

---

Mila Todorović-Tirnanić\*, Vladimir Obradović,  
Ruben Han, Branislav Goldner, Đorđe Stanković,  
Dimitrije Sekulić, Tomislav Lazić, Božidar Đorđević

## RANO OTKRIVANJE SIMPATIČKE REFLEKSNE DISTROFIJE KAO KOMPLIKACIJE FRAKTURE

**Sažetak:** Imajući u vidu otežanu interpretaciju rendgenografije kostiju nakon frakture kosti i perioda imobilizacije, cilj rada je procena vrednosti scintigrafije kostiju, kao i poređenje scintigrafije i rendgenografije u ranom otkrivanju simpatičke refleksne distrofije (SRD) kao komplikacije frakture.

Ispitivanje je obuhvatilo 44 odrasle osobe sa frakturama kostiju u fazi nakon perioda imobilizacije (koji je trajao od dve do dvadeset i dve nedelje), od kojih su 37 bili pacijenti sa SDR, i to 28 u prvom a devet u drugom kliničkom stadijumu, dok je preostalih sedam pacijenata sa frakturama kostiju bilo bez SRD (predstavljali su kontrolnu grupu).

Svima su rađene rendgenografija i scintigrafija kostiju. U 22 osobe je dobijena trofazna scintigrafija kostiju, dok u preostale 22 osobe samo odloženi scintigrami.

Najbolja diferencijacija grupe sa SRD i kontrolne grupe omogućena je odloženim scintigramima kostiju. Senzitivnost (97%), pozitivna prediktivna vrednost (97%) i tačnost (95%) odloženih scintigrama kostiju je bila veoma visoka i viša u poređenju sa rendgenografijom, za koju su dobijene sledeće vrednosti: 73%, 90% i 70%. Scintigrafija kostiju je takođe pokazala višu specifičnost (86%) i negativnu prediktivnu vrednost (86%) od rendgenografije (za koju su dobijene sledeće vrednosti: 57% i 29%). U prvom kliničkom stadijumu razlika između tačnosti scintigrafije kostiju (97%) i rendgenografije (63%) je bila veća nego kada se posmatra cela grupa pacijenata sa SRD. U drugom kliničkom stadijumu SRD tačnost scintigrafije kostiju (86%) i rendgenografije (81%) je bila slična. Trofazna scintigrafija kostiju nije neophodna za detekciju SRD nakon frakture. Dovoljni su odloženi scintigrami.

Zaključili smo da scintigrafija kostiju pouzdanije i ranije detektuje simpatičku refleksnu distrofiju nastalu nakon frakture, u njenom prvom kliničkom stadijumu. U drugom kliničkom stadijumu simpatičke refleksne distrofije dijagnostičke mogućnosti scintigrafije kostiju i rendgenografije su izjednačene.

**Ključne reči:** simpatička refleksna distrofija, dijagnostika, scintigrafija kostiju, rendgenografija.

**Abstract:** In the light of the difficulty of interpretation of bone X-rays after bone fracture and immobilization in patients with reflex sympathetic dystrophy (RSD), the aim of this paper was to estimate the value of bone scintigraphy in early diagnosis of post-fracture RSD, as well as to compare its value with bone X-rays.

Forty-four adult patients with bone fracture, after the period of immobilization (lasting 2-22 weeks) were investigated by bone X-rays and bone scintigraphy. In 22 of them three phase bone scintigraphy was performed, while in 22 others only delayed bone scintigrams were obtained. Thirty-seven patients had RSD after fracture, while seven patients had fracture without RSD (control group). Twenty-eight patients with RSD were in the first, while nine were in the second clinical stage of RSD.

The best distinction between the control group and the RSD patients was achieved by delayed bone scintigrams. The sensitivity (97%), positive predictive value (97%) and accuracy (95%) of delayed bone scintigrams were very high compared to the values for radiography, which were: 73%, 90% and 70% respectively. Bone scintigraphy also

displayed higher specificity (86%) and negative predictive value (86%) than radiography (57% and 29% respectively). In the first clinical stage the difference between the accuracy of bone scintigraphy (97%) and radiography (63%) was greater than for the whole group. In the second stage of RSD the accuracy of bone scintigraphy (86%) and radiography (81%) was similar. Three phase bone scintigraphy is not necessary for the diagnosis of post-fracture RSD: it is sufficient to perform delayed bone scintigraphy.

