

Χρόνιος Μυοσκελετικός Πόνος – Νεανική Ινομυαλγία

Α. Φώτης

Παιδίατρος – Παιδορευματολόγος

Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδιατρικής Ρευματολογίας

Γ' Παιδιατρική Κλινική, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ», ΕΚΠΑ

Ο χρόνιος πόνος στα παιδιά είναι μια πολύ συχνή κλινική οντότητα με επιπολασμό που υπολογίζεται στο 2-6% μεταξύ παιδιών και εφήβων. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές μορφές χρόνιου πόνου στα παιδιά και προκειμένου να γίνουν κατανοητές οι διάφορες μορφές θα πρέπει να εξηγηθούν κάποιοι όροι. Πολύ συχνά χρησιμοποιούμε τον όρο Amplified Musculoskeletal Pain Syndromes (Σύνδρομο Ενισχυμένου Μυοσκελετικού Πόνου, ΣΕΜΠ) για να περιγράψουμε αυτά τα σύνδρομα. Πρόκειται για έναν περιγραφικό όρο που χρησιμοποιείται για να περιγράψει σύνδρομα με περιφερική ή κεντρική ενίσχυση του πόνου και περιλαμβάνει όλο το φάσμα των συνδρόμων χρόνιου μυοσκελετικού πόνου στα παιδιά. Τα ΣΕΜΠ διακρίνονται σε αυτά με ταυτόχρονες εκδηλώσεις από το αυτόνομο (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS I & II, Σύμπλοκο Περιοχικό Σύνδρομο Πόνου, ΣΠΣΠ), χωρίς εκδηλώσεις από το αυτόνομο (γενικευμένος ιδιοπαθής πόνος και εντοπισμένος ενισχυμένος πόνος) και σε αυτά που συνοδεύονται από την παρουσία συγκεκριμένων σημείων ευαισθησίας ή από γενικευμένο πόνο με συνοδά συμπτώματα δηλαδή τη Νεανική Ινομυαλγία.

Ο όρος ενισχυμένος χρησιμοποιείται για να καταδείξει ότι ο πόνος ενισχύεται εντός του σώματος και δεν είναι αποτέλεσμα υπερβολικής αντίδρασης του παιδιού. Η υποθήση που έχει διατυπωθεί σχετικά με την παθοφυσιολογία του ΣΕΜΠ είναι ότι αφορά μια διαταραχή της ρύθμισης του πόνου λόγω νευρο-ενδοκρινολογικών μεταβολών στο κεντρικό ή το περιφερικό νευρικό σύστημα και παρατηρείται σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα. Το κλινικό αποτέλεσμα είναι υψηλή ένταση αντίληψη του πόνου και υπερευαισθησία σε διάφορα ερεθίσματα. Πιο συγκεκριμένα θεωρείται ότι στους ασθενείς με ΣΕΜΠ υπάρχει εντός του ΚΝΣ ένα μη φυσιολογικό αντανακλαστικό το οποίο παρεμβαίνει στη φυσιολογική οδό του πόνου που μεταφέρει το σήμα στην περιφέρεια, αντί να το μεταφέρει στα κέντρα πόνου του εγκεφάλου. Αυτό έχει ως συνέπεια το σήμα του πόνου να προκαλεί αγγειοσυσπασση εκείνων των περιοχών και μειωμένη ροή αίματος, με συνέπεια μειωμένη οξυγόνωση και συνεπακόλουθη παραγωγή οξέων, η οποία προκαλεί επιπλέον πόνο. Εκλυτικός παράγοντας αυτού του μη φυσιολογικού αντανακλαστικού είναι το stress, κάποιος τραυματισμός ή ασθένεια, η ηλικία ή το γενετικό υπόστρωμα (1).

Νεανική Ινομυαλγία

Επιδημιολογία

Η νεανική ινομυαλγία είναι με διαφορά το πιο συχνό ΣΕΜΠ καθότι εμφανίζεται στο ως και 6% των παιδιών σχολικής ηλικίας, με ένα σημαντικό ποσοστό αυτών να παρουσιάζει σημαντική δυσλειτουργία στην καθημερινότητά του. Αποτελεί πολύ συχνή αιτία παραπομπής στα παιδορευματολογικά Ιατρεία της Β. Αμερικής καλύπτοντας 7 – 15% των νέων επισκέψεων. Η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι τα 15 έτη με την αναλογία κοριτσιών προς αγόρια να είναι 4:1. Ο λανθάνων χρόνος διάγνωσης υπολογίζεται ότι είναι τα 2 έτη (2,3).

Αιτιολογία/Παθογένεση

Συχνά η έναρξη των συμπτωμάτων ακολουθεί κάποιο χειρουργείο ή τραυματισμό ή κάποιο άλλο στρεσογόνο γεγονός. Άγνωστο αν το στρες είναι η αίτια ή το αποτέλεσμα, ωστόσο μεγάλο ποσοστό ασθενών (ως και 80%) περιγράφει κάποιο πρόσφατο στρεσογόνο γεγονός. Πολύ συχνά οι ασθενείς με Νεανική Ινομυαλγία πάσχουν από κατάθλιψη ή αγχώδεις διαταραχές ενώ μπορεί να συνυπάρχουν άλλα νόσηματα του μυοσκελετικού όπου υπερεκτασιμότητα αρθρώσεων, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και συστηματικός ερυθρελάτης. Άλλα νοσήματα που συχνά συνυπάρχουν είναι Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, ευερέθιστο έντερο και ορθοστατική ταχυκαρδία θέσης (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome, POTS) (4,5).

