

Fattori precoci prognostici, biologici e psicologici, della sindrome dolorosa regionale complessa: una review sistematica

Marc-Henry Louis¹ | Caroline Meyer² | Valéry Legrain^{1,3,4} | Anne Berquin^{1,5}

¹ Institute of Neuroscience, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

² CHU UCL Namur site Godinne, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Yvoir, Belgium

³ Psychological Sciences Research Institute, Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium

⁴ Louvain Bionics, Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium

⁵ Cliniques Universitaires UCL Saint- Luc, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Brussels, Belgium

Autore corrispondente:

Marc-Henry Louis
Avenue Mounier 53, COSY B1.53.04,
1200, Brussels, Belgium.
E-mail: marc-henry.louis@uclouvain.be

Abstract

Background e obiettivo: sono stati trovati diversi fattori di rischio sull'insorgenza della Sindrome Regionale Complessa (CRPS), ma l'evidenza di fattori prognostici associati con la progressione di questa condizione rimane scarsa. Tuttavia, l'individuazione e la gestione di queste condizioni sono necessari per progettare strategie di prevenzione secondaria. L'obiettivo di questa revisione sistematica è stato di identificare i fattori prognostici in individui adulti con CRPS iniziale.

Database e trattamento dei dati: PubMed, Embase, PsycINFO, Cochrane Library e Scopus, studi pubblicati tra gennaio 1990 e novembre 2021. Due ricercatori indipendenti hanno selezionato gli studi trasversali e longitudinali che osservavano precocemente (<12 settimane dall'inizio) i fattori prognostici per il dolore, lo score della CRPS, la disabilità, il ritorno al lavoro o la qualità della vita. È stato utilizzato lo strumento di qualità degli studi prognostici (QUIPS) per valutare il rischio di bias. È stata effettuata una meta-sintesi qualitativa.

Risultati: su 4652 diversi articoli, sei studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Abbiamo identificato 21 fattori iniziali associati a una prognosi più sfavorevole nella CRPS di tipo I. Abbiamo trovato prove moderate a sostegno di sei di loro: maggiore intensità del dolore, disabilità auto-valutata, ansia, paura legata al dolore, il genere femminile, ed un evento scatenante ad alta energia. Solo due studi hanno avuto un basso rischio di bias.

Conclusioni: questo studio ha evidenziato un'importante mancanza di informazione sui fattori prognostici precoci nella CRPS. Solo un articolo ha indagato il legame con le caratteristiche psicologiche. Si sente un bisogno cruciale di studi più ampi, con una popolazione ben definita, che utilizzi misure convalidate.

Significato: questa revisione sistematica evidenzia la mancanza di conoscenza sui fattori prognostici iniziali della CRPS. Sono stati identificati alcuni presunti fattori prognostici. La maggior parte delle evidenze moderate è legata ad una singola coorte. È necessaria una ricerca futura per capire quali pazienti siano esposti alla cronicizzazione.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.2068>

1 | INTRODUZIONE

La Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (CRPS) si verifica più spesso dopo un intervento chirurgico o un trauma ad un'estremità. (de Mos et al., 2007; Ott & Malhofner, 2018; Sandroni et al., 2003). Questa condizione è caratterizzata da dolore e da disturbi sensoriali vasomotori, sudomotori, trofici e motori. La diagnosi è clinica e si basa sui criteri di Budapest (Goebel et al., 2021; Harden, Bruehl, Perez, Birklein, Marinus, Maihofner, Lubenow, Buvanendran, Mackey, Graciosa, Moglievsky, Ramsden, Chont & Vatine, 2010). Anche se la distinzione sembra sottile (debole) e relativa (Gierthmuhlen et al., 2012; Goebel et al., 2021) questa sindrome è classicamente suddivisa in due sottotipi: tipo I, in assenza di lesioni neurologiche identificate e tipo II, nel caso di lesioni neurologiche comprovate. Un terzo sottotipo è stato recentemente introdotto "CRPS con remissione di alcune caratteristiche", (Goebel et al., 2021). Infine la CRPS "Not Otherwise Specified" (NOS non altrimenti specificato) si riferisce ad individui che hanno alcune caratteristiche della CRPS, ma non sono mai stati documentati come conformi a tutti i criteri della IASP (Goebel et al 2021).

La fisiopatologia della CRPS non è stata completamente chiarita, ma è multifattoriale e coinvolge sia i meccanismi periferici (ad es. l'infiammazione neurogena), che centrali (ad es. la plasticità maladattativa) (Baronio et al., 2020; Birklein et al., 2018; Bruehl 2015, Halicka et al., 2020). I dati epidemiologici sono divergenti se non contrari (Beerthuizen et al., 2012; de Mos et al., 2007; Kim et al 2018; Otto & Maihofner, 2018; Sandroni et al., 2003; Zyluk, 1998): sono stati utilizzati diversi criteri diagnostici con conseguenti popolazioni eterogenee e risultati variabili nella letteratura (Bickerstaff & Kanis, 1994; Bruehl et al 1999; Goebel et al., 2021; Harden, Bruehl, Perez, Birklein, Marinus, Maihofner, Lubenow; Buvanendran, Mackey, Graciosa, Magilevsky, Ramsden, Chont & Vatine, 2010;

Merskey & Bpgduk, 1994; Mesaroli et al., 2021; Veldman et al., 1993). Alcuni soggetti si riprendono spontaneamente, mentre altri sviluppano una condizione cronica invalidante (Bean et al., 2014a, 2016a; Brubber et al., 2017; de Mos et al., 2009; Sandroni et al., 2003), comportando un costo aggiuntivo importante per la società. Recenti studi longitudinali suggeriscono che la grande maggioranza degli individui non raggiunge la completa remissione e dal 14 al 27% dei partecipanti soddisfano ancora i criteri di Budapest a 12 mesi (Bean et al., 2016a; Beerthuizen et al., 2012; Brunner et al., 2017). Sono stati evidenziati diversi fattori di rischio per l'inizio della sindrome (Pons et al., 2015), ma l'evidenza dei fattori prognostici associati con la progressione di una CRPS consolidata resta scarsa (Wertili et al., 2013). Questo rende difficile lo sviluppo di interventi finalizzati alla prevenzione secondaria (ad es. ridurre l'impatto di malattie o traumi, in questo caso prevenire la cronicizzazione del dolore acuto e subacuto (Meyer et al., 2018), mentre è stato dimostrato che un approccio terapeutico stratificato, consentito dalla valutazione precoce del rischio di cronicizzazione sembra efficace nel ridurre la disabilità nei pazienti con dolore muscolo scheletrico. Per quanto sappiamo soltanto una revisione sistematica è stata pubblicata sui fattori prognostici nella CRPS (Wertili et al., 2013). Sulla base della letteratura pubblicata tra il 1990 e il 2011 gli autori hanno identificato che "l'alterazione sensoriale e la temperatura fredda della cute" nella CRPS di tipo I potrebbero predire un esito negativo. Per i restanti 26 fattori analizzati i risultati sono stati incoerenti o contraddittori. Gli autori concludono che l'evidenza dei fattori prognostici per il tipo I della CRPS erano scarsi e raccomandano ulteriori ricerche cliniche ed eziologiche di alta qualità.

Sorprendentemente i fattori psicosociali non sono stati identificati, anche se vi sono ampie prove che essi svolgono un ruolo cruciale nella cronologia del dolore muscolo-scheletrico (Linton, 2000; Nicholka et al., 2011).

Al contrario, alcuni autori hanno cercato di identificare nell'ultima decade il valore teorico dei fattori psicologici. In uno studio longitudinale, l'ansia e la paura legate al dolore sono state associate ai risultati peggiori di follow-up dopo un anno (Bean et al., 2015). Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di identificare e sommare i fattori prognostici che influenzano la progressione dei sintomi iniziali della CRPS di tipo I e II.

Abbiamo definito questi fattori come qualsiasi insieme di parametri clinici (ad es. psicologici, fisici, demografici, ecc.) con un impatto sui risultati che, che secondo la *“International Classification of Functioning, Disability and Health”* (ICF) fa riferimento a una delle tre componenti seguenti: Strutture corporee e funzioni (dolore, severità dello score della CRPS). Attività (disabilità) o Partecipazione (ritorno al lavoro, qualità della vita, QoL).

2 | METODI DI RICERCA DELLA LETTERATURA

Questa revisione sistematica ha seguito le linee guida di PRISMA (Page et al., 2021). Il protocollo di studio è stato registrato il 2 dicembre 2021, nel registro prospettico internazionale delle revisioni sistematiche (Prospero, Ref. CRD42021288676).

2.1 | Fonti dei dati

Gli studi corrispondenti ai criteri di inclusione ed esclusione sono stati identificati attraverso la ricerca dei seguenti data-base: PubMed, Embase, PsycINFO, Cochrane Library e Scopus tra il 1° gennaio 1990 e il 2 novembre 2021. Abbiamo anche esaminato la bibliografia di tutti i documenti inclusi o le recensioni pertinenti e valutato eventuali poster o abstract di conferenze su questo argomento. La strategia di ricerca dettagliata può essere trovata nell'Appendice S1 (*“Equazione della ricerca”*). Questa si basava su termini di ricerca raccomandati per le revisioni siste-

matiche sui fattori prognostici (Altman, 2021): dal momento che l'attuale definizione di CRPS è stata introdotta negli anni '90 (Merskey & Bogduk, 1990), abbiamo ristretto la nostra ricerca al 1990 ed oltre.