It is concluded that bone scintigraphy is to be preferred to radiography for the early diagnosis of post-fracture RSD in the first clinical stage. In the second stage the diagnostic capabilities of bone scintigraphy and radiography are more comparable.

**Key words:** reflex sympathetic dystrophy, diagnosis, bone scintigraphy, radiography

## *Uvod*

Simpatička refleksna distrofija (SRD) predstavlja sindrom gorućeg bola, hiperestezije, edema, hiperhidroze i trofičkih promena kože i kosti zahvaćenog ekstremiteta (1,2). Obično nastaje kao komplikacija različitih povreda, promrzlina, opekotina, ili akutnih inflamacija. Predstavlja rezultat poremećaja cirkulacije i metabolizma zahvaćenog područja. Smatra se da je u osnovi ovog sindroma povišena aktivnost simpatičkog nervnog sistema (3). U toku simpatičke refleksne distrofije uočavaju se tri klinička stadijuma: akutni, distrofični i atrofični. Rana dijagnoza je neophodna za uspešnu terapiju (4,5).

Za dijagnostikovanje SRD na raspolaganju su klinički pregled i rendgenografija kostiju, a od 1975. g. i scintigrafija kostiju (6). Izuzev u retkim studijama (7,8), vrednost scintigrafije kostiju u dijagnostici SRD nakon frakture kostiju nije ispitivana. Kod pacijenata sa SRD nakon frakture povređeni ekstremitet je imobilizovan tokom nekoliko nedelja, što uzrokuje dekalifikaciju, koja nastaje nakon četiri do osam nedelja imobilizacije (2,3,9) i osteoporozi, koja rendgenografski ne može da se razlikuje od inicijalnih promena na kostima uzrokovanih refleksnom simpatičkom distrofijom.

U svetlu otežane interpretacije rendgenografije nakon frakture kostiju i perioda imobilizacije u pacijenata sa refleksnom simpatičkom distrofijom, kao i oskudne literature na temu aplikacije scintigrafije kostiju u ovoj grupi pacijenata, cilj rada je utvrđivanje vrednosti scintigrafije kostiju u ranoj dijagnozi SRD nakon frakture i njeno poređenje sa rendgenografijom.

## *Materijal i metode*

Ispitivanjem su obuhvaćena četrdeset i četiri odrasla pacijenta sa frakturama kostiju ekstremiteta (37 sa SRD i sedam bez SRD) starosti od 25-72 godine (medijana 51 g.). Dvadeset i osam pacijenata je bilo u prvom, a devet u drugom kliničkom stadijumu.

U grupi pacijenata sa SRD u 21 slučaju se radilo o frakturi kostiju ruke (distalni radijus u 17, jedan Colles-ov prelom, jedan prelom skafoidne kosti, jedan prelom humerusa, jedan prelom ulne), a u 16 o frakturi kostiju noge (četiri preloma fibule, osam preloma tibije, tri preloma kalkaneusa, i jedan prelom proksimalne falange trećeg i četvrtog prsta). Levi ekstremitet je bio zahvaćen simpatičkom refleksnom distrofijom u 24 pacijenta, desni u 12, a oba u jednog. Svi pacijenti su podvrgnuti gipsanoj imobilizaciji, koja je trajala od dve do 22 nedelje. Srednji vremenski razmak od nastanka simptoma do snimanja iznosio je pet nedelja za pacijente u akutnom stadijumu, a 21 nedelju za pacijente u distrofičnom stadijumu SRD. Devetnaest pacijenata sa SRD nakon frakture je bilo muškog, a 18 ženskog pola. U prvom kliničkom stadijumu SRD je bilo 14 muškaraca i 14 žena, dok je u drugom stadijumu SRD bilo pet muškaraca i četiri žene.

Kontrolnu grupu su činile tri osobe muškog i četiri ženskog pola, starosti od 33-65 godina. Ruka je bila povređena u četiri osobe (fraktura distalnog radijusa) a noga u tri (bimaleolarna fraktura u dva, a fraktura proksimalne falange četvrtog prsta kod jedne osobe). Levi ekstremitet je bio zahvaćen u pet pacijenata, desni u jednog, a oba ekstremiteta u jednog. Svi pacijenti sa frakturama bez SRD kao komplikacije bili su podvrgnuti gipsanoj imobilizaciji, koja je trajala od četiri do devet nedelja (srednja vrednost: 5,6 nedelja).

Dislokacija fragmenata je bila prisutna u 21/28 pacijenata u prvom i u 8/9 pacijenata u drugom kliničkom stadijumu SRD, kao i u tri pacijenta iz kontrolne grupe (bez SRD).

