

Les complications systémiques du syndrome douloureux régional complexe

Robert J. Schwartzman Département de neurologie , Drexel University College of Medicine, Philadelphia , USA.

Email : Robert.schwartzman @ drexelmed.edu

Traduction : Françoise Grandjean

RÉSUMÉ

Le Syndrome Douloureux Régional Complexe (SDRC) est un trouble de la douleur neuropathique, qui se caractérise par :

- 1) Une douleur intense au-delà de la zone de la lésion
- 2) Une dysrégulation du système nerveux autonome
- 3) Un œdème neuropathique
- 4) un trouble du mouvement, l'atrophie et la dystrophie.

Il est le plus souvent causé par une fracture, une blessure des tissus mous ou une intervention chirurgicale et est divisé en deux catégories :

- Type I, dans laquelle aucune lésion du nerf n'est identifiée (classique dystrophie sympathique réflexe)
- Type II, où un nerf spécifique a été endommagé (causalgie).

En plus des manifestations périphériques , il y a beaucoup de complications médicales internes dont l'étiologie n'est pas souvent appréciée. Cet article examine comment le SDRC affecte les systèmes suivants : cognition ; complications constitutionnelles, cardiaques et respiratoires ; dysrégulation du système nerveux autonome ; œdème neurogène ; manifestations musculo-squelettiques, endocriniennes et dermatologiques ; fonction urologique et gastro-intestinale.

Mots-clés: syndrome douloureux régional complexe ; CRPS ; SDRC -1 , CRPS -2 , douleur chronique , dystrophie sympathique réflexe ; RSD

1. Présentation

Le Syndrome Dououreux Régional Complexe (SDRC) est un trouble de la douleur neuropathique, qui se caractérise par :

- 1) Une douleur intense au-delà de la zone de la lésion
- 2) Une dysrégulation du système nerveux autonome
- 3) Un œdème neuropathique
- 4) un trouble du mouvement, l'atrophie et la dystrophie. [1]

Il est le plus souvent causé par une fracture, une blessure des tissus mous ou une intervention chirurgicale et est divisé en type I, dans laquelle aucune lésion du nerf n'est identifiée (classique dystrophie sympathique réflexe) et type II, où un nerf spécifique a été endommagé (causalgie).

Des preuves convergentes suggèrent que le SDRC-I est dû à la lésion et à la dégénérescence distale des axones et des rameaux terminaux des fibres A- δ et C. [2] L'analyse typologique révèle que les signes et les symptômes du syndrome comprennent quatre groupes distincts :

- 1) Anomalies de fonctionnement de la douleur (allodynie mécanique et thermique ; hyperalgésie et hyperpathie)
- 2) changements de température et érythème , cyanose ou marbrures
- 3) œdème neurogène et dysrégulation sudomotrice
- 4) syndrome moteur et changements trophiques [3-7].

Il peut y avoir des sous-types :

- 1) un syndrome limité à un dérèglement végétatif prédominant
- 2) Un syndrome limité à une extrémité, qui se caractérise par une douleur neuropathique avec un minimum de dysrégulation autonome et d'œdème neurogène
- 3) un trouble grave qui s'est propagé à partir du site ou des blessures d'origine, dure longtemps et comprend toutes les composantes du syndrome [4].

Le critère diagnostique actuel exige au moins un symptôme dans chacune des quatre catégories et un signe dans au moins deux des quatre catégories [7].

En général, au tout début de la maladie, les patients montrent des signes et des symptômes inflammatoires importants qui incluent l'œdème neurogène, l'érythème et l'augmentation de la température de l'extrémité touchée ; alors que les patients de longue date souffrent de la propagation de la douleur et d'une centralisation apparente du processus, ainsi que de modifications concomitantes, sévères et généralisées, du système moteur autonome, et trophiques de la peau, des ongles, des os et des muscles [1,8-11]. L'épidémiologie du syndrome est incertaine. Beaucoup de patients diagnostiqués fibromyalgiques ont clairement le SDRC, les points de pression étant des composantes de lésions du plexus brachial, des nerfs intercosto-brachiaux (ICB) et concomitants L5-S1 [12,13]. L'étude la plus représentative, basée sur la population des Pays-Bas, a révélé une incidence de 40,4 femmes et 11,9 hommes à risque par an sur 100.000 personnes [14]. Les variables d'incidence signalées sont dues aux cohortes étudiées, à la période de la maladie pendant laquelle elles ont été étudiées et à la compétence des enquêteurs [15-19].

Le but de cet article est de discuter des complications médicales systémiques du SDRC . Comme Janig l'a souligné, avec le temps, le SDRC se centralise, pour affecter les composants somatosensoriels, autonomes et limbiques du syndrome [20]. La composante immunitaire de la douleur neuropathique est maintenant considérée comme essentielle, à la fois dans son apparition et son maintien. Bon nombre des caractéristiques périphériques observées se produisent dans des organes systémiques.

2. Déficits neuropsychologiques associés au SDRC

Une douleur neuropathique chronique est associée à de mauvaises performances sur des tests neuropsychologiques évaluant les fonctions de mémoire, langage et capacités de travail [21-23]. Les patients dont la douleur était due à certaines conditions médicales sous-jacentes ont montré une diminution de la vitesse de traitement de l'information. [24] Plus de 500 patients souffrant de SDRC sévères (ayant rempli tous les critères de l'IASP [25]) ont subi une batterie de tests neuropsychologiques évaluant leurs capacités à nommer, à la recherche, la mémoire et l'apprentissage lexicaux, avant qu'ils ne soient traités avec un protocole ambulatoire de kétamine. La méthode d'évaluation est basée sur les travaux de Libon et al. [26]

Leurs capacités ont été mesurées par le sous-test « empan de chiffres » de l'*Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes - III* (WAIS- III) [27] . La partie « compte à rebours » de l'essai a été utilisée pour évaluer les déficits de mémoire de travail [28,29]. Les capacités ont également été évaluées par des tests d'aisance lexicale, qui activent le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, que ce soit chez les patients jeunes ou moins jeunes [30]. La capacité à nommer a été évaluée par le test de dénomination de Boston [31] et la récupération lexicale par un test d'aisance sémantique [32]. Des preuves convergentes appuient les tests de maîtrise de la catégorie comme mesure de la récupération lexicale et des

connaissances sémantiques qui activent le lobe temporal gauche [33,34]. La mémoire d'apprentissage a été évaluée par le *California Verbal Learning Test- II* [35]. Le retard dans l'association libre et la discrimination de reconnaissance a été lié à l'atrophie du parahippocampe et à une amnésie antérograde [29]. Des tests supplémentaires ont été administrés aux patients ci-dessus : *McGill Pain Inventory* [36] et *Beck Depression Inventory -II* [37]. Les modèles de déficience neuropsychologique décelés dans cette vaste cohorte de patients SDRC ont été déterminés par un algorithme de groupe statistique, qui a détecté trois groupes distincts .

Environ 35% des patients n'avaient pas de déficits neuropsychologiques : groupe I. Dans le groupe II , 42 % des patients présentaient des déficits dysexécutifs légers. Dans le groupe III , 22 % des patients présentaient des troubles cognitifs, qui comprenaient de mauvaises performances sur des tests de la fonction exécutive, la dénomination et la mémoire. Dans les groupes SDRC II et III (65%) des patients), ils avaient de la difficulté à répéter des chiffres en compte à rebours. On pense que cette fonction **montre** une manipulation mentale de haut niveau, qui dépend de la mémoire de travail et des mécanismes de l'imagerie visuelle [26]. Il est également prouvé que la diminution de l'aisance lexicale et des performances médiocres en compte à rebours dans un test numérique sont corrélés avec une pathologie du lobe frontal inférieur gauche [34]. Les déficits de mémoire des patients du groupe SDRC III suggèrent un dysfonctionnement exécutif (de récupération) plutôt qu'amnésique (encodage). Les progrès de ce groupe dans le test de reconnaissance différée suggèrent une insuffisance des systèmes de mémoire frontale [38]. Cette évaluation détaillée de plus de 500 patients suggère qu'un vaste réseau de connexions corticales et sous-corticales est impliqué dans la maladie et qu'un syndrome dysexécutif constitue le déficit primaire. Une étude neurocognitive sur neuf patients, avant et après un protocole d'anesthésie à la kétamine [39] par Koffler, a montré une amélioration de l'attention auditive brève et de la vitesse de traitement [40]. Le niveau de gravité de la maladie et son extension (nombre de membres atteints) ou sa durée, ne constituent pas un facteur de ces changements cognitifs .

L'IRM fonctionnelle (IRMf) chez des patients atteints de SDRC I et II a donné un aperçu de la fonction cognitive et de la neuroplasticité liée à l'activité dans ce syndrome. Il y a clairement une altération de la représentation de la main SDRC dans le cortex somatosensoriel primaire (SI) du côté malade par rapport au côté sain [41-44]. Le côté opposé au côté affecté est diminué ou augmenté [44] en fonction de l'intensité de l'hyperalgésie mécanique et de la douleur [41,42] ce qui change lors du rétablissement [42,43]. Dans une récente étude, les patients souffrant de SDRC ont estimé la taille de leur main du côté atteint comme plus grande, comparée à des schémas de mains élargies ou rétrécies. La surestimation était corrélée avec la durée de la maladie, la discrimination accrue entre deux points et le score de négligence [44]. En plus de déficits tactiles et proprioceptifs [45], une proportion significative de patients SDRC ont l'impression que leur main leur est « étrangère ou étrange » [46] ou qu'elle n'appartient pas à leur corps [47]. Des études sous IRM pendant la stimulation électrique des deux index ont révélé de petits signaux à la fois dans les cortex SI controlatéral et somatosensoriel secondaire (SII), qui ont été associés avec une altération de la discrimination de 2 points. Ce qui suggère que les modèles

de réorganisation corticale, en SI comme en SII, mettent en corrélation déficience de discrimination tactile [48] et intensité de la douleur.

En plus des aberrations plastiques du schéma corporel des patients SDRC, il a été montré que l'augmentation de l'activation de zones censées traiter les composantes affectives de la douleur, le gyrus cingulaire et le cortex frontal, peut persister après la guérison [41,49] Une étude récente décrit la dissociation neuropsychologique d'un patient SDRC : il pouvait reconnaître des objets et les nommer, mais était incapable de reconnaître leur orientation. (agnosie d'orientation de l'objet) [50]. Cette constatation peut être mise en relation avec de précédentes études sous IRM, qui ont montré une activation aberrante des sillons intrapariétaux (une zone d'association multimodale) associée à un dysfonctionnement moteur [51]. L'altération de l'orientation dans l'espace observée sur ce patient suggère un dysfonctionnement pariétal postérieur. L'altération de la fonction cognitive montrée par ces études peut également être associée à des modifications structurelles du cerveau observées dans d'autres états de douleur neuropathique sévère et chez les patients SDRC, elle peut être au moins partiellement réversible [40,52].

Des facteurs à prendre aussi en considération dans les performances cognitives des patients atteints de fortes douleurs neuropathiques SDRC, sont les médicaments, le stress et la distraction, qui nuisent à la mémoire de travail [53,54]. Une étude expérimentale récente sur la résolution de la neuro-inflammation postopératoire et le déclin cognitif, suggère un mécanisme de déficits neuropsychologiques définis chez les patients SDRC [55]. Chez C57BL/6J et d'autres souches de souris, on a montré que la chirurgie périphérique pouvait causer une désorganisation de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le mécanisme proposé était la libération du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) qui a facilité la migration des macrophages dans l'hippocampe par l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-kB). Cette voie de signalisation induit une neuro-inflammation, l'activation de la microglie et la libération de cytokines pro-inflammatoires. L'activation d' $\alpha 7$ nAChR (récepteur d'acétylcholine) a empêché la migration des macrophages monocytes-dérivés dans le SNC. L'entrée des leucocytes, comme les cellules CD4+T, peut être induite par l'amplification NF-kB de l'interleukine-6 (IL-6) qui est exprimée dans les cellules endothéliales cérébrales et peut conduire à une augmentation de l'expression et à l'accumulation de cytokines inflammatoires. Cette activation endothéliale et l'effondrement du BBB peuvent être initiés par une lésion nerveuse périphérique [56].

3. Les symptômes constitutionnels

Le SDRC-I et le SDRC-II sont des syndromes systémiques qui peuvent potentiellement affecter n'importe quel organe [1,15]. Presque tous les patients affectés sévèrement (ceux qui ont plus d'une extrémité atteinte) se plaignent de léthargie, de fatigue ou de faiblesse, dont l'étiologie est multifactorielle. Après une blessure, les mastocytes, les macrophages, les leucocytes sont activés et affectés à la zone concernée [57]. A mesure que la maladie progresse, les cytokines pro-inflammatoires augmentent dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (TNF- α et IL-6), tandis que les cytokines anti-inflammatoires, l'interleukine-4 (IL-4) et l'interleukine-10 (IL-10) diminuent [57-65]. Les cytokines inflammatoires agissent à la fois de façon périphérique, sur le site de la lésion, et dans le SDRC, à plusieurs niveaux dans l'origine de la douleur [57]. Chez les patients atteints de maladie chronique, l'activité des cellules CD14+ et CD16+ monocytes / macrophages (pro-inflammatoires) augmente dans le sérum, bien que le nombre total de monocytes reste normal [66] et que les cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10, décroissent. Une preuve supplémentaire de mécanismes auto-immunes dans la physiopathologie des symptômes constitutionnels constatés dans le SDRC est suggérée par l'observation qu'environ 35 % des patients ont des anticorps superficiels contre les neurones sympathiques et mésentériques du plexus [67,68].

L'activation immunitaire initiale non spécifique du corps, à la suite d'une blessure ou d'une infection, est décelable dans les heures qui suivent et se nomme la réponse immunitaire. Elle est initiée par le système immunitaire et mène à des interactions du cerveau qui déclenchent une cascade de réactions du système nerveux, parmi lesquelles la facilitation de la douleur [69]. Comme indiqué plus haut, les cytokines inflammatoires sont libérées par les cellules immunitaires activées sur le site de la lésion. Interleukine -1 (IL-1), IL-6 et TNF- α activent des structures sensorielles spécialisées, les paranglions, qui se connectent avec les fibres sensorielles vagues [70-72]. La facilitation de la douleur induite par la maladie peut être bloquée, dans des modèles de douleur neuropathique expérimentaux, par l'IL-1, antagoniste des récepteurs, la protéine de liaison TNF- α ou une vagotomie sous-diaphragmatique [73-77]. La fatigue profonde que subissent les patients SDRC peut résulter en partie du circuit de réponse maladie [76]. D'autres désordres associés : perturbations de la structure du sommeil, hypothyroïdie, insuffisance surrénale secondaire à une réaction de stress chronique, déconditionnement et dépression sévère.

