

# Børn får også refleksdystrofi

Steen W. Henneberg, Susan M. Nielsen & Freddy Karup Pedersen

## Resumé

Refleksdystrofi eller *complex regional pain syndrome* (CRPS) er en neuropatisk smertetilstand, der er udviklet efter et traume i en ekstremitet. Smerterne er ikke begrænsede til et dermatom, og der er et misforhold mellem omfanget af smerterne og det udløsende traume. Det er kun i ringe omfang kendt, at CRPS også forekommer hos børn. Tilstanden er ikke beskrevet i pædiatriske lærebøger, og indtil 1978 var der kun publiceret beretninger om otte tilfælde hos børn. CRPS ses hos større børn og teenagere, og det er oftest en underekstremitet, som bliver ramt. CRPS ses hyppigere hos piger end hos drenge (ca. 4:1). Manglende kendskab til forekomsten af CRPS hos børn medfører ofte, at der forløber lang tid fra symptomdebut til diagnose. Fysioterapi er en vigtig del af behandlingen af CRPS, men smertebehandling er ofte nødvendig for at muliggøre fysioterapi. Sympatikusblokade med en intravenøs regional guanethedindlokade eller en epidural blokade anvendes. Medikamenteral behandling med forskellige farmaka kan også komme på tale. Behandlingen gennemføres bedst i et tværfagligt team. Incidensen af CRPS hos børn i Danmark er ukendt, men det er sandsynligt, at tilstanden er underdiagnosticeret. Ved en tidlig diagnose og en aktiv behandlingsindsats kan varigheden af tilstanden afkortes betydeligt.

Formålet med denne oversigt er at gøre opmærksom på forekomsten af refleksdystrofi eller *complex regional pain syndrome* type I og II (CRPS-I og -II) hos børn, gennemgå den foreliggende litteratur og redegøre for behandlingsmulighederne.

CRPS-I er en smertetilstand i en ekstremitet, der er karakteriseret ved, at den sædvanligvis udvikles efter et initialt traume. Smerterne er ikke begrænsede til innervationsområdet for en enkelt perifer nerve, og der er et misforhold mellem omfanget af smerterne og det udløsende traume. Samtidig er der tegn på ødem, ændringer i hudgennemblødning, unormal motorisk aktivitet og sensoriske forstyrrelser i form af en kontinuerlig brændende smerte, hyperalgesi eller allodyni i ekstremiteten. Sympatisk refleksdystrofi eller blot refleksdystrofi var indtil for nogle år siden den gængse benævnelse for syndromet, idet det var en udbredt opfattelse, at en forstyrrelse i det sympatiske nervesystem spillede en afgørende rolle for tilstandens opkomst. Imidlertid er genesen langt fra afklaret, og det er grunden til, at man i International Association for the Study of Pain (IASP) i 1994 [1] valgte at ændre betegnelsen for tilstanden til det lidt kryptiske *complex regional pain syndrome* type I eller CRPS-I. Betegnelsen CRPS-II anvendes for tilstande, hvor den udløsende årsag er en nerveskade (causalgia). Der er for nylig blevet publiceret en oversigtsartikel i Ugeskrift for Læger [2] om CRPS hos

voksne. Det følgende er en gennemgang af den foreliggende litteratur om forekomsten af CRPS hos børn.

## Kliniske manifestationer og diagnostik

Der har gennem adskillige år været en diskussion om, hvorvidt tilstanden primært skyldes en skade i det perifere nervesystem, eller om man mere skal betragte den som værende af psykosomatisk karakter [3]. De kliniske manifestationer og forløbet af CRPS hos børn kunne antyde, at genesen ikke er den samme som hos voksne.

Det er kun i ringe omfang kendt, at CRPS også forekommer hos børn. Tilstanden er som regel ikke beskrevet i pædiatriske lærebøger, og indtil 1978 var der i alt kun publiceret beretning om otte tilfælde hos børn [4]. I 1980'erne og 1990'erne blev der publiceret flere patientserier [5, 6]. Ved søgning på PubMed og EMBASE (*complex regional pain syndrome and children* eller *reflex dystrophy and children*) findes langt de fleste publikationer om emnet dog stadig at være af kasuistisk tilsnit.

