobulin - Rezultati jednog manjeg istraživanja pokazuju da intravenska primjena imunoglobulina može dovesti do olakšanja simptoma kod ovih bolesnika. Tijekom istraživanja sudjelovalo je dvanaest pacijenata sa CRPS. Polovici bolesnika dan je IVIG dok je druga polovica primila fiziološku tekućinu. Šest dana nakon primjene lijeka 5 od 6 bolesnika u skupini koja je primila IVIG navelo je smanjenje boli od najmanje 2 na numeričkoj skali, dok je njih troje navelo sniženje jačine boli od 50% (51). Ovo ukazuje na moguću ulogu imunskog sustava u mehanizmu kronične boli (stvaranje proinflammatory tvari na mjestu traume). Nedostatak ove tehnike liječenja je skupoća lijeka (52).



Vitamin C – istraživanja pokazuju da profilaktičko uzimanje vitamina C u dozi od 500 mg na dan pedeset dana nakon prijeloma ručnog zgloba može smanjiti učestalost CRPS tip 2 što ukazuje na ulogu slobodnih radikala u nastanku bolesti (53, 54). I dvomjesečna aplikacija kreme 50%-tnog dimetil sulfoksida (DMSO) rezultira smanjenjem upalnih parametara kod oboljelih (55).

### **6.3. Invazivni pristup**

Simpatički blokovi- Terapijski postupci sa blokadom aktivnosti simpatikusa su lokalni simpatički blokovi s injekcijom lokalnih anestetika u područje ganglija od kojih potječe simpatička inervacija zahvaćene regije tijela i intravenski regionalni blokovi uz primjenu rezerpina, gvanetidina i bretilija sa izoliranom blokadom ekstremiteta. Jedna nekontrolirana studija pokazuje potpuno olakšanje boli primjenom lokalnim anestetika kod trećine ispitanika, dok se u 41% bilježi samo djelomično poboljšanje (56). Rezultati jednog kontroliranog istraživanja pokazuju brzo olakšanje boli kod ovih bolesnika nakon blokade ganglija lokalnim anestetikom, a isti učinak ima i injekcija fiziološke tekućine. Nakon 24 sata u skupini koja je primila lokalni anestetik dolazi do značajnog poboljšanja u odnosu na drugu skupinu, što govori u prilog njihovu odgođenom djelovanju (57). Zapravo su sama učinkovitost i dugoročni učinci ovakvih postupaka još uvijek predmet istraživanja, te u literaturi još uvijek nema dovoljno uvjerljivih istraživanja koja potvrđuju djelotvornost, uglavnom zbog malih uzoraka i nedostatka dugoročnog praćenja u dosad provedenim studijama. Za intravensku regionalnu simpatičku blokadu koristi se nekoliko lijekova s različitim učincima. Iako je najčešće primjenjivan je gvanetidin, više kontroliranih istraživanja pokazuje da on dovodi do tek manjega smanjenja boli u usporedbi s placebom ili neliječenim bolesnicima (58 - 60) .

Stimulacija kralježnične moždine- riječ je o vrsti neuromodulacije, liječenju kojim se primjenom lijekova ili električnih impulsa, direktno na živce, mijenja njihova aktivnost. Koristi se u za liječenje oboljelih od CRPS onda kad se iscrpe druge, neinvazivne metode liječenja (farmakološki pristup i fizikalna terapija). Najčešće je riječ o epiduralnoj stimulaciji, kada se u epiduralni prostor uvede tanki kabel čije elektrode na živcima djelujući blokiraju bolne signale. Jačina stimulacije se prilagođava vanjskim stimulatorom. Većina istraživanja pokazuje pozitivne rezultate uz korištenje ove metode, a posebno se koristi za liječenje CRPS gornjih udova, iako se najčešće primjenjuje za liječenje neuropatske boli donjih udova. Ovaj učinak je uglavnom kratkoročan, jer nakon 6 mjeseci praćenja ne postoji razlika u odnosu na

kontrolnu skupinu (61). Dosadašnja iskustva upućuju na dobar učinak i sigurnost postupka. Zbog visoke cijene i složenosti postupka nije standardni dio liječenja neuropatske boli (62).