4. Les complications cardiaques du SDRC

Environ 2.500 patients atteints du SDRC durant beaucoup plus de 2 ans, sur au moins deux extrémités, ont été évalués à la clinique de la douleur de l'Université Drexel. Cinq cents ont passé un ECG et une échocardiographie avant un traitement sous anesthésie à la kétamine. Il n'y avait pas d'anomalies ECG spécifiques, autres qu'un pouls plus rapide que la normale : de 80 à 100 battements par minute. La fraction d'éjection était entre 50 et 65 %, ce qui ne diffère pas des mesures de contrôle masculines et féminines. Environ 10% des patients ont décrit des syncopes ou présyncopes au cours de leur maladie [78]. Soixante-quatorze patients ont subi un test d'inclinaison (HUTT) afin d'évaluer leurs plaintes de syncope et ont été comparés à un groupe d'âge et de sexe équivalents, ainsi qu'aux publications sur les patients témoins qui ont subi le tilt-test. La durée moyenne du SDRC des patients testés était de 6,5 ans et leur douleur moyenne évaluée sur l'échelle de Likert était de 7,7 (0 représentant aucune douleur et 10 la pire douleur imaginable). Tous les patients étaient extrêmement malades et la douleur se propageait à partir de l'emplacement d'origine de la blessure. Vingt-neuf patients (39 %) avaient un SDRC généralisé à l'ensemble du corps. Huit patients n'ont pas été en mesure d'aller au bout du tilt-test, en raison de la douleur. Vingt-huit patients SDRC (42,4 %) sur les soixante-six testés avaient un Hutt positif, qui pourraient être classés comme suit :

- 1) pour 17 d'entre eux (61%), des réactions mitigées : la fréquence cardiaque a diminué de plus de 10%, mais pas à moins de 40 battements par minute pendant plus de 10 secondes, et la pression artérielle a chuté avant la fréquence cardiaque
- 2) 1 patient (4%) a ressenti une cardio-inhibition sans asystolie, dans laquelle la pression artérielle a chuté avant la fréquence cardiaque
- 3) Deux patients (7,1%) ont eu une réponse cardio-inhibitrice à une asystolie, dans laquelle la pression artérielle a chuté avant la fréquence cardiaque.
- 4) Trois patients (11%) ont montré une réponse vaso-dépressive, dans laquelle la fréquence cardiaque n'est pas tombée à plus de 10% du taux maximum pendant l'inclinaison. La chute de la pression artérielle a cependant précipité la syncope.

La majorité des patients SDRC (23 /28 ; 88%) ont eu besoin d'une provocation à la nitroglycérine pour induire un test positif [79]. Il n'y pas eu de corrélation entre les caractéristiques spécifiques de la douleur (allodynie mécanique dynamique ou statique, hyperalgésie ou hyperpathie) ou la durée de la maladie, avec un test d'inclinaison positif, bien qu'il l'ait plus souvent été chez les patients les plus jeunes. Les patients SDRC ont été 4,5 fois plus susceptibles d'avoir un Hutt positif que les sujets témoins d'âge et de sexe comparables. Il n'y avait aucune différence significative dans la variabilité de la fréquence cardiaque entre les patients SDRC avec ou sans Hutt positif. Cinquante-quatre pour cent de

nos patients SDRC Hutt positifs avaient moins de 40 ans. Environ 38 % des patients SDRC qui sont allés au bout de l'étude avaient eu au moins une plainte préalable de lipothymie ou de syncope.

Les patients SDRC présentant une atteinte des membres inférieurs sont plus susceptibles d'avoir une syncope vasovagale et un Hutt orthostatique positif que ceux qui souffrent des extrémités supérieures ou d'un syndrome généralisé à l'ensemble du corps. Les patients souffrant de SDRC ont une prédisposition accrue aux syncopes neurocardiogéniques pendant le test d'inclinaison, par rapport à la réaction vasovagale des contrôles historiques de sujets asymptomatiques [80-83]. Chez les enfants et les adolescents souffrant de SDRC, le test d'inclinaison montre une stabilité orthostatique, mais une fréquence cardiaque moyenne supérieure à celle des sujets témoins lors de l'inclinaison [84]. Une autre étude récente, sur vingt sujets témoins d'âge, de sexe et de masse corporelle comparables, a montré une augmentation du rythme cardiaque et une diminution de sa variabilité chez les patients souffrant de SDRC, au repos, et lors de stress mental et orthostatique. La sensibilité baroréceptrice a été maintenue [85]. Lors d'une inclinaison à 60 degrés, les patients SDRC ont eu une baisse du débit cardiaque et une augmentation exagérée de la résistance périphérique totale. Les variations autonomes ont été en corrélation avec la durée de la maladie, mais pas avec l'intensité de la douleur. Les auteurs ont conclu que l'augmentation du rythme cardiaque et la diminution de variabilité de la fréquence cardiaque étaient dus à un déséquilibre autonome généralisé et que cela augmentait la vulnérabilité à une mort subite [85]. Il apparaît de plus que les mesures d'une variabilité réduite de la fréquence cardiaque peuvent être un facteur pronostique de l'arythmie cardiaque [86].

La douleur thoracique atypique est une plainte fréquente des patients souffrant de SDRC. La plupart de ces patients ont subi une atteinte neuropathique par traction du nerf ICB [13]. La douleur thoracique atypique est souvent présente chez de jeunes femmes qui ont singulièrement une maladie coronarienne (CAD). Si elles présentent cette cardiopathie, elles ont un risque de décès 7 % supérieur à celui des hommes du même âge [87]. Les tests de dépistage cardiaque non invasifs, qui comprennent le test d'effort, sont moins efficaces chez les femmes [88]. Cela conduit souvent à une coronarographie chez ces patientes, pour qui le nerf ICB génère la douleur thoracique. Environ 25 % de toutes les angiographies coronaires sont négatives dans la population générale et on n'a pas observé d'études positives chez nos jeunes patients dont le nerf ICB est sensibilisé par un traumatisme ou le SDRC [89]. La plupart de nos patients souffrant de douleurs thoraciques se sont plaints de douleurs antérieures latérales et sous le sein et ont subi de nombreuses évaluations cardiaques, qui ont abouti à des **études de cathéters négatifs**. Les patients eux-mêmes ne pensaient pas que leur douleur thoracique était liée à leurs CRPS. La majorité des douleurs à la poitrine relatée par ces patients (n = 35 dans l'étude Rasmussen) [13] étaient bilatérales (66%), irradiant vers mâchoire / tête / cou (implication concomitante du plexus cervical C2-C4) [90] et **distributions** du plexus brachial dans l'épaule et le bras (46 %). La majorité de ces patients qui ont consulté leur médecin traitant ont passé un électrocardiogramme (79%) ou ont reçu un diagnostic de douleurs thoraciques d'origine inconnue (26%) ; costochondrite (21%) ; maladie psychosomatique (21%) ; maladie cardiaque (16%) ; reflux gastro-œsophagien (RGO) (5%), troubles hormonaux (11%) et maladies d'étiologie inconnue (26%) .

Chez les patients souffrant de SDRC, seulement 40 % ont décrit leur douleur comme une brûlure tandis que la plupart (60%) la ressentait comme profonde ou sourde. Environ 65% des patients SDRC pourraient provoquer la douleur thoracique en élevant leurs bras et en étirant le plexus brachial qui à son tour provoquerait une traction sur le nerf ICB. Il a été démontré expérimentalement que les lésions nerveuses, au cours du temps, induisent des marqueurs de la douleur sur les nerfs afférents **somatiques mécaniques**, qui activent alors les neurones de transmission de douleurs dorsales **poignantes**. [91]. L'anatomie du nerf explique qu'il irradie et comment une décharge sur son trajet peut facilement être confondue avec la douleur de l'artère coronaire. Elle part du deuxième nerf intercostal (T2) avec des apports variables des racines nerveuses T3 et T4 [92,93]. Le nerf ICB innerve l'aisselle, le bras médial et antérieur et contribue également à l'innervation du nerf cutané postérieur antibrachial. Il innerve la paroi thoracique antérieure par des connexions au nerf thoracique long [92,93] et à l'occasion innerve les muscles pectoraux mineurs et majeurs [93]. Chez trente pour cent des patients, le nerf ICB est relié au plexus brachial depuis le cordon interne [94]. T2 est la racine principale du nerf ICB et se connecte au plexus brachial dans 100 % des cas, que ce soit via le nerf ICB (80%) ou par des connexions directes intrathoraciques, chez 20% des patients [95]. Ce nerf est très souvent atteint lors de la chirurgie du sein [96-98] ce qui peut aussi causer le SDRC.

5. Système respiratoire

Dans une étude longitudinale sur 270 patients consécutifs atteints de SDRC modéré à sévère, on a constaté un essoufflement pour 42 d'entre eux (15,5%) [1]. L'évaluation de ces patients a révélé une atélectasie segmentaire sur la radiographie pulmonaire chez 33%, un faible volume du poumon chez 16,7%, et un seul patient (0,5 %) présentait des signes de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Un patient avait une insuffisance cardiaque congestive modérée. On a noté une adénopathie hilair et de petits épanchements pleuraux chez trois patients. Neuf des 42 patients ont subi des tests formels de fonction pulmonaire. Cinq avaient une maladie pulmonaire **restrictive** et deux avaient une maladie pulmonaire **restrictive bénigne**. Un patient a présenté un bilan normal.

En plus de ces anomalies pulmonaires non spécifiques, de nombreux patients se plaignent de ne pas pouvoir prendre une profonde respiration. La dystonie des muscles de la paroi thoracique est fréquente chez les patients atteints sévèrement et de longue date, mais aucune étude épidémiologique n'a été réalisée qui permette de déterminer son incidence et sa prévalence. La dystonie est une composante majeure des troubles moteurs du SDRC [99-102]. Le fait qu'elle puisse affecter les muscles de la paroi thoracique, entraînant une maladie pulmonaire restrictive, n'a été que récemment reconnu [103]. En général, la présence de dystonie chez les patients souffrant de SDRC est associée à leur jeune âge et une longue durée de la maladie [101]. L'apparition de la dystonie est variable mais peut précéder d'autres manifestations du syndrome [99]. Une autre cause de malaise de la paroi thoracique qui

empêche les patients d'inspirer normalement est une irritation du nerf ICB, qui innerve souvent les muscles pectoraux et intercostaux [13]. L'atteinte de ce nerf est souvent confondue avec la douleur cardiaque, si elle se produit sur le côté gauche, et avec une maladie de la vésicule biliaire, si elle est à droite de la paroi thoracique.

6. Manifestations systémiques de dysrégulation autonome dans le SDRC

L'échec d'une augmentation réflexe induite compensatoire de la fréquence cardiaque lorsque la pression artérielle tombe est une manifestation de dysrégulation autonome, qui possède à la fois des composantes du système nerveux central et périphérique [20]. Les extrémités des patients SDRC sont plus souvent chaudes au tout début de la maladie et deviennent ensuite froides, ce qui suggère un changement dans l'activité des neurones vasoconstricteurs de la colonne vertébrale inter-médio-latérale [104]. Des études cliniques utilisant un réchauffement et un refroidissement du corps entier, associé à des stimuli respiratoires, ont été menées pour évaluer des patients SDRC qui en étaient à différentes phases de la maladie [105,106]. Les patients atteints depuis moins de quatre mois avaient une extrémité chaude et des valeurs de perfusion cutanée plus élevées que sur l'extrémité saine. La concentration en noradrénaline de l'extrémité touchée avait baissé [106]. Les patients dont la durée moyenne de la maladie était de 15 mois, avaient une extrémité affectée plus chaude ou plus froide, en fonction d'une activité sympathique variable. Les patients dont les extrémités affectées étaient froides, avaient une durée moyenne de maladie de 28 mois et présentaient aussi de faibles concentrations de noradrénaline dans l'influx veineux de l'extrémité affectée [106]. Pour une proportion importante de malades chroniques, la vasoconstriction sympathique retourne à la normale, même si le membre atteint est froid [106]. On postule qu'au début de la maladie, il y a **dysrégulation autonome du système nerveux efférent central** tandis qu'au fil du temps, peuvent augmenter la densité ou la sensibilité des vaisseaux sanguins récepteurs noradrénergiques à la circulation de la norépinéphrine venant de la glande surrénale [107-110].

Des études antérieures utilisant le laser Doppler fluxemetry ont constaté que la réduction normale de la circulation sanguine cutanée, à partir de l'activation des efférents sympathiques par une manœuvre de Valsalva ou un test au froid, était absente chez les patients SDRC. L'innervation sympathique des artérioles est l'innervation majeure qui contrôle le flux sanguin vers les capillaires des extrémités. La vasomotion, les fluctuations ondulatoires spontanées sympathiques normalement transmises dans les veines, sont également réduites ou absentes chez les patients SDRC [110]. Ces études antérieures sont corroborées par une autre étude, qui a montré que la vasoconstriction sympathique induite est réduite au début chez des patients SDRC qui reviennent à la normale au fil du

temps [106,111,112]. Le fait que ce dysfonctionnement sympathique puisse être un élément initial de toute neuropathie post-traumatique, a été suggéré par une étude thermographique de 200 blessures, subies par 1000 recrues au cours de leur formation de base [113]. L'immobilisation d'un membre blessé peut aussi induire des changements de température dans l'extrémité blessée et être un facteur de risque de développer le SDRC par la suite [114,115].

Un dysfonctionnement sudomoteur est fréquent chez les patients SDRC, au début comme plus tard dans le cours de la maladie. Il se manifeste habituellement par une augmentation de la production de sueur au repos dans le membre atteint [116]. Les glandes sudoripares répondent normalement à la stimulation cholinergique, mais une réponse de sueur adrénérgique peut se produire dans les membres atteints par le SDRC, suite à l'iontophorèse d'un agoniste alpha-adrénérgique [117]. Ceci suggère que dans le SDRC, il y a activation de systèmes qui ne sont pas normalement sous contrôle adrénérgique.

Les connexions anatomiques de l'innervation du système nerveux sympathique vers les nocicepteurs afférents surviennent après une axotomie expérimentale [118,119]. Dans le ganglion de la racine dorsale (DRG) des fibres sympathiques poussent à partir des vaisseaux sanguins, forment des paniers autour des mécanorécepteurs et innervent les fibres fines myélinisées. C'est en réponse à une régulation positive des récepteurs p75 qui guident les fibres sympathiques et au facteur d'inhibition des lymphocytes (FRV) qui induit une **germination** du nerf sympathique. Il existe d'autres mécanismes potentiels pour le couplage d'efférents sympathiques à afférences nociceptives qui se produisent au site de la lésion [119]. Les afférences sensorielles mécanosensibles et les fibres nociceptives expriment des adrénorécepteurs pouvant être régulés positivement et activés selon la lésion du nerf. Une densité accrue des récepteurs α -1 adrénérgiques se produit dans la peau hyperalgésique des patients SDRC I [119,120].

L'implication du système nerveux sympathique dans le SDRC est également démontrée par :

- 1) La réponse des patients en début de SDRC à la sympatholyse
- 2) la manifestation d'anticorps aigus vers les ganglions sympathiques
- 3) l'hypersensibilité de dénervation du muscle lisse vasculaire (due à la perte ou au dysfonctionnement des neurones vasomoteurs dans la colonne intermédiolatérale)
- 4) la sensibilisation des mécanorécepteurs à la libération d'adrénaline surrénale
- 5) l'interaction du système immunitaire sympathique [67,121-123].