Η αιτία και η παθοφυσιολογία της ινομυαλγίας παραμένουν άγνωστες ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένα επίπεδα συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών (Substance P, γλουταμικό) (6,7), μειωμένα επίπεδα ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών (σεροτονίνη, νοραδρεναλίνη) (8), μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης (9), γενετικοί πολυμορφισμοί στο μονοπάτι της σεροτονίνης (SCL6A4) (10), της Ντοπαμίνης (D2 και D4 receptor genes) (11,12), του μεταβολισμού των κατεχολαμινών (COMT) (13,14) καθώς και συσχέτιση με αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας και συγκεκριμένα με το HLA – DR4 (15). Σε επίπεδο απεικόνισης με τη χρήση λειτουργικών MRI έχει διαπιστωθεί η παρουσία αυξημένων επιπέδων μεσολαβητών πόνου και αυξημένης δραστηριότητας στις περιοχές πόνου (16). Σε παθολογοανατομικό επίπεδο έχει διαπιστωθεί μειωμένη νεύρωση του δέρματος καθώς και μειωμένη διάμετρος νευρικών ινών σε βιοψίες δέρματος (17,18).

Κλινική συμπτωματολογία

Τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα των ασθενών με Νεανική Ινομυαλγία είναι ο διάχυτος μυοσκελετικός πόνος (91%), η κόπωση (84%), οι κεφαλαλγίες (68%) και οι διαταραχές του ύπνου (82%). Ειδικά για τις διαταραχές του ύπνου, οι ασθενείς περιγράφουν δυσκολία στο να κοιμηθούν, και να διατηρήσουν τον ύπνο τους, ενώ χαρακτηριστικά αναφέρουν ότι ο ύπνος δεν τους ξεκουράζει και αισθάνονται πολύ κουρασμένοι το πρωί. Άλλα χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι η δυσκαμψία (30-50%) και το υποκειμενικό οίδημα/διόγκωση των αρθρώσεων συμπτώματα που συχνά εκδηλώνονται σε ασθενείς με Νεανική αρθρίτιδα ή άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Τα παραπάνω συμπτώματα περιγράφεται να επιδεινώνονται με το Stress (80%), με τη φυσική δραστηριότητα (78%) και με τις μεταβολές του καιρού (61%) (3).

Σημεία και πληροφορίες από το ιστορικό τα οποία όταν συνυπάρχουν θα βοηθήσουν τη διάγνωση της Νεανικής ινομυαλγίας είναι η ύπαρξη δυσανάλογου πόνου και δυσλειτουργίας σε σχέση με την κλινική εικόνα του ασθενή. Οι ασθενείς ρωτούμενοι σε μια κλίμακα από το 0 – 10 για την ένταση του πόνου, με το μηδέν να είναι ο ελάχιστος πόνος και το 10 ο μέγιστος πόνος, συχνά θα βαθμολογήσουν τα συμπτώματά του με πολύ υψηλή βαθμολογία. Επίσης, το αρχικό γεγονός έναρξης των συμπτωμάτων συνήθως είναι ανεπαρκές για να προκαλέσει τέτοιας βαρύτητας συμπτώματα. Συχνά παρατηρείται αλλοδυνία, δηλαδή πρόκληση πόνου από ένα φυσιολογικά μη επώδυνο ερέθισμα και υπεραλγησία, δηλαδή μη φυσιολογική αυξημένη ευαισθησία στον πόνο. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (φαρμακευτικές, φυσικοθεραπεία) είναι αναποτελεσματικές και τελικά παρατηρείται σταδιακή επιδείνωση των συμπτωμάτων και της γενικότερης δυσλειτουργίας στην καθημερινότητα. Συζητώντας με το ασθενή ενδεχομένως να διαπιστωθούν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του όπως τελειομανία, υψηλοί στόχοι ενώ άλλοτε διαπιστώνεται γενικευμένη αδιαφορία. Επίσης, πρέπει να αναζητηθούν πρόσφατες σημαντικές αλλαγές και περιστατικά σχολικού εκφοβισμού, τα οποία ο ασθενής δε θα τα αποκαλύψει από μόνος του, παρά μόνο αν ερωτηθεί και αρκετή ώρα μετά την έναρξη της λήψης ιστορικού και της κλινικής εξέτασης (19).

Διάγνωση

Στην πράξη η διάγνωση της Νεανικής Ινομυαλγίας θα τεθεί κλινικά και προκύπτει εξ αποκλεισμού, δηλαδή θα πρέπει να αποκλειστούν όλες εκείνες οι κλινικές οντότητες οι οποίες θα δώσουν ανάλογα κλινικά συμπτώματα. Στους ασθενείς με Νεανική Ινομυαλγία η αντικειμενική εξέταση δε θα αναδείξει παθολογικά σημεία, ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος είναι φυσιολογικός ενώ από το ιστορικό θα περιγραφούν πολλά από τα συμπτώματα που περιγράφηκαν παραπάνω. Για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Νεανικής Ινομυαλγίας δεν αρκεί η συμβολή μόνο του Παιδορευματολόγου ή προσέγγιση μόνο από τον Παιδοψυχολόγο ή τον Παιδοψυχίατρο. Για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση απαιτείται ομάδα ειδικών που απαρτίζεται από Φυσικοθεραπευτή, Εργοθεραπευτή, Παιδοψυχολόγο, Παιδοψυχίατρο, Παιδορευματολόγο, Παιδο-ορθοπαιδικό ή και Παιδονευρόλογο.

