



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

Sindromul dureros regional complex – atitudine diagnostică și terapeutică –Rezumat–

Conducător științific

Prof. univ. dr. Paulina Lucia CIUREA

Doctorand

Cristina-Elena GOFIȚĂ

CRAIOVA
2019

Sindromul dureros regional complex (SDRC) reprezintă denumirea actuală a sindromului cunoscut în trecut sub numele de distrofie simpatică reflexă (DSR) sau cauzalgie. Pe lângă particularitățile clasice ale durerii neuropate – arsură intensă, hiperalgezie și alodinie, SDRC este asociat cu edem local și modificări ce sugerează implicare autonomă – hipersudorație, modificarea culorii și temperaturii tegumentului regiunii afectate. Pot apărea de asemenea, modificări trofice ale pielii, părului și unghiilor precum și alterarea funcției motorii – pierderea forței musculare, scăderea intervalului activ de mișcare și tremor.

Afecțiunea este întâlnită mai frecvent la femei și odată cu înaintarea în vârstă. Deși SDRC poate apărea practic după orice tip de leziune (chiar superficială), factorii declanșatori cel mai frecvent documentați sunt intervențiile chirurgicale, fracturile și entorsele. Pacienții cu SDRC prezintă nu numai durere intensă, ci și deficite funcționale semnificative și suferință psihologică. SDRC este una dintre cel mai dificil de tratat afecțiuni dureroase cronice, deoarece nu există un tratament medicamentos definit, iar studiile clinice nu au reușit să susțină eficiența intervențiilor cel mai frecvent utilizate. Din cauza absenței unor tratamente medicale eficiente sunt adesea folosite intervenții paliative costisitoare și invazive, cum ar fi stimularea măduvei spinării și sisteme de administrare a medicamentelor intratecal. Lipsa unui tratament adecvat pentru SDRC rezultă în mare parte din incompleta înțelegere a mecanismelor sale fiziopatologice.

Stadiul clinic și severitatea afecțiunii determină atitudinea terapeutică. În stadiul acut al SDRC, când pacientul prezintă durere severă cvasipermanentă, activitatea fizică intensă nu este recomandată, deoarece poate determina exacerbarea simptomatologiei. Astfel, imobilizarea parțială a membrului afectat, ameliorarea durerii și terapiile fizicale sunt justificate. Analgezicele de elecție sunt opioidele, antidepressivele triciclice și anticonvulsivantele. În plus, glucocorticoizii trebuie luați în considerare dacă predomină semnele și simptomele inflamatorii. Procedurile simpaticolitice – blocada simpatică – identifică componenta durerii care este menținută de sistemul nervos simpatic (SNS). Consilierea psihologică trebuie să fie inclusă în arsenalul terapeutic pe de o parte pentru decelarea factorilor agravanți cât și pentru consolidarea răspunsului terapeutic obținut. Astfel, important în practica actuală este instruirea pacienților și personalului medical în ceea ce privește factorii de risc și semnele inițiale ale SDRC, cu scopul de a stabili precoce diagnosticul.

Pornind de la aceste considerente, am concentrat studiul asupra identificării unor markeri biologici cu sensibilitate și specificitate înaltă pentru SDRC. Prezența semnelor inflamatorii,

cum ar fi creșterea temperaturii cutanate, edemul, modificarea culorii tegumentului și durerea au justificat evaluarea profilului inflamator în SDRC. Pentru evidențierea profilului inflamator specific SDRC am realizat analize de cuantificare a citokinelor proinflamatorii – factorul de necroză tumorală α (TNF α), interleukina-1 β (IL-1 β) și interleukina-6 (IL-6) și a citokinei antiinflamatorii – interleukina-10 (IL-10). În plus, SDRC este asociat și cu inflamație neurogenă, care depinde în principal de intervenția neuropeptidelor, cum ar fi peptida asociată genei calcitoninei (CGRP) și substanța P (SP), motiv pentru care au fost evaluate și titrurile acestora.

