

Syndrome douloureux régional complexe : diagnostic et physiopathogénie

Complex regional pain syndrome: diagnosis and physiopathogeny

S. Cockx · A. Berquin

© Springer-Verlag France 2012

Résumé Le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) est une entité clinique difficile qui peut faire suite à un traumatisme ou une immobilisation. Le diagnostic fait essentiellement appel à l'interrogatoire et à l'examen clinique. Il repose sur quatre catégories de symptômes et signes : sensoriels, vasomoteurs, sudomoteurs/œdème et moteurs/trophiques. La physiopathogénie complexe fait intervenir des facteurs inflammatoires, sympathiques, neurologiques, génétiques et peut-être psychologiques. *Pour citer cette revue : Lett. Méd. Phys. Réadapt. 28 (2012).*

Mots clés Syndrome douloureux régional complexe · Algodystrophie · Diagnostic · Physiopathogénie

Abstract Complex regional pain syndrome is a difficult clinical entity, which may develop following trauma or immobilisation. The diagnosis is mainly done on the basis of patient interview and clinical examination. It relies on four categories of symptoms and signs: sensory, vasomotor, sudomotor/oedema and motor/trophic. The complex physiopathogeny involves inflammatory, sympathetic, neurological, genetic and maybe psychological factors. *To cite this journal: Lett. Méd. Phys. Réadapt. 28 (2012).*

Keywords Complex regional pain syndrome · Algodystrophy · Diagnosis · Physiopathogeny

Introduction

Le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) est une affection invalidante qui affecte habituellement les extrémités. Il se caractérise essentiellement par une douleur dispro-

portionnée par rapport à l'événement déclenchant, mais comprend également des anomalies sensorielles, motrices et autonomiques. La physiopathologie de cette entité reste méconnue et souvent controversée. Cette confusion physiopathologique a mené à de nombreuses appellations : causalgie, algo(neuro)dystrophie sympathique réflexe, dystrophie neurovasculaire réflexe, atrophie (ou maladie) de Sudeck... Ces termes ont été abandonnés par consensus lors d'une conférence tenue en 1993 et le terme strictement descriptif (sans connotation physiopathogénique) de *complex regional pain syndrome* (CPRS), ou SDRC, a été introduit [1]. Deux catégories de SDRC ont été définies : type I (sans lésion nerveuse) et type II (avec lésion nerveuse).

On distingue souvent trois phases dans le SDRC : une phase précoce « chaude », une phase intermédiaire « dystrophique » et une phase tardive « froide » ou « atrophique ». Dans la phase « chaude », on observe classiquement une extrémité chaude, œdématiée, rougeâtre, avec hypersudation. Dans la phase froide, le membre est froid, cyanosé ou livide, moins gonflé mais avec maintien de l'hyperhydrose. Toutefois, les tableaux cliniques sont souvent moins clairement distincts et des données récentes ne montrent pas d'argument en faveur d'une évolution en plusieurs stades. En conséquence, certains auteurs suggèrent qu'il faudrait plutôt distinguer trois sous-types de SDRC : le sous-type I, limité, avec des signes surtout vasomoteurs ; le sous-type II, limité, avec des signes surtout neurologiques et le sous-type III, floride, correspondant à la présentation « classique » du SDRC [2].

L'évolution naturelle est habituellement favorable. Une étude a montré que sur 274 patients ayant subi une fracture de Pouteau-Colles, 28 % ont développé un SDRC. Après six mois, seul un tiers avaient encore des douleurs mais beaucoup gardaient une raideur et après 12 mois, peu avaient encore mal et 50 % présentaient une raideur [3]. Une autre recherche s'est penchée sur l'évolution de 30 patients ayant présenté un SDRC après traumatisme du membre supérieur. À un an, 26 étaient nettement améliorés malgré une faiblesse séquellaire, un patient gardait des symptômes modérés et les

S. Cockx · A. Berquin (✉)
Service de médecine physique et réadaptation,
cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10/1650,
B-1200 Bruxelles, Belgique
e-mail : anne.berquin@uclouvain.be

trois patients restants ont été retirés de l'étude pour traitement [4].