Διαγνωστικά κριτήρια για την Ινομυαλγία των ενηλίκων έχουν διατυπωθεί από τη δεκαετία του 1970, ωστόσο η πρώτη φορά που διατυπώθηκαν διαγνωστικά κριτήρια για τη Νεανική Ινομυαλγία ήταν το 1985, τα οποία είναι γνωστά ως κριτήρια Yanus & Masi (Πίνακας 1) (20). Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση της Νεανικής Ινομυαλγίας θα πρέπει να πληρούνται τα 4 μείζονα και 3 ελάσσονα κριτήρια ή τα 3 πρώτα μείζονα κριτήρια σε συνδυασμό με 4 επώδυνα σημεία και 5 ελάσσονα κριτήρια.

Πίνακας 1

Κριτήρια Yanus & Masi (1985)*

Μείζονα	Ελάσσονα
1. Γενικευμένος Πόνος σε 3 ή περισσότερα σημεία για > 3 μήνες	1. Stress
2. Απουσία άλλης διάγνωσης	2. Κόπωση
3. Φυσιολογικά εργαστηριακά	3. Διαταραχή ύπνου
4. Πέντε ή περισσότερα τυπικά σημεία ευαισθησίας	4. Κεφαλαλγίες
	5. Ευερέθιστο έντερο
	6. Υποκειμενική διόγκωση μαλακών μοριών
	7. Παραισθησίες
	8. Μεταβολή του πόνου με τη φυσική δραστηριότητα
	9. Μεταβολή του πόνου με τον καιρό
	10. Μεταβολή του πόνου με το stress

* Για να τεθεί διάγνωση πρέπει να πληρούνται 4 μείζονα και 3 ελάσσονα κριτήρια ή τα 3 πρώτα μείζονα κριτήρια σε συνδυασμό με 4 επώδυνα σημεία και 5 ελάσσονα κριτήρια ιο.

Επόμενος σταθμός στα διαγνωστικά κριτήρια της Νεανικής Ινομυαλγίας ήταν η διατύπωση των κριτηρίων του ACR (American College of Rheumatology) του 1990 όπου για να τεθεί η διάγνωση (σε ενήλικες), ένας ασθενής θα πρέπει να έχει συμπτώματα γενικευμένου πόνου για τουλάχιστον 3 μήνες και να έχει πόνο στα 11 από τα 18 χαρακτηριστικά σημεία που χαρακτηρίζουν την ινομυαλγία. Το τρίτο κριτήριο αφορά το γεγονός ότι η ταυτόχρονη παρουσία άλλης διάγνωσης δεν αποκλείει την ινομυαλγία (21). Με τα χρόνια διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή αυτών των κριτηρίων είχε δύο βασικά προβλήματα. Το πρώτο ήταν ότι πολλοί από τους γιατρούς δεν πραγματοποιούσαν την κλινική εξέταση για την αναζήτηση των σημείων πόνου, ενώ εκείνοι που την πραγματοποιούσαν, ενδεχομενώς να μην την εκτελούσαν με το σωστό τρόπο. Κυρίως αυτά τα δύο ζητήματα κατηύφθηκαν τη διαμόρφωση των κριτηρίων ACR 2010 και πάλι στους ενήλικες.

Στα κριτήρια του 2010 η κλινική εξέταση αντικαταστάθηκε από ένα ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων το οποίο αποτελείται από 2 μέρη. Το πρώτο μέρος ονομάστηκε Widespread Pain Index (WPI) και προκύπτει από την παρουσία συμπτωμάτων σε συγκεκριμένες περιοχές του σώματος. Το δεύτερο μέρος ονομάστηκε Symptom Severity Scale (SSS) και προκύπτει από την ένταση συμπτωμάτων κόπωσης, διαταραχών ύπνου και διαταραχών μνήμης και συγκέντρωσης με την ταυτόχρονη παρουσία άλλων γενικών συμπτωμάτων (πίνακας 2). Στα ίδια κριτήρια απαραίτητη προϋπόθεση είναι τα συμπτώματα να έχουν ίδια ένταση για τουλάχιστον 3 μήνες και να μην εξηγούνται από κάποια άλλη διαταραχή. Ο δείκτης WPI θα πρέπει να λάβει μια τιμή >7 και το SSS θα πρέπει να λαμβάνει τιμή > 5 ή εναλλακτικά ο WPI θα πρέπει να λαμβάνει τιμή 3 – 6 και το SSS τιμή >9. Το πλεονέκτημα των συγκεκριμένων κριτηρίων ήταν ότι αφενός προσέφεραν ένα δείκτη σοβαρότητας των συμπτωμάτων, αφετέρου περιλαμβάνουν επιπλέον συμπτώματα ινομυαλγίας (22). Τα συγκεκριμένα κριτήρια έχουν αξιολογηθεί και σε παιδιά. Χρησιμοποιώντας ως εργαλείο τα κριτήρια Yunus & Masi διαπιστώθηκε ότι τα συγκεκριμένα κριτήρια έχουν ευαισθησία 89.4% και ειδικότητα 87.5% και πλέον μπορούν και αυτά να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση της Νεανικής Ινομυαλγίας (23).