CRPS ses hyppigst hos større børn og teenagere (median debutalder 12 år, spændvidde 8-15 år) [4], og det er oftest en underekstremitet, som bliver ramt. CRPS ses hyppigere hos piger end hos drenge (ca. 4:1). Børnene bliver ofte beskrevet som værende fysisk aktive, dygtige og ambitiøse i skolen. Angiveligt er der en præmorbid overrepræsentation af psykologiske/psykiatriske tilstande i form af tendens til spændingshovedpine, søvnforstyrrelser, angstanfald, depression og *conversion disorders* [7-9]. Flere forfattere er af den opfattelse, at man hos børn i betydeligt højere grad end hos voksne skal betragte (og behandle) CRPS som en psykosomatisk tilstand. Komplexerede familiære forhold kan også være med i billedet.

Manglende kendskab til forekomsten af CRPS medfører mange steder, at der forløber lang tid fra symptomdebut til diagnose. I en opgørelse var tiden fra symptomdebut til diagnosen blev stillet 23,6 uger (median) [4], og i en anden var den 40 uger (median) [10]. I de samme opgørelser fandt man, at samtlige børn havde gennemgået forskellige diagnostiske undersøgelser (røntgen, CT, MR-skanning, UL-undersøgelse, knoglescintigrafi og et bredt spektrum af blodprøver). Der var foretaget i gennemsnit 2,2 undersøgelser per barn, og børnene var i gennemsnit blevet undersøgt af 2,3 læger fra forskellige specialer, inden diagnosen blev stillet. Diagnosen stilles på anamnese og objektive fund (Fig. 1). Man bør udelukke differentialdiagnoser, såsom juvenil idiopatisk artrit eller andre gigtsygdomme. Det er imidlertid vigtigt at være opmærksom på, at mere invasiv diagnostik som f.eks. hud-

og muskelbiopsi eller artroskopi kan fremkalde en betydelig forværring af CRPS.

### Behandling

Det skal understreges, at der hos børn ikke er lavet kliniske studier, som kan danne grundlag for evidensbaseret behandling, og at der til dato kun foreligger et randomiseret studie, der belyser behandlingseffekt [11]. Nedenstående behandlingstiltag er således alle erfaringsbaserede.

Flere opgørelser [4, 11] tyder på, at fysioterapi er en vigtig del af behandlingen, og at resultaterne på længere sigt er gode. *Murray et al* [4] fandt, at mediantiden til fuld restitution var syv uger (spændvidde 1-140 uger), efter at diagnosen var stillet. *Sherry et al* [12] fandt tilsvarende fuld restitution hos 92% af samtlige børn. *Lee et al* [11] har for nylig publiceret en undersøgelse, hvor 28 børn i alderen 8-17 år blev randomiseret til en gruppe med intensiv fysioterapi (tre gange/uge) og en gruppe med fysioterapi en gang/uge i seks uger. Begge grupper af børn fik også i seks seancer afslapningsøvelser, forskellige former for biofeedback, vejledning i fantasirejser m.m. (*cognitive-behavioral treatment*). Ved opfølgningen blev der ikke fundet nogen forskel mellem de to grupper med hensyn til varighed af symptomer og behov for anden supplerende behandling. Atten af børnene blev symptomfrie udelukkende på den protokollerede behandling. Børn, der tidligere i forløbet havde fået anden behandling i form af f.eks. guanethedinblokkade, blev ikke randomiseret til undersøgelsen.

Ti børn fik senere i forløbet deres behandling suppleret med sympatikusblokkade enten i form af guanethedinblokkade eller epiduralblokkade. Samtlige børn i undersøgelsen blev primært anset for at have CRPS-I, men nærmere undersøgelser viste, at ti ud af 28 snarere måtte karakteriseres som havende CRPS-II. Prognosen og behandlingen for de to typer af CRPS var ens i denne undersøgelse.