Kompletna grupa od 44 pacijenta je bila podvrgnuta kliničkom pregledu, laboratorijskim analizama (kompletna krvna slika, leukocitarna formula, SE, pregled urina), rendgenografiji zahvaćenog ekstremiteta, kao i scintigrafiji kostiju. Scintigrafija kostiju i rendgenografija su rađene u vremenskom razmaku od 2-6 dana.

Dobijene su rendgenografije iz dva pravca, makrografije, i ciljani snimci po potrebi. Interpretaciju snimaka je radio rendgenolog. Pozitivan rendgenografski nalaz je podrazumevao prisustvo mrljaste atrofije u kostima distalnog dela zahvaćenog ekstremiteta. Nalaz je numerički označavan sa 1, 2, ili 3, zavisno od izraženosti promena na kostima.

U cilju izvođenja scintigrafije kostiju, pacijentima je intravenski aplikovana doza od 555 MBq tehnecijum-99m dikarboksi-propan-difosfonata (DPD). U dvadeset i jednog pacijenta (18 u prvom, dva u drugom stadijumu SRD, i u jednog kontrolnog ispitanika) je rađena trofazna scintigrafija kostiju, dok su u preostalih 16 dobijeni samo odloženi scintigrami. Pacijenti su pozicionirani tako da su obe palmarne strane šaka i podlaktica, odnosno obe plantarne strane stopala bile postavljene direktno na kolimator. Prva faza trofazne scintigrafije kostiju, radionuklidna angiografija (RNA), je rađena u toku prva dva minuta, sa predodređenim vremenom akvizicije od 5 sekundi po frejmu. Druga faza, scintigram pula krvi, urađen je sakupljanjem 300000 impulsa neposredno nakon završetka RNA. Dva sata nakon injiciranja radiofarmaceutika radjeni su odloženi scintigrami kostiju (treća faza trofazne scintigrafije).

Pozitivan RNA podrazumevao je pojačanu prokrvljenost distalnih delova zahvaćenog ekstremiteta, dokumentovanu bržim dospevanjem radiofarmaceutika u to područje u poređenju sa kontralateralnim, zdravim predelom, dokumentovano bar na jednom frejmu RNA. Negativan rezultat RNA predstavljen je simetričnom perfuzijom bilateralno.

Pozitivan scintigram pula krvi podrazumevao je difuzno povišenu radioaktivnost u metakarpalnim i falangealnim područjima šake, odnosno u metatarzalnim i falangealnim područjima stopala, ukoliko je donji ekstremitet bio zahvaćen SRD-om.

Pozitivan odloženi scintigram kostiju podrazumevao je povišenu akumulaciju radiofarmaceutika u svim kostima distalnog dela zahvaćenog ekstremiteta, naročito u periartikularnim područjima. Pozitivni nalazi su numerički označavani sa 1, 2, ili 3, zavisno od izraženosti promena na kostima.

U cilju procene objektivnosti interpretacije rendgenografskih i scintigrafskih nalaza, tri specijaliste nuklearne medicine i tri radiologa su interpretirali iste rezultate scintigrafskih i rendgenografskih ispitivanja.

Odgovarajuće statističke metode su korišćene u analizi dobijenih rezultata.

## ***Rezultati***

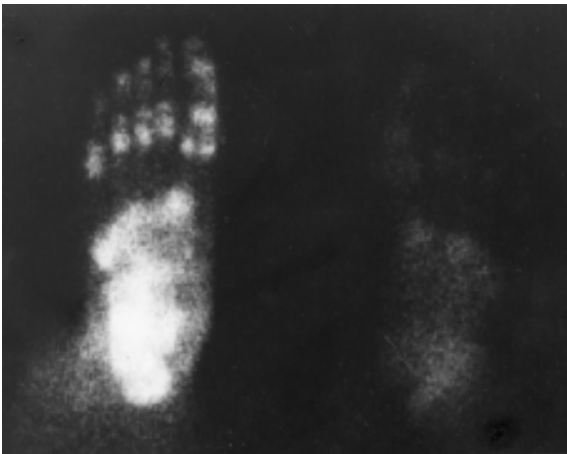
U vreme ispitivanja su rezultati laboratorijskih ispitivanja za sva 44 pacijenta (SRD i kontrolnu grupu) bili u granicama normalnih vrednosti.