Pornind de la ipoteza că inflamația care contribuie la dezvoltarea SDRC poate avea două surse, atât citokinică, cât și neurogenă, obiectivul principal al studiului efectuat a fost cuantificarea valorilor citokinelor proinflamatorii (TNF α , IL-1 β , IL-6) și antiinflamatorii (IL-10), precum și ale neuropeptidelor (SP, CGRP), în serul pacienților cu SDRC. În ceea ce privește mecanismele inflamatorii clasice, acestea intervin prin intermediul celulelor imune, precum limfocite și mastocite, care după deteriorarea țesuturilor, produc citokine proinflamatorii ce vor genera astfel edem local caracteristic fazelor precoce ale SDRC. În plus, procesul inflamator este potențat și de o concentrație scăzută a citokinelor antiinflamatorii. De asemenea, eliberarea neuropeptidelor direct din fibrele nociceptive ca reacție la diverși factori declanșatori, stimulează extravazarea plasmei și vasodilatația, producând astfel edemul de la nivelul segmentului afectat.

De asemenea, am corelat valoarea markerilor inflamatori amintiți cu aspectele clinice caracteristice celor trei stadii clinice evolutive ale SDRC, unul dintre obiectivele secundare ale studiului fiind punctarea importanței unui diagnostic și tratament precoce în ameliorarea simptomatologiei și reducerii deficitului funcțional. Astfel, în urma leziunilor tisulare, un răspuns inflamator este generat de macrofagele locale și acest lucru este amplificat în continuare prin migrarea celulelor sanguine. Diferiți mediatori ai inflamației acționează sinergic pentru a induce și menține apariția durerii.

Menționăm că unii pacienți pot prezenta susceptibilitate crescută în a dezvolta răspunsuri anormale la stimuli dureroși, cu susținerea prelungită a acestui fenomen și au astfel un teren predispozant pentru SDRC. În acest sens, un alt obiectiv important, a fost evaluarea implicării factorilor demografici (vârsta și sexul), patologiilor preexistente ale pacienților, etiologiei SDRC în lotul examinat, caracteristicilor și severității leziunilor, sindromului biologic

inflamator nespecific, profilului lipidic și glucidic și statusului psiho-emoțional în declanșarea SDRC.

Având în vedere elucidarea incompletă a proceselor etiopatogenice implicate în SDRC și existența în consecință a unui tratament predominant simptomatic, dezideratul acestei teze de cercetare a fost:

- identificarea factorilor predispozanți și declanșatori ai SDRC,
- evidențierea căilor patogenice implicate în apariția sa,
- cu stabilirea în final de noi ținte terapeutice.

Am considerat necesar acest lucru, deoarece cunoașterea mecanismelor etiopatogenice complexe implicate în apariția SDRC este importantă pentru stabilirea momentului oportun de inițiere a terapiei.

Studiul efectuat este de tip observațional, longitudinal prospectiv, desfășurat pe o perioadă de 4 ani: 2016–2019 și a inclus un lot de 60 de pacienți ai Clinicii de Reumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova. Procedurile și evaluările au fost efectuate în aceeași unitate.

Instrucțiunile inițiale furnizate pacienților au fost de a-și continua medicația, fără modificări timp de cel puțin o săptămână înainte de înscrierea în studiu. Durerea severă produsă de întreruperea terapiei și efectul de rebound al simptomatologiei, ce pot împiedica determinarea specifică a activității citokinelor pacienților, au determinat această atitudine. Screeningul pentru eligibilitate a fost realizat prin chestionare detaliate ale stării de sănătate. Grupul de control a inclus 12 femei și 8 bărbați cu vârsta cuprinsă între 20 și 52 de ani, similar cu intervalul de vârstă al pacienților cu SDRC (23–72 de ani). Înălțimea medie și greutatea au fost comparabile între cele 2 grupuri (control: 168 ± 7 cm, 76.5 ± 10.1 kg; pacienți: 166 ± 9 cm, 81.2 ± 15.3 kg), cu un indice de masă corporală ușor crescut în grupul pacienților (25.2 vs. 29.4).

Menționăm astfel că, pe lângă determinările citokinelor și neuropeptidelor, au fost efectuate și analize uzuale. Aceste teste au inclus hemoleucograma completă, proteina C reactivă (CRP), viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), fibrinogenul (FB), colesterol total (ChL), trigliceride (TG), lipide totale (LT), glicemie (GL) determinate în cadrul laboratorului Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova.