Les manifestations autonomes du SDRC sont souvent diagnostiquées à tort comme des phénomènes de Raynaud (en particulier si le membre atteint est peu douloureux), fibromyalgie ou insuffisance vasculaire. Cela se produit si l'extrémité est bleue et froide, avec des marbrures, un livedo

réticularis et un œdème neurogène. L'extrémité chaude érythémateuse est souvent considérée comme infectée.

7. Inflammation / œdème neurogène

Dans une étude longitudinale sur plus de 600 patients souffrant de SDRC depuis au moins un an, 75% étaient positifs pour l'œdème neurogène. Chez les personnes atteintes de longue date, 90 % étaient positifs. Le gonflement était en corrélation avec la durée du syndrome et pouvait être généralisé et massif [1]. Il y a souvent une diurèse soutenue au début du traitement par kétamine. La perte de poids moyenne de patients SDRC, atteints modérément ou sévèrement, quand l'œdème est mobilisé, se situe entre 5 et 6 kilos. Les diurétiques sont souvent administrés pour l'œdème et sont inefficaces. Les parties du corps fréquemment affectées sont simultanément érythémateuses et gonflées. Si ces signes sont présents dans une extrémité inférieure douloureuse, les patients sont diagnostiqués à tort comme souffrant de thrombophlébite. Il y a souvent de sévères changements dystrophiques de la peau, des ongles et des téguments des extrémités inférieures affectées, ce qui, associé avec un érythème et une augmentation de la température, fait penser à une infection. Sur le site de la blessure, une «soupe inflammatoire» se développe. Elle provient des cellules sanguines ou inflammatoires, qui comprennent : les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α), les prostaglandines (PGE2), la sérotonine (5-hydroxytryptamine), la bradykinine, l'adrénaline, la lipoxigénase, les facteurs neurotrophiques (facteur de croissance des nerfs (NGF), facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)), la neurotrophine-3 (NT-3) et les émetteurs de nucléotides tels que l'adénosine [124,125]. Ce microenvironnement brouille la distinction entre la douleur inflammatoire ou purement neuropathique dans le SDRC.

L'effet de ces cytokines, des facteurs neutrophiles, des petites molécules et des enzymes, est d'activer directement les membranes terminales des nocicepteurs C et A- δ ou d'abaisser leur seuil de déclenchement. Cet effet est induit par l'activation de la phosphokinase A (PKA) et de la phosphokinase C (PKC), qui phosphorylent la tétrodothéine (TTX), **des neurones sensoriels résistants et de canaux sodiques spécifiques** [126]. En outre, les cytokines TNF- α , l'interleukine -1 bêta (IL-1 β) et IL-6 libèrent le peptide relié au gène calcitonine dans la peau. On a aussi montré que le NGF **rétrograde transporté** régule l'expression des gènes (nouveaux récepteurs et protéines) et la biosynthèse dans les neurones sensoriels du rat nouveau-né [127, 128]. L'activation de ces fibres terminales C et a- δ induit un réflexe d'axone qui libère les neuropeptides vasoactifs substance-P, le peptide relié au gène calcitonine (CGRP) et la neurokinine A, qui provoque une vasodilatation et une extravasation des protéines. L'inflammation neurogène associée provoque un érythème, une augmentation de la température et un œdème [129]. La plupart des inflammations, œdèmes et réponses (**d'éclat ?**) augmentées chez les patients SDRC sont causés par la substance-P et le CGRP [130-134]. On a aussi montré que la substance-P stimule les kératinocytes de la peau pour exprimer des cytokines dans les extrémités touchées de patients SDRC

[135,136]. Voici des preuves supplémentaires de l'implication des cytokines inflammatoires dans la neuro-inflammation et l'œdème des membres atteints de patients SDRC :

1.) L'augmentation de la concentration de TNF- α et d'IL-6 dans le liquide des ampoules situées sur la peau à **partir du site de la fracture**, sur le membre touché par le SDRC [58,59]

2) Les concentrations sériques de récepteurs solubles TNF et TNF- α , IL-1 et interleukine- 8 (IL-8) sont élevées au début du SDRC (3 mois en moyenne) tandis que les cytokines anti-inflammatoires IL-4, IL-10 et le facteur de croissance transformant bêta-1 (TGF-1) ont diminué [62,131].

Une étude contraire a conclu que les concentrations dans le liquide des ampoules et les cytokines sériques n'étaient pas liées à la durée de la maladie ou à des signes cliniques autres que l'hyperalgésie mécanique [62,137,138].

Une réponse inflammatoire aberrante à une lésion tissulaire induisant érythème, chaleur et œdème neurogène semble être un aspect important du SDRC. En plus d'un soulagement de la douleur, ces changements inflammatoires réagissent de façon spectaculaire à l'inhibition des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) par les protocoles de kétamine [139]. L'érythème et l'œdème neurogène observés sur les patients SDRC, au début comme plus tard dans le cours de la maladie, portent souvent à confusion avec la thrombophlébite ou une infection quand ils se produisent dans les extrémités inférieures. Malheureusement, les extrémités inférieures extrêmement œdémateuses et mal irriguées sont souvent sujettes à l'infection.

8. Système musculo-squelettique

Le système musculo-squelettique est profondément affecté chez presque tous les patients souffrant de SDRC. La faiblesse a été observée chez environ 70 % des patients dans une étude longitudinale [1]. De plus, les patients subissent une atrophie des muscles qui ne peuvent travailler normalement. C'est ce qui ressort particulièrement pour les muscles intrinsèques de la main et du pied ainsi que pour les muscles gastrocnémiens. Parfois, un composant musculaire spécifique sera atrophié dans un muscle qui ne semble pas être touché par la maladie. L'évaluation musculaire des membres amputés de 14 patients SDRC-sévère en phase terminale a révélé une dégénérescence grasseuse, l'atrophie de fibres de type I et II et la marque d'une dégénérescence avec réinnervation. Il n'y avait aucune différence de pathologie entre les bras ou les jambes, et aucune corrélation avec la durée de la maladie [140].

Dans des conditions hypoxiques, sont produits des niveaux élevés d'espèces réactives d'oxygène, qui agissent comme de seconds messagers activant des facteurs inductibles par hypoxie (HIPS) qui aident

à maintenir les niveaux d'ATP [141]. La spectroscopie par résonance magnétique a montré que les muscles des patients SDRC sont hypoxiques [142], ce qui empêche de maintenir un état redox normal, et qui à son tour va augmenter la production d'espèces réactives d'oxygène (ROS) et la lésion des cellules [143]. Un dysfonctionnement mitochondrial a été observé dans les membres avant amputation, chez des patients atteints sévèrement, à un stade avancé [144]. L'analyse biochimique indique que la diminution de l'activité des mitochondries succinate déshydrogénase (complexe II) serait responsable de l'échec de la production d'énergie mitochondriale, et de la formation de radicaux libres [145]. Les ROS provoquent la carbonylation des protéines mitochondriales, ce qui entraîne des dommages oxydatifs [146]. Ces observations des dommages oxydatifs dans les muscles corroborent les observations précédentes de dommages des radicaux libres, en tant que mécanisme pathologique dans le SDRC [147-149]. On a décrit chez huit enfants atteints de maladie mitochondriale un probable SDRC, ce qui étai également la théorie du dysfonctionnement mitochondrial comme mécanisme possible du dysfonctionnement musculaire qui survient chez les patients SDRC [150].

Les douleurs osseuses et articulaires sont le lot de la majorité des patients SDRC. Les radiographies des extrémités touchées montrent des **lacs osseux** (excavation intracorticale) associés à une déminéralisation périarticulaire, trabéculaire et périostée, et à une résorption osseuse [151]. On pense que ces modifications résultent de l'activation des ostéoclastes, éventuellement de la libération de la substance P des nocicepteurs [152]. Au cours de la résorption osseuse, les ostéoclastes activés réduisent le pH suffisamment pour dépolariser les afférences de la douleur qui innervent densément l'os [151]. L'imagerie par résonance magnétique révèle souvent un œdème médullaire et la scintigraphie osseuse en trois phases montre (**un amas ?**) dans la phase tardive [151,153] chez 30% à 50 % des patients.

Les fractures pathologiques sont très fréquentes chez les patients SDRC-I. Une fracture se produit fréquemment dans le 5e métatarsien. La plupart des patients souffrent de fractures au cours de leurs activités habituelles ou suite à un traumatisme minime. L'expérience prouve que la formation des os et leur bon état dépendent essentiellement de l'innervation correcte des petites fibres, qui est dysfonctionnelle chez les patients SDRC -I [2] [154-156]. Ces fractures sont difficiles à guérir, ce qui peut aussi refléter un dysfonctionnement de l'innervation de l'os .

9. Système endocrinien

Tous les patients ayant un SDRC modéré à sévère font l'expérience d'un stress dû à la douleur elle-même et à l'interruption de travail, des relations personnelles et des activités de la vie quotidienne. Dans une étude longitudinale sur 270 patients, 69 % ont décrit un épuisement et une fatigue inhabituelle. Cette fatigue disproportionnée et inexplicée peut être due à une insuffisance cardiaque

congestive, à une insuffisance hépatique ou rénale, à une diminution de l'oxygénation systémique (anémie ou BPCO), au dysfonctionnement du système endocrinien (hypothyroïdie, insuffisance surrénale), à la dépression, à une maladie inflammatoire induite par la cytokine (cancer, immunodéficience humaine, VIH, virus d'Epstein-Barr ou autres infections virales) et aux médicaments, y compris les stupéfiants.

Vingt-six patients souffrant de fatigue sévère et d'un SDRC du corps entier ont subi une évaluation de leur axe hypothalamo-hypophysaire. Il y avait 23 femmes et 3 hommes, dont l'âge médian était de 44 ans (moyenne de 43 ans, âges de 20 à 64 ans). Aucun patient n'avait d'anémie, d'insuffisance cardiaque congestive, de MPOC, d'insuffisance rénale ou hépatique, de VIH, de cancer ou d'infection récente. Aucun patient ne souffrait de dépression majeure active ni n'avait un historique récent d'usage de stéroïdes. De faibles niveaux de cortisol de base ont été notés pour dix des vingt-six patients, dont l'un avait un bas niveau de TSH. Le test de stimulation à l'adrénocorticotrophine (ACTH) a été administré aux patients présentant de faibles niveaux de cortisol de base. Les dix ont répondu par une augmentation significative du taux de cortisol sérique en l'espace d'une heure. Ce qui signifie un fonctionnement normal de la glande surrénale, mais un axe hypothalamo-hypophysaire défaillant, [157] montrant une insuffisance surrénale tertiaire. Dans cette étude en cours [158] environ 38% des patients souffrant d'un SDRC sévère ont un niveau de cortisol sérique bas.

Des études expérimentales ont montré que la corticostérone systémique supprimait la dernière phase du test au formol qui joue un rôle central dans le contrôle de la sensibilisation [159,160] ou l'inhibition des médiateurs inflammatoires [161]. Une autre preuve que les glucocorticoïdes induisent des effets centraux dans la douleur neuropathique est tirée de modèles selon lesquels le développement et le maintien de l'hyperalgésie mécanique et de l'allodynie après l'atteinte d'un nerf diminuent après l'administration systémique de betaméthasone. Les glucocorticoïdes peuvent diminuer la douleur par plusieurs mécanismes :

- 1) Suppression des cascades intracellulaires induites par la phospholipase A2 [163]
- 2) Décharge ectopique décroissante de neurinomes de l'expérimentation
- 3) Blocage de la neurotransmission dans les fibres C [164,165]
- 4) Diminution de l'activation des microglies [166].

Environ 40% des patients SDRC ont de faibles niveaux de cortisol, ce qui peut constituer un élément de leur douleur soutenue. Environ un tiers des patients SDRC modéré à sévère souffrent d'hypothyroïdie [1]. L'effet de ce déficit n'est connu que par des observations sur la dystrophie de Sudeck. La fonction de l'hyperparathyroïdie et du métabolisme osseux n'a pas été notée. Le rôle de la HPA dans la douleur chronique est bien documenté. [167,168]. Les données ci-dessus, qui montrent de faibles niveaux de cortisol chez une partie importante des patients SDRC ayant un fonctionnement

normal de la glande surrénale après une stimulation cosyntropine, montrent l'échec de l'axe HPA dans la maladie.

Un grand pourcentage de patients souffrant de SDRC sévère sont traités avec de fortes doses d'opioïdes forts. Une étude récente a montré un dysfonctionnement hypophysaire **sous tous ses axes**, avec

- 1) un hypofonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadal
- 2) un hyperfonctionnement de l'axe HPA
- 3) des taux de prolactine plus élevés.

L'arrêt de la prise de stupéfiants peut inverser le dysfonctionnement endocrinien [169].

10. Manifestations dermatologiques du SDRC

Dans une étude longitudinale de l'histoire naturelle du SDRC, 71% des patients ont rapporté des changements de couleur de peau dans les 5 ans, qui sont passés à 81% après 15 ans. C'était généralement une combinaison d'érythème, de marbrures, de livedo réticularis et de cyanose [1]. Un gonflement a été noté chez 75% des patients la première année et chez 90% des patients après 15 ans [1]. Une particularité notée chez plusieurs patients est la « trace de ligature », comme si le patient avait attaché un lien autour de l'extrémité œdématiée, qui a persisté alors même que l'œdème a diminué au cours du traitement.

Environ 20% des patients ont signalé une éruption morbilliforme légèrement surélevée. La lésion la plus fréquemment observée est une lésion ulcéroïde perforée, bien circonscrite sur 1 à 3 mm, précédée d'une lésion cutanée prurigineuse qui ressemble à une piqûre d'insecte. Dans les 2 à 3 jours, le centre de la lésion est excavé et sa circonférence est soulevée. Le prurit cesse à ce stade. La lésion guérit en laissant un centre atrophique mince et des marges clairement érythémateuses.

Dans une publication antérieure, deux patients sur neuf ont souffert de bulles récurrentes sur leurs jambes œdématiées chroniquement [170]. L'étude ultrastructurelle d'une biopsie de la lésion bulleuse d'un patient a révélé des anomalies dans la membrane basale et des fibrilles ancrées. Dans certaines régions, la membrane basale ne contenait aucune fibrille ancrée et les segments de la membrane basale ont révélé une diminution de la densité électronique et une perturbation focale. Deux patients ont présenté des lésions similaires à un purpura pigmenté. Ces patients ont connu l'apparition soudaine d'un érythème marqué sur leur jambe œdématiée chroniquement. La biopsie a révélé des

lymphocytes et des histiocytes entourant les vaisseaux sanguins, avec des érythrocytes extravasés, ce qui ressemblait de très près à la maladie de Schamberg [171] .