Fysioterapi er som nævnt en meget vigtig del af behandlingen af CRPS, men da selv den mindste berøring eller aktivitet kan give anledning til akut forværring af smerten, er det ofte i starten svært at give en effektiv fysioterapeutisk behandling. Formålet med smertebehandlingen er derfor at opnå en smertelindring, som muliggør fysioterapi og aktiv genoptræning. Sympatikusblokkade af den pågældende ekstremitet i form af en intravenøs regional guanethedinblokkade (IVRGB) giver hos ca. halvdelen af børnene en smertelindring af kortere eller længere varighed [13]. Hos de resterende opnår man ingen smertelindring med blokaden. På en underekstremitet kan sympatikusblokkade også opnås med en epiduralblokkade, og hvis der indlægges et epiduralkateter, kan man gennem flere dage gentage blokaden i forbindelse med fysioterapi. På overekstremiteter kan man benytte sig af blokade af ganglion stellatum evt. gentaget flere gange. Smertebehandlingen per se påvirker næppe sygdomsforløbet. Som tidligere omtalt er mange af publikationerne kasuistiske,

#### Neuropatisk smerte

Brændende smerte  
Dysæstesier  
Paræstesier  
Allodyni  
Hyperalgesi ved kulde

#### Autonom dysfunktion

Cyanose  
Marmorering af huden  
Hyperhidrose  
Ødem  
Temperaturforskel mellem ekstremiteter på >3 °C

Fig. 1. Symptomer og tegn på *complex regional pain syndrome* (CRPS).

hvor der redegøres for forskellige medikamentelle (vellykkede) behandlinger med en række forskellige farmaka. Vurderingen af de forskellige behandlinger vanskeliggøres af, at CRPS hos mange børn er selvlimiterende. En længere tids medikamentel behandling vil således hos et antal patienter være sammenfaldende med en naturlig forbedring af tilstanden. Kontrollerede randomiserede studier er naturligvis den eneste mulighed for at afklare disse spørgsmål [14], men den lave incidens gør det meget svært at gennemføre sådanne. Der foreligger kasuistiske meddelelser om gunstig virkning af tricykliske antidepressiva i lav dosering (0,5-1,0 mg/kg/døgn) [15]. NSAID-præparater og paracetamol har som regel ingen effekt på smerterne. Gabapentin er også i kasuistiske meddelelser [16] tilskrevet en gunstig effekt, men der foreligger ikke kontrollerede undersøgelser. Behandling med nifedipin og/eller phenoxybenzamin er blevet anvendt i en ukontrolleret serie af patienter [17]. Intravenøs regional blokkade med clonidin er ligeledes blevet anvendt i en lille serie af patienter [18].

Torakoskopisk sympatektomi [19] er ligeledes blevet beskrevet som en succesfuld behandling, men også her mangler der kontrollerede undersøgelser [14]. Det samme er tilfældet med transkutan nervestimulation (TNS), som især blev anvendt i 1980'erne [20]. Opioider har typisk ingen nævneværdig effekt på smerterne, og brugen heraf vil blot medføre en række bivirkninger. Systemisk tilførsel af kortikosteroider anbefales til voksne [2], men der foreligger ingen randomiserede undersøgelser om effekten heraf hos børn. Den kliniske erfaring med brug af kortikosteroider har imidlertid været skuffende [21], og behandlingen anvendes ikke på nogen af de centre, hvor der behandles mange børn med CRPS (Boston, Seattle og Stockholm).

Brugen af intermitterende epiduralblokkade bør ikke være det primære valg, men kan være nødvendig, hvis man ikke opnår effekt af guanethedinblokkade eller anden medikamentel behandling. I disse tilfælde skal behandlingen foregå under nøje overvågning, og man skal være opmærksom på risikoen for infektion, når epiduralkatetret er anlagt i mere end 2-3 døgn.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Fysioterapi/ergoterapi kombineret med kognitiv behandling  
1-3 gange pr. uge evt. suppleret med:

- Intravenøs regional guanethedindblokada (IVRGB)
- Intermittent epiduralblokada
- Amitriptylin og/eller nortryptilin
- Paracetamol eller NSAID mod sekundære smerter i muskler/led

Behandlingen gennemføres i et tværfagligt team, der omfatter bl.a. fysioterapeut, ergoterapeut, psykolog evt. børnepsykiater, børnelæge, smertesygeplejerske og anæstesiolog.