Kirurška simpatektomija- malo je do sada provedenih istraživanja koja pružaju zadovoljavajuće rezultate. Jedno istraživanje pokazuje potencijalnu dugoročnu korist nakon ovakvog liječenja sa sličnim učinkom na gornje i donje udove, iako se razina sniženja boli pogoršavala s vremenom. Ovo istraživanje je pokazalo i nisku incidenciju ponovnog pojavljivanja epizode bolesti, u samo 7% bolesnika. Osim nedovoljno dokaza o učinkovitosti postoji i mogućnost komplikacija (63 – 65).

Amputacija uda – Drastični je oblik koji teško može biti shvaćen kao liječenje. Međutim neka istraživanja pokazuju poboljšanje u 95% pacijenata nakon zahvata. Pacijenti javljaju značajno smanjenje boli, povećanu pokretljivost ekstremiteta s protezom te bolju regulaciju sna (66) .

## **7. Prognoza**

Obično ovaj sindrom traje relativno dugo, ali je najčešće evolucija sindroma povoljna i do izlječenja dolazi bez posljedica. Prognoza sindroma je prilično nepredvidiva s obzirom na to da jačina znakova upale, poremećaja funkcije te intenzitet boli ne korelira s odgovorom na terapiju, ukupnim trajanjem epizode te nastankom trajnih posljedica. Niti jake radiološke promjene, intenzivno nakupljanje radionuklida u scintigrafiji, ili prošireni proces ne mogu biti čvrsti oslonac za prognozu. Za prognozu može biti značajna lokalizacija procesa. Zahvaćenost šake može imati jasnu prognostičku vrijednost. Na područjima kao što su kuk, koljeno i lakat čak i bez liječenja obično ne nastaju teže promjene. Brzi odgovor na liječenje te ublaženje boli unutar nekoliko sati ili dana od terapije osigurava dobru prognozu. Liječenje nije uvijek uspješno. Smatra se da je u oko polovine bolesnika klinički tijek isti s liječenjem ili bez njega. Pacijenti liječeni u ranim stadijima bolesti, u prvom stadiju ili barem u prvih nekoliko tjedana, posebice glukokortikoidima, ima dobru prognozu. Međutim, to se ne događa u svim slučajevima. Lošiju prognozu imaju odrasli oba spola nego djeca (7).

## 8. Zaključak

Iako CRPS u općoj populaciji nije tako učestala bolest, relativno se često razvija nakon frakture ili ortopedske operacije. Etiologija bolesti nije u potpunosti razjašnjena, ali se smatra da genetska predispozicija i psihološke osobitosti bolesnika, kao i neadekvatan odgovor organizma na ozljedu, mogu pridonijeti razvoju sindroma i nakon neznatne traume. Patofiziološki mehanizmi ostaju nedovoljno istraženi, a od postojećih predloženih mehanizama (periferna i centralna senzitivizacija, upala, promijenjena aktivnost simpatikusa, neuroplastične promjene) se pretpostavlja da kod svakog bolesnika ponaosob jedan prevladava i to ne mora biti simpatička disfunkcija kako se nekada mislilo. U akutnom obliku, bolest se prezentira crvenilom, oteklinom i toplinom zahvaćenog područja, što je najčešće distalni dio ekstremiteta. U kroničnoj fazi koža postaje hladna, blijeda, a okolno mišićje može atrofirati. Najizraženiji simptom, žareća bol ekstremiteta, može biti toliko jak i dovesti do psihičkih poteškoća i smanjenja radne sposobnosti bolesnika. Za dijagnozu bolesti upravo su klinički znakovi i anamnestički podaci najbitniji, budući da ne postoji nijedna pretraga koja definitivno može potvrditi postojanje bolesti. Smatra se da su trenutni budimpeštanski dijagnostički kriteriji dovoljno osjetljivi i specifični. Blagi oblici bolesti dobro odgovaraju na fizikalnu terapiju, dok je u umjereno teškim slučajevima obično potrebna analgezija lijekovima za neuropatsku bol, poput gabapentina i antidepresiva. Mali broj bolesnika s jakom, kroničnom boli i simpatičkom disfunkcijom zahtjeva dugotrajni interdisciplinarni pristup liječenju, kombinirajući fizikalnu terapiju, farmakološku terapiju, invazivni pristup i po potrebi psihoterapiju. U farmakoterapiji je malo dokaza o koristi nekih od primjenjivanih lijekova, osim za glukokortikoide, bisfosfonate, ketamin te antikonvulzive, za koje se uglavnom bilježe pozitivni učinci. Zbog potencijalne uloge slobodnih radikala u razvoju bolesti prevencija uzimanjem vitamina C nakon frakture ima smisla.