Après deux ans environ, la peau de l'extrémité atteinte devient atrophique, lisse et souvent sèche. En même temps, les ongles deviennent fragiles, striés et s'amincissent. Des changements verruqueux, souvent observés chez les patients souffrant d'une stase veineuse, se produisent en plus de la cellulite et de l'ulcération. Une certaine partie de ces patients **desquament sur** de grandes surfaces de peau. Les patients avec des bulles et des signes de perturbation des fibrilles d'ancrage de collagène ont une immunofluorescence dermo-épidermique normale. L'éruption bulleuse observée chez ces patients est similaire à celle décrite chez les patients diabétiques souffrant de neuropathie [172-174].

Une vaste étude pathologique a été menée sur les membres amputés de 8 patients SDRC : elle a révélé une atrophie musculaire sévère et des capillaires gravement épaissis, ainsi qu'une quantification ultrastructurelle de dégénérescence des fibres C [149]. Deux autres études anatomiques de la peau de membres SDRC-I amputés ont révélé une perte d'intégrité endothéliale, une hypertrophie des vaisseaux sanguins et une diminution des glandes sudoripares épidermiques et des petites fibres nerveuses d'innervation vasculaire. On a noté que sur des profils neuropeptides modifiés, survivaient de petites fibres afférentes nociceptives qui innervaient les follicules capillaires, les artéioles superficielles et les glandes sudoripares [175,176]. Cependant, une étude récente de patients beaucoup moins sévèrement touchés a trouvé des altérations des petites fibres d'innervation de la peau chez seulement 20% des patients SDRC-I. Aucun signe ou symptôme chez les patients, ni le stade de la maladie, ne permettaient de prédire la densité nerveuse épidermique [177,178]. Dans cette étude, il n'y avait aucune réduction marquée de la densité des fibres nerveuses dans les glandes sudoripares. Une innervation anormale de petites fibres denses autour des follicules capillaires a également été décrite chez des patients SDRC-I [175].

Les effets trophiques du SDRC-I sont notables sur la peau, les muscles, les os (dystrophie de Sudeck) et les articulations. L'atrophie cutanée et des téguments est souvent particulièrement apparente aux articulations interphalangiennes de la main, sur le dos du pied et sur la jambe, en conjonction avec un œdème important. Les ongles s'épaississent, se strient, poussent trop vite et se fissurent. Au début de l'évolution de la maladie, **alors qu'ils sont souvent bien irrigués**, les cheveux deviennent plus épais, bouclés et poussent plus rapidement. Quand la maladie progresse, ils tombent [114]. Une axotomie expérimentale des nerfs cutanés diminue la mitose des kératinocytes et aboutit à un amincissement de la peau et à une perte de cheveux [179,180].

Les extrémités distales et en particulier le bout des doigts sont essentiels pour la thermorégulation dépendant des anastomoses artério-veineuses [2]. L'innervation sympathique de ces artéioles contracte normalement avec force le muscle lisse qui obture le shunt artério-veineux (SAV). Au cours de la progression du SDRC-I il peut y avoir une dégénérescence **nervi vasulorum** (petites fibres) qui permettrait au sang de contourner les capillaires nutritifs, et donc d'entraîner une hypoxie du tissu

perfusé (perte de la peau, du tissu conjonctif et du muscle). On a suggéré ce mécanisme comme cause de l'atrophie observée dans les muscles des patients SDRC [2.142].

On constate des anomalies de la transpiration chez environ 30% des patients. Dans une vaste étude de patients SDRC-I bien caractéristiques, 22% avaient une production de sueur augmentée au repos, 7 % diminuée et pour 71%, elle était normale [181]. Les patients ne sont souvent pas conscients des anomalies de la transpiration, qui fluctue selon l'état émotionnel et les stimuli environnementaux. Les glandes sudoripares dénervées qui ne répondent pas aux stimuli neurologiques peuvent répondre à la noradrénaline **en circulation**, bien que leur ligand spécifique soit l'acétylcholine [117].

Le syndrome de diamant Gardner est fréquent chez les patients SDRC. Les patients constatent des ecchymoses spontanées, qui se produisent souvent des mois après un traumatisme initial [182]. Les ecchymoses se produisent dans les zones qui n'ont pas été blessées. Le mécanisme proposé est une réaction auto-immune contre un composant des érythrocytes du patient. Les paramètres de coagulation sont normaux et une biopsie cutanée révèle des changements non spécifiques. Antigène possible qui provoque cette réaction auto-immune : la phosphatidylsérine (un phosphoglycéride de la membrane des globules rouges) [183-185]. Parfois, le tissu musculaire profond est le site d'extravasation érythrocytaire. Comme indiqué précédemment, la réponse inflammatoire résultant en un œdème neurogène peut être un mécanisme d'extravasation des globules rouges dans le SDRC [186,287].

11. Système urologique

Des symptômes et des signes urologiques sont décelés chez environ 25% des patients SDRC [1]. Lors d'une étude de 20 patients SDRC consécutifs qui ont été adressés à un service d'urologie académique, les principales plaintes étaient la fréquence, l'urgence ou l'incontinence urinaire. L'âge moyen de ces patients était de 43 ans \pm 10, et la durée du symptôme urologique était de près de 5 ans [188]. Aucun patient n'avait eu de problème de miction avant l'apparition du SDRC. L'évaluation endoscopique de ces patients était normale, ainsi que la cytologie. Une échographie rénale a écarté toute pathologie des voies supérieures, comme l'hydronéphrose, la néphrolithiase ou une tumeur. On a trouvé une hyperréflexie du détrusor chez 8 patients, une aréflexie vésicale chez 8 patients et une urgence sensorielle chez 3. Une hyperréflexie du détrusor accompagnée d'une dysnergie du sphincter externe a été attestée chez 1 patient. Quatre des patients (des femmes) souffraient d'une incontinence d'effort. La capacité cystométrique moyenne de la vessie était de 417 \pm 182 ml. Le SDRC a été diagnostiqué dans le pénis un an après une prostatectomie transurétrale [189]. On observe également une douleur pelvienne et périnéale chez les patients souffrant de SDRC, en particulier si les deux extrémités inférieures sont touchées [114,190].

12. Système gastro-intestinal

Dans l'étude prospective de 270 patients évalués avant la perfusion de kétamine [1], on a souvent constaté une constipation (113 patients, 41%). D'autres symptômes fréquents étaient la nausée (63 patients, 23,3%), les vomissements (31 patients, 11,5%), les plaintes de diarrhée intermittente (18,5%) et l'indigestion (18,5%). Le syndrome du côlon irritable a été diagnostiqué chez 46 patients (17%) depuis la survenue du SDRC.

La dysphagie a souvent été notée (47 patients, 17,4%) et a été complètement évaluée chez plus de 20 patients. Ils décrivent généralement une sensation de nourriture coincée dans la gorge. Tous les patients ont été évalués par un ORL et un spécialiste de la déglutition. Ils ont subi un examen complet de la tête et du cou, qui comprenait une nasopharyngoscopie par fibre optique. La fonction de déglutition des patients a été évaluée à l'eau, aux matières épaisses (nectar, miel) et solides (fromage blanc). Les paramètres de déglutition mesurés ont été :

- 1) La formation du bolus
- 2) Initiation
- 3) Retard
- 4) Résidus
- 5) Dégagement
- 6) Spasmes
- 7) RGO.

Tous les patients avaient des difficultés avec la formation et le contrôle du bolus. Ils étaient lents à commencer à avaler et avaient un retard important avec le bolus, qui restait dans la vallécule pendant une longue durée. La déglutition montrait un mauvais dégagement de l'hypopharynx avec de multiples avalements involontaires. La pénétration du larynx et une franche aspiration n'avaient pas eu lieu. La dysphagie vécue par ces patients semble être multifactorielle. L'incapacité à initier le mouvement des muscles du pharynx provoque une mauvaise formation de bolus avec une segmentation conséquente. Les patients semblent aussi avoir une sensation réduite du bol qui conduit à une accumulation dans la vallécule, une déglutition retardée, un résidu important dans le sinus piriforme et un mauvais dégagement du pharynx. Le RGO est fréquent dans la population SDRC (73%). Comme indiqué précédemment, toutes sortes de stress sont observés chez ces patients [191] et des médicaments multiples peuvent contribuer à la DIRD spécifiquement et à la dysphagie en général.

La gastroparésie est un problème majeur chez presque tous les patients qui ont souffert plus de 5 ans du SDRC. En général, ces patients souffrent d'un syndrome multiple, les membres inférieurs sont touchés plus que les supérieurs et des symptômes urologiques sont concomitants. La plainte la plus fréquente est la satiété précoce et les ballonnements. La constipation sévère, la diarrhée et le syndrome du côlon irritable sont présents chez 90% de ces patients.

La douleur due au SDRC sur le côté droit est fréquemment confondue avec une maladie de la vésicule biliaire, conduisant à une opération [13]. Bien que la douleur émane de l'aisselle et irradie vers la paroi thoracique antérieure, la paroi thoracique latérale (région de la vésicule biliaire) et puisse également se faire sentir à la pointe de l'omoplate, sa caractéristique peut-être la plus troublante est la douleur épigastrique. Ce qui est le plus souvent diagnostiqué comme un RGO. Environ 5% de nos patients sévères ont subi une ablation de la vésicule biliaire à cause de la douleur causée par le nerf ICB dans le côté droit.

Le syndrome de sensibilisation centrale (SSC), une composante physiopathologique du SDRC, est considéré comme important dans le syndrome du côlon irritable (IBS) et dans la dyspepsie fonctionnelle [192]. Un syndrome étroitement lié, la fibromyalgie (FB), a été associé au syndrome métabolique chez les femmes [193]. FB est également associée aux troubles fonctionnels de l'intestin et au syndrome de vomissement cyclique (CVS) [194]. Dans une étude sur 18 patients adultes atteints de CVS, il a été démontré que les associations les plus fortes étaient FB et SDRC [195].

Une étude récente a identifié 8 enfants dans sept familles, qui ont souffert du SDRC -I et de surcroît d'une dysmotilité gastro-intestinale (GI) et de vomissements cycliques. Les 7 enfants répondaient aux critères diagnostiques de Nimègue (2002) de maladie mitochondriale et 6 sur les 7 avaient probablement une hérédité maternelle [150]. Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents dans le SDRC et des études physiologiques détaillées sont en cours.

Il y a de plus en plus de preuves que les fibres finement myélinisées A- δ et amyéliniques C sont impliquées dans les manifestations somatiques du SDRC [2]. Elles peuvent aussi concerner des organes internes tels que le tractus gastro-intestinal. Les premières données suggèrent que la gastroparésie est une composante des manifestations cliniques de la satiété précoce, des ballonnements, des nausées et des vomissements rapportés par environ 5% des patients [1].

Les axones nociceptifs C et A- δ innervent les vaisseaux sanguins et leurs **sécrétions neuroeffectrices** peuvent marginaliser les immunocytes dans la paroi intestinale. Les lymphocytes, monocytes, et mastocytes ainsi recrutés peuvent déclencher un cycle neuro-immunitaire d'inflammation et un œdème vasogénique de la paroi intestinale, aux **effets somatiques similaires** [2]. Une implication de petites fibres et la gastroparésie qui en résulte sont bien connues chez les diabétiques qui souffrent d'une neuropathie des petites fibres [196]. On a également montré que la libération de cytokines inflammatoires pouvait provoquer un œdème intestinal [197].

13. Conclusion

Presque tous les systèmes organiques sont impliqués au cours du SDRC. Des progrès importants ont été accomplis dans la compréhension de ses mécanismes comme à l'égard de la douleur [187,198] mais on en connaît peu les effets pléiotropiques sur les organes internes, qui sont souvent très difficiles à comprendre pour ceux qui prennent soin de ces patients.

14. Remerciements

L'auteur tient à remercier le soutien apporté à la recherche au fil des ans par la Fondation de la famille Tilly pour l'Etude du Syndrome Dououreux Régional Complexe et la Fondation Emily Sunstein pour l'Etude de la Douleur Neuropathique.

REFERENCES

1. R. J. Schwartzman, K. L. Erwin and G. M. Alexander, "The Natural History of Complex Regional Pain Syndrome," *The Clinical Journal of Pain*, Vol. 25, No. 4, 2009, pp. 273-80. doi:10.1097/AJP.0b013e31818ecea5
2. A. L. Oaklander and H. L. Fields, "Is Reflex Sympathetic Dystrophy/Complex Regional Pain Syndrome type I a Small-Fiber Neuropathy?" *Annals of Neurology*, Vol. 65, No. 6, 2009, pp. 629-638. doi:10.1002/ana.21692
3. R. N. Harden, S. Bruehl, B. S. Galer, S. Saltz, M. Bertram, M. Backonja, *et al.*, "Complex Regional Pain Syndrome: Are the IASP Diagnostic Criteria Valid And Sufficiently Comprehensive?" *Pain*, Vol. 83, No. 2, 1999, pp. 211- 219.
4. S. Bruehl, R. N. Harden, B. S. Galer, S. Saltz, M. Backonja and M. Stanton-Hicks, "Complex Regional Pain Syndrome: Are There Distinct Subtypes and Sequential Stages of the Syndrome?" *Pain*, Vol. 95, No. 1-2, 2002, pp. 119-124.
5. S. Bruehl, R. N. Harden, B. S. Galer, S. Saltz, M. Bertram, M. Backonja, *et al.*, "External Validation of IASP Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome and Proposed Research Diagnostic Criteria. International Association for the Study of Pain," *Pain*, Vol. 81, No. 1-2, 1999, pp. 147-154.
6. R. N. Harden and S. Bruehl, "Diagnostic Criteria: The Statistical Derivation of the Four Criterion Factors," In: P. R. Wilson, M. D. Stanton-Hicks and R. N. Harden, Eds., *CRPS: Current Diagnosis and Therapy*, IASP Press, Seattle, 2005, pp. 45-58.

