

A CRPS triptych : studies on diagnosis, pathogenesis and treatment of the Complex Regional Pain Syndrome

Citation for published version (APA):

van de Vusse, A. C. (2004). *A CRPS triptych : studies on diagnosis, pathogenesis and treatment of the Complex Regional Pain Syndrome*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20040930av>

Document status and date:

Published: 01/01/2004

DOI:

[10.26481/dis.20040930av](https://doi.org/10.26481/dis.20040930av)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Summary and conclusions

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) is being called Reflex Sympathetic Dystrophy. There are many synonyms for this syndrome, and even more definitions. In general, one can say that CRPS is a chronic pain syndrome with sensory, autonomic and motor dysfunction. Chapter 1 summarizes the contemporary view on its diagnosis, treatment and hypotheses on etiopathogenesis. The scientific relevance of chapter 2 - 7 of this thesis is pointed out by comparing our studies with the literature.

Numerous signs and symptoms are being attributed to the CRPS syndrome. So far, there is no agreement which and in which way these need to be found in a patient to diagnose CRPS. CRPS, as a diagnosis, is not valid. Chapter 2 describes our study on this problem. We found that this is not only caused by different definitions for CRPS, but that also the assessment of signs and symptoms in patients is problematic. Important signs like edema, dystrophic changes and changed hair growth have a low interobserver agreement, even between CRPS experts (chapter 2).

There is also a discrepancy between signs and symptoms in CRPS patients. Many patients complain about swelling, discoloration and heat/cold sensations without these being confirmed by a physician during physical examination. The most objective signs like swelling or changed hair and nail growth are the least often confirmed in comparison with behaviour dependent signs like hypersensitive skin and limb dysfunction (chapter 4). This discrepancy between outcomes of patient interview and physical examination is also described in other diagnoses like irritable bowel syndrome, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and somatoform disorder.

Physicians are being taught implicitly to consider psychopathology as a differential diagnosis when a patient is presented with chronic, idiopathic pain with relatively few objective symptoms, changing signs in time and multiple diagnoses being addressed to in the past by other physicians. It therefore thinkable this diagnosis is sometimes being given to CRPS patients and vice versa. In our study with 6 CRPS specialists (surgeons, anaesthesiologists and a neurologist) somatoform disorder was an important differential diagnosis for chronic CRPS patients (chapter 3), especially for those physicians who also often treated other chronic pain patients. Of course, this is no proof for CRPS being a subtype somatoform disorder, but it is likely that patients with a somatoform disorder sometimes are misdiagnosed as having CRPS,

Clinical research in CRPS is not very useful as long as there are no generally accepted diagnostic criteria. For the time being, CRPS criteria in research need to be thorough, even though it may minimize the possible study population.

Chapter 5 describes a study on HLA antigen subtypes. We found an association of CRPS with MHC class II antigen HLA-DQ1. This antigen was prevalent in 42% of the controls in comparison to 69% in CRPS patients. This implies a possible genetic predisposition for (a subtype) of CRPS and this predisposition might involve the immune system. An association for HLA-DQ1 is also described for narcolepsy and multiple sclerosis.

Chapter 6 describes the study of antibodies to viruses and bacteria in CRPS. An association between CRPS and Parvovirus B19 infection was found. It is speculated that this virus might start an immune reactivity in predisposed patients, and thus result in a painful post infectious reaction after a trauma of a limb (read: after disposing antigen to the immune system). This would partially explain why only some people develop this syndrome after trauma. Of course, this model is incomplete as not every patient with HLA DQ1 and Parvovirus B19 infection develops CRPS and our results are not yet confirmed by

other researchers. Now only symptomatic treatment is possible, with limited effect. In this thesis' last chapter a patient study on gabapentin treatment is described. In a placebo controlled research we found that in chronic CRPS patients gabapentin can fulfil a small part in pain management, but can also reverse sensory deficit.

Conclusions

These study results show that CRPS is a syndrome with vague boundaries. The physical examination is not valid on most relevant aspects. An important differential diagnosis of CRPS is somatoform disorder. Nevertheless, it should not be forgotten that CRPS is an invalidating illness, which has huge impact on daily life. There are findings that points toward a genetic and/or inflammatory cause. A good therapy is not yet available. Gabapentin can be a possible aid in pain management and reversing of sensory deficits.



Samenvatting en conclusie

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) is een chronisch pijnsyndroom dat gekenmerkt wordt door sensibele, autonome en motorische afwijkingen en wordt momenteel in Nederland vaak posttraumatische dystrofie genoemd. Behalve de veel gebruikte synoniemen Sympathische Reflex Dystrofie en posttraumatische dystrofie zijn er nog verschillende namen, en zelfs meer definities voor dit ziektebeeld. Hoofdstuk 1 geeft een overzicht over de huidige stand van zaken omtrent de diagnose, behandeling en hypothesen over de etiopathologie.