2.2 | Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di inclusione sono stati: (1) longitudinali (prospettivi o retrospettivi) o studi incrociati (2) lingua inglese o francese, (3) riviste peer-reviewed, (4) soltanto soggetti umani, (5) un'identificazione che abbia almeno un fattore con impatto significativamente statistico ($p < 0.05$) sul dolore, CSS, disabilità, ritorno al lavoro o QoL e (6) popolazione adulta (>18 anni) con una CRPS di tipo I o Iniziale (<12 settimane dalla diagnosi clinica, al momento dell'inclusione nello studio); o dati trasversali che guardavano ai fattori prognostici.

Attualmente non c'è alcun consenso su cosa costituisce una o persistente. Come nostro ultimo obiettivo è stato l'identificazione di fattori prognostici che possano essere usati per un iniziale trattamento dei soggetti a rischio, nel contesto di questo studio, abbiamo deciso di definire CRPS iniziale quella con < 12 settimane dall'inizio della condizione.

I criteri di esclusione sono stati: (1) studi non pubblicati sotto forma di articoli per estenso o dai quali i dati non potevano essere estratti, (2) studi che riguardavano soltanto una specifica terapia, (3) studi che non specificavano quali fossero i criteri diagnostici, (4) studi che consideravano i fattori di rischio per l'inizio della condizione, (5) la popolazione pediatrica (< 18 anni) o CRPS post-ictus (anche conosciuta come sindrome della spalla-mano).

Dal momento che abbiamo incluso soltanto articoli in formato esteso, abbiamo escluso i poster e la letteratura grigia.

Tutti i lavori identificati sono stati selezionati da due reviewer indipendenti (MHL e CM), che si sono basati sul titolo e sull'abstract. Il testo intero che incontrava i fattori di inclusione ed esclusione è

stato in seguito valutato. Entrambi gli step erano ciechi per i due reviewer. Disaccordi dopo lo step 1 e 2 erano risolti sia con il consenso o se necessario, dalla decisione di una terza persona (AB). Il sistema software di registrazione era il Rayyan (Ouzzani et al. 2016).

2.3 | Estrazione dei dati

Al termine della fase di selezione il revisore principale (MHL) ha estratto i dati e raccolti insieme i dati preliminari in un database Excel. In caso di dati mancanti o contraddittori gli investigatori dello studio venivano contattati per i chiarimenti. Sono state utilizzate le tabelle per riassumere i risultati e l'analisi qualitativa.

2.4 | Valutazione del rischio di bias

Come raccomandato dal Cochrane Prognosis Methods Group (Riley et al., 2019) e Prospero, il rischio di bias (RoB) è stato valutato utilizzando lo strumento Quality in Prognostic Studies (QUIPS) (Hayden et al., 2013). Questo strumento analizza i settori: partecipazione allo studio, logoramento dello studio, misurazione del fattore prognostico, misurazione dei risultati, ricerca, analisi statistica e reporting. Ogni settore è valutato come “sì”, “parziale”, “no”, o “incerto”, che porta ad un giudizio finale. Viene quindi dato un apprezzamento soggettivo complessivo del settore (alto, moderato o basso). Sono stati coinvolti in questo studio due revisori indipendenti (MHL e CM) ed ogni controversia è stata risolta con il loro consenso oppure, se necessario, con la decisione di un terzo revisore (AB).

2.5 | Certezza della evidenza della valutazione

È stata condotta una meta-sintesi qualitativa seguendo il metodo raccomandato da Hayden (Hayden et

al., 2014) ed utilizzata da allora in diverse revisioni sistematiche (Manderlier et al., 2022; Verwoerd et al., 2019). I fattori prognostici sono stati qualificati come aventi “evidenza limitata”, se trovati in un solo studio, “evidenza moderata” se trovati in uno studio a basso rischio o più di uno studio ad alto RoB con >75% di correlazione positiva come risultato ed evidenza forte in caso si trovasse in più di uno studio a basso RoB con una correlazione positiva.

“Prove contrastanti” vengono considerate se l'evidenza è inconsistente con < del 75% degli studi che mostrano la stessa direzione di risultato e “Nessuna evidenza” nel caso che non viene trovata alcuna associazione tra le variabili.

3 | RISULTATI

3.1 | Selezione degli studi

La nostra strategia di ricerca ha identificato 4652 differenti articoli, di cui sei (quattro studi prospettici e due studi trasversali) sono stati inclusi nell'analisi finale (Figura 1) (Bean et al.; 2015, 2016b; Dauty et al., 2001; Dumas et al., 2011; Laulan et al., 1997; Roh et al. 2019). Non sono stati trovati altri articoli pertinenti nelle bibliografie delle riviste e negli articoli inclusi. La maggior parte degli studi scartati, in particolare gli studi trasversali, non hanno identificato o non hanno cercato i fattori prognostici (N= 31). Diversi studi di coorte non hanno soddisfatto i nostri criteri di inclusione/esclusione (N = 27) tra cui un campione di partecipanti pediatrici, CRPS post-ictus o CRPS subacuto/persistente.

3.2 | Caratteristiche dello studio

Le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte nella **Tabella 1**. Il numero totale di partecipanti a questa revisione è stata di 213 e le dimensioni del campione variavano da 16 a 66. Due articoli erano relativi alla stessa coorte (Bean et al., 2015, 2016b).

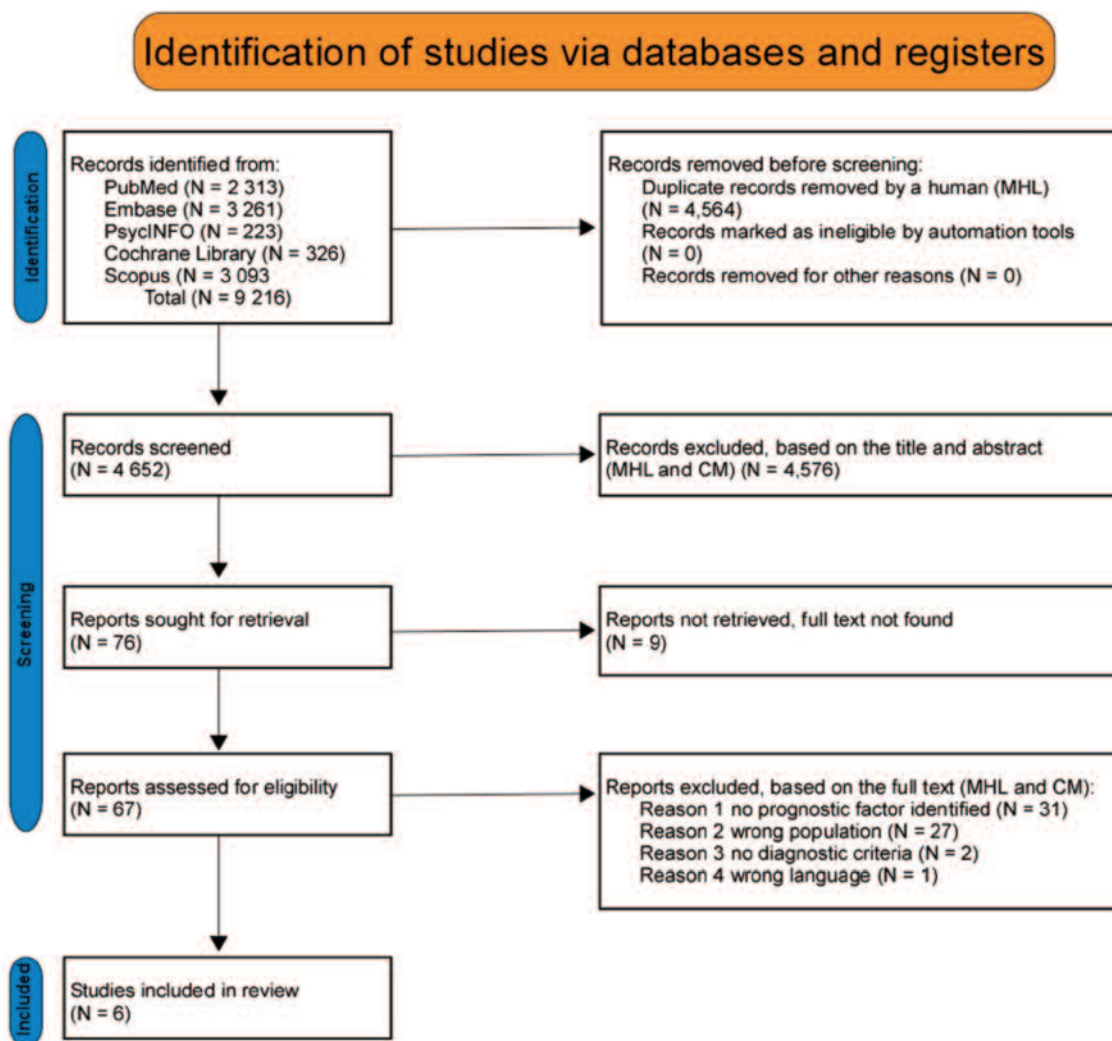


FIGURE 1 PRISMA_2020_flow_diagram.