Odloženi scintigrami kostiju pacijenata sa SRD jasno su pokazivali tipičan izgled difuzno, a naročito periartikularno povišene radioaktivnosti u kostima distalnih delova zahvaćenog ekstremiteta (Slike 1 i 2). Za razliku od toga, scintigrami kostiju kontrolnih osoba su pokazivali relativno simetričnu distribuciju <sup>99m</sup>Tc-DPD-a u distalnim delovima povređenog i kontralateralnog eks-

tremiteta. Povišena akumulacija  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD-a je registrovana samo na mestu frakture i u neposrednoj blizini (slike 3 i 4). Scintigrafija je bila pozitivna u 36 od 37 pacijenata sa SRD. Bila je negativna samo u jedne pacijentkinje koja je bila u drugom kliničkom stadijumu SRD (Tabela 1).



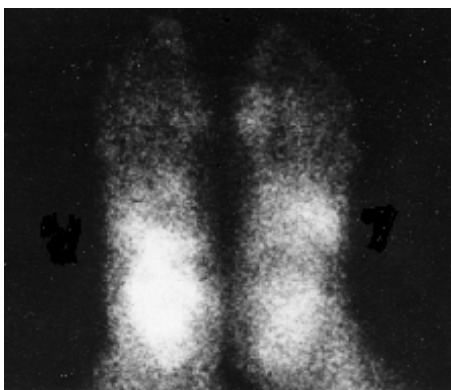
*Slika 1:* Odloženi scintigram kostiju šaka kod pacijenta sa SRD leve šake nakon frakture distalnog radijusa. Postoji difuzno povišena radioaktivnost u kostima distalnog dela leve šake, što se najviše primećuje u periartikularnim područjima.



*Slika 2:* Odloženi scintigram kostiju stopala kod pacijenta sa SRD desnog stopala nakon frakture kalkaneusa. Postoji povišena radioaktivnost u kostima distalnog dela desnog stopala.



*Slika 3:* Odloženi scintigram kostiju šaka kod pacijenta nakon frakture distalnog radijusa desne ruke, bez SRD. Simetrična distribucija obeleženog DPD-a postoji u kostima distalnih delova šaka.



*Slika 4:* Odloženi scintigram stopala kod pacijenta nakon frakture desnog kalkaneusa, bez SRD. Zapaža se relativno simetrična distribucija obeleženog DPD-a u kostima distalnih delova stopala.

Tabela 1. Rezultati scintigrafskih i rendgenografskih pregleda 44 pacijenta nakon frakture od kojih je 37 sa SRD

Metod	Cela grupa				Simpatička refleksna distrofija			
					Prvi stadijum		Drugi stadijum	
	TP	LN	LP	TN	TP	LN	TP	LN
Scintigrafija	36	1	1	6	28	0	8	1
Rendgenografija	27	10	3	4	18	10	9	0

TP, tačno pozitivni; LN, lažno negativni; LP, lažno pozitivni; TN, tačno negativni

Prisustvo „mrljaste” atrofije u kostima distalnog dela zahvaćenog ekstremiteta registrovano je u 27 od 37 pacijenata sa SRD (Slike 5 i 6). U 10 pacijenata sa SRD nalazi rendgenografije su bili negativni.

U kontrolnoj grupi odloženi scintigram je bio pozitivan u jednog, a negativan u šest pacijenata, dok je rendgenografski nalaz bio negativan u četiri (Slike 7 i 8) a pozitivan u tri pacijenta (Tabela 1).

Na osnovu podataka prikazanih na tabeli 1 izračunata je senzitivnost, specifičnost, tačnost, pozitivna (PPV) i negativna (NPV) prediktivna vrednost scintigrafije kostiju i rendgenografije za kontrolnu grupu, kao i za pacijente u prvom i drugom kliničkom stadijumu SRD (Tabela 2).