Fig. 2. Behandling af *complex regional pain syndrome* (CRPS).

### Diskussion

Ubehandlet giver CRPS anledning til en ofte langvarig (måneder til år) smertetilstand, hvor børnene er henvist til at gå med krykker og er afskåret fra at deltage i normale fysiske aktiviteter med deraf følgende negative virkninger på skolegang og socialt liv for hele familien. Det er vist i kontrollerede studier hos voksne, at guanethedindblokada ikke på længere sigt påvirker prognosen, selv om en del patienter opnår en god smertelindring i kortere eller længere tid [14]. Det fremgår af ovenstående, at behandlingen bedst gennemføres i et tværfagligt team, der indbefatter fysioterapeut, ergoterapeut, psykolog evt. børnepsykiater, børnelæge, smertesygeplejerske og anæstesiolog (Fig. 2). På lang sigt er prognosen imidlertid god, og kun undtagelsesvis ender det med en kronisk smertetilstand. I de få behandlingsresistente tilfælde har man i flere undersøgelser haft god effekt af bagstrengsstimulation [22].

Det manglende kendskab til CRPS medfører ofte en betydelig forsinkelse af diagnose og behandling. Formentlig kan der være tale om, at en hel del børn gennemgår et langvarigt forløb, uden at man nogensinde får stillet den rette diagnose. Resultaterne fra et italiensk arbejde tyder på, at der er en betydelig underdiagnosticering af tilstanden [23]. Ved Astrid Lindgrens Sjukhus i Stockholm har man i en del år haft en aktiv politik omkring CRPS og informeret blandt læger og sygeplejersker, som er involveret i børnehelse (barnvårdscentraler). Børn med formodet CRPS henvises derfor hurtigt til et smerteambulatorium på sygehuset, hvor man ser 16 til 18 nye tilfælde pr. år fra Stockholmsområdet. De fleste tilfælde bliver nu henvist blot 4-8 uger efter symptomdebut. På børneafdelingen på Rigshospitalet har vi i perioden fra 1997 til 2002 behandlet ti børn, og heraf var fire børn ikke fra Københavnsområdet.

### Konklusion

Incidensen af CRPS hos børn i Danmark er ukendt, men der er sandsynligvis tale om en betydelig underdiagnosticering. Diagnosen stilles på anamnese og kliniske fund. Ved en tidlig diagnose og en aktiv behandlingsindsats kan varigheden af tilstanden afkortes betydeligt. Fordelene herved er indlysende, såvel menneskeligt som økonomisk.

### Summary

Steen W. Henneberg, Susan M. Nielsen & Freddy Karup Pedersen:

### Reflex dystrophy in children.

Ugeskr Læger 2003;165:2482-5.

Reflex dystrophy or Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) is a neuropathic pain condition in a limb after a trauma. Pain is not limited to one or more dermatomes and there is a disproportion between the intensity of the pain and the eliciting trauma. Among physicians in Denmark it is not common knowledge that CRPS also affects children. It is not described in paediatric textbooks and until 1978 there were only eight published case reports. CRPS is seen in older children and teenagers and the pain is often located in a leg. CRPS is more common among girls than boys (approx. 4:1). Lack of knowledge of CRPS in children often results in a fairly long delay between the onset of symptoms and the diagnosis.

Physiotherapy is an important part of the treatment of CRPS but concomitant pain treatment is often required in order to make physiotherapy possible. Sympathetic nerve block with intravenous regional guanethedine block or an epidural blockade is used. A number of analgesics may also be used. The treatment should be administered by a multidisciplinary team. The incidence of CRPS in children in Denmark is unknown but the condition is probably underdiagnosed. Early diagnosis and active treatment may reduce the duration of the condition considerably.