Le SDRC peut toucher les patients de tous âges, mais on note une majorité de personnes entre 50 et 70 ans. C'est une atteinte plutôt féminine, touchant un homme pour deux à trois femmes, et le membre supérieur est deux fois plus touché que le membre inférieur [5]. La plupart des patients ont présenté un traumatisme avant de développer un SDRC. On a décrit que 40 % des cas faisaient suite à une fracture ou une chirurgie, 30 % des patients avaient une compression du nerf médian, 9 % une lésion radiculaire et 6 % une lésion médullaire. Environ 10 % des cas présentaient un traumatisme mineur et 5 à 10 % avaient développé un SDRC spontanément [6,7]. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité du traumatisme et le niveau de gravité du SDRC.

Une étude épidémiologique américaine a observé une incidence de SDRC de 5,46/100 000 par an et une prévalence de 20,57/100 000 par an [8], alors qu'une étude faite aux Pays-Bas a montré une incidence de 26,2/100 000 par an [5]. Cette différence peut être expliquée par les critères diagnostiques probablement non superposables dans les deux études.

Critères diagnostiques

Les symptômes du SDRC sont variés, mais les examens révèlent une triade relativement caractéristique comprenant des troubles autonomiques, sensoriels et moteurs. Cependant, cette triade peut différer entre individus, et un changement des symptômes au fil du temps est une règle plutôt qu'une exception.

C'est pourquoi, en 1993, un groupe de travail a retenu la dénomination de SDRC et a adopté des critères diagnostiques validés par l'IASP [1]. Ces critères sont basés sur la description des symptômes (œdème, troubles vasculaires et troubles sudomoteurs) et insistent sur la disproportion des troubles par rapport au facteur déclenchant. Le SDRC est défini comme une douleur continue, disproportionnée, avec allodynie ou hyperalgésie dans un territoire parfois plus étendu que celui d'un seul nerf, associée à de l'œdème et/ou des altérations de vascularisation cutanée et/ou des anomalies sudomotrices, pour laquelle les autres diagnostics étaient exclus. D'autres signes et symptômes pouvaient accompagner le tableau clinique mais n'étaient pas requis pour le diagnostic : atrophie des poils, des ongles et tissus mous, altération de la pilosité, réduction de mobilité articulaire, troubles moteurs (faiblesse, tremblement, dystonie), douleur entretenue par le système sympathique.

Toutefois, les critères IASP de 1994 sont discutés. En effet, ils ne tiennent pas suffisamment compte des troubles moteurs et trophiques, ils sont très sensibles mais peu spécifiques, et une analyse statistique identifie en fait quatre

groupes de symptômes plutôt que la triade mentionnée ci-dessus [9].

En conséquence, un nouveau groupe de travail s'est réuni en 2003 à Budapest. Quatre groupes de symptômes et de signes ont été retenus : troubles vasomoteurs (asymétrie de température, modifications de couleur), sudomoteurs/œdème (modifications de sudation, œdème), sensitifs (hyperesthésie, allodynie, hyperalgésie) et moteurs/trophiques (réduction de mobilité articulaire, faiblesse, tremor, dystonie, troubles trophiques de peau, ongles, poils). Pour que le diagnostic de SDRC soit retenu, l'interrogatoire du patient doit permettre de retenir au moins un symptôme dans chaque groupe et l'examen clinique doit observer des signes dans au moins deux groupes (Tableau 1) [10].

Ces « critères de Budapest » ont été validés sur 160 patients. Les auteurs ont distingué trois catégories de SDRC : en plus des SDRC de type I et de type II (sans/avec lésion nerveuse), un troisième type appelé NOS (*not otherwise specified*) a été retenu. Ce dernier correspond aux patients qui ne présentent pas totalement les critères de Budapest mais chez lesquels aucun autre diagnostic ne peut être considéré comme satisfaisant [10].