*Slika 5: Rendgenografija otkriva mrljastu atrofiju u kostima leve šake kod pacijenta sa SRD nakon frakture distalnog radijusa.*

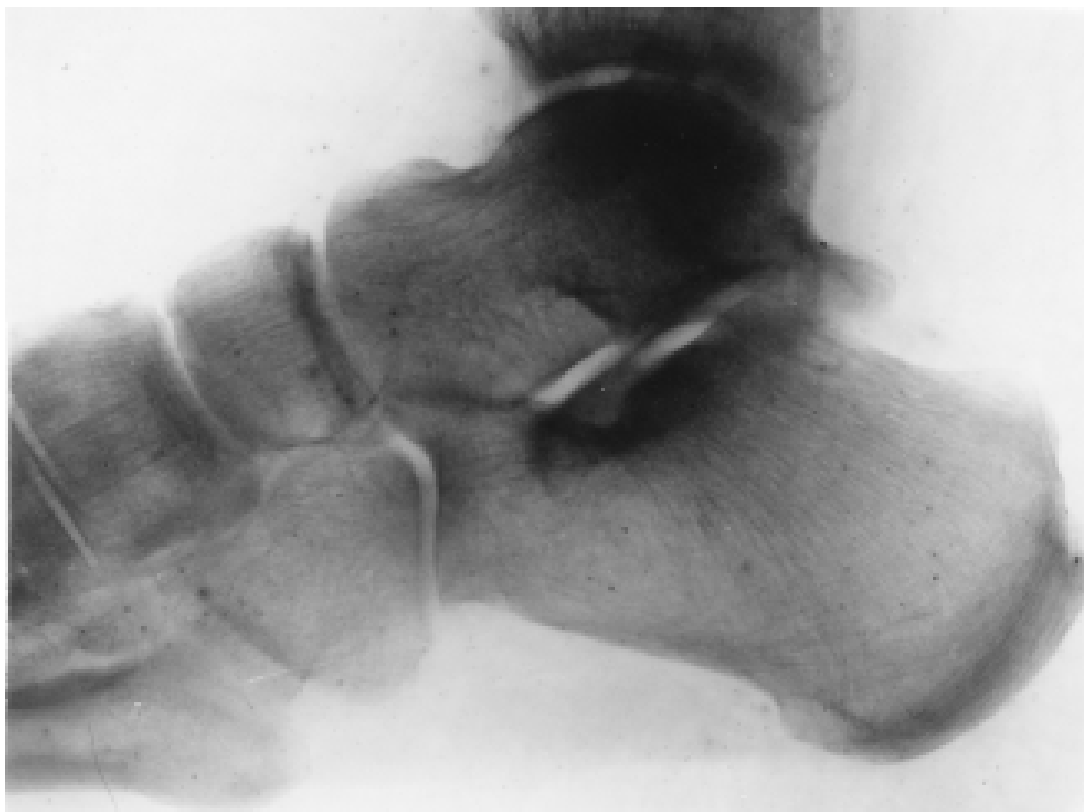


*Slika 6: Rendgenografija otkriva mrljastu atrofiju u kostima desnog stopala kod pacijenta sa SRD nakon frakture kalkaneusa.*



*Slika 7: Rendgenografija leve šake kod pacijenta nakon frakture distalnog radijusa, bez SRD.*





Slika 8: Rendgenografija levog stopala kod pacijenta nakon frakture tibije, bez SRD.

Tabela 2. Pokazatelji vrednosti scintigrafije kostiju i rendgenografije u 44 pacijenta nakon frakture, od kojih je 37 sa SRD

Grupa	Metod	SEN (%)	SPEC (%)	TACĀ (%)	PPV (%)	NPV (%)
Cela	Scintigrafija	97	86	95	97	86
	Rendgenografija	73	57	70	90	29
SRD I stadijum	Scintigrafija	100	86	97	97	100
	Rendgenografija	64	57	63	86	29
SRD II stadijum	Scintigrafija	89	86	87	89	86
	Rendgenografija	100	57	81	75	100

SEN, senzitivnost; SPEC, specifiĀnost; TACĀ, taĀnost; PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost.

ZnaĀajnost razlike izmeĀu scintigrafskih i rendgenografskih nalaza, kao i izmeĀu interpretatora dobijenih rezultata, procenjivana je pomoĀu Wilcoxon-Mann-Whitney-jevog testa. StatistiĀki visoko znaĀajna razlika ( $p < 0,01$ ) ustanovljena je izmeĀu scintigrafije i rendgenografije za celu grupu pacijenata sa SRD, kao i za pacijente u prvom kliniĀkom stadijumu SRD. U drugom kliniĀ-

kom stadijumu SRD razlika između rendgenografije i scintigrafije kostiju nije bila na nivou statističke značajnosti ( $p>0,05$ ). Između interpretatora kako scintigrafskih, tako i rendgenografskih nalaza nije bilo statistički značajne razlike ni u grupi sa SRD niti u kontrolnoj grupi ( $p>0,05$ ).