Terapiju treba prilagoditi individualno bolesniku i njegovim simptomima. Osim olakšanja boli glavni cilj liječenja je funkcionalna rehabilitacija zahvaćenoga ekstremiteta. U svim fazama bolesti vrlo bitnu ulogu ima fizikalna terapija koja osim što olakšava simptome bolesnika motivira da i sam sudjeluje u svom ozdravljenju.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru, doc.dr.sc. Porinu Periću, na pomoći tijekom pisanja ovoga rada i svojoj obitelji na podršci pruženoj tijekom studiranja.

## LITERATURA

- 1) Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864. Clin Orthop Relat Res 2007;458:35–9
- 2) Leriche R. De la causalgie envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision des plexus nerveux périartériels. Presse Med 1916;24:178-80
- 3) Sudeck P. Über die akute entzündliche Knochenatrophie. Arch Klin Chir 1900;62:147–56.
- 4) Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. Surg Clin North Am 1946;26:435–48
- 5) Wheeler AH, Mendizabal JE. et al. Complex regional pain syndromes [http://emedicine.medscape.com/article/1145318 - overview](http://emedicine.medscape.com/article/1145318-overview). Preuzeto 11.5.2017.
- 6) Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. Pain Medicine 2007;6(4):326-31
- 7) Jajić I, Jajić Z. Algodistrofični sindrom. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2003
- 8) Todorova J, Dantchev N, Petrova G. Complex regional pain syndrome acceptance and the alternative denominations in the medical literature. Med Princ Pract 2013;22:295–300. ed 1916;24:178–8
- 9) Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. Pain 2003;103(1-2):199-207
- 10) de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. Pain 2007;129:12–20
- 11) Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet 1993;342(8878): 1012-6

- 12) Gellman H, Keenan MA, Stone L, Hardy SE, Waters RL, Stewart C. Reflex sympathetic dystrophy in brain injured patients. *Pain* 1992;51(3):307-11
- 13) Pećina M et al. 2004. *Ortopedija Zagreb* : Naklada Ljevak
- 14) Perić P. Kompleksni regionalni bolni sindrom – Patofiziologija, klinička slika i liječenje Reumatizam, Vol.60 No.2 Listopad 2013.
- 15) Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk E, Handwerker H. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1995;15:333–41
- 16) Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Hansson B, Handwerker HO, Torebjörk HE. Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1999;15:10184–90
- 17) Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001;124:587–99
- 18) Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991;29:1608–10
- 19) Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 2002;11:1655–60
- 20) Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003;23:1707–15
- 21) Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004;24:693–701

- 22) Goebel A, Blaes F. Complex regional pain syndrome, prototype of a novel kind of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2013;12:682–6
- 23) van de Beek WJ, Roep BO, van der Slik AR, Giphart MJ, van Hilten BJ. Susceptibility loci for complex regional pain syndrome. *Pain* 2003;103: 93–7
- 24) de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009;13:171–7
- 25) Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundörfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000;101:262–9
- 26) Maihöfner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J Neurol* 2010; 17:649–60
- 27) Mugge W, van der Helm FC, Schouten AC. Integration of sensory force feedback is disturbed in CRPS-related dystonia. *PLoS One* 2013;8.
- 28) Deuschl G, Blumberg H, Lücking CH. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1991;48:1247–52.
- 29) Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:213–7
- 30) Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglectlike syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome-1). *J Pain Symptom Manage* 1995;10:385–91
- 31) Förderreuther S, Sailer U, Straube A. Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2004;110: 756–61
- 32) Blažeković I, Bilić E, Žagar M, Anić B. Complex regional pain syndrome. *Lijec Vjesn.* 2015 Sep-Oct;137(9-10):297-306