Πίνακας 2

WIDESPREAD PAIN INDEX (WPI)

A. Have you had pain in the following location(s) in the last week?

Shoulder, right	Shoulder, left	Upper arm, right	Upper arm, left
Lower arm, right	Lower arm, left	Hip (buttock), right	Hip (buttock), left
Upper leg, right	Upper leg, left	Lower leg, right	Lower leg, left
Jaw, right	Jaw, left	Chest	Abdomen
Upper back	Lower back	Neck	

Part A Score = Total number of areas marked yes

SYMPTOM SEVERITY (SS)

B. How much of a problem have the following been for you during the past week?

	No problem	Slight/Mild problem, generally mild or intermittent	Moderate, Considerable problem, often present	Severe, pervasive, continuous, life-disturbing problem
Fatigue	0	1	2	3
Waking Still Feeling Tired	0	1	2	3
Concentration or Memory Problems	0	1	2	3

Part B Score: Total of all domains

C. Have you had problems with any of the following during the past three months?

Muscle pain	Headache	Sun sensitivity	Chest pain
Muscle weakness	Dizziness	Blurred vision	Hair loss
Numbness/tingling	Shortness of breath	Loss/changes in taste	Fever
IBS	Nervousness	Hearing difficulties	Thinking problem
Abdominal pain/cramps	Depression	Ringing in ears	Dry mouth
Diarrhea	Fatigue/tiredness	Easy bruising	Dry eyes
Constipation	Insomnia	Frequent urination	Itching
Heartburn	Loss of appetite	Bladder spasms	Wheezing
Vomiting	Rash	Painful urination	Oral ulcers
Nausea	Hives/welts	Seizures	Raynaud's

Part C Score: 0 = No symptoms, 1= Few symptoms, 2= Moderate number of symptoms, 3= A great deal of symptoms

WPI = A Score

SS = B Score + C Score

Fibromyalgia if: WPI ≥ 7 and SS ≥ 5 OR WPI 3-6 and SS ≥ 9

Ωστόσο, στους ενήλικες τα κριτήρια ACR του 2010 πολύ γρήγορα αναθεωρήθηκαν το 2011 με την απόλειψη των πολλαπλών συμπτωμάτων και την αντικατάσταση του από την παρουσία άλλων συμπτωμάτων και πιο συγκεκριμένα κεφαλαλγίας, κατάθλιψη και άλγους ή κραμπών στο κατώτερο τμήμα της κοιλιάς. Επιπλέον, δημιουργήθηκε η κλίμακα ινομυαλγίας (fibromyalgia scale, FS) η οποία προκύπτει από την πρόσθεση του WPI και της SSS και η οποία λαμβάνει ένα μέγιστο σκορ 31, με την τιμή 13 να διαχωρίζει τους ασθενείς με ινομυαλγία από αυτούς που δεν πάσχουν από ινομυαλγία (24). Τα κριτήρια επικαιροποιήθηκαν εκ νέου το 2016 με κύριες διαφορές την αλλαγή στο σκορ WPI και SSS το οποίο απαιτείται για να μπορεί να τεθεί η διάγνωση, το διαχωρισμό του σώματος σε 5 ανατομικές περιοχές και την ύπαρξη συμπτωμάτων στις 4 από τις 5 και την αλλαγή της διατύπωσης όσον αφορά τη συνύπαρξη άλλων διαγνώσεων. Πιο συγκεκριμένα η διάγνωση της ινομυαλγίας μπορεί να τεθεί ανεξαρτήτως της συνύπαρξης άλλων διαγνώσεων και επίσης ότι η διάγνωση δεν αποκλείει τη συνύπαρξη άλλων κλινικά σημαντικών νοσημάτων (25).

Θεραπευτική προσέγγιση

Πολύ μεγάλη σημασία για την αντιμετώπιση της Νεανικής Ινομυαλγίας έχει η κατανόηση της διάγνωσης τόσο από το παιδί όσο και από την οικογένεια, αλλά και η ταυτόχρονη διάγνωση τυχόν συννοσηρότητας (π.χ. κατάθλιψη, ευερέθιστο έντερο, ημικρανίες, υπερεκτασιμότητα αρθρώσεων) η οποία επίσης θα πρέπει να αντιμετωπιστεί. Πρέπει λοιπόν να εξηγηθεί στο παιδί και την οικογένεια ότι ο πόνος που αναφέρει ο ασθενής είναι αληθινός και ότι το πρόβλημα δεν εντοπίζεται στις αρθρώσεις αλλά στο σύστημα επεξεργασίας των σημάτων πόνου. Επίσης, πρέπει να εξηγηθεί ότι πρόκειται για μια κλινική οντότητα την οποία συναντάμε πολύ συχνά και ότι υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία, η οποία παρότι δεν προσφέρει οριστική λύση στο πρόβλημα, θα επιτρέψει στον ασθενή να είναι λειτουργικός (1).

Σε επίπεδο αντιμετώπισης, ο πρώτος άξονας αφορά την έναρξη σωματικής δραστηριότητας παρά τη συμπτωματολογία πόνου. Συνιστάται αρχικά ήπιας έντασης σωματική άσκηση με σταδιακή αύξηση στη συνέχεια. Προτιμάται η αεροβική άσκηση (π.χ. κολύμπι, ποδηλασία, διάδρομος) με στόχο σε κάποιες εβδομάδες ο ασθενής να ασκείται επί 30 λεπτά, τουλάχιστον 2 – 3 φορές την εβδομάδα. Στο πλαίσιο αυτό ο ρόλος του φυσικοθεραπευτή είναι πολύ σημαντικός, ειδικά στα αρχικά στάδια, προκειμένου να παράσχει τις κατάλληλες συμβουλές άσκησης στον ασθενή. Επιπλέον, σε περιπτώσεις συνυπάρχουσας αλλοδυνίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται οι ανάλογες ασκήσεις απευαισθητοποίησης (26,27)