Datele pacienților au fost împărțite în trei grupuri: acut (A) și cronic, incluzând stadiile clinice distrofic și atrofic (C) și grupul de control/referință (R), după cum urmează: un număr de 20 de pacienți atât în grupul de control cât și în cel acut și 40 de pacienți în grupul cronic. Am testat valorile rezultate pentru distribuția normală a datelor folosind testul Shapiro-Wilk. În schimb, pentru a evalua diferențele dintre control, pacienții acuți și cronici, am utilizat testul nonparametric Kruskal-Wallis. În plus, testul Mann-Whitney a fost folosit pentru a compara fiecare pereche de probe. Pentru a determina diferența dintre cazurile cu SDRC și subiecții normali, am folosit curba caracteristică ce evaluează performanța diagnostică a unui test (curba ROC).

În ceea ce privește factorii demografici, sexul feminin a fost unul dintre factorii de risc pentru debutul SDRC, raportul femei/bărbați fiind de aproximativ 3:1. Femeile din categoria de vârstă 54–66 de ani, în special în perioada postmenopauză, au fost predominant afectate. Istoricul personal de osteoporoză, de tip senil, la care se adaugă demineralizarea osoasă consecutivă imobilizării prelungite și creșterea activității osteoclastelor sub acțiunea celulelor inflamatorii a dus la o incidență crescută a osteoporozei în rândul pacienților cu SDRC. De asemenea, au fost remarcate diferențe, dar fără semnificație statistică în mediul de proveniență al pacienților cu SDRC. Considerăm că adresabilitatea pacienților din mediul urban către serviciile medicale a dus la un număr mai mare de pacienți diagnosticați cu SDRC în această categorie, chiar dacă incidența traumatismelor este mai mare în mediul rural.

Statusul de fumător a fost de asemenea puternic asociat cu dezvoltarea SDRC un procent de 61.67% dintre pacienți fiind fumători. Acest aspect este probabil explicat prin acțiunea sa vasoconstrictoare suplimentară asupra microcirculației, precum și accelerării procesului aterosclerotic la pacienții fumători. Modificările de calibru și integritate a vaselor sanguine vor potența astfel modificările clinice de tip vaso- și sudomotor.

Etiologia SDRC în lotul analizat a fost în principal reprezentată de traumatisme (fracturi, luxații, entorse, contuzii), urmate de afecțiuni abarticulare – leziuni ale coafei rotatorilor, sindromul de tunel carpian, apoi patologii cardiovasculare – accident vascular cerebral și infarct miocardic și într-o minoritate de cazuri de nevralgia postherpetică și neoplazii.

Dezvoltarea SDRC depinde în primul rând de tipul evenimentului declanșator. Traumatismele determinate de forțe cu intensitate medie sau mare, care produc în special fracturi sunt cel mai frecvent asociate cu SDRC. Mai mult, fracturile survenite după traumă severă – cominutive, cu deplasare, intraarticulare sau cu leziune nervoasă vor crește riscul de

dezvoltare precum și severitatea și durata manifestărilor clinice. O entitate rară, dar cu evoluție severă și prognostic nefavorabil, dependent de patologia preexistentă este SDRC paraneoplazic.

Statusul psiho-emoțional al pacienților a fost de asemenea corelat cu apariția și severitatea SDRC. Dizabilitatea și severitatea durerii au fost puternic asociate cu factori psihologici (depresie, anxietate și chinezifobie) în SDRC, dar nu a putut fi stabilită relația cauză-efect prin acest studiu observațional. În ceea ce privește tulburări ale somnului a fost evidențiată o asociere puternică între acestea și susceptibilitatea de a dezvolta SDRC. În plus, pacienții care au prezentat mai multe evenimente stresante în viață – conflicte de familie, stresul cauzat de locul de muncă, decese ale rudelor – au șanse mai mari de a dezvolta SDRC.

Istoricul personal de lombalgie cronică sau cefalee a reprezentat un factor de risc pentru SDRC. În plus, istoricul de migrene a avut o importantă corelație cu dezvoltarea SDRC. Menționăm că, dintre cei care suferă de SDRC asociat cu migrenă, 61.2% au raportat apariția unor dureri de cap severe încă dinaintea debutului simptomelor SDRC. Astfel, migrena poate fi un factor de risc pentru SDRC, iar prezența migrenei poate fi asociată cu o formă mai severă. Fibromialgia este asociată în mod independent cu diagnosticul de SDRC.