Hi-kvadrat test je pokazao da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti fraktura sa dislokacijom fragmenata između pacijenata sa SRD i kontrolne grupe pacijenata sa frakturom bez SRD kao komplikacije ( $X^2=2,17$ ;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ). Značajna razlika je ustanovljena u učestalosti SRD između grupe pacijenata sa dislokacijom fragmenata i grupe pacijenata bez dislokacije fragmenata ( $X^2=3,94$ ;  $df=1$ ;  $0,01<p<0,05$ ). Nije bilo značajne razlike u učestalosti SRD u pacijenata sa frakturom, zavisno od pola pacijenta ( $X^2=0,17$ ;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ).

Rezultati trofazne scintigrafije su prikazani na Tabeli 3.

Hi-kvadrat test je pokazao da postoji značajna razlika između rezultata RNA, pula krvi i odložene scintigrafije kostiju ( $0,01<p<0,05$ ). RNA je bio lažno negativan u četiri od 20 pacijenata sa SRD, pul krvi u jednog od 20, dok odloženi scintigram nije imao lažno negativnih rezultata. RNA, pul krvi i odloženi scintigram su bili negativni (TN) u svih kontrolnih osoba. Odloženi scintigrami su najbolje diferencirali kontrolnu grupu od pacijenata sa SRD.

Tabela 3. Rezultati trofazne scintigrafije kostiju

grupa	radionuklidni angiogram (prva faza)		pul krvi (druga faza)		odloženi scintigram (treća faza)	
	+	-	+	-	+	-
SRD I stadijum	15	3	18	0	18	0
SRD II stadijum	1	1	1	1	2	0
kontrolna grupa	0	1	0	1	0	1
kompletna	16	5	19	2	20	1

## Diskusija

Simpatička refleksna distrofija je ozbiljno stanje koje može da dovede do trajnog invaliditeta (4). U našoj grupi pacijenata sa frakturom kostiju, SRD je bila češća u pacijenata sa dislokacijom fragmenata, odnosno tamo gde je oštećenje tkiva bilo izraženije. Rana dijagnoza SRD, koja može da bude veoma teška (10), je bitna za uspeh terapije (4,5).

U toku razvoja simpatičke refleksne distrofije uočavaju se tri klinička stadijuma: akutni (prvi), distrofični (drugi) i atrofični (treći). Prvi klinički stadijum se karakteriše gorućim bolom, edemom, otokom, hiperhidrozom, toplom, crvenom kožom (11). Drugi klinički stadijum podrazumeva bol, cijanozu, hladnu, distrofičnu kožu (8,11), dok stalna atrofija kože i ukočenost zglobova karakterišu treći stadijum SRD (11). Pošto su samo prvi i drugi klinički stadijum reverzibilni, u naše ispitivanje su bili uključeni samo pacijenti sa prvim i drugim stadijumom SRD.

Klinička dijagnoza SRD može da bude veoma teška. Utvrđeno je da samo jedna trećina pacijenata u prvom kliničkom stadijumu SRD ima kompletnu simptomatologiju (11). Pored često nekompletne simptomatologije, dijagnozu može da otežava i prisustvo drugih patoloških stanja, koja su postojala pre razvoja SRD (11). Zbog toga je za dijagnozu često potrebna rendgenografija, čija senzitivnost iznosi 60-70% (2, 4).

Naši pacijenti sa SRD su na osnovu kliničkog, rendgenografskog i scintigrafskog nalaza kategorisani kao prvi (28 pacijenata) i drugi (devet pacijenata) stadijum SRD. Svima je nakon dijagnoze određena terapija interferentnom (100 Hz) i moduliranom (50-100 Hz) strujom, aplikovanom na region gornjeg cervikalnog ili cervikotorakalnog gangliona truncus sympaticus-a (zavisno od lokacije frakture), kao i lokalno, u zahvaćenom području. Ova terapija ima efekat blokade simpatikusa i pokazala je dobre rezultate u naših pacijenata sa SRD, što je obezbedilo potvrdu dijagnoze SRD.