Σε επίπεδο φαρμακευτικής αντιμετώπισης τα κλασικά αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση της ινομυαλγίας. Στην ινομυαλγία των ενηλίκων εγκεκριμένες θεραπείες αποτελούν η πριγκαμπαλίνη (28), ντουλοξετίνη (29) και η μιλνασιπράμη (FDA μόνο) (30) ενώ στις συστάσεις του EULAR (European League Against Rheumatism) συμπεριλαμβάνεται και η κυκλοβενζαπρίνη (31). Για τη Νεανική Ινομυαλγία δεν έχει εγκριθεί κάποιο σκεύασμα, ωστόσο φαίνεται ότι φάρμακα όπως η ντουλοξετίνη (SNRI) (32), η φλουοξετίνη (SSRI) (33), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτρυπτιλίνη, νορτριπτιλίνη) (34) και τα αντιεπιληπτικά γκαμπαπεντίνη και πριγκαμπαλίνη (35) έχουν κάποιο όφελος κυρίως μειώνοντας τα επίπεδα πόνου των ασθενών και χρησιμοποιούνται εκτός ενδείξεων.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ψυχολογική παρέμβαση. Ο ασθενής θα πρέπει να διδαχθεί στρατηγικές αντιμετώπισης των καθημερινών προβλημάτων και του στρες ενώ όλες οι διαθέσιμες μελέτες συμφωνούν στο ότι η καταλληλότερη θεραπευτική παρέμβαση είναι η Γνωσιακή – Συμπεριφορική θεραπεία που θα εφαρμοστεί από τον κατάλληλο ψυχοθεραπευτή (36–38).

Η σωστή διαχείριση του ύπνου είναι επίσης ιδιαίτερα σημαντική καθότι πολλοί ασθενείς έχουν διαταραγμένο ύπνο, ενώ έχει αποδειχθεί η συσχέτιση των διαταραχών του ύπνου με τη Νεανική Ινομυαλγία. Στο πλαίσιο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την καφεΐνη, να ακολουθούν αυστηρά και ακθημερινά συγκεκριμένη ρουτίνα ύπνου και να φροντίζουν η συνιστώμενη σωματική δραστηριότητα να απέχει από το νυχτερινό ύπνο. Θα πρέπει πάντα να

χρησιμοποιείται το κρεβάτι και το δωμάτιο του παιδιού και όχι άλλοι χώροι. Ο χώρος του δωματίου θα πρέπει να είναι προσεχτικά διαμορφωμένος ώστε να είναι σκοτεινός ενώ θα πρέπει να απομακρύνονται από το δωμάτιο συσκευές όπως τηλεόραση, ραδιόφωνο, υπολογιστής, κινητό ή ακόμα και το ξυπνητήρι (1).

Ακριβώς επειδή λόγω των συμπτμάτων του οι έφηβοι με ινομυαλγία καταλήγουν να λείπουν πολύ συχνά από το σχολείο, το κομμάτι αυτό της καθημερινότητάς τους πρέπει να αποκαθίσταται επίσης και να συμμετάσχουν πλήρως σε όλες τις δραστηριότητες. Μιλώντας με τους ασθενείς για αρκετή ώρα ίσως επίσης αποκαλύψουν ότι αντιμετωπίζουν περιστατικά σχολικού εκφοβισμού τα οποία θα πρέπει να διερευνηθούν και να αντιμετωπιστούν.

Συνολικά φαίνεται ότι οι ασθενείς με Νεανική Ινομυαλγία έρχονται αντιμέτωποι με σοβαρή διαταραχή της φυσικής και ψυχοκοινωνικής λειτουργίας, πόνο και κόπωση. Έχει διαπιστωθεί ότι η ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών είναι χειρότερη συγκριτικά με τα παιδιά που πάσχουν από κακοήθειες (39). Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και στη σύγκριση με τα παιδιά που πάσχουν από ρευματολογικά νοσήματα όπως Νεανική Αρθρίτιδα, Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, Νεανική Δερματομυοσίτιδα ή και Μεικτή Νόσο Συνδετικού Ιστού καθότι περιγράφουν υψηλότερα επίπεδα πόνου και σημαντικότερη διαταραχή της λειτουργικότητας στην καθημερινότητα (40).

Πρόγνωση

Τα δεδομένα για την πρόγνωση των ασθενών με Νεανική Ινομυαλγία είναι περιορισμένα. Φαίνεται ότι μετά τη διάγνωση σε περίπου 60% των ασθενών τα συμπτώματα θα βελτιωθούν, στο 35% δε θα παρατηρηθεί κάποια βελτίωση παρά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις ενώ στο 5% τα συμπτώματα επιδεινώνονται παρά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις (41). Δυστυχώς, ένα πολύ μεγάλο ποσοστό που φτάνει το 60 – 80% θα έχουν συμπτώματα και στην ενήλικη ζωή με το 50% περίπου να πληρεί τα κριτήρια ινομυαλγίας των ενηλίκων (42,43).

Complex Regional Pain Syndrome I (Σύμπλοκο Περιοχικό Σύνδρομο Πόνου I)

Μια άλλη κλινική οντότητα που υπάγεται στα ΣΕΜΠ, σπανιότερη ωστόσο από τη Νεανική Ινομυαλγία είναι το Complex Regional Pain Syndrome I (Σύμπλοκο Περιοχικό Σύνδρομο Πόνου I). Στους ενήλικες για την ίδια πάθηση έχει χρησιμοποιηθεί και οι όροι Reflex Sympathetic Dystrophy, Ατροφία του Sudeck ή μετατραυματική συμπαθητική δυστροφία. Όπως γίνεται κατανοητό από την παραπάνω χρησιμοποιούμενη ορολογία τα μυοσκελετικά συμπτώματα συνοδεύονται και από διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος που εκδηλώνονται επίσης περιοχικά, συνήθως σε ένα από τα άκρα. Η επίπτωση του ΣΠΣΠ I υπολογίζεται σε περίπου 1.2:100000 παιδιά με την αναλογία κορίτσια προς αγόρια να είναι ανάλογη αυτής της νεανικής ινομυαλγίας (44).