Plus récemment, on a montré que le nombre total de symptômes et signes pouvait être considéré comme un critère de gravité, dans la mesure où il est corrélé à la sévérité de la douleur, du retentissement fonctionnel et émotionnel, des anomalies sensorielles mesurées par testing sensoriel quantitatif et des troubles trophiques objectifs (mesures de la température cutanée et de la mobilité articulaire) [11].

Outre le fait qu'ils sont fondés sur des analyses statistiques de la distribution des symptômes, ces nouveaux critères diagnostiques ont l'avantage de reconnaître implicitement la variabilité des symptômes dans le temps. En effet, les symptômes rapportés par le patient, qui observe en permanence le membre atteint, ont plus de poids que l'examen clinique, nécessairement réalisé au cours d'une période limitée [12]. On peut cependant s'étonner du fait que ces critères diagnostiques ne tiennent pas compte des résultats d'éventuels examens paracliniques et se demander quelle peut être l'utilité de ces derniers dans le diagnostic du SDRC. Cette question a été évaluée par Schürmann et al. [13]. Ces auteurs relèvent la difficulté de distinguer les signes de SDRC des conséquences du traumatisme initial ou de l'immobilisation. Ils calculent que les différents examens (thermographie, RX, scintigraphie, IRM) ont une valeur prédictive positive se situant entre 17 et 60 % et une valeur prédictive négative de 79 à 86 %. Ils en concluent que les critères de Budapest restent la *gold standard* pour le diagnostic de CRPS et que les examens paracliniques n'ont pas leur place dans le dépistage du SDRC. En revanche, ils peuvent être utiles pour confirmer le diagnostic dans les cas douteux.

La richesse de la symptomatologie clinique suscite des questionnements quant à la physiopathologie.

Tableau 1 Critères diagnostiques et score de sévérité du SDRC.

Syndrome douloureux régional complexe (SDRC) : Critères diagnostiques et score de sévérité		Cocher si présent		
		(a)	(b)	(c)
		1. Douleur permanente, disproportionnée par rapport à un éventuel événement déclenchant		
2. Symptômes signalés par le patient dans les quatre catégories suivantes				
Sensoriels	Allodynie, hyperpathie			Clinique: minimum trois catégories positives
Vasomoteurs	Asymétrie de température			
	Asymétrie de couleur cutanée			
Sudomoteurs et œdème	Asymétrie de sudation			
	Œdème asymétrique			Recherche: quatre catégories positives
Moteurs et trophiques	Modifications trophiques (poils, ongles, peau)			
	Dysfonction motrice (faiblesse, tremblement, dystonie)			
	Réduction d'amplitude articulaire			
3. Signes observés à l'examen clinique dans les quatre catégories suivantes				
Sensoriels	Hyperalgésie à la piqure			Minimum : deux catégories positives
	Allodynie (toucher léger et/ou stimuli thermiques et/ou pression somatique profonde et/ou mobilisation articulaire)			
Vasomoteurs	Asymétrie de température à la palpation			
	Asymétrie de couleur cutanée			
Sudomoteurs et œdème	Asymétrie de sudation			
	Œdème asymétrique			
Moteurs et trophiques	Modifications trophiques (poils, ongles, peau)			
	Dysfonction motrice (faiblesse, tremblement, dystonie)			
	Réduction d'amplitude articulaire			
4. Absence d'autre diagnostic pouvant mieux expliquer signes et symptômes				
Nombre total de symptômes et signes présents [Colonne (1)]		...		

(a) : cocher la case si le signe ou le symptôme correspondant est présent
 (b) : cocher la case si au moins un signe ou un symptôme de cette catégorie est présent
 (c) : cocher la case si le critère indiqué est présent

Diagnostic de SDRC : toutes les cases encadrées en gras doivent être cochées

Sévérité du SDRC : nombre total de symptômes et signes

Physiopathologie

Celle-ci est plurifactorielle. Nous envisagerons successivement les mécanismes inflammatoires, sympathiques, neurologiques, le rôle de l'immobilisation et enfin les facteurs génétiques et psychologiques.