Screeningul pentru investigațiile uzuale a evidențiat o asociere a SDRC cu sindromul metabolic. Semnificativ statistic au fost crescute nivelul de trigliceride și colesterol, dislipidemia mixtă reprezentând un factor de risc important. Acest lucru susține apariția precoce a aterosclerozei cu compromiterea fluxului vascular și accentuarea manifestărilor clinice.

În încercarea de a explica procesele etiopatogenice implicate în apariția SDRC am pornit de la ipoteza ca răspunsul inflamator atât de la nivelul sistemului nervos central, cât și periferic joacă un rol esențial în dezvoltarea și persistența patologiei dureroase.

Inflamația implicată în dezvoltarea SDRC este de două tipuri: citokinică și neurogenă. Chiar dacă observăm anumite tendințe (niveluri mai mari de activitate proinflamatoare și activitate antiinflamatoare mai mică) în profilul citokinelor pe care le-am obținut, rezultatele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Valorile p pentru TNF α , IL-1 β , IL-6 și IL-10 au fost crescute (0.4497, 0.0768, 0.2337 și 0.6300, respectiv), dar nu pot fi utilizate în scop diagnostic. O citokină cu proprietăți antiinflamatorii eficiente este reprezentată de IL-10. Aceasta inhibă expresia citokinelor proinflamatorii cum ar fi IL-1, IL-6 și TNF α . În plus, IL-10 poate reduce receptorii proinflamatori ai citokinelor. Deși rezultatele noastre nu au fost

semnificative statistic și nu pot fi utilizate pentru diagnostic, putem totuși observa o tendință de scădere a IL-10 în grupul de pacienți.

Durerea neuropată este o tulburare debilitantă produsă de deteriorarea mecanică/chimică a țesuturilor, infecție sau afecțiune la nivelul sistemului nervos periferic și/sau central. Caracteristicile comune ale DN implică tulburări senzoriale, inclusiv durere spontană, sensibilitate crescută la stimuli dureroși (hiperalgezie) și sensibilitate dureroasă la stimuli inofensivi (alodinie).

Majoritatea modificărilor inflamatorii posttraumatice observate la pacienții cu SDRC sunt mediate de două neuropeptide – peptida legată de gena calcitoninei (CGRP) și substanța P (SP). Nivelurile serice pe care le-am identificat au fost semnificativ mai mari la pacienții cu SDRC decât la lotul martor.

În studiul efectuat, CGRP a avut valori semnificativ mai mari ($p < 0.0001$) la pacienții cu SDRC. CGRP este principalul transmițător care induce vasodilatația neurogenă a arteriolelor. Acest lucru are loc în principal din cauza acțiunilor sale asupra celulelor endoteliale și mușchiului neted vascular. Caracteristicile frecvent întâlnite în SDRC precum creșterea excesivă a părului și activarea glandelor sudoripare sunt, de asemenea, stimulate de CGRP. În plus, tipurile de celule care sunt implicate atât în imunitate înăscută (celule dendritice, keratinocite, mastocite) cât și în sistemul imun adaptativ (limfocite T) sunt activate direct de SP și CGRP.

Am identificat niveluri ale SP crescute semnificativ ($p < 0.0001$), la pacienții cu SDRC. Datele noastre furnizează dovada că SP ar putea fi implicată în SDRC fiind parțial responsabilă pentru tabloul clinic prin proprietățile sale neuromodulatoare și imunomodulatoare.

Am obținut un nivel mai ridicat de neuropeptide la pacienții cu SDRC acut și concentrații ușor mai scăzute la pacienții cu SDRC cronic. Acest aspect poate fi explicat prin faptul că la pacienții cu SDRC cronic, mecanismele centrale sunt cele care joacă un rol în menținerea simptomelor senzoriale.

Diagnosticul precoce al SDRC permite un tratament corespunzător ce are drept scop restabilirea completă a funcționalității segmentului afectat. Acest aspect este susținut de cronicizarea sindromului dureros ce determină alterări atât la nivelul sistemului nervos central cât și celui periferic cu scăderea eficienței terapiei administrate.