L'età media dei partecipanti variava dai 34 ai 58 anni. Tutti gli studi comprendevano soltanto i progetti di CRPS di tipi I. La maggior parte dei partecipanti (85,9%) presentava CRPS agli arti superiori, con 2 articoli che includevano soltanto fratture del radio distale (DRF) ($n = 84$). La diagnosi era basata su uno dei seguenti criteri: Veldman (Veldman et al., 1993) ($N = 2$), 1994 JASP (Merskey & Bogduk, 1994) ($N = 2$), ricerca di Budapest (Harden, Bruehl, Perez, Birklein, Marinus, Maihofner, Lubenow, Buvanendran, Mackey, Graciosa, Mogilevski, Ramsden, Chont, & Vatine, 2010) ($N = 1$) o su criteri clinici non validati (Laulan et al., 1997) ($N = 1$). Va notato che l'89% della coorte di Bean (Bean et al., 2015, 2016b) ha soddisfatto i criteri clinici di Budapest. Negli studi prospettici la durata media

della CRPS al follow-up era di 12 ($N = 3$) o 18 mesi ($N = 1$). I risultati sono stati correlati allo stato professionale ($N = 3$), allo stato della CRPS ($N = 3$), alla disabilità ($N = 2$) o al dolore ($N = 1$).

3.3 | Valutazione della qualità

Il RoB di ogni studio incluso è stato valutato con lo strumento QUIPS (Tabella 2). Soltanto due studi (Bean et al., 2015, 2016b) hanno avuto un basso RoB complessivo, mentre gli altri hanno risentito di numerosi bias. Le giustificazioni per queste valutazioni sono disponibili nell'appendice S2 (Giustificazione del Rob). Per quanto riguarda il settore di partecipazione, soltanto uno studio è stato valutato come basso Rob (Bean et al., 2015). I criteri

TABLE 1 Study characteristics

Author, year	Study design	Sample size (f:m)	Sample attrition (%)	Mean age (years)	Subtype CRPS (I/II)	Triggering event (trauma/spontaneous)	Localization (UE/LE/other)	Diagnostic criteria used	Mean CRPS duration at baseline	Follow-up duration
Laulan et al. (1997)	Prospective	26 (18:8)	Not reported	58.23	26/0	26/0 Only DRF	26/0	Clinical algodystrophy score	< 3 months	12 months
Dauty et al. (2000)	Prospective	16 (1:15)	0 (0%)	34 [22–59]	16/0	16/0	10/5/1	1993 Veldman	35 ± 10.2 days [7–50], from the triggering event	18 months
Roh et al. (2019)	Prospective	58 (41:17)	0 (0%)?	56.1 ± 16.9	58/0	58/0 Only DRF	58/0	Budapest research criteria	?	12 months
Bean et al. (2015)	Prospective	66 (48:18)	3 (4.55%)	47.06 ± 14.03	66/0	60/6	60/6	1994 IASP	61.23 ± 22.58 days	12 months
Bean et al. (2016)	Cross-sectional	66 (48:18), 49 for data related to keep working	Not applicable	47.06	66/0	60/6	60/6	1994 IASP	61.23 ± 22.58 days	Not applicable
Dumas et al. (2011)	Cross-sectional	47 (30:17) but 33:22 in manuscript	Not applicable	48 [24–64]	47/0	Not reported	29/18	1993 Veldman	Not reported	Not applicable

Abbreviations: DRF, distal radius fractures; LE, lower limb; UE, upper limb.

TABLE 2 RoB assessment using QUIPS tool

Author, year	Study participation	Study attrition	Prognostic factor measurement	Outcome measurement	Study confounding	Statistical analysis and reporting
Roh et al. (2019)	High	High	Moderate	Moderate	High	High
Dauty et al. (2000)	High	High	Low	Moderate	High	High
Laulan et al. (1997)	High	High	Moderate	Moderate	High	High
Bean et al., 2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Bean et al.	Moderate	NA	Low	Low	Low	Low
Dumas et al. (2011)	Moderate	NA	High	High	High	High

Abbreviation: NA, not applicable.

di inclusione discutibili o poco chiari (Dumas et al., 2011., Laulan et al., 1997., Roh et al., 2019) o una carenza di informazioni sulle caratteristiche del campione (Bean et al., 2016b; Dauty et al., 2001; Dumas et al., 2011; Laulan et al., 1997; Roh et al., 2019) hanno tenuto conto di questo risultato. Le dimensioni dei campioni sono state particolarmente ridotte in due studi (Dauty et al., 2001; Laulan et al., 1997). La valutazione dell'abbandono dello studio non era rilevante negli studi trasversali (riportati come "non applicabili"). Secondo la nostra valutazione, tre studi avevano un alto valore di RoB: o non riportavano la valutazione dello studio (Dauty et al., 2001 Laulan et al., 1997), o i loro criteri di inclusione precludevano qualsiasi perdita durante lo studio (cioè, i partecipanti dovevano completare il follow-up di 12 mesi

che doveva essere incluso) (Roh et al., 2019). Tutti gli studi, tranne uno (Dumas et al., 2011) hanno utilizzato metodi e impostazioni simili per misurare i fattori prognostici e i risultati per tutti i partecipanti. Sia il fattore prognostico che le misurazioni dei risultati non sono stati sempre chiaramente definiti o valutati con strumenti convalidati. Inoltre, alcuni studi potrebbero essere stati meno dicotomici nei loro criteri dei risultati (per es., Roh et al., hanno utilizzato "i criteri di ricerca di Budapest a 12 mesi (si/no)" invece di CSS, un parametro continuo e ben studiato - Harden et al., 2017; Harden, Bruehl, Perez, Birklein, Marinus, Maihofner, Lubenow, Buevanendran, Mackey, Graciosa, Mogilrsky, Ramsden, Schlereth, et al., 2010). I fattori confondenti sono stati studiati solo in una coorte (Bean et

al., 2015, 2016b). Oltre a due studi (Bean et al., 2015, 2016b), nessun altro studio ha seguito analisi multivariabili e solo uno (Dumas et al., 2011) ha giustificato questa scelta (mancanza di potere). I risultati quindi corrispondono ad analisi descrittive in piccoli campioni e devono essere letti con cautela. I dati sulla dimensione dell'effetto dei fattori pro-

gnostici erano per lo più carenti e non potevano essere estratti.

3.4 | Risultati dello studio

I risultati dei singoli studi sono presentati nella Tabella 3. A causa dell'eterogeneità dei fattori

TABLE 3 Studies results

Author, years	Study design	Positive prognostic factors	Negative prognostic factors	Outcomes
Laulan et al. (1997)	Prospective	/	- UA: Clinical score for algodystrophy >7 at 6 weeks	Clinical score for algodystrophy at 12 months
Dauty et al. (2001)	Prospective	/	- UA: severe trauma (polytrauma or multiple fractures of the same limb), distal joint location (wrist, hand, ankle foot) and work injury	Return to work at 18 months, and time to return to work
Roh et al. (2019)	Prospective	/	- UA: higher PSQ score at 3 months after injury, lower PPTs at 3 months after injury and high-energy injury	(still meeting) Budapest research criteria at 12 months
Bean et al. (2015)	Prospective	(1) On CSS: - MA: sex (male, $\beta = 1.18$), and time ($\beta = -2.74$)	(1) On CSS: - UA: disability, depression, anxiety, stress, body perception disturbance, perceived ownership of the affected limb - MA: pain intensity ($\beta = 0.31$) and disability ($\beta = 0.06$) at baseline (2) On pain intensity: - UA: allodynia, disability, depression, anxiety, stress, catastrophizing, pain-related fear, body perception disturbance, perceived ownership of the affected limb - MA: disability ($\beta = 0.04$) and anxiety ($\beta = 0.14$) at baseline (3) On disability: - UA: depression, anxiety, stress, catastrophizing, pain-related fear, body perception disturbance and perceived ownership of the affected limb - MA: pain intensity ($\beta = 2.50$) and pain-related fear ($\beta = 0.52$) at baseline	CRPS severity score, pain intensity and self-reported disability over the following 12 months
Bean et al. (2016)	Cross-sectional	/	(1) On keep working (predict sick leave): - UA: depression, disability, work physical demands, injury severity - MA: self-reported disability (OR: 1.13 [1.01–1.27]), work physical demands (OR: 3.00 [1.30–6.95]) and injury severity (OR: 2.23 [1.01–4.91]) (2) On disability: - UA: CRPS severity score, pain intensity, pain catastrophizing, pain-related fear, depression, anxiety, stress, sweating symptom, allodynia symptom, restricted ankle/wrist flexion and extension, motor sign - MA: pain intensity ($\beta = 0.477$), restricted ankle/wrist extension ($\beta = -0.280$) and depression ($\beta = 0.333$)	Keep working at ± 2 months and disability at ± 2 months
Dumas et al. (2011)	Cross-sectional	-UA: Upper limb involvement	-UA: Lower limb involvement	Return to work, and time from triggering event to return to work

Abbreviations: β , regression coefficient; CSS, CRPS severity score; MA, multivariable analysis; UA, univariable analysis; PSQ, pain sensitivity questionnaire; PPT, pressure pain threshold; OR, odds ratio.

prognostici studiati non abbiamo eseguito alcuna analisi quantitativa dei risultati e della mancanza dei dati sulle dimensioni degli effetti. Abbiamo riportato i seguenti fattori prognostici in base ai risultati ed al numero di studi che hanno valutato questi risultati.