Facteurs inflammatoires

L'aspect inflammatoire, *dolor, rubor, calor, tumor*, correspond à la première description du SDRC par Paul Sudeck, au début du xx^e siècle. Bien que cette présentation clinique soit connue depuis longtemps, ce n'est que dernièrement qu'on a pu démontrer une implication des médiateurs inflammatoires dans le SDRC.

L'inflammation classique est marquée par la présence de cellules immunes comme les lymphocytes, phagocytes et mastocytes, lesquels excrètent des cytokines pro-inflammatoires [14]. Une série d'études a prouvé l'association entre SDRC et cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Ainsi, les patients atteints de SDRC affichent une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , interleukine-1 β [IL-1 β], -2 et -6) dans les liquides locaux de phlyctènes, dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien (LCR). De plus, les cytokines anti-inflammatoires (interleukine 10) sont diminuées au niveau systémique [15]. Le lien entre l'augmentation de TNF α et les symptômes neuro-inflammatoires du SDRC a été démontré entre autres par Maihöfner et al. [16]. Le TNF α est une cytokine clé, non seulement par sa propriété pronociceptive mais aussi par sa capacité à induire la production d'autres

cytokines impliquées dans l'inflammation, incluant IL-1 β et -6 [17]. De plus, il est intéressant de remarquer que l'administration d'un anticorps anti-TNF α (infliximab) peut donner une réduction notable des symptômes de SDRC chez certains patients [18].

L'existence d'une inflammation neurogénique, contrôlée par des neuropeptides, excrétés par les fibres C nociceptives en réponse à divers stimuli, et qui possèdent des propriétés vasoactives et immunologiques, est probable [14,19]. Le concept d'inflammation neurogénique est basé sur le constat que les fibres C n'ont pas seulement une fonction afférente dans la nociception mais aussi une fonction efférente neuro-sécrétrice [20]. Les médiateurs essentiels dans l'inflammation neurogénique sont la substance P et le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). Le dosage, notamment dans le sang veineux, de ces derniers est systématiquement plus élevé chez les patients atteints de SDRC [21]. La bradykinine, un autre peptide impliqué dans l'inflammation et la sensibilisation nociceptive périphérique, était quatre fois plus élevée dans le sang veineux des patients SDRC que chez les sujets témoins [22]. La substance P provoque une extravasation des protéines plasmatiques (développement de l'œdème) et semble être impliquée dans la régulation de l'activité ostéoclastique. Le CGRP induit une vasodilatation (hyperthermie et érythème). Son niveau élevé est également associé à des troubles du système nerveux autonome (SNA), principalement à l'augmentation de sueur (hyperhydrose).

Facteurs sympathiques

L'implication du système nerveux sympathique, notamment dans les troubles autonomiques (augmentation de la sueur, modifications trophiques...) est vraisemblable dans le SDRC. Ces troubles varient selon le type de SDRC, « froid » ou « chaud ». Les symptômes du SDRC de type « chaud » ne s'expliquent pas uniquement par l'inflammation neurogénique, mais aussi par une inhibition fonctionnelle des neurones sympathiques vasoconstricteurs et une vasodilatation consécutive. Les réflexes vasoconstricteurs sympathiques (induits par la respiration forcée, le stress mental ou le refroidissement du corps entier) sont inhibés [23]. De plus, des mesures autoradiographiques de biopsies de peau de patients atteints de SDRC ont montré une densité accrue de récepteurs alpha-adrénergiques au niveau de l'épiderme [24]. Néanmoins, le mécanisme expliquant comment le système nerveux sympathique efférent pourrait être connecté avec le système nociceptif afférent reste controversé. Des études animales ont montré, dans certaines conditions, l'existence d'un couplage entre les efférences sympathiques et les afférences nociceptives. L'activité sympathique pourrait contribuer à l'excitation des fibres nociceptives et donc directement au développement de la douleur. Les troubles

sympathiques à long terme dans le SDRC amènent à une redistribution du flux sanguin dans les artérioles et, par conséquent, à la diminution de l'alimentation capillaire [25].