- 33) Barnhoorn KJ, Oostendorp RA, van Dongen RT i sur. The effectiveness and cost evaluation of pain exposure physical therapy and conventional therapy in patients with complex regional pain syndrome type 1. Rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:58
- 34) Pollard C. Physiotherapy management of complex regional pain syndrome. *New Zealand Journal of Physiotherapy*. 41:65–72
- 35) Kozin F, McCarty DJ, Sims J. et al. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: I. Clinical and histological studies: evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. *Jam J Med* 1976;60:321-331
- 36) Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982;148(8):653-5
- 37) Stengel M, Binder A, Baron R. Update on the diagnosis and management of complex regional pain syndrome. *Adv Pain Manage* 2007;(3):96-104
- 38) Dworkin RH i sur. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60(11):1524–34
- 39) Mellick GA, Mellicy LB, Mellick LB. Gabapentin in the management of refl ex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(4):265-6
- 40) van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004;4:13
- 41) van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with refl ex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:625–30

- 42) van der Plas AA, van Rijn MA, Marinus J, Putter H, van Hilten JJ. Efficacy of intrathecal baclofen on different pain qualities in complex regional pain syndrome. *Anesth Analg* 2013;116:211–5.
- 43) Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1991;30:291–4
- 44) Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56:201–4
- 45) Varena M, Zucchi F, et al. Intravenous Clodronate in the Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *J Rheumatol* 2000;27(6):1477-1483
- 46) Ramirez JM, French AS. Phentolamine selectively affects the fast sodium component of sensory adaptation in an insect mechanoreceptor. *J Neurobiol* 1990;21(6):893-9
- 47) Galer BS. Preliminary report: peak pain relief is delayed and duration of relief is extended following intravenous phentolamine infusion. *Reg Anesth* 1995;20:444-447
- 48) Goldberg ME, Domsy R, Scaringe D. et al. “Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome”. *Pain Physician* 2005;8(2):175-9
- 49) Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004;5(3):263-75
- 50) 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;147(1-3):107-15
- 51) 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;152(3):152-8

- 52) Birklein F, Sommer C. Intravenous immunoglobulin to fight complex regional pain syndromes: hopes and doubts. *Ann Intern Med* 2010;152(3):188-9
- 53) Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1424–31
- 54) Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:2025–8
- 55) Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, van loenen AC. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:364–7
- 56) Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002;18(4):216-33
- 57) Price DD, Long S, Wilsey B, Rafi i A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998;14(3):216-26
- 58) Bonelli S, Conoscente F, Movilia PG, Restelli L, Francucci B, Grossi E. Regional intravenous guanethidine vs. stellate ganglion block in reflex sympathetic dystrophies: a randomized trial. *Pain* 1983;16(3):297-307
- 59) Field J, Atkins RM. Effect of guanethidine on the natural history of post-traumatic algodystrophy. *Ann Rheum Dis* 1993;52(6):467-9
- 60) Ramamurthy S, Hoffman J, Group GS. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1995;1:718-723

61) Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343(9):618-24

62) Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, Van Den Wildenberg FA, Van Kleef M. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2004;55:13–8

63) Bandyk DF, Johnson BL, Kirkpatrick AF. et al. Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. *J Vasc Surg* 2002;35:269-77

64) Singh B, Moodley J, Shaik AS, Robbs JV. Sympathectomy for complex regional pain syndrome. *J Vasc Surg* 2003;37(3):508-11

65) Furlan AD, Mailis A, Papagapiou M. Are we paying a high price for surgical sympathectomy? A systematic literature review of late complications. *J Pain* 2000;1:245–57

66) Krans-Schreuder HK, Bodde MI, Schrier E i sur. Amputation for longstanding, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:2263–8

67)<http://www.myhand.com.au/handouts/region/general-region/complex-regional-pain-syndromes-general>

68) <http://www.nature.com/nrneurol/journal/v10/n9/full/nrneurol.2014.140.html>

69) [http://www.meditherm.com/thermography\\_page9.htm](http://www.meditherm.com/thermography_page9.htm)

# ŽIVOTOPIS

## OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Irena Tabak

Datum rođenja: 19.8.1992.

Mjesto rođenja: Livno

## OBRAZOVANJE

2011. – 2017. Medicinski fakultet Zagreb

2010. – 2011. IX. Gimnazija Zagreb

2007. – 2010. Opća gimnazija Livno

1999. – 2007. Osnova škola Fra Lovro Karaula, Livno

## NAGRADE I PRIZNANJA

2012./2013. Dekanova nagrada za najboljega studenta druge godine

2014. – 2017. Stipendija Sveučilišta u Zagrebu za izvrsnost

## VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim i pasivno njemačkim jezikom

Dobro poznavanje rada na računalu