7. R. N. Harden, S. Bruehl, R. S. Perez, F. Birklein, J. Marinus, C. Maihofner, *et al.*, "Validation of Proposed Diagnostic Criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome," *Pain*, Vol. 150, No. 2, 2010, pp. 268-274. doi:10.1016/j.pain.2010.04.030
8. P. H. Veldman and R. J. Goris, "Surgery on Extremities with Reflex Sympathetic Dystrophy," *Unfallchirurg*, Vol. 98, No. 1, 1995, pp. 45-48.
9. J. Maleki, A. A. LeBel, G. J. Bennett and R. J. Schwartzman, "Patterns of Spread in Complex Regional Pain Syndrome, Type I (Reflex Sympathetic Dystrophy)," *Pain*, Vol. 88, No. 3, 2000, pp. 259-266.
10. O. Rommel, M. Gehling, R. Dertwinkel, K. Witscher, M. Zenz, J. P. Malin, *et al.*, "Hemisensory Impairment in Patients with Complex Regional Pain Syndrome," *Pain*, Vol. 80, No. 1-2, 1999, pp. 95-101.
11. M. A. van Rijn, J. Marinus, H. Putter, S. R. Bosselaar, G. L. Moseley and J. J. van Hilten, "Spreading of Complex Regional Pain Syndrome: Not a Random Process," *Journal of Neural Transmission*, Vol. 118, No. 9, 2011, pp. 1301-1309. doi:10.1007/s00702-011-0601-1
12. R. J. Schwartzman and J. R. Grothusen, "Brachial Plexus Traction Injury: Quantification of Sensory Abnormalities," *Pain Medicine*, Vol. 9, No. 7, 2008, pp. 950-957. doi:10.1111/j.1526-4637.2007.00394.x
13. J. W. Rasmussen, J. R. Grothusen, A. L. Rosso and R. J. Schwartzman, "Atypical Chest Pain: Evidence of Intercostobrachial Nerve Sensitization in Complex Regional Pain Syndrome," *Pain Physician*, Vol. 12, No. 5, 2009, pp. E329-E234.
14. M. de Mos, A. G. de Bruijn, F. J. Huygen, J. P. Dieleman, B. H. Stricker and M. C. Sturkenboom, "The Incidence of Complex Regional Pain Syndrome: A Population-Based Study," *Pain*, Vol. 129, No. 1-2, 2007, pp. 12-20. doi:10.1016/j.pain.2006.09.008
15. P. H. Veldman, H. M. Reynen, I. E. Arntz and R. J. Goris, "Signs and Symptoms of Reflex Sympathetic Dystrophy: Prospective Study of 829 Patients," *Lancet*, Vol. 342, No. 8878, 1993, pp. 1012-1016.
16. P. U. Dijkstra, J. W. Groothoff, H. J. Duis and J. H. Geertzen, "Incidence of Complex Regional Pain Syndrome Type I after Fractures of the Distal Radius," *European Journal of Pain*, Vol. 7, No. 5, 2003, pp. 457-462.
17. D. R. Bickerstaff and J. A. Kanis, "Algodystrophy: An Under-Recognized Complication of Minor Trauma," *British Journal of Rheumatology*, Vol. 33, No. 3, 1994, pp. 240-248.
18. A. Zyluk, "The Natural History of Post-Traumatic Reflex Sympathetic Dystrophy," *Journal of Hand Surgery*, Vol. 23, No. 1, 1998, pp. 20-23.
19. P. Sandroni, L. M. Benrud-Larson, R. L. McClelland and P. A. Low, "Complex Regional Pain Syndrome Type I: Incidence and Prevalence in Olmsted County, a Population-Based Study," *Pain*, Vol. 103, No. 1-2, 2003, pp. 199-207.
20. W. Janig and R. Baron, "Complex Regional Pain Syndrome: Mystery Explained?" *Lancet Neurology*, Vol. 2, No. 11, 2003, pp. 687-697.
21. R. P. Hart, M. F. Martelli and N. D. Zasler, "Chronic Pain and Neuropsychological Functioning," *Neuropsychology Review*, Vol. 10, No. 3, 2000, pp. 131-149.

22. B. D. Dick and S. Rashedi, "Disruption of Attention and Working Memory Traces in Individuals with Chronic Pain," *Anesthesia & Analgesia*, Vol. 104, No. 5, 2007, pp. 1223-1229. doi:10.1213/01.ane.0000263280.49786.f5
23. D. K. Weiner, T. E. Rudy, L. Morrow, J. Slaboda and S. Lieber, "The Relationship between Pain, Neuropsychological Performance, and Physical Function in Community-Dwelling Older Adults with Chronic Low Back Pain," *Pain Medicine*, Vol. 7, No. 1, 2006, pp. 60-70. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00091.x
24. J. F. Karp, C. F. Reynolds 3rd, M. A. Butters, M. A. Dew, S. Mazumdar, A. E. Begley, *et al.*, "The Relationship between Pain and Mental Flexibility in Older Adult Pain Clinic Patients," *Pain Medicine*, Vol. 7, No. 5, 2006, pp. 444-452. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00212.x
25. R. N. Harden, S. Bruehl, M. Stanton-Hicks and P. R. Wilson, "Proposed New Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome," *Pain Medicine*, Vol. 8, No. 4, 2007, pp. 326-331. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00169.x
26. D. J. Libon, R. J. Schwartzman, J. Eppig, D. Wambach, E. Brahin, B. L. Peterlin, *et al.*, "Neuropsychological Deficits Associated with Complex Regional Pain Syndrome," *Journal of the International Neuropsychological Society*, Vol. 16, No. 3, 2010, pp. 566-573. doi:10.1017/S1355617710000214
27. D. Wechsler, "Wechsler Adult Intelligence Scale," 3rd Edition, The Psychological Corporation, San Antonio, 1997.
28. M. Lamar, C. C. Price, D. J. Libon, D. L. Penney, E. Kaplan, M. Grossman, *et al.*, "Alterations in Working Memory as a Function of Leukoaraiosis in Dementia," *Neuropsychologia*, Vol. 45, No. 2, 2007, pp. 245-254. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.07.009
29. M. Lamar, M. Catani, C. C. Price, K. M. Heilman and D. J. Libon, "The Impact of Region-Specific Leukoaraiosis on Working Memory Deficits in Dementia," *Neuropsychologia*, Vol. 46, No. 10, 2008, pp. 2597-2601. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.007
30. E. A. Phelps, F. Hyder, A. M. Blamire and R. G. Shulman, "fMRI of the Prefrontal Cortex during Overt Verbal Fluency," *Neuroreport*, Vol. 8, No. 2, 1997, pp. 561-565.
31. E. Kaplan, H. Goodglass and S. Weintraub, "The Boston Naming Test," 2nd Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.
32. J. A. Gladsjo, C. C. Schuman, J. D. Evans, G. M. Peavy, S. W. Miller and R. K. Heaton, "Norms for Letter and Category Fluency: Demographic Corrections for Age, Education, and Ethnicity," *Assessment*, Vol. 6, No. 2, 1999, pp. 147-178.
33. C. J. Mummery, K. Patterson, J. R. Hodges and R. J. Wise, "Generating 'tiger' as an Animal Name or a Word Beginning with T: Differences in Brain Activation," *Proceedings of the Royal Society*, Vol. 263, No. 1373, 1996, pp. 989-995. doi:10.1098/rspb.1996.0146
34. D. J. Libon, C. McMillan, D. Gunawardena, C. Powers, L. Massimo, A. Khan, *et al.*, "Neurocognitive Contributions to Verbal Fluency Deficits in Frontotemporal Lobar Degeneration," *Neurology*, Vol. 73, No. 7, 2009, pp. 535-542. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b2a4f5
35. D. C. Delis, J. H. Kramer, E. Kaplan and B. A. Ober, "California Verbal Learning Test," 2nd Edition, Psychological Corporation, San Antonio, 2000.
36. R. Melzack, "The Short-Form McGill Pain Questionnaire," *Pain*, Vol. 30, No. 2, 1987, pp. 191-197.
37. T. Beck, R. A. Steer and G. K. Brown, "Manual for the Beck Depression Inventory-II," Psychological Corporation, San Antonio, 1996.

38. C. C. Price, K. D. Garrett, A. L. Jefferson, S. Cosentino, J. J. Tanner, D. L. Penney, *et al.*, "Leukoaraiosis Severity and List-Learning in Dementia," *Clinical Neuropsychology*, Vol. 23, No. 6, 2009, pp. 944-961. [doi:10.1080/13854040802681664](https://doi.org/10.1080/13854040802681664)
 39. R. T. Kiefer, P. Rohr, K. Unertl, K. H. Altemeyer, J. Grothusen and R. J. Schwartzman, "Recovery from Intractable Complex Regional Pain Syndrome Type I (RSD) under High-Dose Intravenous Ketamine-Midazolam Sedation," *Neurology*, Vol. 58, No. 7, 2002, pp. A474- A475.
 40. S. P. Koffler, B. M. Hampstead, F. Irani, J. Tinker, R. T. Kiefer, P. Rohr, *et al.*, "The Neurocognitive Effects of 5 Day Anesthetic Ketamine for the Treatment of Refractory Complex Regional Pain Syndrome," *Archives of Clinical Neuropsychology*, Vol. 22, No. 6, 2007, pp. 719-729. [doi:10.1016/j.acn.2007.05.005](https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.05.005)
 41. C. Maihofner, H. O. Handwerker, B. Neundorfer and F. Birklein, "Patterns of Cortical Reorganization in Complex Regional Pain Syndrome," *Neurology*, Vol. 61, No. 12, 2003, pp. 1707-1715.
 42. C. Maihofner, H. O. Handwerker, B. Neundorfer and F. Birklein, "Cortical Reorganization during Recovery from Complex Regional Pain Syndrome," *Neurology*, Vol. 63, No. 4, 2004, pp. 693-701. [doi:63/4/693](https://doi.org/10.1213/00006123-2004040000000693)
 43. B. Pleger, M. Tegenthoff, P. Ragert, A. F. Forster, H. R. Dinse, P. Schwenkreis, *et al.*, "Sensorimotor Retuning [Corrected] in Complex Regional Pain Syndrome Parallels Pain Reduction," *Annals of Neurology*, Vol. 57, No. 3, 2005, pp. 425-429. [doi:10.1002/ana.20394](https://doi.org/10.1002/ana.20394)
 44. E. Peltz, F. Seifert, S. Lanz, R. Muller and C. Maihofner, "Impaired Hand Size Estimation in CRPS," *Journal of Pain*, Vol. 12, No. 10, 2011, pp. 1095-1101. [doi:10.1016/j.jpain.2011.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.05.001)
 45. J. S. Lewis, P. Kersten, K. M. McPherson, G. J. Taylor, N. Harris, C. S. McCabe, *et al.*, "Wherever Is My Arm? Impaired Upper Limb Position Accuracy in Complex Regional Pain Syndrome," *Pain*, Vol. 149, No. 3, 2010, pp. 463-469. [doi:10.1016/j.pain.2010.02.007](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.02.007)
 46. S. Forderreuther, U. Sailer and A. Straube, "Impaired Self-Perception of the Hand in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)," *Pain*, Vol. 110, No. 3, 2004, pp. 756-761. [doi:10.1016/j.pain.2004.05.019](https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.05.019)
 47. J. Frettlow, M. Huppe and C. Maier, "Severity and Specificity of Neglect-Like Symptoms in Patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Compared to Chronic Limb Pain of Other Origins," *Pain*, Vol. 124, No. 1-2, 2006, pp. 184-189. [doi:10.1016/j.pain.2006.04.010](https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.010)
 48. B. Pleger, P. Ragert, P. Schwenkreis, A. F. Forster, C. Wilimzig, H. Dinse, *et al.*, "Patterns of Cortical Reorganization Parallel Impaired Tactile Discrimination and Pain Intensity in Complex Regional Pain Syndrome," *Neuroimage*, Vol. 32, No. 2, 2006, pp. 503-510. [doi:10.1016/j.neuroimage.2006.03.045](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.045)
- [49] A. Lebel, L. Becerra, D. Wallin, E. A. Moulton, S. Morris, G. Pendse, *et al.*, "fMRI Reveals Distinct Cns Processing during Symptomatic and Recovered Complex Regional Pain Syndrome in Children," *Brain*, Vol. 131, No. 7, 2008, pp. 1854-1879. [doi:10.1093/brain/awn123](https://doi.org/10.1093/brain/awn123)
- [50] G. Robinson, H. Cohen and A. Goebel, "A Case of Complex Regional Pain Syndrome with Agnosia for Object Orientation," *Pain*, Vol. 152, No. 7, 2011, pp. 1674-1681. [doi:10.1016/j.pain.2011.02.010](https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.010)
- [51] C. Maihofner, R. Baron, R. DeCol, A. Binder, F. Birklein, G. Deuschl, *et al.*, "The Motor System Shows Adaptive Changes in Complex Regional Pain Syndrome," *Brain*, Vol. 130, No. 10, 2007, pp. 2671-2687. [doi:10.1093/brain/awm131](https://doi.org/10.1093/brain/awm131)
- [52] A. May, "Chronic Pain May Change the Structure of the Brain," *Pain*, Vol. 137, No. 1, 2008, pp. 7-15. [doi:10.1016/j.pain.2008.02.034](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034)

2012 Schwartzman last update on systemic CRPS.pdf

Neuroscience & Medicine, 2012, 3, 225-242

doi:10.4236/nm.2012.33027 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/nm>)

[53] A. V. Apkarian, Y. Sosa, S. Sonty, R. M. Levy, R. N. Harden, T. B. Parrish, *et al.*, "Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density," *Journal of Neuroscience*, Vol. 24, No. 46, 2004, pp. 10410-10415. doi:10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004

[54] P. G. Patil, J. L. Apfelbaum and J. P. Zacny, "Effects of a Cold-Water Stressor On Psychomotor and Cognitive Functioning in Humans," *Physiol Behav*, Vol. 58, No. 6, 1995, pp. 1281-1286.

[55] N. Terrando, L. I. Eriksson, J. K. Ryu, T. Yang, C. Monaco, M. Feldmann, *et al.*, "Resolving Postoperative Neuroinflammation and Cognitive Decline," *Annals of Neurology*, Vol. 70, No. 6, 2011, pp. 986-995. doi:10.1002/ana.22664

[56] Y. Arima, M. Harada, D. Kamimura, J. H. Park, F. Kawano, F. E. Yull, *et al.*, "Regional Neural Activation Defines a Gateway for Autoreactive T Cells to Cross the Blood-Brain Barrier," *Cell*, Vol. 148, No. 3, 2012, pp. 447-457. doi:10.1016/j.cell.2012.01.022

[57] F. Marchand, M. Perretti and S. B. McMahon, "Role of the Immune System in Chronic Pain," *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 6, No. 7, 2005, pp. 521-532. doi:10.1038/nrn1700

[58] F. J. Huygen, N. Ramdhani, A. van Toorenenbergen, J. Klein and F. J. Zijlstra, "Mast Cells Are Involved in Inflammatory Reactions during Complex Regional Pain Syndrome Type 1," *Immunology Letters*, Vol. 91, No. 2-3, 2004, pp. 147-154. doi:10.1016/j.imlet.2003.11.013

[59] J. G. Groeneweg, F. J. Huygen, C. Heijmans-Antonissen, S. Niehof and F. J. Zijlstra, "Increased Endothelin-1 and Diminished Nitric Oxide Levels in Blister Fluids of Patients with Intermediate Cold Type Complex Regional Pain Syndrome Type 1," *BMC Musculoskeletal Disorders*, Vol. 7, No. 2006, p. 91. doi:10.1186/1471-2474-7-91

[60] F. Wesseldijk, D. Fekkes, F. J. Huygen, M. van de Heide-Mulder and F. J. Zijlstra, "Increased Plasma Glutamate, Glycine, and Arginine Levels in Complex Regional Pain Syndrome Type 1," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Vol. 52, No. 5, 2008, pp. 688-694. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01638.x

[61] H. H. Kramer, T. Eberle, N. Uceyler, I. Wagner, T. Klonschinsky, L. P. Muller, *et al.*, "TNF-Alpha in CRPS and 'Normal' Trauma-Significant Differences between Tissue and Serum," *Pain*, Vol. 152, No. 2, 2011, pp. 285-290. doi:10.1016/j.pain.2010.09.024

[62] N. Uceyler, J. P. Rogausch, K. V. Toyka and C. Sommer, "Differential Expression of Cytokines in Painful and Painless Neuropathies," *Neurology*, Vol. 69, No. 1, 2007, pp. 42-49. doi:10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5

[63] G. M. Alexander, M. A. van Rijn, J. J. van Hilten, M. J. Perreault and R. J. Schwartzman, "Changes in Cerebro-spinal Fluid Levels of Pro-Inflammatory Cytokines in CRPS," *Pain*, Vol. 116, No. 3, 2005, pp. 213-219. doi:10.1016/j.pain.2005.04.013

[64] G. M. Alexander, M. J. Perreault, E. R. Reichenberger and R. J. Schwartzman, "Changes in Immune and Glial Markers in the Csf of Patients with Complex Regional Pain Syndrome," *Brain, Behavior, and Immunity*, Vol. 21, No. 5, 2007, pp. 668-676. doi:10.1016/j.bbi.2006.10.009

[65] F. J. Huygen, A. G. de Bruijn, J. Klein and F. J. Zijlstra, "Neuroimmune Alterations in the Complex Regional Pain Syndrome," *European Journal of Pharmacology*, Vol. 429, No. 1-3, 2001, pp. 101-113.