Rendgenografski nalaz se bazira na apsorpciji X-zračenja i reflektuje mineralni sastav kostiju. Destrukcija kosti treba da bude uznapredovala da bi se vizuelno prikazala na konvencionalnoj rendgenografiji: lezija spongiozne kosti treba da bude promera većeg od 0,5 cm a gubitak minerala oko 50% (12). Iz tog razloga je u prvom kliničkom stadijumu SRD nalaz rendgenografije najčešće normalan (1,3,6). Osim toga, pacijenti imobilizovani tokom nekoliko nedelja nakon frakture (obično posle četiri nedelje) (2, 3, 9), često imaju resorpciju kosti usled inaktiviteta, koja ne može da se diferencira od inicijalnih promena udruženih sa SRD. Verovatno su iz tog razloga nalazi rendgenografije u naša tri od ukupno sedam kontrolnih osoba (pacijenata sa frakturom, ali bez SRD) bili lažno pozitivni. U svetlu gore iznetih konstatacija, izgleda da je potreban metod koji bi rano i pouzdano dijagnostikovao inicijalnu, akutnu fazu SRD u pacijenata nakon frakture i u periodu imobilizacije.

Za razliku od rendgenografije, scintigrafija kostiju ne zavisi od sadržaja minerala u kostima, već od prokrvljenosti (perfuzije) i osteoblastne aktivnosti. U normalnoj kosti obeleženi kompleksi difosfonata se nakupljaju u perivaskularnoj tečnosti uz kostnu srž, na spoju nekalcifikovanog i kalcifikovanog matriksa kosti (13). Apsorbovana doza zračenja prilikom scintigrafije kostiju je viša od one koja se dobija prilikom jedne ili dve rendgenografije (14). Mežutim, rendgenografija prikazuje samo ograničen deo skeleta, dok scintigrafija pruža neograničen broj slika zahvaćenog područja, kao i slike celog skeleta pacijenta, bez dodatne doze zračenja.

Vrednost scintigrafije kostiju (skeleta) za dijagnozu SRD nakon frakture nije procenjivana pre naših ispitivanja (7, 8), pa smo iz tog razloga pored pacijenata sa SRD nakon frakture uključili i kontrolnu grupu koju su činili pacijenti sa frakturom ali bez SRD kao komplikacije. Poređenje rezultata dobijenih u grupi pacijenata sa SRD i u kontrolnoj grupi omogućilo je dobijanje podataka o senzitivnosti, specifičnosti, tačnosti, PPV i NPV scintigrafije kostiju i rendgenografije za dijagnozu SRD nakon frakture.

Analiza rezultata za celu grupu od 44 pacijenta pokazala je da odloženi scintigrami kostiju imaju senzitivnost detekcije SRD od 97%, što se slaže sa rezultatima Holdera i Mackinnon-a (15), koji su dobili senzitivnost od 96% u grupi od 23 pacijenta sa SRD. O'Donoghue i saradnici (16) saopštili su senzitivnost 94% i specifičnost 77%. Holder i saradnici 1992. g. (17) saopštavaju da odloženi scintigrami kostiju imaju senzitivnost 100%, specifičnost 80%, PPV 88%, NPV 100% u grupi od 51 pacijenta sa SRD i 100 kontrolnih osoba sa različitim drugim bolestima stopala. Ovi podaci su slični našim, dobijenim u grupi pacijenata u prvom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture.

Intenzo i saradnici (18) su ispitivali grupu od 32 pacijenta sa SRD donjih ekstremiteta i saopštili senzitivnost od samo 72%, verovatno zbog toga što su bila zastupljena sva tri klinička stadijuma, sa većinom pacijenata u drugom stadijumu. Pošto se drugi klinički stadijum karakteriše normalizacijom osteoblastne aktivnosti, akumulacija obeleženog DPD-a na mestu lezije se normalizuje. Zbog toga je scintigrafija kostiju manje osetljiva u drugom kliničkom stadijumu SRD nego u prvom. Na to ukazuju i naši rezultati dobijeni u grupi pacijenata sa drugim kliničkim stadijumom SRD nakon frakture, gde su senzitivnost (89%), tačnost (87%), PPV (89%) i NPV (86%) odloženih scintigrama kostiju bili niži od odgovarajućih vrednosti dobijenih u prvom kliničkom stadijumu SRD (100%, 97%, 97%, 100%).

Mi smo dobili specifičnost scintigrafije kostiju od 86% a rendgenografije 57% za dijagnozu SRD nakon frakture. Schwartzman (2) je saopštio specifičnost scintigrafije od 86% a rendgenografije 71%. Dok su vrednosti dobijene za scintigrafski metod bile veoma slične, naše vrednosti

dobijene za radiološki metod su bile znatno niže. Treba imati u vidu da su naši pacijenti bili imobilizovani (2-22 nedelje). Brz razvoj osteoporoze i njen mrljast izgled na rendgenografiji nije patognomoničan za SRD, već nastaje i kod imobilizovanih pacijenata. To je verovatno razlog što su radiolozi sugerisali prisustvo SRD nakon frakture (i imobilizacije) u tri od sedam naših kontrolnih pacijenata, i time smanjili specifičnost metode. Naši rezultati potvrđuju da je rendgenografski teško razlikovati dekalifikaciju kostiju usled inaktiviteta i osteoporoze, s jedne strane, od inicijalnih promena na kostima u SRD, s druge strane.