Facteurs neurologiques centraux

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle crucial du système nerveux central (SNC) dans la physiopathologie du SDRC, suspecté sur la base des symptômes sensitifs et moteurs comme une parésie, la présence parfois d'une myoclonie ou dystonie, des tremblements physiologiques chez environ 50 % des patients ou encore l'hémihypoesthésie souvent rapportée. De nombreux arguments suggèrent que l'intégration des informations motrices et sensorielles (tactiles, proprioceptives et visuelles) est perturbée. Cette discordance entre les diverses informations sensorielles et motrices pourrait être un élément clé du mécanisme du SDRC. Certaines études suggèrent une modification du schéma corporel [26]. Le temps nécessaire pour reconnaître la latéralité de mains présentées sur des photos est augmenté [27]. La représentation du membre atteint dans le SDRC au niveau du cortex somatosensoriel S1 est réduite par rapport au côté sain, ces altérations corticales reviennent à la normale après un traitement efficace du SDRC [28]. Des stimulations douloureuses chez des patients souffrant de SDRC activent des zones cérébrales impliquées dans le traitement des informations sensorielles, mais aussi dans les processus attentionnels et moteurs, contrairement aux contrôles. L'intégration des informations visuelles et proprioceptives dans le cortex pariétal postérieur est perturbée, de même que l'activation des cortex moteurs primaire et secondaire. Le degré de réorganisation somatotopique corrèle significativement avec l'intensité de la douleur dans le SDRC et le degré d'hyperalgésie [28]. Bien que l'origine de la réorganisation somatotopique dans le SDRC ne soit pas connue, une étude dans d'autres conditions de douleurs indique qu'une réorganisation similaire se produit quand une afférence provenant d'une extrémité est considérablement réduite ou absente (par exemple, la douleur du membre fantôme) [15].

Effets de l'immobilisation

Étonnamment, on a observé que beaucoup de symptômes de SDRC peuvent être déclenchés par une simple immobilisation. Cela suggère qu'il existe un risque de cercle vicieux douleur-immobilisation chez les patients souffrant de SDRC [29–31], alors que certains médecins continuent à proposer l'immobilisation comme traitement du SDRC, il semble donc que cette approche soit en fait contre-indiquée.

Facteurs génétiques

Une étude a montré un lien entre un SDRC dans l'enfance et la présence d'une maladie mitochondriale [32]. Une autre étude observe qu'il y a un lien entre des patients ayant développé un SDRC précoce et le risque que leurs enfants soient atteints [33]. Les études sur la composante familiale du SDRC suggèrent donc que le SDRC pourrait avoir une composante familiale.

Certains travaux en génétique ont montré une association entre certains groupes HLA et SDRC. En effet, une augmentation significative de HLA DR13, HLA DR6 et HLA DQ1 a été mise en évidence chez des patients SDRC. Cependant, la relation exacte entre HLA et SDRC n'est pas encore claire [15]. En outre, des études se sont penchées sur la carte génétique des éléments inflammatoires. Ainsi, une étude a mis en évidence que l'allèle TNF2 était plus présent chez des patients souffrant de SDRC dit « chaud » que chez des sujets témoins. Cet allèle intervient dans la production de TNF α , agissant dans la réponse inflammatoire du SDRC [34]. Une autre étude a montré une association entre SDRC et le gène polymorphe de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Pour rappel, cet enzyme intervient dans la dégradation de neuropeptides pronociceptifs comme la bradykinine [14,15].

En conclusion, si le SDRC n'est pas une maladie héréditaire au sens strict du terme, il est vraisemblable que certains facteurs génétiques puissent favoriser son développement.

Facteurs psychologiques

Malgré diverses hypothèses et études analysant l'implication éventuelle de facteurs psychologiques dans le développement du SDRC, il est à ce stade impossible de trancher à ce sujet. Les arguments développés ci-dessus montrent cependant clairement que le SDRC n'est pas une pathologie purement psychogène.