[66] B. W. Ritz, G. M. Alexander, S. Nogusa, M. J. Perreault, B. L. Peterlin, J. R. Grothusen, *et al.*, "Elevated Blood Levels of Inflammatory Monocytes (CD14(+) CD16(+)) in Patients with Complex Regional Pain Syndrome," *Clinical & Experimental Immunology*, Vol. 164, No. 1, 2011, pp. 108-117. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04308.x

2012 Schwartzman last update on systemic CRPS.pdf

Neuroscience & Medicine, 2012, 3, 225-242

doi:10.4236/nm.2012.33027 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/nm>)

[67] F. Blaes, K. Schmitz, M. Tschernatsch, M. Kaps, I. Krasenbrink, G. Hempelmann, *et al.*, “Autoimmune Etiology of Complex Regional Pain Syndrome (M. Sudeck),” *Neurology*, Vol. 63, No. 9, 2004, pp. 1734-1736.

[68] D. Kohr, M. Tschernatsch, K. Schmitz, P. Singh, M. Kaps, K. H. Schafer, *et al.*, “Autoantibodies in Complex Regional Pain Syndrome Bind to a Differentiation-Dependent Neuronal Surface Autoantigen,” *Pain*, Vol. 143, No. 3, 2009, pp. 246-251. doi:10.1016/j.pain.2009.03.009

[69] L. R. Watkins and S. F. Maier, “The Pain of Being Sick: Implications of Immune-to-Brain Communication for Understanding Pain,” *Annual Review of Psychology*, Vol. 51, No. 2000, 2000, pp. 29-57. doi:10.1146/annurev.psych.51.1.29

[70] L. E. Goehler, R. P. Gaykema, S. E. Hammack, S. F. Maier and L. R. Watkins, “Interleukin-1 Induces c-Fos Immunoreactivity in Primary Afferent Neurons of the Vagus Nerve,” *Brain Research*, Vol. 804, No. 2, 1998, pp. 306-310.

[71] L. E. Goehler, R. P. Gaykema, K. T. Nguyen, J. E. Lee, F. J. Tilders, S. F. Maier, *et al.*, “Interleukin-1 β in Immune Cells of the Abdominal Vagus Nerve: A Link between the Immune and Nervous Systems?” *Journal of Neuroscience*, Vol. 19, No. 7, 1999, pp. 2799-2806.

[72] L. R. Watkins and S. F. Maier, “Implications of Immune-to-Brain Communication for Sickness and Pain,” *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Vol. 96, No. 14, 1999, pp. 7710-7713.

[73] H. E. Romeo, D. L. Tio, S. U. Rahman, F. Chiappelli and A. N. Taylor, “The Glossopharyngeal Nerve as a Novel Pathway in Immune-to-Brain Communication: Relevance to Neuroimmune Surveillance of the Oral Cavity,” *Journal of Neuroimmunology*, Vol. 115, No. 1-2, 2001, pp. 91-100.

[74] S. Laye, R. M. Bluthé, S. Kent, C. Combe, C. Medina, P. Parnet, *et al.*, “Subdiaphragmatic Vagotomy Blocks Induction of IL-1 β mRNA in Mice Brain in Response to Peripheral LPS,” *American Journal of Physiology*, Vol. 268, No. 5, 1995, pp. R1327-R1331.

[75] P. Mason, “Lipopolysaccharide Induces Fever and Decreases Tail Flick Latency in Awake Rats,” *Neuroscience Letters*, Vol. 154, No. 1-2, 1993, pp. 134-136.

[76] L. R. Watkins, L. E. Goehler, J. Relton, M. T. Brewer and S. F. Maier, “Mechanisms of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Hyperalgesia,” *Brain Research*, Vol. 692, No. 1-2, 1995, pp. 244-250.

[77] L. R. Watkins, L. E. Goehler, J. K. Relton, N. Tartaglia, L. Silbert, D. Martin, *et al.*, “Blockade of Interleukin-1 Induced Hyperthermia by Subdiaphragmatic Vagotomy: Evidence for Vagal Mediation of Immune-Brain Communication,” *Neuroscience Letters*, Vol. 183, No. 1-2, 1995, pp. 27-31.

[78] J. A. Smith, D. G. Karalis, A. L. Rosso, J. R. Grothusen, S. E. Hessen and R. J. Schwartzman, “Syncope in Complex Regional Pain Syndrome,” *Clinical Cardiology*, Vol. 34, No. 4, 2011, pp. 222-225. doi:10.1002/clc.20879

[79] M. Brignole, C. Menozzi, A. Del Rosso, S. Costa, G. Gaggioli, N. Bottoni, *et al.*, “New Classification of Haemodynamics of Vasovagal Syncope: Beyond the VASIS Classification. Analysis of the Pre-Syncopal Phase of the Tilt Test without and with Nitroglycerin Challenge. Vasovagal Syncope International Study,” *Europace*, Vol. 2, No. 1, 2000, pp. 66-76.

[80] A. J. Aerts and P. Dendale, “Diagnostic Value of Nitrate Stimulated Tilt Testing without Preceding Passive Tilt in Patients with Suspected Vasovagal Syncope and a Healthy Control Group,” *Pacing and Clinical Electro-physiology*, Vol. 28, No. 1, 2005, pp. 29-32. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.09439.x

[81] F. Radrigan, E. Dumas, G. Chamorro, P. Casanegra, J. Jalil, “Head-Up Tilt Test in Healthy Asymptomatic Patients,” *Revista Medica de Chile*, Vol. 124, No. 10, 1996, pp. 1187-1191.

2012 Schwartzman last update on systemic CRPS.pdf

Neuroscience & Medicine, 2012, 3, 225-242

doi:10.4236/nm.2012.33027 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/nm>)

- [82] B. P. Grubb, D. Kosinski, P. Temesy-Armos and P. Brewster, "Responses of Normal Subjects during 80 Degrees Head Upright Tilt Table Testing with and without Low Dose Isoproterenol Infusion," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, Vol. 20, No. 8, 1997, pp. 2019-2023.
- [83] C. Podoleanu, A. Frigy, D. Dobreanu, S. Micu, D. Podoleanu, A. Incze, *et al.*, "Study of the Efficiency of the Head-Up Tilt Test with Nitroglycerin Challenge in the Diagnosis of Vasovagal Syncope," *Romanian Journal of Internal Medicine—Revue Roumaine de Medecine Interne*, Vol. 42, No. 3, 2004, pp. 585-594.
- [84] P. M. Meier, M. E. Alexander, N. F. Sethna, C. C. De Jong-De Vos Van Steenwijk, D. Zurakowski and C. B. Berde, "Complex Regional Pain Syndromes in Children and Adolescents: Regional and Systemic Signs and Symptoms and Hemodynamic Response to Tilt Table Testing," *The Clinical Journal of Pain*, Vol. 22, No. 4, 2006, pp. 399-406.
[doi:10.1097/01.aip.0000192514.50955.d6](https://doi.org/10.1097/01.aip.0000192514.50955.d6)
- [85] A. J. Terkelsen, M. Holgaard, J. Hansen, N. B. Finnerup, K. Kroner and T. S. Jensen, "Heart Rate Variability in Complex Regional Pain Syndrome during Rest and Mental and Orthostatic Stress," *Anesthesiology*, Vol. 116, No. 1, 2012, pp. 133-146.
[doi:10.1097/ALN.0b013e31823bbfb0](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823bbfb0)
- [86] D. L. Eckberg, "Physiological Basis for Human Autonomic Rhythms," *Annals of Medicine*, Vol. 32, No. 5, 2000, pp. 341-349.
- [87] E. M. Holper and D. P. Faxon, "Percutaneous Coronary Intervention in Women," *Journal of the American Medical Women's Association*, Vol. 58, No. 4, 2003, pp. 264-271.
- [88] J. M. DeCara, "Noninvasive Cardiac Testing in Women," *Journal of the American Medical Women's Association*, Vol. 58, No. 4, 2003, pp. 254-263.
- [89] G. Pontone, D. Andreini, G. Ballerini, E. Nobili and M. Pepi, "Diagnostic Work-Up of Unselected Patients with Suspected Coronary Artery Disease: Complementary Role of Multidetector Computed Tomography, Symptoms and Electrocardiogram Stress Test," *Coronary Artery Disease*, Vol. 18, No. 4, 2007, pp. 265-274. [doi:10.1097/MCA.0b013e328035f8ae](https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328035f8ae)
- [90] M. E. Goldberg, R. J. Schwartzman, R. Domsy, M. Sabia and M. C. Torjman, "Deep Cervical Plexus Block for the Treatment of Cervicogenic Headache," *Pain Physician*, Vol. 11, No. 6, 2008, pp. 849-854.
- [91] C. J. Woolf and M. W. Salter, "Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain," *Science*, Vol. 288, No. 5472, 2000, pp. 1765-1769.
- [92] M. G. O'Rourke, T. S. Tang, S. I. Allison and W. Wood, "The Anatomy of the Extrathoracic Intercostobrachial Nerve," *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*, Vol. 69, No. 12, 1999, pp. 860-864.
- [93] M. Loukas, R. G. Louis Jr., Q. A. Fogg, B. Hallner and A. A. Gupta, "An Unusual Innervation of Pectoralis Minor and Major Muscles from a Branch of the Intercostobrachial Nerve," *Clinical Anatomy*, Vol. 19, No. 4, 2006, pp. 347-349.
[doi:10.1002/ca.20284](https://doi.org/10.1002/ca.20284)
- [94] M. Loukas, J. Hullett, R. G. Louis Jr., S. Holdman and D. Holdman, "The Gross Anatomy of the Extrathoracic Course of the Intercostobrachial Nerve," *Clinical Anatomy*, Vol. 19, No. 2, 2006, pp. 106-111. [doi:10.1002/ca.20226](https://doi.org/10.1002/ca.20226)
- [95] M. Loukas, R. G. Louis Jr. and C. T. Wartmann, "T2 Contributions to the Brachial Plexus," *Neurosurgery*, Vol. 60, No. 2, 2007, pp. ONS13- ONS 18. [doi:10.1227/01.NEU.0000249234.20484.2A](https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249234.20484.2A)
- [96] K. O. Taylor, "Morbidity Associated with Axillary Surgery for Breast Cancer," *ANZ Journal of Surgery*, Vol. 74, No. 5, 2004, pp. 314-317. [doi:10.1111/j.1445-1433.2004.02992.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-1433.2004.02992.x)

2012 Schwartzman last update on systemic CRPS.pdf

Neuroscience & Medicine, 2012, 3, 225-242

doi:10.4236/nm.2012.33027 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/nm>)

[97] R. B. Steinberg and K. Stueber, "Sympathetically Mediated Pain after Reduction Mammoplasty: An Unusual Complication," *Journal of Clinical Anesthesia*, Vol. 10, No. 3, 1998, pp. 246-248.

[98] F. A. Papay, A. Verghese, M. Stanton-Hicks and J. Zins, "Complex Regional Pain Syndrome of the Breast in a Patient after Breast Reduction," *Annals of Plastic Surgery*, Vol. 39, No. 4, 1997, pp. 347-352.

[99] R. J. Schwartzman and J. Kerrigan, "The Movement Disorder of Reflex Sympathetic Dystrophy," *Neurology*, Vol. 40, No. 1, 1990, pp. 57-61.

[100] G. D. Schott, "Peripherally-Triggered CRPS and Dystonia," *Pain*, Vol. 130, No. 3, 2007, pp. 203-207.
[doi:10.1016/j.pain.2007.04.013](https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.04.013)

[101] M. A. van Rijn, J. Marinus, H. Putter and J. J. van Hilten, "Onset and Progression of Dystonia in Complex Regional Pain Syndrome," *Pain*, Vol. 130, No. 3, 2007, pp. 287-293. [doi:10.1016/j.pain.2007.03.027](https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.027)

[102] J. J. Van Hilten, H. P. D. Blumberg and R. J. Schwartzman, "Factor IV: Movement Disorders and Dystrophy: Clinical and Pathophysiological Aspects," In: P. R. Wilson, M. Stanton-Hicks and R. N. Harden, Eds., *CRPS: Current Diagnosis and Therapy*, IASP Press, Seattle, 2005.

[103] D. J. Irwin and R. J. Schwartzman, "Complex Regional Pain Syndrome with Associated Chest Wall Dystonia: A Case Report," *Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury*, Vol. 6, No. 2011, p. 6. [doi:10.1186/1749-7221-6-6](https://doi.org/10.1186/1749-7221-6-6)

[104] E. K. Krumova, J. Frettlow, S. Klauenberg, H. Richter, G. Wasner and C. Maier, "Long-Term Skin Temperature Measurements—A Practical Diagnostic Tool In Complex Regional Pain Syndrome," *Pain*, Vol. 140, No. 1, 2008, pp. 8-22.
[doi:10.1016/j.pain.2008.07.003](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.003)

[105] G. Wasner, J. Schattschneider, K. Heckmann, C. Maier and R. Baron, "Vascular Abnormalities in Reflex Sympathetic Dystrophy (Crps I): Mechanisms and Diagnostic Value," *Brain*, Vol. 124, No. 3, 2001, pp. 587-599.

[106] G. Wasner, K. Heckmann, C. Maier and R. Baron, "Vascular Abnormalities in Acute Reflex Sympathetic Dystrophy (Crps I): Complete Inhibition of Sympathetic Nerve Activity with Recovery," *Archives of Neurology*, Vol. 56, No. 5, 1999, pp. 613-620.

[107] J. M. Arnold, R. W. Teasell, A. P. MacLeod, J. E. Brown and S. G. Carruthers, "Increased Venous Alpha-Adrenoceptor Responsiveness in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy," *Annals of Internal Medicine*, Vol. 118, No. 8, 1993, pp. 619-621.

[108] P. D. Drummond, S. Skipworth and P. M. Finch, "Alpha 1-Adrenoceptors in Normal and Hyperalgesic Human Skin," *Clinical Science (Lond)*, Vol. 91, No. 1, 1996, pp. 73-77.