Reprints: Steen W. Henneberg, Anæstesi- og Operationsafdeling 4013/4014, Juliane Marie Centret, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.

Antaget den 12. marts 2003.

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Anæstesi- og Operationsafdeling 4013/4014, og Pædiatrisk Klinik II.

### Litteratur

1. Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994.
2. Petersen GK, Jensen MR, Dahlin LB et al. Refleksdystrofi. Ugeskr Læger 2002;164:5019-24.
3. Pawl RP. Controversies surrounding reflex sympathetic dystrophy: a review article. Curr Rev Pain 2000;4:259-67.
4. Murray CS, Cohen A, Perkins T et al. Morbidity in reflex sympathetic dystrophy. Arch Dis Child 2000;82:231-3.
5. Olsson GI, Arnér S, Hirsch G. Reflex sympathetic dystrophy in children. Adv Pain Res Ther 1990;15:323-31.
6. Lloyd-Thomas AR, Lauder G. Lesson of the week: reflex sympathetic dystrophy in children. BMJ 1995;310:1648-9.
7. Raus AL. Psychological aspects. Acta Orthop Belg 1999;65:86-90.
8. Silber TJ. Anorexia nervosa and reflex sympathetic dystrophy syndrome. Psychosomatics 1989;30:108-11.
9. Jaworowski S, Allen RC, Finkelstein E. Reflex sympathetic dystrophy in a 12-year-old twin with comorbid conversion disorder in both twins. J Paediatr Child Health 1998;34:581-3.
10. Davies K. Reflex sympathetic dystrophy in children – our experience. Electronic letter 30 august 2000 to <http://adc.bmjournals.com/cgi/eletters/archdischild;82/3/231/> okt. 2002.
11. Lee BH, Scharff L, Sethna NF et al. Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. J Pediatr 2002; 141:135-40.
12. Sherry DD, Wallace CA, Kelley C et al. Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy. Clin J Pain 1999;15:218-23.

13. Dangel T. Chronic pain management in children. Part II: reflex sympathetic dystrophy. *Paediatr Anaesth* 1998;8:105-12.
14. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997;73: 123-39.
15. Wilder RT, Berde CB, Wolohan M et al. Reflex sympathetic dystrophy in children. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:910-9.
16. Wheeler DS, Vaux KK, Tam DA. Use of gabapentin in the treatment of childhood reflex sympathetic dystrophy. *Pediatr Neurol* 2000;22:220-1.
17. Muizelaar JP, Kleyer M, Hertogs IA et al. Complex regional pain syndrome (reflex sympathetic dystrophy and causalgia: management with the calcium channel blocker nifedipine and/or the alpha-sympathetic blocker phenoxybenzamine in 59 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99:26-30.
18. Reuben SS, Sklar J. Intravenous regional anesthesia with clonidine in the management of complex regional pain syndrome of the knee. *J Clin Anesth* 2002;14:87-91.
19. Honjyo K, Hamasaki Y, Kita M et al. An 11-year-old girl with reflex sympathetic dystrophy successfully treated by thoracoscopic sympathectomy. *Acta Paediatr* 1997;86:903-5.
20. Kesler RW, Saulsbury FT, Miller LT et al. Reflex sympathetic dystrophy in children: treatment with transcutaneous electric nerve stimulation. *Pediatrics* 1988;82:728-32.
21. Olsson G, Berde C. Neuropathic pain in children and adolescents. I: Schechter NL, Berde CB, Yaster M, eds. *Pain in infants, children and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 473-94.
22. Kemler MA, Reulen JP, Barendse GA et al. Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I: a randomized trial. *Anesthesiology* 2001;95:72-80.
23. Cimaz R, Matucci-Cerinic M, Zulian F et al. Reflex sympathetic dystrophy in children. *J Child Neurol* 1999;14:363-7.

## Antistofrespons ved *Campylobacter*-infektioner bestemt ved ELISA

Jørgen H. Engberg, cand.scient. Mette Aagaard Strid, Kåre Mølbak & cand.polyt. Karen Angeliki Krogfelt

*Campylobacter* er den hyppigste årsag til akutte bakterielle mave-tarm-infektioner i Danmark og er også et stigende problem internationalt.