Χαρακτηριστικά συμπτώματα του ΣΠΣΠ I είναι η εκδήλωση συνεχούς πόνου σε μια περιοχή, συνήθως σε ένα από τα άκρα, ο οποίος είναι δυσανάλογος σε διάρκεια ή ένταση σε σχέση με την αναμενόμενη πορεία που αρχικώς τον προκάλεσε. Συνοδεύεται από διαταραχές της αισθητικότητας του άκρου (υπεραλγησία, αλλοδυνία), από μειωμένο εύρος κίνησης, αδυναμία ή τρόπομο του άκρου, διαταραχές της θερμοκρασίας ή της εφίδρωσης του άκρου και τροφικές αλλοιώσεις ή μεταβολές στο χρώμα του δέρματος (επί επιμονής των συμπτωμάτων). Αν και πολύ σπάνιο στα παιδιά περιγράφεται και το ΣΠΣΠ II στο οποία παρατηρείται βλάβη περιφερικού νεύρου της πάσχουσας περιοχής, ωστόσο η ένταση των συμπτωμάτων είναι εντονότερη της αναμενόμενης (45,46).

Όπως και στην περίπτωση της ινομυαλγίας πυροδοτείται/εκδηλώνεται μέρες ή μήνες μετά από κάποια αρχικό γεγονός τραυματισμού, χειρουργείου ή ένεσης σε παιδιά τα οποία παράλληλα αντιμετωπίζουν δυσκολίες στο σχολείο, στο οικογενειακό τους περιβάλλον ή γενικότερα κάποιο στρες. Ο μηχανισμός και εδώ παραμένει άγνωστος παρότι υπάρχουν ενδείξεις για λειτουργικές

μεταβολές του ΚΝΣ, ενώ φαίνεται να υπάρχει γενετική προδιάθεση καθότι συχνά συνυπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Για τη διάγνωση είναι διαθέσιμα τα Διαγνωστικά Κριτήρια της Βουδαπέστης (2004), από τα οποία προκύπτει και εδώ ότι πρόκειται για διάγνωση εξ αποκλεισμού και η οποία θα τεθεί όταν αποκλειστούν άλλα αίτια αντίστοιχων συμπτωμάτων (πίνακας 3) (47).

Πίνακας 3

Διαγνωστικά Κριτήρια CPRS I - Βουδαπέστη (2004)*

Complex Regional Pain Syndrome I (Σύνπλοκο Περιοχικό Σύνδρομο Πόνου I)

Συνεχής πόνος δυσανάλογος του αρχικού γεγονότος

2. Ένα σύμπτωμα σε 3 από τις παρακάτω 4 κατηγορίες

- Αισθητικά: ιστορικό υπεραλγησίας και/ή αλλοδυνίας
- Αγγειοκινητικά: ασυμμετρία θερμοκρασίας, μεταβολή στο χρώμα δέρματος, ασυμμετρία στο χρώμα του δέρματος
- Οίδημα ή μεταβολές της εφίδρωσης ή ασυμμετρία εφίδρωσης
- Κινητικά/Τροφικά: μειωμένο εύρος κίνησης, κινητική δυσλειτουργία (αδυναμία, τρόμος, δυστονία), τροφικές αλλοιώσεις (νύχια, δέρμα, τριχοφυία)

3. Κατά την εξέταση ένα σημείο στις 2 από τις παρακάτω 4 κατηγορίες

- Αισθητικά: υπεραλγησία, αλλοδυνία
- Αγγειοκινητικά: ασυμμετρία θερμοκρασίας, μεταβολή στο χρώμα δέρματος, ασυμμετρία στο χρώμα του δέρματος
- Οίδημα ή μεταβολές της εφίδρωσης ή ασυμμετρία εφίδρωσης
- Κινητικά/Τροφικά: μειωμένο εύρος κίνησης, κινητική δυσλειτουργία (αδυναμία, τρόμος,δυστονία), τροφικές αλλοιώσεις (νύχια, δέρμα, τριχοφυία)

4. Δεν υπάρχει άλλη διάγνωση που να εξηγεί τα σημεία και τα συμπτώματα

Σε επίπεδο εργαστηριακού ελέγχου δε θα συναντήσουμε παθολογικές εργαστηριακές τιμές ενώ οι απλές ακτινογραφίες των άκρων είναι φυσιολογικές. Σε αρκετές περιπτώσεις εξετάσεις όπως το σπινθηρογράφημα οστών αναδεικνύουν μειωμένη ένταση σήματος στην περιοχή, ενώ η MRI αντιστοίχως αναδεικνύει οστικό οίδημα και μικρού μεγέθους αρθρικές συλλογές, κάτι που αντανακλά και στις δύο περιπτώσεις τη μειωμένη ροή αίματος προς την περιοχή (46).