3.4.1 | Misure relative al ritorno al lavoro (N = 3, n = 112, partecipazione alla classificazione ICF)

Due studi, uno prospettico (Dauty et al., 2001), uno trasversale (Dumas et al., 2011) hanno valutato il ritorno al lavoro, mentre un altro studio trasversale (Bean et al., 2016b) ha stabilito i fattori che predicono quali partecipanti stavano approssimativamente ancora lavorando 2 mesi dopo l'inizio della condizione patologica. Lo studio prospettico di Dauty et al. aveva la dimensione del campione più piccola (n = 16). Tutti i partecipanti sono stati ricoverati in ospedale dopo un trauma. Un trauma grave (politrauma o multi-frattura dello stesso arto, la localizzazione distale della frattura ed un incidente sul lavoro erano associati con un tempo più lungo di ritorno al lavoro. Dumas et al. hanno identificato che il coinvolgimento degli arti superiori era correlato con una maggiore probabilità di ritorno al lavoro rispetto al coinvolgimento degli arti inferiori. Anche l'età più giovanile, il lavoro sedentario, il livello di istruzione superiore e l'introduzione precoce di trattamenti analgesici associati alla fisioterapia si è ipotizzato che fossero correlati con il ritorno al lavoro, ma queste associazioni sono state descritte come non significative nella tabella.

Sfortunatamente non siamo riusciti a contattare gli autori per dei chiarimenti, e di conseguenza, non sono stati incorporati nella Tabella 3. Infine, in un recente studio trasversale (Bean et al., 2016b) sono stati analizzati dei partecipanti che lavoravano o studiavano prima dell'inizio della loro CRPS (n = 49,74% del campione studiato). Solo 21 dei partecipanti allo studio stavano ancora lavorando o studiando 2 mesi dopo. In un'analisi univariata gli autori

hanno dimostrato che le seguenti variabili erano correlate con una minore probabilità di riprendere il lavoro dopo due mesi: un più alto punteggio della depressione, una disabilità auto-riferita, un lavoro più pesante, lesioni più gravi. Nell'analisi multivariata ancora tre variabili prevedevano il congedo per malattia: la gravità della lesione, i lavori fisicamente impegnativi e una disabilità auto-dichiarata. Contrariamente allo studio precedente (Dumas et al., 2011) l'arto coinvolto (superiore o inferiore non ha avuto alcun impatto sullo stato di lavoro.

3.4.2 | Misure relative allo stato di CRPS (N = 3, n = 150, struttura del corpo e funzione nella classificazione ICF)

Tutti e tre gli studi che valutano lo stato della CRPS erano prospettici, con un follow-up di 12 mesi. I risultati valutati sono stati differenti: lo score dell'algodistrofia clinica non era convalidato (Laulan et al., 1997), ancora conforme ai criteri di ricerca di Budapest (Roh et al., 2019), o CSS (Bean et al., 2015). I fattori prognostici studiati erano anche diversi. Due studi includevano esclusivamente individui post-DRF (Laulan et al., 1997; Roh et al., 2019). Laula et al. hanno seguito 126 individui. Tra questi, 26 hanno sviluppato una CRPS. In questo sottogruppo uno score clinico per algodistrofia > 7 a 6 settimane era associato a 12 mesi con lo stesso score. Dopo aver contattato gli autori, la frattura spostata dello stiloide ulnare ed i parametri del dolore articolare radio-ulnare distale erano risultati non essere fattori prognostici in questo sottogruppo della CRPS (n = 26).

Di conseguenza, non li abbiamo inclusi nei nostri risultati. Roh et al. hanno rilevato che il più alto score al Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ), le più basse soglie di dolore alla pressione (PPTs) e lesioni ad alta energia a 3 mesi dopo DRF erano ancora associati dopo 12 mesi con i criteri di ricerca di Budapest. Quasi la metà della coorte (48%) ha anco-

ra soddisfatto i criteri di ricerca di Budapest a 12 mesi ($n = 58$). Bean et al., si sono focalizzati sui fattori psicologici (Bean et al., 2015). Le seguenti variabili: disabilità, depressione, ansia, stress, disturbi della percezione del corpo e minore percezione della gestione dell'arto colpito alla prima valutazione (± 61 giorni): erano correlate con un CSS più elevato nei successivi 12 mesi. Nell'analisi multivariata due fattori: intensità del dolore e punteggio di disabilità auto-riferita hanno ancora influenzato in modo significativo questo risultato. Al contrario, il genere maschile migliorava il risultato e diminuiva anche il CSS di una media di 2,74 punti in tutto il gruppo ad ogni visita di controllo.

3.4.3 | Misure relative alla disabilità ($N = 2$, $n = 66$, attività classificate IC)

Soltanto Bean et al., hanno studiato questo risultato in due articoli: un'analisi trasversale all'inclusione (± 2 mesi, Bean et al., 2016b) ed un modello ad effetti misti per le misure ripetute dopo il follow-up a 12 mesi (Bean et al., 2015). All'inclusione ai seguenti parametri: CSS, intensità del dolore, dolore catastrofico, paura legata al dolore, depressione, ansia, stress, sudorazione, allodinia, flessione ed estensione caviglia/polso, segno motorio, sono stati assegnati punteggi di disabilità maggiori. Nell'analisi multivariabile i predittori indipendenti della disabilità erano: intensità del dolore, estensione minore della caviglia/polso e punteggio depressivo più elevato. Nello studio longitudinale, diverse variabili di base sono state associate ad una maggiore disabilità nei seguenti 12 mesi: depressione, ansia, stress, catastrofismo, paura legata al dolore, disturbi della percezione del corpo, e proprietà percepita dell'arto colpito. Una volta corretti, due fattori hanno avuto un effetto significativo sulla disabilità auto-dichiarata: l'intensità del dolore e la paura legata al dolore, mentre i punteggi di disabilità sono stati ridotti in media di 11,29 punti ad ogni follow-up.

3.4.4 | Misure relative al dolore ($N = 1$, $n = 66$, struttura corporea e funzione nella classificazione ICF)

Allo stesso modo, il suddetto studio prospettico (Bean et al., 2015) ha anche valutato i primi fattori predittivi per l'intensità del dolore nei successivi 12 mesi. I parametri che alla linea basale erano associati con i punteggi di maggiore dolore erano: allodinia, disabilità depressione, ansia, sforzo, catastrofizzazione, timore relativo al dolore, disturbo di percezione del corpo e proprietà percepita dell'arto colpito: Nell'analisi multivariata, due parametri hanno ancora influenzato il risultato nei successivi 12 mesi, disabilità autoriportata e punteggi di ansia. Ad ogni visita successiva il punteggio del dolore è stato ridotto di 1,22 punti.

3.5 | Certezza dell'evidenza (meta-sintesi qualitativa)

La certezza dell'evidenza è sintetizzata nella Tabella 4. Abbiamo scelto di considerare sintomi/segni come "Fattori modificabili".

Dal momento che si trattava di uno studio trasversale, abbiamo classificato le variabili che sono state trovate solo in Bean et al., (2016b) come "Evidenza limitata" (invece di "Evidenza Moderata"). Allo stesso modo, le variabili grezze, che sono state descritte soltanto nei documenti di Bean et al., (2015, 2016b) sono state considerate come evidenze limitate, perché questi risultati si riferiscono ad una singola coorte.

Abbiamo trovato evidenze limitate per diversi fattori prognostici precoci, associati a risultati scarsi: come *il genere femminile, una disabilità auto-valutata più elevata, l'intensità del dolore, ansia, paura del dolore e trauma ad alta energia*. Va notato che l'ultimo fattore è stato considerato significativo in due studi longitudinali elevati di RoB ed in uno studio trasversale basso di RoB.

Abbiamo trovato prove limitate di evidenza di effetto

TABLE 4 Quality of evidence assessment

	Level of evidence	Positive prognostic factors	Negative prognostic factors
Non-modifiable early prognostic factors	Moderate evidence	Demographic factor: • <i>Being a male^a</i>	Demographic factor: • <i>Being a female^a</i> Event-related factor: • <i>High-energy trauma^b</i>
	Limited evidence	Localization: • <i>Upper limb^b</i>	Localization: • <i>Distal joint^b</i> • <i>Lower limb^b</i> Work-related variables: • <i>Work injury^b</i> • <i>High occupational physical demands^a</i> Self-reported factors: • <i>Higher PSQ score^b</i>
	No evidence	Demographic factors: • <i>Age</i> • <i>Limb dominance</i>	
Modifiable early prognostic factors	Moderate evidence		Self-reported factors: • <i>Higher disability^a</i> • <i>Higher pain intensity^a</i> • <i>Higher anxiety^a</i> • <i>Higher pain-related fear^a</i>
	Limited evidence		Symptoms/signs: • <i>Lower PPT^b</i> • <i>Clinical score for algodystrophy >7 at 6 weeks^b</i> • <i>Restricted ankle/wrist extension^a</i> • <i>Allodynia symptom^b</i> • <i>Sweating symptom^b</i> • <i>Motor sign^b</i> Self-reported factors: • <i>Higher depression score^a</i> • <i>Higher body perception disturbance^b</i> • <i>Lower perceived ownership of the limb^b</i> • <i>Higher catastrophizing score^b</i>
	No evidence	Demographic factors: • <i>BMI</i> • <i>Smoking habits</i> • <i>Treatments</i>	

Abbreviations: BMI, body mass index; PSQ, pain sensitivity questionnaire; PPT, pressure pain threshold.