Det typiske kliniske symptom på *Campylobacter*-infektion er akut gastroenterit, hvor diagnosen stilles ved faecesdyrkning for tarmpatogene bakterier. Undertiden forekommer der ikkeinfektiose komplikationer til *Campylobacter* i form af reaktiv artrit (ReA) eller Guillain-Barrés polyneuropati (GBS).

Risikoen for at få ReA efter en *Campylobacter*-infektion kendes ikke med sikkerhed. I en nyere dansk undersøgelse angav 16% af patienterne, at de havde haft ledsymptomer i forbindelse med deres *Campylobacter*-gastroenterit [1]. Post-*Campylobacter* ReA er en asymmetrisk oligoartrit, der ikke klinisk kan skelnes fra de ledsymptomer, der kan forekomme i efterforløbet af en *Yersinia*-, *Salmonella*- eller *Shigella*-infektion, og har som disse ofte sammenhæng med vævstype HLA-B27. I dag estimeres 30-40% af GBS at være forårsaget af *Campylobacter* [2]. Både ReA og GBS viser sig dage til uger efter den akutte gastroenterit. På dette tidspunkt vil diaréen oftest være klinget af, og faecesdyrkning vil være negativ. I tilfælde af ReA og GBS kan diagnosen stilles serologisk, for eksempel ved *enzyme linked immuno sorbent assay* (ELISA)-metoden [3].

Ved ELISA-testen påviser man immunoglobulin G (IgG), IgM og IgA-klassespecifikke antistoffer i serum mod *Campylobacter jejuni* og *Campylobacter coli*. Testen er baseret på undersøgelse af 631 sera fra 210 patienter med dyrkningsverificerede *Campylobacter*-infektioner, der er undersøgt med forskellige intervaller i op til to år efter den akutte infektion. En kontrolgruppe på 162 sera blev testet for at fastlægge en

grænseværdi for de negative resultater. Med en specificitet på 90% kunne 71%, 60% og 80% af infektionerne detekteres ved måling af henholdsvis IgG, IgM og IgA i en enkelt blodprøve i rekonvalescensperioden efter den akutte gastroenterit. Ved at kombinere alle tre antistofklasser var sensitiviteten 92% og 90% inden for henholdsvis 35 dage og 90 dage efter den akutte infektion (Fig. 1).

*Campylobacter*-specifikke IgG-antistoffer var forhøjet i gennemsnit 4 måneder efter den akutte infektion, men med stor

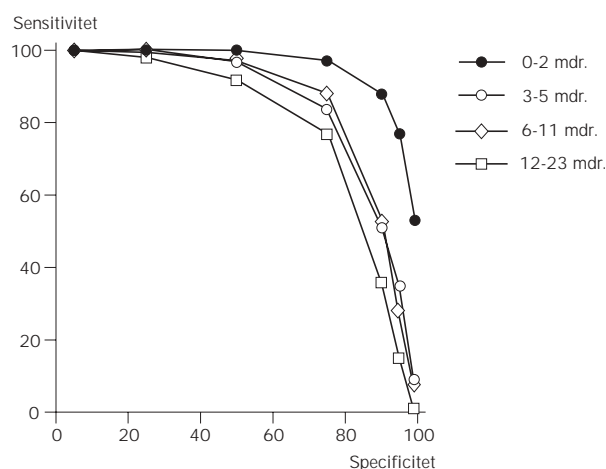


Fig. 1. Sensitivitet og specificitet af alle de klassespecifikke (immunoglobulin G (IgG), IgM og IgA) *Campylobacter*-antistoffer ved undersøgelse af sera på forskellige tidspunkter efter akut infektion. Den diagnostiske sensitivitet ved forskellige niveauer af specificitet er vist ved 0-2 måneder (218 observationer (●)), 3-5 måneder (172 observationer (○)), 6-11 måneder (140 observationer (◇)) og 12-23 måneder (96 observationer (□)) efter den akutte infektionsfase.