Un prim aspect evidențiat în studiului efectuat a fost relevarea susceptibilității unor pacienți de a genera răspunsuri anormale la stimuli dureroși, cu predispoziția acestora de a dezvolta SDRC. În ceea ce privește datele epidemiologice am obținut o vârstă medie de apariție a SDRC între 54–66 de ani, incidența sa crescând cu înaintarea în vârstă. Distribuția pe sexe a fost în favoarea sexului feminin; extremitatea superioară fiind afectată mai frecvent decât cea inferioară, iar fractura fiind evenimentul declanșator în peste 44% din cazuri. De asemenea, disfuncția sistemului nervos vegetativ simpatic implicată în patogenia SDRC a fost susținută prin evidențierea dislipidemiei mixte la pacienții evaluați, precum și prezența sindromului biologic inflamator nespecific.

Evaluarea factorilor declanșatori ai SDRC a evidențiat o frecvență crescută a traumatismelor soldate cu fracturi sau leziuni ale țesuturilor moi, patologiilor cardiovasculare sau ale SNC, neoplaziile reprezentând o etiologie excepțională. Acest aspect este susținut și de numărul scăzut al pacienților cu SDRC paraneoplazic din grupul nostru.

În plus, rezultatele obținute din analiza profilului inflamator la pacienții cu SDRC a demonstrat că markeri de tipul neuropeptidelor (SP, CGRP) ar putea fi folosiți cu succes pentru confirmarea diagnosticului de SDRC. Pentru a susține această afirmație, am folosit metoda curbei ROC.

Putem astfel concluziona că neuropeptidele ar putea fi utilizate în susținerea diagnosticului de SDRC, acesta reprezentând o afecțiune predominant neurogenă. Pornind de la studiile ce au folosit antagoniști ai CGRP în tratamentul migrenelor, valorile crescute ale titrului neuropeptidelor, justifică tentarea terapiei patogenice a SDRC, având în vedere că în prezent tratamentul acestuia este majoritar simptomatic. Afirmăm acest lucru, deoarece durerea de cauză neuropată rămâne refractară la analgezicele disponibile, iar utilizarea cronică a acestor medicamentele, în special opioidele s-a dovedit a exacerba durerea și inflamația.

Deși studiul nostru oferă dovezi semnificative doar pentru eliberarea crescută de neuropeptide și citokinele proinflamatorii efectuate au avut valori crescute, dar fără semnificație statistică. Vom menționa o metaanaliză efectuată pe studii privind SDRC ce a relevat un grad relativ ridicat de heterogenitate a markerilor inflamatori, în special a citokinelor, deoarece acestea acționează la concentrații extrem de scăzute. Prin urmare, considerăm că studiile longitudinale pe pacienți cu SDRC vor fi importante pentru a îmbunătăți înțelegerea complexității acestui proces. De asemenea, un număr mai mare de pacienți în faza acută a SDRC ar putea oferi noi perspective asupra rolului citokinelor, deoarece acestea ar putea fi

crescute în comparație cu pacienții cronici, consecutiv timpului lor de înjumătățire scurt. Valorile crescute ale IL-1 β , justifică utilizarea unui antagonist specific al receptorilor IL-1, ce se leagă competitiv la același receptor ca IL-1 β , dar nu transmite semnal celular, blocând astfel modificările celulare. Astfel administrarea unui antagonist al receptorului IL-1, a unor terapii anti-TNF α și unui antagonist al receptorului IL-6 pot preveni sau atenua hiperalgezia mediată de citokine și alodinia mecanică indusă de leziunile nervoase. Nivelurile scăzute în serul pacienților analizați ai IL-10, susțin utilitatea folosirii terapiilor cu agoniști ai IL-10, având în vedere efectele antiinflamatorii și antinociceptive ale acestora.

Astfel, SDRC rămâne un diagnostic de excludere, stabilit mai ales pe criterii clinice, al cărui prognostic este favorabil dacă se aplică precoce un tratament multidisciplinar. În plus, perioada de recuperare după traumatism este ușor diferită la fiecare individ și depinde de gravitatea leziunii și de factorii săi predispozanți, cum ar fi vârsta, starea generală și prezența altor comorbidități.