Όπως και στην περίπτωση της νεανικής ινομυαλγίας, είναι ιδιαίτερα σημαντική η κατανόηση της διάγνωσης από τον ασθενή και την οικογένεια του. Συνιστάται η άμεση χρήση του προσβεβλημένου άκρου, για την οποία συχνά θα απαιτηθεί η καθοδήγηση ενός φυσικοθεραπευτή ή και εργοθεραπευτή. Σε ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις επιβάλλεται η εφαρμογή ενός πιο εντατικού προγράμματος παρά τα συμπτώματα του ασθενή. Αντιστοίχα, η ψυχολογική υποστήριξη του παιδιού είναι σημαντική, όπως και η επιμονή συμμετοχής στις σχολικές δραστηριότητες (46,47). Σε επίπεδο φαρμακευτικής αγωγής η χρήση Gabapentin ή Amitryptiline έχει φανεί να έχουν κάποια αποτελεσματικότητα σε μία μόνο μελέτη σε παιδιά (48). Επίσης, από κάποιους experts του χρόνιου πόνου θεωρείται ότι η χορήγηση βιταμίνης C για διάστημα 6 – 8 εβδομάδων φαίνεται να έχει θετική επίδραση στη συμπτωματολογία.

Η πρόγνωση του ΣΠΣΠ είναι αρκετά καλύτερη αυτής της νεανικής ινομυαλγίας. Στο περίπου 46 - 92% των παιδιών επιτυγχάνεται ύφεση των συμπτωμάτων σε διάστημα από 2 εβδομάδες ως και 2 μήνες και πολύ μικρό ποσοστό του πληθυσμού καταλήγει να αντιμετωπίζει σοβαρή δυσλειτουργία στην καθημερινότητά του. Ωστόσο, οι υποτροπές είναι συχνές και αφορούν περίπου το 20 - 50% των ασθενών (45,49,50).

Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης

Τέλος, μια άλλη κλινική οντότητα που έχει αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με τη νεανική ινομυαλγία είναι το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Σε αυτό το σύνδρομο προεξάρχον σύμπτωμα δεν είναι ο μυοσκελετικός πόνος αλλά η κόπωση η οποία είναι ανεξήγητη, εμμένουσα και υποτροπιάζουσα με τον ασθενή να περιγράφει δυσφορία μετά από ήπια ακόμη προσπάθεια. Συνοδά συμπτώματα εκτός της κόπωσης είναι η κεφαλαλγία, οι διαταραχές του ύπνου, οι μυαλγίες, η ζάλη και οι διαταραχές Συχνά ακολουθεί λοιμώξεις (EBV, νόσο Lyme) με τα συμπτώματα να επιμένουν για αρκετά χρόνια. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 0.1 – 4% και όπως και η νεανική ινομυαλγία είναι πιο συχνή στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια (51).

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα σύνδρομα ενισχυμένου μυοσκελετικού πόνου είναι πάρα πολύ συχνά και αφορούν ένα πολύ μεγάλο ποσοστό του παιδιατρικού πληθυσμού. Η διάγνωση είναι αρκετά δύσκολη καθότι η συμπτωματολογία των ασθενών μιμείται άλλες κλινικές οντότητες οι οποίες πρέπει να αποκλειστούν προτού φτάσουμε στη διάγνωση, διαδικασία χρονοβόρα και κοστοβόρα. Για την αντιμετώπιση δεν αρκεί μόνο η διάγνωση και παραπομπή σε παιδοψυχολόγο ή παιδοψυχίατρο ενώ η φαρμακευτική αγωγή με αναλγητικά δε φαίνεται να ανακουφίζει τα συμπτώματα. Η κατανόηση της διάγνωσης τόσο από τον ασθενή και όσο από την οικογένεια είναι το πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και στη συνέχεια θα πρέπει να ακολουθήσουν συντονισμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις οι οποίες απαιτούν τη συνεργασία πολλών ειδικών με διαφορετικά γνωστικά αντικείμενα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gmuca S, Sherry DD. Fibromyalgia: Treating Pain in the Juvenile Patient. Vol. 19, Pediatric Drugs. Springer International Publishing; 2017. p. 325–38.
2. Kashikar-Zuck S, Ting T V. Juvenile fibromyalgia: current status of research and future developments. Nat Rev Rheumatol. 2014 Feb;10(2):89–96.
3. Weiss JE, Schikler KN, Boneparth AD, Connelly M, CARRA Registry Investigators. Demographic, clinical, and treatment characteristics of the juvenile primary fibromyalgia syndrome cohort enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. Pediatr Rheumatol Online J. 2019 Jul 26;17(1):51.
4. Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Graham TB, Lynch AM, Passo M, Johnston M, et al. Anxiety, mood, and behavioral disorders among pediatric patients with juvenile fibromyalgia syndrome. Clin J Pain. 2008 Sep;24(7):620–6.
5. Cunningham NR, Tran ST, Lynch-Jordan AM, Ting T V, Sil S, Strotman D, et al. Psychiatric Disorders in Young Adults Diagnosed with Juvenile Fibromyalgia in Adolescence. J Rheumatol. 2015 Dec 1;42(12):2427–33.
6. Schwarz MJ, Späth M, Müller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. Neurosci Lett. 1999 Jan 15;259(3):196–8.