^aSignificant in multivariable analysis.

^bSignificant only in univariable analysis.

per la localizzazione dell'articolazione distale, coinvolgimento degli arti inferiori (riportato in uno studio trasversale di RoB non significativo in altri), lesioni sul lavoro (significativo in uno studio ad alto RoB, non significativo in studi a basso RoB), lavori fisicamente più impegnativi, PPT inferiore, punteggio PSQ più alto, sudorazione, estensione della caviglia/polso limitata, allodinia, segno motorio, score più elevato di depressione, più alto disturbo di percezione del corpo, minore proprietà percepita dell'arto, più alto punteggio catastrofico. Non sono state

trovate prove a sostegno dell'età, dell'IMC, delle abitudini al fumo, dei trattamenti o della dominanza degli arti sulla prognosi. Va notato che il livello di evidenza all'interno della categoria "Evidenze limitate" è variabile. Per esempio, la maggior parte dei fattori sono stati derivati da analisi univariabili o sono stati identificati in studi di scarsa qualità.

Il valore prognostico di questi fattori deve essere interpretato con cautela.

4 | DISCUSSIONE

4.1 | Sintesi dei risultati

Questa revisione sistematica mirava a identificare e riassumere lo stato attuale della conoscenza dei fattori prognostici iniziali che determinano il percorso della CRPS. Abbiamo identificato sei studi longitudinali o trasversali che indagano i fattori prognostici in individui adulti con CRPS precoce. Due articoli (Bean et al., 2015, 2016b) che studiano la stessa coorte potrebbero essere considerati come aventi un basso RoB complessivo, mentre gli altri (Dauty et al., 2001; Dumas et al., 2011; Laulan et al., 1997; RoB et al., 2019) presentavano un RoB da moderato ad alto nella maggior parte dei domini. Tutte le coorti studiate erano piccole ($n = 16-66$). In termini di caratteristiche demografiche i campioni erano complessivamente simili. Al contrario, i fattori prognostici studiati e i risultati variavano ampiamente. Abbiamo trovato un'evidenza moderata per sostenere i sei fattori principali nella prognosi peggiore. Al contrario, la *gravità dell'evento scatenante* è stata identificata in tre studi. Il *genere femminile*, *una maggiore intensità del dolore*, *una disabilità auto-dichiarata* e *fattori psicologici come la paura e l'ansia legata al dolore più elevato* sono stati descritti in due articoli da una singola coorte. Per quanto riguarda i fattori con prove limitate di effetto abbiamo identificato 15 fattori, ma soltanto alcune caratteristiche sensoriali iniziali (ad es. PPT inferiore) sembravano abbastanza affidabili da essere considerati. La scarsa qualità delle prove e la molteplicità di altri fattori prognostici riportati non hanno permesso ulteriori conclusioni.

4.2 | Interpretazioni

4.2.1 | Fattori non modificabili

Nella letteratura *la gravità dell'effetto scatenante* (per es. dislocazione, frattura intra-articolare o trauma ad

alta energia) è stata associata all'insorgenza di CRPS (Beerthuizen tal., 2012; Pons et al., 2015; Roh et al., 2014). Anche se non è un fattore modificabile, la presenza di trauma ad alta energia dovrebbe richiedere un follow-up più attento da parte del medico. Nella nostra recensione, abbiamo scoperto che il *genere femminile* ha avuto un impatto significativo sul provocare una CSS più elevata ad 1 anno (Bean et al., 2015). Tuttavia non era significativo per altri risultati (disabilità, dolore) né in altri studi. Nella letteratura, l'influenza del genere sulla prognosi è contraddittoria (Farzad et al., 2021; von Velzen et al., 2019; Wertil et al., 2013).

4.2.2 | Fattori modificabili

La maggiore intensità del dolore sembrava essere associata a risultati peggiori (Bean et al., 2015; Bruehl et al., 2016; Vaneker et al., 2016), tranne che per uno studio (Lee et al., 2019). Una maggiore e precoce intensità del dolore è stata anche riportata come fattore di rischio per l'insorgenza della patologia (Dietz et al., 2016; Farzad et al., 2018; Moseley et al., 2014; Pons et al., 2015; Savas et al., 2018). In un recente studio longitudinale che includeva pazienti con artroplastica totale del ginocchio ($n = 110$) (Bruehl et al., 2022), una maggiore intensità del dolore pre-operatorio era predittiva di una CSS più elevata a 6 settimane ed a 6 mesi di follow-up. Prevedeva anche la diagnosi dicotomica di CRPS al follow-up di 6 mesi. Per quanto riguarda i primi sintomi sensoriali, il PPT inferiore e l'allodinia sembrano essere associati nella letteratura a risultati peggiori (Bruehl et al., 2016; Dietz et al., 2019; Enaxkrumova et al., 2017; Hugel et al., 2011; Meyer-Friebe et al., 2020; Sandroni et al., 2003; Vaneker et al., 2005). Allo stesso modo, uno studio longitudinale sul *dolore diffuso preoperatorio era correlato a una maggiore quantità temporale di dolore* al CSS a 6 mesi dopo artroplastica del ginocchio (Bruehl et al., 2022).

Alcuni fattori psicologici (Yellow flags) sono legati

alla disabilità a lungo termine nel dolore muscolo-scheletrico (Linton, 2000; Nicholas et al., 2011). Diversi mezzi, come ad esempio lo STarT back tool e l'Orberò Musculoskeletal Pain Questionnaire facilitano la loro identificazione durante la consultazione. Sono stati convalidati per la cervicobrachialgia e per la lombosciatalgia ed ora alcuni di questi strumenti sono stati convalidati anche per il dolore muscolo-scheletrico. (Dunn et al., 2022; Korogod et al., 2022; Velman et al., 2019). Nessuno di questi è stato testato con soggetti CRPS, anche se si può ipotizzare che i fattori prognostici psicologici della CRPS siano simili a quelli di altre sindromi dolorose croniche (Bean et al., 2014b; Korogod et al., 2022; Park et al., 2020). A sostegno di questa affermazione, alcuni studiosi hanno suggerito un collegamento tra fattori psicologici e risultati della CRPS. Ad esempio, gli score della depressione sono stati associati all'intensità del dolore (Kindl et al., 2022; Park et al., 2020). Lo score del Dolore catastrofico è stato correlato con la disabilità, il dolore a riposo ed il dolore al movimento (Farzad et al., 2021). Al contrario, in un sondaggio Delphi a due turni (Brunner et al., 2011), 39 esperti hanno associato una prognosi peggiore nella CRPS con alcune manifestazioni cliniche (*l'intensità del dolore > 5 su una scala analogico visiva, VAS, l'allodinia, l'ipoestesia, la contrattura muscolare*). I fattori psicologici erano considerati meno importanti.

4.2.3 | Altri potenziali fattori prognostici

Una precedente rassegna sistematica (Wertli et al., 2013) su questo argomento, analizzata in studi longitudinali pubblicati tra il 1990 e il 2011, ha valutato i fattori prognostici nella CRPS di tipo I indipendentemente dalla durata della condizione. *La temperatura fredda della cute e i disturbi sensoriali* sono stati riportati come fattori prognostici negativi. Soltanto due dei 12 articoli hanno soddisfatto i nostri criteri di inclusione (Dauty et al., 2001; Laulan et al., 1997). Specificatamente abbiamo incluso gli studi trasversa-

li e abbiamo limitato la nostra ricerca ai fattori prognostici iniziali. Alcuni studi che non hanno soddisfatto i nostri criteri potrebbero fornire informazioni complementari utili per il medico. Uno studio longitudinale ha seguito 152 partecipanti con CRPS con durata di malattia diverse (Bruehl et al., 2016). Sono stati identificati tre predittori clinici basali associati a pazienti che non soddisfacevano più i criteri di Budapest al follow-up di tre mesi: *intensità del dolore basale inferiore, cute più calda nel lato interessato e assenza di allodinia. Una minore durata della condizione patologica, era anche una condizione prognostica favorevole. La presenza di fratture, l'assenza di sintomi sensoriali e la presenza oggettiva di gonfiore sono stati riportati come fattori predittivi positivi* (Sandroni et al., 2003). Un altro studio ha associato il coinvolgimento degli arti superiori, altri eventi scatenanti differentemente dalla frattura e dalla CRPS fredda con risultati minori (basati sul recupero auto-riferito e sulla condizione lavorativa) (de Mos et al., 2009). Vaneker et al. hanno identificato che la temperatura fredda della cute in una fase iniziale è stata associata a una maggiore intensità del dolore clinico circa 8 anni dopo, viceversa l'intensità maggiore del dolore, misurata con VAS ha previsto un livello di compromissione superiore al SumScore da uno ad 8 anni (Vaneker et al., 2005, 2006). I dati non pubblicati della coorte di Bean (Bean et al., 2016a) suggeriscono che la disabilità auto-dichiarata prevedeva anche nella CRPS uno stato lavorativo individuale a 12 mesi (comunicazione personale). In contrasto con i risultati precedenti (Lee HJ et al., 2019) hanno eseguito un'analisi multi-variabile ed hanno identificato che una maggiore intensità del dolore al basale (da moderata a grave) era associata ad una migliore riduzione del dolore al follow-up (Lee HJ et al., 2019). Per quanto riguarda i bias cognitivi nella CRPS, uno studio ha riferito che avere più sintomi cognitivi era associato ad una maggiore intensità del dolore a 6 mesi di follow-up in individui con una lunga storia di malattia di CRPS (Wittayer et al., 2018). Tuttavia questo risultato non era significativo nella CRPS ini-

ziale ed era soltanto vero per i sintomi cognitivi auto riportati, ma non quando erano misurati direttamente con test neuropsicologici. Il *più alto score della revised-Bath-CRPS- Body Perception Disturbance Scale* era associato positivamente all'intensità del dolore ed alla paura legata al dolore nei partecipanti con CRPS persistente (Ten Brink et al., 2021). In un piccolo campione (n = 17) con CRPS di lunga data gli stessi autori hanno osservato una relazione fortemente positiva tra il punteggio della *percezione del corpo* e la funzione degli arti superiori (valutata da Quick DASH).