[109] T. Eberle, B. Doganci, H. H. Kramer, C. Geber, M. Fechir, W. Magerl, *et al.*, "Warm and Cold Complex Regional Pain Syndromes: Differences beyond Skin Temperature?" *Neurology*, Vol. 72, No. 6, 2009, pp. 505-512.
[doi:10.1212/01.wnl.0000341930.35494.66](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000341930.35494.66)

[110] M. D. Bej and R. J. Schwartzman, "Abnormalities of Cutaneous Blood Flow Regulation in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy as Measured by Laser Doppler fluxmetry," *Archives of Neurology*, Vol. 48, No. 9, 1991, pp. 912-915.

[111] M. Schurmann, G. Gradl, H. J. Andress, H. Furst and F. W. Schildberg, "Assessment of Peripheral Sympathetic Nervous Function for Diagnosing Early Post-Traumatic Complex Regional Pain Syndrome Type I," *Pain*, Vol. 80, No. 1-2, 1999, pp. 149-159.

2012 Schwartzman last update on systemic CRPS.pdf

Neuroscience & Medicine, 2012, 3, 225-242

doi:10.4236/nm.2012.33027 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/nm>)

- [112] G. Gradl and M. Schurmann, "Sympathetic Dysfunction as a Temporary Phenomenon in Acute Posttraumatic CRPS I," *Clinical Autonomic Research*, Vol. 15, No. 1, 2005, pp. 29-34. doi:10.1007/s10286-005-0237-z
- [113] M. Di Benedetto, C. W. Huston, M. W. Sharp and B. Jones, "Regional Hypothermia in Response to Minor Injury," *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation—Association of Academic Physiatrists*, Vol. 75, No. 4, 1996, pp. 270-277.
- [114] R. J. Schwartzman and T. L. McLellan, "Reflex Sympathetic Dystrophy. A Review," *Archives of Neurology*, Vol. 44, No. 5, 1987, pp. 555-561.
- [115] A. J. Terkelsen, F. W. Bach and T. S. Jensen, "Experimental Forearm Immobilization in Humans Induces Cold and Mechanical Hyperalgesia," *Anesthesiology*, Vol. 109, No. 2, 2008, pp. 297-307. doi:10.1097/ALN.0b013e31817f4c9d
- [116] T. C. Chelimsky, P. A. Low, J. M. Naessens, P. R. Wilson, P. C. Amadio and P. C. O'Brien, "Value of Autonomic Testing in Reflex Sympathetic Dystrophy," *Mayo Clinic Proceedings*, Vol. 70, No. 11, 1995, pp. 1029-1040. doi:10.1016/S0025-6196(11)64438-8
- [117] K. R. Chemali, R. Gorodeski and T. C. Chelimsky, "Alpha-Adrenergic Supersensitivity of the Sudomotor Nerve in Complex Regional Pain Syndrome," *Annals of Neurology*, Vol. 49, No. 4, 2001, pp. 453-459.
- [118] R. Baron, J. Schattschneider, A. Binder, D. Siebrecht and G. Wasner, "Relation between Sympathetic Vasoconstrictor Activity and Pain and Hyperalgesia in Complex Regional Pain Syndromes: A Case-Control Study," *Lancet*, Vol. 359, No. 9318, 2002, pp. 1655-1660. doi:10.1016/S0140-6736(02)08589-6
- [119] R. J. Schwartzman, "The Autonomic Nervous System and Pain," In: O. Appenzeller, Ed., *Handbook of Clinical Neurology the Autonomic Nervous System Part II Dys-functions*, Elsevier Science, Amsterdam, 2000, pp. 309-347.
- [120] P. D. Drummond, P. M. Finch, S. Skipworth and P. Blockey, "Pain Increases during Sympathetic Arousal in Patients with Complex Regional Pain Syndrome," *Neurology*, Vol. 57, No. 7, 2001, pp. 1296-1303.
- [121] T. J. Coderre, D. N. Xanthos, L. Francis and G. J. Bennett, "Chronic Post-Ischemia Pain (CPIP): A Novel Animal Model of Complex Regional Pain Syndrome-Type I (CRPS-I; Reflex Sympathetic Dystrophy) Produced by Prolonged Hindpaw Ischemia and Reperfusion in the Rat," *Pain*, Vol. 112, No. 1-2, 2004, pp. 94-105. doi:10.1016/j.pain.2004.08.001
- [122] P. E. Molina, "Noradrenergic Inhibition of TNF Upregulation in Hemorrhagic Shock," *Neuroimmunomodulation*, Vol. 9, No. 3, 2001, pp. 125-133.
- [123] P. E. Molina, "Neurobiology of the Stress Response: Contribution of the Sympathetic Nervous System to the Neuroimmune Axis in Traumatic Injury," *Shock*, Vol. 24, No. 1, 2005, pp. 3-10.
- [124] C. Sommer and M. Kress, "Recent Findings on How Proinflammatory Cytokines Cause Pain: Peripheral Mechanisms in Inflammatory and Neuropathic Hyperalgesia," *Neuroscience Letters*, Vol. 361, No. 1-3, 2004, pp. 184-187. doi:10.1016/j.neulet.2003.12.007
- [125] S. Pezet and S. B. McMahon, "Neurotrophins: Mediators and Modulators of Pain," *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 29, No. 2006, 2006, pp. 507-538. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929
- [126] S. England, S. Bevan and R. J. Docherty, "PGE2 Modulates the Tetrodotoxin-Resistant Sodium Current in Neonatal Rat Dorsal Root Ganglion Neurons via the Cyclic AMP-Protein Kinase A Cascade," *Journal of Physiology*, Vol. 495, No. 1996, pp. 429-440.

[127] A. Oprea and M. Kress, "Involvement of the Proinflammatory Cytokines Tumor Necrosis Factor-Alpha, Il-1 Beta, and Il-6 but Not Il-8 in the Development of Heat Hyperalgesia: Effects on Heat-Evoked Calcitonin Gene-Related Peptide Release from Rat Skin," *Journal of Neuroscience*, Vol. 20, No. 16, 2000, pp. 6289-6293.

[128] H. Vedder, H. U. Affolter and U. Otten, "Nerve Growth Factor (NGF) Regulates Tachykinin Gene Expression and Biosynthesis in Rat Sensory Neurons during Early Post-natal Development," *Neuropeptides*, Vol. 24, No. 6, 1993, pp. 351-7.

[129] P. Holzer, "Neurogenic Vasodilatation and Plasma Leakage in the Skin," *General Pharmacology*, Vol. 30, No. 1, 1998, pp. 5-11.

[130] F. Birklein, M. Schmelz, S. Schifter and M. Weber, "The Important Role of Neuropeptides in Complex Regional Pain Syndrome," *Neurology*, Vol. 57, No. 12, 2001, pp. 2179-2184.

[131] C. Schinkel, A. Gaertner, J. Zaspel, S. Zedler, E. Faist and M. Schuermann, "Inflammatory Mediators Are Altered in the Acute Phase of Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome," *The Clinical Journal of Pain*, Vol. 22, No. 3, 2006, pp. 235-239. [doi:10.1097/01.ajp.0000169669.70523.f0](https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000169669.70523.f0)

[132] S. Leis, M. Weber, A. Isselmann, M. Schmelz and F. Birklein, "Substance-P-Induced Protein Extravasation Is Bilaterally Increased in Complex Regional Pain Syndrome," *Experimental Neurology*, Vol. 183, No. 1, 2003, pp. 197-204.

[133] S. Leis, M. Weber, M. Schmelz and F. Birklein, "Facilitated Neurogenic Inflammation in Unaffected Limbs of Patients with Complex Regional Pain Syndrome," *Neuroscience Letters*, Vol. 359, No. 3, 2004, pp. 163-166. [doi:10.1016/j.neulet.2004.02.025](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.02.025)

[134] M. Weber, F. Birklein, B. Neundorfer and M. Schmelz, "Facilitated Neurogenic Inflammation in Complex Regional Pain Syndrome," *Pain*, Vol. 91, No. 3, 2001, pp. 251-257.

[135] A. Dallos, M. Kiss, H. Polyanka, A. Dobozy, L. Kemeny and S. Husz, "Effects of the Neuropeptides Substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide, Vasoactive Intestinal Polypeptide and Galanin on the Production of Nerve Growth Factor and Inflammatory Cytokines in Cultured Human Keratinocytes," *Neuropeptides*, Vol. 40, No. 4, 2006, pp. 251-263. [doi:10.1016/j.npep.2006.06.002](https://doi.org/10.1016/j.npep.2006.06.002)

[136] W. S. Kingery, "Role of Neuropeptide, Cytokine, and Growth Factor Signaling in Complex Regional Pain Syndrome," *Pain Medicine*, Vol. 11, No. 8, 2010, pp. 1239-1250. [doi:10.1111/j.1526-4637.2010.00913.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00913.x)

[137] F. Wesseldijk, F. J. Huygen, C. Heijmans-Antonissen, S. P. Niehof and F. J. Zijlstra, "Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Are Not Correlated with the Characteristics of Complex Regional Pain Syndrome Type 1 in 66 Patients," *European Journal of Pain*, Vol. 12, No. 6, 2008, pp. 716-721. [doi:10.1016/j.ejpain.2007.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.10.010)

[138] C. Maihofner, H. O. Handwerker, B. Neundorfer and F. Birklein, "Mechanical Hyperalgesia in Complex Regional Pain Syndrome: A Role for TNF-Alpha?" *Neurology*, Vol. 65, No. 2, 2005, pp. 311-313. [doi:10.1212/01.wnl.0000168866.62086.8f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000168866.62086.8f)

[139] R. J. Schwartzman, G. M. Alexander, J. Grothusen, "The Use of Ketamine in Complex Regional Pain Syndrome: Possible Mechanisms," *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol. 11, No. 5, 2011, pp. 719-734.

[140] N. M. Hulsman, J. H. Geertzen, P. U. Dijkstra, J. J. van den Dungen and W. F. den Dunnen, "Myopathy in CRPS- I: Disuse or Neurogenic?" *European Journal of Pain*, Vol. 13, No. 7, 2009, pp. 731-736. [doi:10.1016/j.ejpain.2008.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.09.006)

[141] T. Klimova and N. S. Chandel, "Mitochondrial Complex III Regulates Hypoxic Activation of HIF," *Cell Death and Differentiation*, Vol. 15, No. 4, 2008, pp. 660-666. [doi:10.1038/sj.cdd.4402307](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402307)

2012 Schwartzman last update on systemic CRPS.pdf

Neuroscience & Medicine, 2012, 3, 225-242

doi:10.4236/nm.2012.33027 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/nm>)

- [142] A. Heerschap, J. A. den Hollander, H. Reynen and R. J. Goris, "Metabolic Changes in Reflex Sympathetic Dys-trophy: A 31P NMR Spectroscopy Study," *Muscle Nerve*, Vol. 16, No. 4, 1993, pp. 367-373. doi:10.1002/mus.880160405
- [143] T. L. Clanton, "Hypoxia-Induced Reactive Oxygen Spe-cies Formation in Skeletal Muscle," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 102, No. 6, 2007, pp. 2379-2388. doi:10.1152/japplphysiol.01298.2006
- [144] E. C. Tan, H. J. Ter Laak, M. T. Hopman, H. van Goor and R. J. Goris, "Impaired Oxygen Utilization in Skeletal Muscle of CRPS I Patients," *Journal of Surgical Re-search*, Vol. 173, No. 1, 2012, pp. 145-152. doi:10.1016/j.jss.2010.08.043
- [145] E. C. Tan, A. J. Janssen, P. Roestenberg, L. P. van den Heuvel, R. J. Goris and R. J. Rodenburg, "Mitochondrial Dysfunction in Muscle Tissue of Complex Regional Pain Syndrome Type I Patients," *European Journal of Pain*, Vol. 15, No. 7, 2011, pp. 708-715. doi:10.1016/j.ejpain.2010.12.003
- [146] K. B. Choksi, W. H. Boylston, J. P. Rabek, W. R. Widger and J. Papaconstantinou, "Oxidatively Damaged Proteins of Heart Mitochondrial Electron Transport Complexes," *Biochimica et Biophysica Acta*, Vol. 1688, No. 2, 2004, pp. 95-101. doi:10.1016/j.bbadis.2003.11.007
- [147] E. Eisenberg, S. Shtahl, R. Geller, A. Z. Reznick, O. Sharf, M. Ravbinovich, *et al.*, "Serum and Salivary Oxi-dative Analysis in Complex Regional Pain Syndrome," *Pain*, Vol. 138, No. 1, 2008, pp. 226-232. doi:10.1016/j.pain.2008.04.019
- [148] R. S. Perez, W. W. Zuurmond, P. D. Bezemer, D. J. Kuik, van A. C. Loenen, J. J. de Lange, *et al.*, "The Treatment of Complex Regional Pain Syndrome Type I with Free Radical Scavengers: A Randomized Controlled Study," *Pain*, Vol. 102, No. 3, 2003, pp. 297-307.
- [149] L. van der Laan, H. J. ter Laak, A. Gabreels-Festen, F. Gabreels and R. J. Goris, "Complex Regional Pain Syn-drome Type I (RSD): Pathology of Skeletal Muscle and Peripheral nerve," *Neurology*, Vol. 51, No. 1, 1998, pp. 20-25.
- [150] T. Higashimoto, E. E. Baldwin, J. I. Gold and R. G. Boles, "Reflex Sympathetic Dystrophy: Complex Regional Pain Syndrome Type I in Children with Mitochondrial Disease and Maternal Inheritance," *Archives of Disease in Child-hood*, Vol. 93, No. 5, 2008, pp. 390-397. doi:10.1136/adc.2007.123661
- [151] F. Kozin, H. K. Genant, C. Bekerman and D. J. McCarty, "The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. II. Ro-entgenographic and Scintigraphic Evidence of Bilaterality and of Periarticular Accentuation," *American Journal of Medicine*, Vol. 60, No. 3, 1976, pp. 332-338.
- [152] W. S. Kingery, S. C. Offley, T. Z. Guo, M. F. Davies, J. D. Clark, C. R. Jacobs, "A Substance P Receptor (NK1) Antagonist Enhances the Widespread Osteoporotic Ef-fects of Sciatic Nerve Section," *Bone*, Vol. 33, No. 6, 2003, pp. 927-936.
- [153] M. E. Schweitzer, S. Mandel, R. J. Schwartzman, R. L. Knobler and A. J. Tahmouh, "Reflex Sympathetic Dys-trophy Revisited: MR Imaging Findings before and after Infusion of Contrast Material," *Radiology*, Vol. 195, No. 1, 1995, pp. 211-214.
- [154] M. Hukkanen, Y. T. Konttinen, S. Santavirta, P. Paavolainen, X. H. Gu, G. Terenghi, *et al.*, "Rapid Prolif-eration of Calcitonin Gene-Related Peptide-Immunoreac-tive Nerves during Healing of Rat Tibial Fracture Sug-gests Neural Involvement in Bone Growth and Remodel-ling," *Neuroscience*, Vol. 54, No. 4, 1993, pp. 969-979.
- [155] S. C. Offley, T. Z. Guo, T. Wei, J. D. Clark, H. Vogel, D. P. Lindsey, *et al.*, "Capsaicin-Sensitive Sensory Neurons Contribute to the Maintenance of Trabecular Bone Integ-rity," *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 20, No. 2, 2005, pp. 257-267. doi:10.1359/JBMR.041108
- [156] S. Santavirta, Y. T. Konttinen, D. Nordstrom, A. Makela, T. Sorsa, M. Hukkanen, *et al.*, "Immunologic Studies of Nonunited Fractures," *Acta Orthopaedica Scandinavica*, Vol. 63, No. 6, 1992, pp. 579-586.