7. Valdés M, Collado A, Bargalló N, Vázquez M, Rami L, Gómez E, et al. Increased glutamate/ glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1829–36.
8. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(5):550–6.
9. Wood PB, Glabus MF, Simpson R, Patterson JC. Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *J Pain.* 2009 Jun;10(6):609–18.
10. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2482–8.
11. Buskila D, Dan B, Cohen H, Hagit C, Neumann L, Lily N, et al. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry.* 2004 Aug;9(8):730–1.
12. Malt EA, Olafsson S, Aakvaag A, Lund A, Ursin H. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: A neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affect Disord.* 2003;75(1):77–82.
13. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003 May;23(3):104–7.
14. Desmeules J, Chabert J, Rebsamen M, Rapiti E, Piguet V, Besson M, et al. Central pain sensitization, COMT Val158Met polymorphism, and emotional factors in fibromyalgia. *J Pain.* 2014 Feb;15(2):129–35.
15. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1999;26(2):408–12.
16. Maestu C, Cortes A, Vazquez JM, del Rio D, Gomez-Arguelles JM, del Pozo F, et al. Increased brain responses during subjectively-matched mechanical pain stimulation in fibromyalgia patients as evidenced by MEG. *Clin Neurophysiol.* 2013 Apr;124(4):752–60.
17. Leinders M, Doppler K, Klein T, Deckart M, Rittner H, Sommer C, et al. Increased cutaneous miR-let-7d expression correlates with small nerve fiber pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2016 Aug 19;157(11):2493–503.
18. Doppler K, Rittner HL, Deckart M, Sommer C. Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain.* 2015 Nov 1;156(11):2319–25.
19. Sherry DD, McGuire T, Mellins E, Salmonson K, Wallace CA, Nepom B. Psychosomatic musculoskeletal pain in childhood: Clinical and psychological analyses of 100 children. *Pediatrics.* 1991;88(6):1093–9.
20. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum.* 1985 Feb;28(2):138–45.

21. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–72.
22. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology WIP and SSS. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 May;62(5):600–10.
23. Ting T V, Barnett K, Lynch-Jordan A, Whitacre C, Henrickson M, Kashikar-Zuck S. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr.* 2016 Feb 1;169:181-7.e1.
24. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):1113–22.
25. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Dec 1;46(3):319–29.
26. Stephens S, Feldman BM, Bradley N, Schneiderman J, Wright V, Singh-Grewal D, et al. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct 15;59(10):1399–406.
27. Taylor AG, Taylor J TD. American Pain Society (APS). *Clin Pract Guidel no 4.* 2005;109.
28. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2013.
29. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane database Syst Rev.* 2014 Jan 3;2014(1):CD007115.
30. Branco JC, Cherin P, Montagne A, Bouroubi A, Multinational Coordinator Study Group. Longterm therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia. A European 1-year extension study following a 3-month study. *J Rheumatol.* 2011 Jul;38(7):1403–12.
31. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Flub E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb 1;76(2):318–28.
32. Upadhyaya HP, Arnold LM, Alaka K, Qiao M, Williams D, Mehta R. Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019 May 28;17(1):27.
33. Mariutto EN, Stanford SB, Kashikar-Zuck S, Welge JA, Arnold LM. An exploratory, open trial of fluoxetine treatment of juvenile fibromyalgia. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Apr;32(2):293–5.

34. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jan 14;301(2):198–209.
35. Arnold LM, Schikler KN, Bateman L, Khan T, Pauer L, Bhadra-Brown P, et al. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Jul 30;14(1):46.
36. Degotardi PJ, Klass ES, Rosenberg BS, Fox DG, Gallelli KA, Gottlieb BS. Development and evaluation of a cognitive-behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2006 Aug;31(7):714–23.
37. Kashikar-Zuck S, Ting T V, Arnold LM, Bean J, Powers SW, Graham TB, et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: a multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):297–305.
38. Kashikar-Zuck S, Swain NF, Jones BA, Graham TB. Efficacy of cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1594–602.
39. Varni JW, Burwinkle TM, Limbers CA, Szer IS. The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with fibromyalgia: an analysis of OMERACT domains. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Feb 12;5:9.
40. Connelly M, Weiss JE, for the CARRA Registry Investigators. Pain, functional disability, and their Association in Juvenile Fibromyalgia Compared to other pediatric rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Nov 6;17(1):72.
41. Gedalia A, García CO, Molina JF, Bradford NJ, Espinoza LR. Fibromyalgia syndrome: Experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(3):415–9.
42. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, Bromberg MH, Lynch-Jordan AM, Strotman D, et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e592-600.
43. Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Ting T V, Verkamp E, Lynch-Jordan A, Passo M, et al. Controlled follow-up study of physical and psychosocial functioning of adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov;49(11):2204–9.
44. Abu-Arafeh H, Abu-Arafeh I. Complex regional pain syndrome in children: Incidence and clinical characteristics. *Arch Dis Child*. 2016 Aug 1;101(8):719–23.
45. Mesaroli G, Ruskin D, Campbell F, Kronenberg S, Klein S, Hundert A, et al. Clinical Features of Pediatric Complex Regional Pain Syndrome: A 5-Year Retrospective Chart Review. *Clin J Pain*. 2019 Dec 1;35(12):933–40.
46. Lascombes P, Mamie C. Complex regional pain syndrome type I in children: What is new? Vol. 103, *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. S135–42.

47. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: Practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med (United States)*. 2013;14(2):180–229.
48. Brown S, Johnston B, Amaria K, Watkins J, Campbell F, Pehora C, et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J pain*. 2016 Oct 1;13:156–63.
49. Kachko L, Efrat R, Ben Ami S, Mukamel M, Katz J. Complex regional pain syndromes in children and adolescents. *Pediatr Int*. 2008 Aug;50(4):523–7.
50. Sherry DD, Wallace CA, Kelley C, Kidder M, Sapp L. Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy. *Clin J Pain*. 1999 Sep;15(3):218–23.
51. Prins JB, Van Der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. Vol. 367, *Lancet*. 2006. p. 346–55.