4.3 | Implicazioni

Tra i fattori identificati, diversi sono considerati modificabili e quindi più rilevanti per il clinico. Possiamo ipotizzare che ridurre al minimo la disabilità, l'intensità del dolore, la paura e l'ansia legate al dolore in una fase iniziale possa ridurre il rischio di cronicizzazione. Questo approccio, che si concentra sui fattori associati a una prognosi peggiore, ha avuto successo nel dolore muscoloscheletrico (Hill et al., 2011; Meyer et al., 2018). Tuttavia, a nostra conoscenza, non esiste uno studio simile nell'ambito della CRPS.

Alla luce dei nostri risultati e dopo un'attenta lettura della letteratura, alcune caratteristiche sensoriali precoci (ad es. PPT inferiore e allodinia) sembrano essere associate a esiti peggiori. Queste variabili potrebbero essere importanti marcatori di una prognosi peggiore in questa patologia.

4.4 | Limitazioni dello studio

La nostra revisione sistematica soffre di limitazioni relative sia alle prove che includevano l'evidenza che al processo di revisione. Per quanto riguarda l'evidenza, alcuni problemi devono essere discussi. In primo luogo l'affidabilità di alcuni fattori prognostici riportati è incerta. Oltre alla coorte di Bean et al., gli

studi inclusi risentivano di diversi bias e la loro qualità era globalmente scarsa come recentemente dichiarato, il piccolo numero di partecipanti nei diversi studi diminuisce significativamente la fiducia nei loro risultati (Moore et al., 2022). Inoltre, i risultati degli studi trasversali (Bean et al., 2016b; Dumas et al., 2011) dovrebbero essere letti con cautela. In secondo luogo i nostri risultati sono quasi esclusivamente legati alla CRPS degli arti superiori (86% dei partecipanti) e nessuno degli studi includeva la CRPS di tipo II, anche se il consenso di Valencia ha sottolineato la bassissima rilevanza clinica del sottogruppo della CRPS (Goebel et al., 2021). In terzo luogo, la gravità dell'evento scatenante è stata valutata utilizzando criteri diversi. Una classificazione più accurata potrebbe essere utilizzata in futuro per valutare questa ipotesi (Snoek et al., 2013). Per quanto riguarda il protocollo di studio, devono essere riportate anche varie limitazioni. La prima è la nostra restrizione alla CRPS iniziale (definita come < 12 settimane). Mentre il consenso di Valencia definiva provvisoriamente la transizione verso una condizione più prolungata e difficile da gestire a 12-18 mesi dall'inizio (Goebel et al., 2021), alcuni studi hanno sottolineato che gli individui affetti da CRPS si riprendono spontaneamente in 3-6 mesi o diventano di lunga data (Bean et al., 2016a; Brunner et al., 2017). Abbiamo considerato che un lasso di tempo più breve ci ha permesso di selezionare una popolazione e quindi di identificare fattori prognostici più affidabili anche se meno numerosi. Inoltre il nostro obiettivo principale era quello di identificare i fattori prognostici che potessero essere utilizzati per la gestione precoce degli individui a rischio. La seconda limitazione è il potenziale bias di selezione. Non abbiamo incluso alcun articolo che non potesse stabilire un collegamento tra un fattore e un risultato. Questa condizione deriva dalla nostra assenza di restrizioni sul tipo di fattori prognostici. Per quanto ne sappiamo si sarebbero potuti considerare tre articoli. Le differenze medie di temperatura tra gli arti

colpiti e contro-laterali erano simili tra i quattro gruppi nei quali era durata la CRPS (da 0 a 3 mesi a > 12 mesi) (Cho et al., 2016). Come accennato in precedenza i sintomi cognitivi auto-riferiti hanno avuto un impatto non significativo sull'intensità del dolore al follow-up di 6 mesi nei primi CRPS, in contrasto con i partecipanti di lunga data (Wittayer et al., 2018). Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra la concentrazione di osteoprotegerina e i sintomi di CRPS o la sua durata (< 12 mesi vs. 12 settimane) (Kramer et al., 2014). Il terzo problema è la durata delle condizioni patologiche, che dipende dal punto di partenza scelto dall'evento scatenante (Dauty et al., 2001) vs. sintomi della CRPS vs. diagnosi di CRPS. L'ultima limitazione è il processo di estrazione dei dati. Solo un revisore ha estratto i dati, che potrebbero essere fonte di errori o bias. Tuttavia il piccolo numero di studi inclusi limita questo RoB. Inoltre non siamo stati in grado di estrarre la dimensione dell'effetto per la maggior parte dei fattori prognostici. Va anche notato che la letteratura sui fattori prognostici precoci negli individui adulti con CRPS resta limitata. La maggior parte degli studi longitudinali non ha valutato i fattori prognostici (Bean et al., 2014b; Beerhulzen et al., 2012; Bickerstaff & Kanis, 1994; Brunner et al., 2017; Pendon et al., 2017), hanno utilizzati criteri diagnostici non ottimali (Bickerstaff & Kanis, 1994; Dauty et al., 2001; Dumas et al., 2011; Goris et al., 1990; Laulan et al., 1997; von der Laan et al., 1998; Veldman et al., 1993; Zyluk, 1998) oppure hanno studiato popolazioni miste (i.e. inclusi i partecipanti pediatrici, CRPS post-ictus o CRPS persistente) (Bruehl et al., 2016; Goris et al., 1990; Reimer et al., 2016; Schwartzman et al., 2009; van Der Laan et al., 1993; Zyluk, 1998).

5 | CONCLUSIONI

Abbiamo trovato prove moderate a sostegno di sei fattori iniziali associati a una prognosi peggiore tipo I di CRPS. Una maggiore intensità del dolore, *disabilità auto-dichiarata*, *ansia*, *paura collegata al dolore*, *il genere femminile*, *un trauma ad alta energia* hanno *influito negativamente sul ritorno al lavoro* ($N = 3$), sullo stato della CRPS ($N = 3$), sulla disabilità ($N = 2$) o sul dolore ($N = 1$). La letteratura è scarsa sui fattori prognostici iniziali nella CRPS. Si sente un bisogno cruciale di coorti più grandi, con popolazioni ben definite che utilizzino misure convalidate. Per quanto riguarda le implicazioni cliniche, i fattori psicologici sono le variabili più promettenti. Potrebbero essere valutati in una fase iniziale e, se necessario, potrebbe fornire un trattamento appropriato per modificare potenzialmente il corso della malattia.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

Contributo degli autori

MHL, CM e AB hanno partecipato alla progettazione del protocollo, all'estrazione dei dati, alle analisi dei dati e alla preparazione del manoscritto. VL ha partecipato alle analisi dei dati e alla preparazione del manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Arnaud Steyaert (Cliniques Universitaires UCL Saint-Luc) per la revisione critica del manoscritto. Gli autori ringraziano Marie Longton (UCLouvain) per l'assistenza metodologica.

Informazioni sul finanziamento

MHL è sostenuto da una sovvenzione della Fondation Saint-Luc [numero di sovvenzione: 326E]. Questa ricerca non ha ricevuto altre sovvenzioni specifiche da agenzie di finanziamento del settore pubblico, commerciale o no-profit. VL è sostenuto dal Fondo per la ricerca scientifica della Comunità francofona del Belgio (F.R.S.-FNRS).