Conclusion

Le SDRC reste une entité clinique difficile à appréhender. Son diagnostic est essentiellement clinique. Sa physiopathogénie fait intervenir de nombreux facteurs, dont l'intrication est susceptible de générer plusieurs cercles vicieux.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Merskey H, Bogduk N (1994) Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, Seattle
- Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al (2002) Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 95:119–24
- Bickerstaff DR, Kanis JA (1994) Algodystrophy: an under-recognized complication of minor trauma. *Br J Rheumatol* 33:240–8
- Zyluk A (1998) The natural history of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg Br* 23:20–3
- de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, et al (2007) The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 129:12–20
- Allen G, Galer BS, Schwartz L (1999) Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 80:539–544
- Birklein F, Riedl B, Sieweke N, et al (2000) Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 101:262–9
- Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA (2003) Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 103:199–207
- Harden RN, Bruehl S, Galer BS, et al (1999) Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 83:211–9
- Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, et al (2007) Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 8:326–31
- Harden RN, Bruehl S, Perez RS, et al (2010) Development of a severity score for CRPS. *Pain* 151:870–6
- Berquin A (2008) Progrès récents dans le diagnostic et le traitement du syndrome douloureux régional complexe. *Rev Med Suisse* 4:1514–9
- Schürmann M, Zaspel J, Löhr P, et al (2007) Imaging in early posttraumatic complex regional pain syndrome: a comparison of diagnostic methods. *Clin J Pain* 23:449–57
- de Mos M, Sturkenboom MC, Huygen FJ (2009) Current understandings on complex regional pain syndrome. *Pain Practice* 9:86–99
- Bruehl S (2010) An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 113:713–25
- Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F (2005) Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF- α ? *Neurology* 65:311–3
- Sommers C, Kress M (2004) Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: Peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett* 361:184–7
- Bernateck M, Rolke R, Birklein F, et al (2007) Successful intravenous regional block with lowdose tumor necrosis factor- α antibody infliximab for treatment of complex regional pain syndrome 1. *Anesth Analg* 105:1148–51
- Birklein F (2005) Complex regional pain syndrome. *J Neurology* 252:131–8
- Maihöfner C, Seifert F, Markovic K (2010) Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J Neurol* 17:649–60
- Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M (2001) The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 57:2179–84
- Blair SJ, Chinthagada M, Hoppenstedt D, et al (1998) Role of neuropeptides in pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy. *Acta Orthop Belg* 64:448–451
- Baron R, Schattschneider J, Binder A, et al (2002) Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 359:1655–60

24. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM (1996) Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci (Lond)* 91:73–77
25. Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, et al (1995) Reflex sympathetic dystrophy: evolution of microcirculatory disturbances in time. *Pain* 60:333–40
26. Schwoebel J, Friedman R, Duda N, et al (2001) Pain and the body schema: evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain* 124:2098–104
27. Moseley GL (2004) Why do people with complex regional pain syndrome take longer to recognize their affected hand? *Neurology* 62:2182–6
28. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, et al (2003) Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 61:1707–15
29. Butler S (2001) Disuse and CRPS. In: Harden RN, Baron R, Jänig W (eds) *Complex regional pain syndrome*. IASP Press, Seattle, pp 141–50
30. Butler S, Galer B (1996) Disuse as a cause of signs and symptoms of CRPS-I. In: *Abstracts of the 8th World Congress on Pain*. IASP Press, Seattle, p 401
31. Butler S, Galer B (1999) Immobility in volunteers produces signs and symptoms of CRPS (I) and a neglect-like state. *Abstracts of the 9th World Congress on Pain*. IASP Press, Seattle, p 52
32. Higashimoto T, Baldwin EE, Gold JJ, Boles RG (2008) Reflex sympathetic dystrophy: complex regional pain syndrome type I in children with mitochondrial disease and maternal inheritance. *Arch Dis Child* 93:390–7
33. de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, et al (2009) Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 13:171–7
34. Vaneker M, van der Laan L, Allebes WA, Goris J (2002) Genetic factors associated with complex regional pain syndrome I: HLA DRB and TNF alpha promoter gene polymorphism. *Disabil Med* 2:69–74