- [157] M. E. Fundytus, K. Yashpal, J. G. Chabot, M. G. Osborne, C. D. Lefebvre, A. Dray, *et al.*, “Knockdown of Spinal Metabotropic Glutamate Receptor 1 (mGluR(1)) Alleviates Pain and Restores Opioid Efficacy after Nerve Injury in Rats,” *British Journal of Pharmacology*, Vol. 132, No. 1, 2001, pp. 354-367. doi:10.1038/sj.bjp.0703810
- [158] R. Schwartzman and P. Ambady, “Tertiary Adrenal Insufficiency in CRPS: Effects of Chronic Pain on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis,” Unpublished.
- [159] M. Shibata, T. Ohkubo, H. Takahashi and R. Inoki, “Modified Formalin Test: Characteristic Biphasic Pain Response,” *Pain*, Vol. 38, No. 3, 1989, pp. 347-352.
- [160] H. Logan, S. Lutgendorf, P. Rainville, D. Sheffield, K. Iverson and D. Lubaroff, “Effects of Stress and Relaxation on Capsaicin-Induced Pain,” *Journal of Pain*, Vol. 2, No. 3, 2001, pp. 160-170. doi:10.1054/jpai.2001.21597
- [161] A. Tjolsen, O. G. Berge, S. Hunnskaar, J. H. Rosland, K. Hole, “The Formalin Test: An Evaluation of the Method,” *Pain*, Vol. 51, No. 1, 1992, pp. 5-17.
- [162] W. Xie, X. Liu, H. Xuan, S. Luo, X. Zhao, Z. Zhou, *et al.*, “Effect of Betamethasone on Neuropathic Pain and Cerebral Expression of NF- κ B and Cytokines,” *Neuroscience Letters*, Vol. 393, No. 2-3, 2006, pp. 255-259. doi:10.1016/j.neulet.2005.09.077
- [163] J. D. Croxtall, Q. Choudhury and R. J. Flower, “Glucocorticoids Act within Minutes to Inhibit Recruitment of Signaling Factors to Activated EGF Receptors through a Receptor-Dependent, Transcription-Independent Mechanism,” *British Journal of Pharmacology*, Vol. 130, No. 2, 2000, pp. 289-298. doi:10.1038/sj.bjp.0703272
- [164] M. Devor, R. Govrin-Lippmann and P. Raber, “Corticosteroids Suppress Ectopic Neural Discharge Originating in Experimental Neuromas,” *Pain*, Vol. 22, No. 2, 1985, pp. 127-37.
- [165] A. Johansson, J. Hao, B. Sjolund, “Local Corticosteroid Application Blocks Transmission in Normal Nociceptive C-Fibres,” *Acta Orthopaedica Scandinavica*, Vol. 34, No. 5, 1990, pp. 335-338.
- [166] M. Qin, J. J. Wang, R. Cao, H. Zhang, L. Duan, B. Gao, *et al.*, “The Lumbar Spinal Cord Glial Cells Actively Modulate Subcutaneous Formalin Induced Hyperalgesia in the Rat,” *Neuroscience Research*, Vol. 55, No. 4, 2006, pp. 442-450. doi:10.1016/j.neures.2006.04.017
- [167] S. Hisano, S. Li, Y. Kagotani and S. Daikoku, “Synaptic Associations between Oxytocin-Containing Magnocellular Neurons and Neurons Containing Corticotropin-Releasing Factor in the Rat Magnocellular Paraventricular Nucleus,” *Brain Research*, Vol. 576, No. 2, 1992, pp. 311-318.
- [168] M. C. Levin and P. E. Sawchenko, “Neuropeptide Co-Expression in the Magnocellular Neurosecretory System of the Female Rat: Evidence for Differential Modulation by Estrogen,” *Neuroscience*, Vol. 54, No. 4, 1993, pp. 1001-1018.
- [169] A. Rhodin, M. Stridsberg and T. Gordh, “Opioid Endocrinopathy: A Clinical Problem in Patients with Chronic Pain and Long-Term Oral Opioid Treatment,” *Clinical Journal of Pain*, Vol. 26, No. 5, 2010, pp. 374-380. doi:10.1097/AJP.0b013e3181d1059d
- [170] G. F. Webster, R. V. Iozzo, R. J. Schwartzman, A. J. Tahmouh, R. L. Knobler and R. A. Jacoby, “Reflex Sympathetic Dystrophy: Occurrence of Chronic Edema and Nonimmune Bullous Skin Lesions,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, Vol. 28, No. 1, 1993, pp. 29-32.

2012 Schwartzman last update on systemic CRPS.pdf

Neuroscience & Medicine, 2012, 3, 225-242

doi:10.4236/nm.2012.33027 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/nm>)

[171] M. Milea, H. A. Dimov and B. Cribier, "Generalized Schamberg's Disease Treated with PUVA in a Child," *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*, Vol. 134, No. 4, 2007, pp. 378-380.

[172] J. E. Bernstein, M. Medenica, K. Soltani and S. F. Griem, "Bullous Eruption of Diabetes Mellitus," *Archives of Dermatology*, Vol. 115, No. 3, 1979, pp. 324-325.

[173] J. Toonstra, "Bullosis Diabeticorum. Report of a Case with a Review of the Literature," *Journal of the American Academy of Dermatology*, Vol. 13, No. 5, 1985, pp. 799- 805.

[174] A. Kurwa, P. Roberts and R. Whitehead, "Concurrence of Bullous and Atrophic Skin Lesions in Diabetes Mellitus," *Archives of Dermatology*, Vol. 103, No. 6, 1971, pp. 670- 675.

[175] P. J. Albrecht, S. Hines, E. Eisenberg, D. Pud, D. R. Finlay, M. K. Connolly, *et al.*, "Pathologic Alterations of Cutaneous Innervation and Vasculature in Affected Limbs from Patients with Complex Regional Pain Syndrome," *Pain*, Vol. 120, No. 3, 2006, pp. 244-266. [doi:10.1016/j.pain.2005.10.035](https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.10.035)

[176] A. L. Oaklander, J. G. Rissmiller, L. B. Gelman, L. Zheng, Y. Chang and R. Gott, "Evidence of Focal Small-Fiber Axonal Degeneration in Complex Regional Pain Syndrome-I (Reflex Sympathetic Dystrophy)," *Pain*, Vol. 120, No. 3, 2006, pp. 235-243. [doi:10.1016/j.pain.2005.09.036](https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.036)

[177] S. Kharkar, Y. Venkatesh, J. Grothusen, L. Rojas and R. J. Schwartzman, "Skin Biopsy in Chronic Regional Pain Syndrome: Case Series and Literature Review," *Pain Physician*, Vol. 15, No. 3, 2012, pp. 255-266.

[178] P. D. Drummond, P. M. Finch and I. Gibbins, "Innervation of Hyperalgesic Skin in Patients with Complex Regional Pain Syndrome," *Clinical Journal of Pain*, Vol. 12, No. 3, 1996, pp. 222-231.

[179] S. T. Hsieh and W. M. Lin, "Modulation of Keratinocyte Proliferation by Skin Innervation," *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 113, No. 4, 1999, pp. 579-586. [doi:10.1046/j.1523-1747.1999.00737.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00737.x)

[180] C. A. Maggi, F. Borsini, P. Santicioli, P. Geppetti, L. Abelli, S. Evangelista, *et al.*, "Cutaneous Lesions in Capsaicin-Pretreated Rats. A Trophic Role of Capsaicin-Sensitive Afferents?" *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacology*, Vol. 336, No. 5, 1987, pp. 538-545.

[181] P. Sandroni, P. A. Low, T. Ferrer, T. L. Opfer-Gehrking, C. L. Willner and P. R. Wilson, "Complex Regional Pain Syndrome I (CRPS I): Prospective Study and Laboratory Evaluation," *Clinical Journal of Pain*, Vol. 14, No. 4, 1998, pp. 282-289.

[182] F. H. Gardner and L. K. Diamond, "Autoerythrocyte Sensitization; a Form of Purpura Producing Painful Bruising Following Autosensitization to Red Blood Cells in Certain Women," *Blood*, Vol. 10, No. 7, 1955, pp. 675-690.

[183] O. L. Ivanov, A. N. Lvov, A. V. Michenko, J. Kunzel, P. Mayser and U. Gieler, "Autoerythrocyte Sensitization Syndrome (Gardner-Diamond Syndrome): Review of the Literature," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Vol. 23, No. 5, 2009, pp. 499- 504. [doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03096.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03096.x)

[184] D. Cansu, T. Kasifoglu, O. Pasaoglu and C. Korkmaz, "Autoerythrocyte Sensitization Syndrome (Gardner-Diamond Syndrome) Associated with Cutaneous Vasculitis," *Joint Bone Spine*, Vol. 75, No. 6, 2008, pp. 721-724. [doi:10.1016/j.jbspin.2007.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.10.007)

[185] A. Strunecka, L. Krpejsova, J. Palecek, J. Macha, M. Maturova, L. Rosa, *et al.*, "Transbilayer Redistribution of Phosphatidylserine in Erythrocytes of a Patient with Autoerythrocyte Sensitization Syndrome (Psychogenic purpura)," *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blut-forsch*, Vol. 117, No. 6, 1990, pp. 829-841.

2012 Schwartzman last update on systemic CRPS.pdf

Neuroscience & Medicine, 2012, 3, 225-242

doi:10.4236/nm.2012.33027 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/nm>)

- [186] F. Birklein, "Complex Regional Pain Syndrome," *Journal of Neurology*, Vol. 252, No. 2, 2005, pp. 131-138. doi:10.1007/s00415-005-0737-8
- [187] J. Marinus, G. L. Moseley, F. Birklein, R. Baron, C. Mai-hofner, W. S. Kingery, *et al.*, "Clinical Features and Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome," *Lancet Neurology*, Vol. 10, No. 7, 2011, pp. 637-648. doi:10.1016/S1474-4422(11)70106-5
- [188] M. B. Chancellor, P. J. Shenot, D. A. Rivas, S. Mandel and R. J. Schwartzman, "Urological Symptomatology in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy," *Journal of Urology*, Vol. 155, No. 2, 1996, pp. 634-637.
- [189] J. E. Chalkley, C. Lander and J. C. Rowlingson, "Prob- able Reflex Sympathetic Dystrophy of the Penis," *Pain*, Vol. 25, No. 2, 1986, pp. 223-225.
- [190] W. L. Olson, "Perineal Reflex Sympathetic Dystrophy Treated with Bilateral Lumbar Sympathectomy," *Annals of Internal Medicine*, Vol. 113, No. 8, 1990, pp. 633-634.
- [191] D. J. Libon, M. W. Bondi, C. C. Price, M. Lamar, J. Ep-pig, D. M. Wambach, *et al.*, "Verbal Serial List Learning in Mild Cognitive Impairment: A Profile Analysis of In-terference, Forgetting, and Errors," *Journal of the Inter-national Neuropsychological Society: JINS*, Vol. 17, No. 5, 2011, pp. 905-914. doi:10.1017/S1355617711000944
- [192] M. B. Yunus, "The Prevalence of Fibromyalgia in Other Chronic Pain Conditions," *Pain Research and Treatment*, Vol. 2012, No. 2012, Article ID: 584573. doi:10.1155/2012/584573
- [193] B. L. Loevinger, D. Muller, C. Alonso and C. L. Coe, "Metabolic Syndrome in Women with Chronic Pain," *Metabolism*, Vol. 56, No. 1, 2007, pp. 87-93. doi:10.1016/j.metabol.2006.09.001
- [194] S. C. T. Safder, E. Heller and G. Chelimsky, "Non- Psy- chiatric Co-Morbidities in Pediatric Functional Gastroin-testinal Disorder (FGID): An Area in Need of Explora-tion," *Clinical Autonomic Research*, Vol. 18, No. 5, 2008, pp. 241-87.
- [195] G. Chelimsky, S. Madan, A. Alsheklee, E. Heller, K. McNeeley and T. Chelimsky, "A Comparison of Dy-sautonomias Comorbid with Cyclic Vomiting Syndrome and with Migraine," *Gastroenterology Research and Practice*, Vol. 2009, No. 2009, Article ID: 701019. doi:10.1155/2009/701019
- [196] C. Quattrini, M. Jeziorska and R. A. Malik, "Small Fiber Neuropathy in Diabetes: Clinical Consequence and As-sessment," *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, Vol. 3, No. 1, 2004, pp. 16-21. doi:10.1177/1534734603262483
- [197] S. E. Lakhan and A. Kirchgessner, "Gut Inflammation in Chronic Fatigue Syndrome," *Nutrition & Metabolism*, Vol. 7, No. 2010, p. 79. doi:10.1186/1743-7075-7-79
- [198] M. Costigan, J. Scholz and C. J. Woolf, "Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage," *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 32, No. 2009, pp. 1-32. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135531

Abbreviation List

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)
intercostobrachial (ICB)
Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III)
functional MRI (fMRI)
primary somatosensory cortex (SI)
secondary somatosensory cortices (SII)
blood brain barrier (BBB)
tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)
nuclear factor kappa B (NF- κ B)
nAChR (acetylcholine receptor)
interleukin-6 (IL-6)
interleukin-10 (IL-10)
interleukin-1 (IL-1)
head-up tilt test (HUTT)
coronary artery disease (CAD)
Gastroesophageal reflux disease (GERD)
second intercostal nerve (T2)
chronic obstructive lung disease (COPD)
dorsal root ganglion (DRG)
lymphocyte inhibitory factor (LIF)
prostaglandins (PGE2)
neurotrophic factors (nerve growth factor (NGF)
brain derived neurotrophic factor (BDNF)
neurotrophin-3 (NT-3)
phosphokinase A (PKA)
phosphokinase C (PKC)
tetrodotoxin (TTX)
interleukin-1 beta (IL-1 β)
calcitonin gene related peptide (CGRP)
interleukin-8 (IL-8)
transforming growth factor beta-1 (TGF β -1)
N-Methyl-D-aspartate (NMDA)
hypoxia inducible factors (HIFs)
reactive oxygen species (ROS)
adrenocorticotrophic hormone (ACTH)
arteriovenous shunt (AVS)
central sensitization syndrome (CSS)
irritable bowel syndrome (IBS)
fibromyalgia (FB)
cyclic vomiting syndrome (CVS)
gastrointestinal (GI)