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

ORCID

Marc-Henri Louis <https://orcid.org/0000-0002-5438-4332>

Valéry Legrain <https://orcid.org/0000-0002-4744-8596>

Come citare l'articolo

Louis, M.-H., Meyer, C., Legrain, V., & Berquin, A. (2023). Biological and psychological early prognostic factors in complex regional pain syndrome: A systematic review. *European Journal of Pain*, 27, 338–352. <https://doi.org/10.1002/ejp.2068>

BIBLIOGRAFIA

- Altman, D. G. (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ*, 323, 224–228.
- Baronio, M., Sadia, H., Paolacci, S., Prestamburgo, D., Miotti, D., Guardamagna, V. A., Natalini, G., Sullivan, S. G. B., & Bertelli, M. (2020). Molecular aspects of regional pain syndrome. *Pain Research & Management*, 10, 7697214.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., Heiss-Dunlop, W., & Kydd, R. R. (2016a). Extent of recovery in the first 12 months of complex regional pain syndrome type-1: A prospective study. *European Journal of Pain*, 20, 884–894.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., Heiss-Dunlop, W., & Kydd, R. R. (2016b). Factors associated with disability and sick leave in early complex regional pain syndrome Type-1. *The Clinical Journal of Pain*, 32, 130–138.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., Heiss-Dunlop, W., Lee, A. C., & Kydd, R. R. (2015). Do psychological factors influence recovery from complex regional pain syndrome type 1? A prospective study. *Pain*, 156, 2310–2318.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., & Kydd, R. R. (2014a). The outcome of complex regional pain syndrome type 1: A systematic review. *The Journal of Pain*, 15, 677–690.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., & Kydd, R. R. (2014b). Relationships between psychological factors, pain, and disability in complex regional pain syndrome and low back pain. *The Clinical Journal of Pain*, 30, 647–653.
- Beerhuizen, A., Stronks, D. L., Van't Spijker, A., Yaksh, A., Hanraets, B. M., Klein, J., & Huygen, F. J. P. M. (2012). Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): Prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain*, 153, 1187–1192.
- Bickerstaff, D. R., & Kanis, J. A. (1994). Algodystrophy: An under-recognized complication of minor trauma. *British Journal of Rheumatology*, 33, 240–248.
- Birklein, F., Ajit, S. K., Goebel, A., Perez, R. S. G. M., & Sommer, C. (2018). Complex regional pain syndrome—Phenotypic characteristics and potential biomarkers. *Nature Reviews. Neurology*, 14, 272–284.
- Bruehl, S. (2015). Complex regional pain syndrome. *BMJ*, 351, h2730. Bruehl, S., Harden, R. N., Galer, B. S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M. K., & Stanton-Hicks, M. (1999). External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain*, 81, 147–154.
- Bruehl, S., Iv, F. T. B., Anderson, S., Polkowski, G., Shinar, A., Schildcrout, J., Shi, Y., Milne, G., Dematteo, A., Mishra, P., & Harden, R. N. (2022). Preoperative predictors of complex regional pain syndrome outcomes in the 6 months following Total knee arthroplasty. *The Journal of Pain*, 23, 1712–1723.
- Bruehl, S., Maihöfner, C., Stanton-Hicks, M., Perez, R. S. G. M., Vatine, J.-J., Brunner, F., Birklein, F., Schlereth, T., Mackey, S., Mailis-Gagnon, A., Livshitz, A., & Harden, R. N. (2016). Complex regional pain syndrome: Evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample. *Pain*, 157, 1674–1681.
- Brunner, F., Bachmann, L. M., Perez, R. S. G. M., Marinus, J., & Wertli, M. M. (2017). Painful swelling after a noxious event and the development of complex regional pain syndrome 1: A one-year prospective study. *European Journal of Pain*, 21, 1611–1617.
- Brunner, F., Nauer, M., & Bachmann, L. M. (2011). Poor prognostic factors in complex regional pain syndrome 1: A Delphi survey. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 43, 783–786.
- Cho, C. W., Nahm, F. S., Choi, E., Lee, P. B., Jang, I. K., Lee, C. J., Kim, Y. C., & Lee, S. C. (2016). Multicenter study on the asymmetry of skin temperature in complex regional pain syndrome: An examination of temperature distribution and symptom duration. *Medicine (Baltimore)*, 95, e5548.
- Dauty, M., Renaud, P., Deniaud, C., Tortellier, L., & Dubois, C. (2001). Professional outcome of reflex sympathetic dystrophy. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 44, 89–94.
- de Mos, M., de Bruijn, A. G. J., Huygen, F. J. P. M., Dieleman, J. P., Stricker, B. H. C., & Sturkenboom, M. C. J. M. (2007). The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain*, 129, 12–20.
- de Mos, M., Huygen, F. J., van der Hoeven-Borgman, M., Dieleman, J. P., Ch Stricker, B. H., & Sturkenboom, M. C. (2009). Outcome of the complex regional pain syndrome. *The Clinical Journal of Pain*, 25, 590–597.
- Dietz, C., Müller, M., Reinhold, A.-K., Karch, L., Schwab, B., Forer, L., Vlckova, E., Brede, E.-M., Jakubietz, R., Üçeyler, N., Meffert, J., Bednarik, J., Kress, M., Sommer, C., Dimova, V., Birklein, F., & Rittner, H. L. (2019). What is normal trauma healing and what is complex regional pain syndrome? An analysis of clinical and experimental biomarkers. *Pain*, 160, 2278–2289.
- Dumas, S., Pichon, B., Dapolito, A.-C., Bensefa-Colas, L., Andujar, P., Villa, A., & Descatha, A. (2011). Work prognosis of complex regional pain syndrome type I: Multicenter retrospective study on the determinants and time to return to work. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53, 1354–1356.
- Dunn, K. M., Campbell, P., Lewis, M., Hill, J. C., van der Windt, D. A., Afolabi, E., Protheroe, J., Wathall, S., Jowett, S., Oppong, R., Mallen, C. D., Hay, E. M., & Foster, N. E. (2021). Refinement and validation of a tool for stratifying patients with musculoskeletal pain. *European Journal of Pain*, 25, 2081–2093.
- Enax-Krumova, E. K., Lenz, M., Frettlöh, J., Höffken, O., Reinersmann, A., Schwarzer, A., Westermann, A., Tegenthoff, M., & Maier, C. (2017). Changes of the sensory abnormalities and cortical excitability in patients with complex regional pain syndrome of the upper extremity after 6 months of multimodal treatment. *Pain Med Malden Mass*, 18, 95–106.
- Farzad, M., Layeghi, F., Hosseini, A., Dianat, A., Ahrari, N., Rassafiani, M., & Mirzaei, H. (2018). Investigate the effect of psychological factors in development of complex regional pain syndrome type I in patients with fracture of the distal radius: A prospective study. *Journal of Hand Surgery Asian-Pacific*, 23, 554–561.
- Farzad, M., MacDermid, J. C., Packham, T., Khodabandeh, B., Vahedi, M., & Shafiee, E. (2021). Factors associated with disability and pain intensity in patients with complex regional pain syndrome. *Disability and Rehabilitation*, 0, 1–9.
- Gierthmühlen, J., Maier, C., Baron, R., Tölle, T., Treede, R.-D., Birbaumer, N., Hüge, V., Koroschetz, J., Krumova, E. K., Lauchart, M., Maihöfner, C., Richter, H., Westermann, A., & German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) study group. (2012). Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain*, 153, 765–774.
- Goebel, A., Birklein, F., Brunner, F., Clark, J. D., Gierthmühlen, J., Harden, N., Huygen, F., Knudsen, L., McCabe, C., Lewis, J., Maihöfner, C., Magerl, W., Moseley, G. L., Terkelsen, A., Thomassen, I., & Bruehl, S. (2021). The Valencia consensus-based adaptation of the IASP complex regional pain syndrome diagnostic criteria. *Pain*, 162, 2346–2348.
- Halicka, M., Vittersø, A. D., Proulx, M. J., & Bultitude, J. H. (2020). Neuropsychological changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *Behavioural Neurology*, 2020, 4561831–4561830.
- Harden, R. N., Bruehl, S., Perez, R. S. G. M., Birklein, F., Marinus, J., Maihofner, C., Lubenow, T., Buvaendran, A., Mackey, S., Graciosa, J., Mogilevski, M., Ramsden, C., Chont, M., & Vatine, J.-J. (2010). Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest criteria”) for complex regional pain syndrome. *Pain*, 150, 268–274.
- Harden, R. N., Bruehl, S., Perez, R. S. G. M., Birklein, F., Marinus, J., Maihofner, C., Lubenow, T., Buvaendran, A., MacKey, S., Graciosa, J., Mogilevski, M., Ramsden, C., Schlereth, T., Chont, M., & Vatine, J. J. (2010). Development of a severity score for CRPS. *Pain*, 151, 870–876.
- Harden, R. N., Maihofner, C., Aboussad, E., Vatine, J.-J., Kirsling, A., Perez, R. S. G. M., Kuroda, M., Brunner, F., Stanton-Hicks, M., Marinus, J., van Hiltten, J. J., Mackey, S., Birklein, F., Schlereth, T., Mailis-Gagnon, A., Graciosa, J., Connolly, S. B., Dayanin, D., Massey, M., ... Bruehl, S. (2017). A prospective, multisite, international validation of the complex regional pain syndrome severity score. *Pain*, 158, 1430–1436.
- Hayden, J. A., Tougas, M. E., Riley, R., Iles, R., & Pincus, T. (2014). Individual recovery expectations and prognosis of outcomes in non-specific low back pain: Prognostic factor exemplar review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD011284. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011284>
- Hayden, J. A., van der Windt, D. A., Cartwright, J. L., Côté, P., & Bombardier, C. (2013). Assessing bias in studies of prognostic factors. *Annals of Internal Medicine*, 158, 280–286.
- Hill, J. C., Whitehurst, D. G. T., Lewis, M., Bryan, S., Dunn, K. M., Foster, N. E., Konstantinou, K., Main, C. J., Mason, E., Somerville, S., Sowden, G., Vohora, K., & Hay, E. M. (2011). Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (StarT Back): A randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*, 378, 1560–1571.
- Hüge, V., Lauchart, M., Magerl, W., Beyer, A., Moehle, P., Kaufhold, W., Schelling, G., & Azad, S. C. (2011). Complex interaction of sensory and motor signs and symptoms in chronic CRPS. *PLoS One*, 6, e18775.
- Kim, H., Lee, C.-H., Kim, S.-H., & Kim, Y.-D. (2018). Epidemiology of complex regional pain syndrome in Korea: An electronic population health data study. *PLoS One*, 13, e0198147.
- Kindl, G., Teichmüller, K., Escolano-Lozano, F., Birklein, F., & Rittner, H. L. (2022). Pain, disability, and lifestyle: Patients with complex regional pain syndrome compared to chronic musculoskeletal pain—A retrospective analysis. *European Journal of Pain*, 26, 719–728.
- Korogod, N., Steyaert, A., Nonclercq, O., Opsommer, E., & Berquin, A. (2022). Can the French version of the short Örebro musculoskeletal pain screening questionnaire or its subsets predict the evolution of patients with acute, (sub) acute and chronic pain? *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23, 311.
- Krämer, H. H., Hofbauer, L. C., Szalay, G., Breimhorst, M., Eberle, T., Zieschang, K., Rauner, M., Schlereth, T., Schreckenberger, M., & Birklein, F. (2014). Osteoprotegerin: A new biomarker for impaired bone metabolism in complex regional pain syndrome? *Pain*, 155, 889–895.
- Laulan, J., Bismuth, J.-P., Sicre, G., & Garaud, P. (1997). The different types of algodystrophy after fracture of the distal radius. Predictive criteria of outcome after 1 year. *Journal of Hand Surgery Global*, 22, 441–447.
- Lee, H.-J., Lee, C.-S., Yoo, Y., Noh, J. M., Yu, J. H., Kim, Y.-C., & Moon, J. Y. (2019). Complex regional pain syndrome in the young male population: A retrospective study of 200 Korean young male patients. *Korean Journal of Pain*, 32, 292–300.
- Linton, S. J. (2000). A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine*, 25, 1148–1156.
- Manderlier, A., de Fooz, M., Patris, S., & Berquin, A. (2022). Modifiable lifestyle-related prognostic factors for the onset of chronic spinal pain: A systematic review of longitudinal studies. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 65, 101660.
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). Classification of chronic pain. IASP Press.
- Mesarioli, G., Hundert, A., Birnie, K. A., Campbell, F., & Stinson, J. (2021). Screening and diagnostic tools for complex regional pain syndrome: A systematic review. *Pain*, 162, 1295–1304.
- Meyer, C., Denis, C. M., & Berquin, A. D. (2018). Secondary prevention of chronic musculoskeletal pain: A systematic review of clinical trials. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61, 323–338.
- Meyer-Frießem, C. H., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Finnerup, N. B., Freynhagen, R., Gierthmühlen, J., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kemp, H., Kennedy, D., Leffler, A.