Er zijn tientallen klachten en symptomen bij CRPS patiënten beschreven. Er is (nog) geen overeenstemming welke hiervan en in welke mate deze aanwezig moeten zijn om de diagnose te kunnen stellen. Hoofdstuk 2 beschrijft onze studie naar dit probleem. We vonden dat dit niet alleen veroorzaakt wordt door verschillende gehanteerde definities, maar ook het medisch onderzoek naar klachten en symptomen bij een patient is problematisch.

Belangrijke klinische symptomen zoals oedeem, dystrofe veranderingen en veranderde haargroei, hebben een lage interobserver overeenstemming, zelfs bij CRPS experts (hoofdstuk 2).

Het blijkt dat deze gerapporteerde klachten relatief niet goed overeenkomen met de bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Vaak klagen patienten over zwelling, verkleuring en warmte/koude sensaties zonder dat de arts deze afwijkingen kan vaststellen. De meest objectiveerbare afwijkingen zoals toegenomen zwelling, haargroei of nagelgroei worden het minst vaak aangetroffen in vergelijking met relatief gemakkelijk na te bootsen afwijkingen als een overgevoelige huid of een functiebeperking van de aangedane ledemaat (hoofdstuk 4). Deze discrepantie tussen anamnese en lichamelijk onderzoek bij CRPS is in vergelijkbare mate aanwezig bij diagnoses zoals het prikkelbare darm syndroom, fibromyalgie, chronisch vermoeidheidssyndroom en somatoforme stoornis.

Omdat artsen impliciet geleerd wordt om psychopathologie in de differentiaal diagnose op te nemen als een patient zich presenteert met chronische onbegrepen pijnklachten met relatief weinig objectieve afwijkingen, is het denkbaar dat bij sommige CRPS patiënten deze diagnose gesteld wordt. In ons onderzoek met 6 CRPS specialisten (chirurgen, anesthesiologen en een neuroloog), bleek bij chronische CRPS patienten een somatoforme stoornis een belangrijke differentiaal diagnostische overweging (hoofdstuk 3), met name voor artsen die andere chronische pijn patienten beroepsmatig zagen. Dit is geen bewijs om CRPS als een variant-somatoforme stoornis te beschouwen. Wel is het waarschijnlijk dat er binnen de populatie CRPS patienten zich patienten met een somatoforme stoornis bevinden. In hoofdstuk 5 wordt een onderzoek beschreven naar HLA antigeen subtypes. Wij vonden een associatie van CRPS met MHC klasse II antigeen HLA-DQ1. Dit antigeen was aanwezig in 42% van de controlegroep in vergelijking met 69% in de groep CRPS patienten. Dit impliceert dat er mogelijk een genetische aanleg voor (een subtype van) CRPS bestaat en dat deze aanleg mogelijk betrokken is bij het immunologische afweersysteem van het lichaam. Een HLA-DQ1 associatie is binnen de neurologie eerder beschreven voor narcolepsie en multiple sclerose.

In hoofdstuk 6 wordt een verslag gegeven van onderzoek bij CRPS patienten naar antistoffen tegen virussen en bacteriën die neurologische verschijnselen kunnen geven. Er wordt een gevonden associatie beschreven tussen CRPS en Parvovirus B19 besmetting. De verklaring wordt geopperd dat een Parvovirus B19 besmetting bij gepredisponeerde mensen een immuunreactie zou opwekken, waardoor een kwetsuur van een ledemaat een pijnlijke postinfectieuze auto-immuun reactie zou opwekken. De resultaten zijn niet alomvattend, want niet ieder persoon met HLA-DQ1 en Parvovirus B19 ontwikkelt

CRPS en de resultaten zijn nog niet bevestigd door andere onderzoekers.

Momenteel is er geen adequate therapie voor CRPS omhanden. Er zijn alleen symptomatische therapieën mogelijk, alle met een beperkt effect.

In het laatste hoofdstuk wordt een placebo gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek beschreven naar de behandeling van CRPS pijn met gabapentine. We vonden dat bij chronische CRPS patiënten gabapentine een aanvullende rol kan spelen in de pijnbestrijding, maar ook de verminderde tastzin bij CRPS patiënten significant kan verbeteren.

Conclusie

Deze studieresultaten laten zien dat CRPS een syndroom is met onscherpe grenzen. Het lichamelijk onderzoek is op de meeste relevante symptomen niet valide. Een belangrijke differentiaal diagnose is de somatoforme stoornis. Desondanks mag niet vergeten worden dat CRPS een invaliderende aandoening is met een grote impact op het dagelijks leven van de patient. Er zijn aanwijzingen voor een genetische en/of inflammatoire oorzaak van de klachten. Een goede therapie is vooralsnog niet voorhanden. Gabapentine zou een mogelijke bijdrage aan de pijnvermindering en herstel van verminderde tastzin kunnen geven.