- S. Rice, A. C. Segerdahl, M. Serra, J. Sindrup, S. Solà, R. Tölle, T., ... Vollert, J. (2020). Pain thresholds and intensities of CRPS type I and neuropathic pain in respect to sex. *European Journal of Pain*, 24, 1058–1071.
- Moore, R. A., Fisher, E., & Eccleston, C. (2022). Systematic reviews do not (yet) represent the 'gold standard' of evidence: A position paper. *European Journal of Pain*, 26, 557–566.
- Moseley, G. L., Herbert, R. D., Parsons, T., Lucas, S., Van Hilten, J. J., & Marinus, J. (2014). Intense pain soon after wrist fracture strongly predicts who will develop complex regional pain syn-drome: Prospective cohort study. *The Journal of Pain*, 15, 16–23.
- Nicholas, M. K., Linton, S. J., Watson, P. J., Main, C. J., & the "Decade of the Flags" Working Group. (2011). Early identification and Management of Psychological Risk Factors ("yellow flags") in patients with Low Back pain: A reappraisal. *Physical Therapy*, 91, 737–753.
- Ott, S., & Maihöfner, C. (2018). Signs and symptoms in 1,043 patients with complex regional pain syndrome. *The Journal of Pain*, 19, 599–611.
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan — A web and mobile app for systematic re-views. *Systematic Reviews*, 5, 210.
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n160.
- Park, H. Y., Jang, Y. E., Oh, S., & Lee, P. B. (2020). Psychological characteristics in patients with chronic complex regional pain syn-drome: Comparisons with patients with major depressive dis-order and other types of chronic pain. *Journal of Pain Research*, 13, 389–398.
- Pendón, G., Salas, A., García, M., & Pereira, D. (2017). Complex regional pain syndrome type 1: Analysis of 108 patients. *Reumatología Clínica*, 13, 73–77.
- Pons, T., Shipton, E. A., Williman, J., & Mulder, R. T. (2015). Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type 1: A systematic literature review. *Anesthesiology Research and Practice*, 2015, 956539.
- Reimer, M., Rempe, T., Diedrichs, C., Baron, R., & Gierthmühlen, J. (2016). Sensitization of the nociceptive system in complex regional pain syndrome. *PLoS One*, 11, e0154553.
- Riley, R. D., Moons, K. G. M., Snell, K. I. E., Ensor, J., Hooft, L., Altman, D. G., Hayden, J., Collins, G. S., & Debray, T. P. A. (2019). A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *BMJ*, 364, k4597.
- Goris, R. J., Reynen, J. A., & Veldman, P. (1990). The clinical symptoms in post-traumatic dystrophy. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 134, 2138–2141.
- Roh, Y. H., Gong, H. S., & Baek, G. H. (2019). Prognostic value of pain sensitization during early recovery after distal radius fracture in complex regional pain syndrome. *Pain Management*, 20, 1066–1071.
- Roh, Y. H., Lee, B. K., Noh, J. H., Baek, J. R., Oh, J. H., Gong, H. S., & Baek, G. H. (2014). Factors associated with complex regional pain syndrome type I in patients with surgically treated distal radius fracture. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 134, 1775–1781.
- Sandroni, P., Benrud-Larson, L. M., McClelland, R. L., & Low, P. A. (2003). Complex regional pain syndrome type I: Incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*, 103, 199–207.
- Savaş, S., Inal, E. E., Yavuz, D. D., Uslusoy, F., Altuntaş, S. H., & Aydın, M. A. (2018). Risk factors for complex regional pain syndrome in patients with surgically treated traumatic in-juries attending hand therapy. *Journal of Hand Therapy*, 31, 250–254.
- Scholz-Odermatt, S. M., Luthi, F., Wertli, M. M., & Brunner, F. (2019). Direct health care cost and work incapacity related to complex regional pain syndrome in Switzerland: A retrospective analysis from 2008 to 2015. *Pain Management*, 20, 1559–1569.
- Schwartzman, R. J., Erwin, K. L., & Alexander, G. M. (2009). The nat-ural history of complex regional pain syndrome. *The Clinical Journal of Pain*, 25, 273–280.
- Snoek, A., Dekker, M., Lagrand, T., Epema, A., van der Ploeg, T., & van den Brand, J. G. H. (2013). A clinical decision model identifies patients at risk for delayed diagnosed injuries after high-energy trauma. *European Journal of Emergency Medicine*, 20, 167–172.
- Ten Brink, A. F., Halicka, M., Vittersø, A. D., Jones, H. G., Stanton, T. R., & Bultitude, J. H. (2021). Validation of the Bath CRPS body perception disturbance scale. *The Journal of Pain*, 22, 1371–1384.
- van der Laan, L., Veldman, P. H., & Goris, R. J. (1998). Severe complications of reflex sympathetic dystrophy: Infection, ulcers, chronic edema, dystonia, and myoclonus. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 79, 424–429.
- van Velzen, G. A. J., Huygen, F. J. P. M., van Kleef, M., van Eijs, F. V., Marinus, J., & van Hilten, J. J. (2019). Sex matters in com-plex regional pain syndrome. *European Journal of Pain*, 23, 1108–1116.
- Vaneker, M., Wilder-Smith, O. H. G., Schrombges, P., de Man-Hermesen, I., & Oerlemans, H. M. (2005). Patients initially diagnosed as "warm" or "cold" CRPS 1 show differences in central sensory processing some eight years after diagnosis: A quantitative sensory testing study. *Pain*, 115, 204–211.
- Vaneker, M., Wilder-Smith, O. H. G., Schrombges, P., & Oerlemans, H. M. (2006). Impairments as measured by ISS do not greatly change between one and eight years after CRPS 1 diagnosis. *European Journal of Pain*, 10, 639–644.
- Veirman, E., Van Ryckeghem, D. M. L., De Paep, A., Kirtley, O. J., & Crombez, G. (2019). Multidimensional screening for predicting pain problems in adults: A systematic review of screening tools and validation studies. *Pain Reports*, 4, e775.
- Veldman, P. H., Reynen, H. M., Arntz, I. E., & Goris, R. J. (1993). Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: Prospective study of 829 patients. *Lancet Lond Engl*, 342, 1012–1016.
- Verwoerd, M., Wittink, H., Maissan, F., de Raaij, E., & Smeets, R. J. E. M. (2019). Prognostic factors for persistent pain after a first episode of nonspecific idiopathic, non-traumatic neck pain: A systematic review. *Musculoskeletal Science & Practice*, 42, 13–37.
- Wertli, M., Bachmann, L. M., Weiner, S. S., & Brunner, F. (2013). Prognostic factors in complex regional pain syndrome 1: A systematic review. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 45, 225–231.
- Wittayer, M., Dimova, V., Birklein, F., & Schlereth, T. (2018). Correlates and importance of neglect-like symptoms in com-plex regional pain syndrome. *Pain*, 159, 978–986.
- Zyluk, A. (1998). The natural history of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy. *Journal of hand surseerv (Edinburgh, Scotland)*, 23, 20–23.