Interpretacija rendgenografija u pacijenata sa SRD nakon frakture je ugrožena sledećim faktorima:

1. osteoporozom usled inaktiviteta (nastaje zbog izostanka mehaničkog stresa, koji je važan podsticajni faktor za osteoplastnu aktivnost),
2. osteoporozom uslovljenom starošću osobe (nastaje zbog smanjenja estrogena i androgenih hormona, koji stimulišu osteoblaste, kao i zbog povišenog nivoa glikokortikoida, koji usporavaju sintezu organskog matriksa putem svoga anti-anaboličkog i kataboličkog dejstva),
3. fiziološka posttraumatska osteopenija, koja redovno prati frakture dugih kostiju (zbog redistribucije mineralnih supstancija iz okoline, ili prolongirano povišene sekrecije glukokortikoida nastale kao odgovor na stres).

Za razliku od toga, problem diferencijalne dijagnoze između osteoporoze i SRD ne postoji za odložene scintigrame kostiju, pošto su ova dva entiteta scintigrafski potpuno različita. U slučaju osteoporoze, akumulacija tehnećijumom-99m obeleženih difosfonata u kostima je smanjena. Za razliku od toga, u stanjima pojačane perfuzije i lokalno povišenog tkivnog metabolizma u zahvaćenim regionima kostnog tkiva pacijenata u prvom stadijumu SRD, prisutno je pojačano nakupljanje obeleženih difosfonata, što je naročito izraženo u epifiznim i metafiznim delovima kostiju (koji su bolje prokrvljeni u fiziološkim uslovima).

Scintigrafija kostiju nije samo senzitivnija od rendgenografije za dijagnozu SRD nakon frakture, već je i specifičnija od nje, pošto se pred nju ne postavljaju teški diferencijalno-dijagnostički problemi uslovljeni imobilizacijom i osteoporozom, što je slučaj kod rendgenografije. Zbog toga je tačnost scintigrafije kostiju za ranu dijagnozu SRD nakon frakture viša od rendgenografije.

Analiza cele grupe od 44 pacijenta nakon frakture pokazala je veoma visoku senzitivnost (97%), tačnost (95%), PPV (97%), kao i specifičnost (86%) i NPV (86%) za scintigrafiju kostiju u detekciji SRD. Odgovarajuće vrednosti za rendgenografiju su bile: 73%, 70%, 90%, 57% i 29%.

Dijagnostičke mogućnosti scintigrafije kostiju i rendgenografije za dijagnozu SRD nakon frakture značajno se razlikuju (što smo dokazali Wilcoxon-Mann-Whitney testom). Scintigrafija kostiju je senzitivniji, specifičniji i tačniji metod od rendgenografije kostiju za dijagnozu SRD nakon frakture. Ona ima i višu pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost od rendgenografije. Prednost scintigrafije kostiju je najubedljivija u prvom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture.

Naši rezultati trofazne scintigrafije kostiju sugerišu superiornost odloženog scintigrama kostiju nad RNA i scintigramom pula krvi, jer najbolje diferencira grupu pacijenata sa SRD nakon frakture od kontrolnih osoba (frakture bez SRD). Ovo gledište dele i O'Donoghue i saradnici, koji su analizirali rezultate dobijene u 61 pacijenta bez simptomatologije na gornjim ekstremitetima i u 17 pacijenata sa SRD (koja nije nastala nakon frakture, već iz drugih razloga). Zaključio je da se dijagnoza SRD najbolje postavlja na osnovu odloženih scintigrama, pošto je njihova senzitivnost bila najviša i iznosila 94%.

U drugom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture, rendgenografija je senzitivnija od odloženih scintigrama kostiju za dijagnozu SRD nakon frakture (100% u odnosu na 89%). Razlog leži u uznapredovalim promenama na kostima (demineralizacija) tokom drugog kliničkog stadijuma SRD, koje se stoga bolje prikazuju na rendgenografijama. Pošto se dijametar krvnih sudova nor-

malizuje, broj osteoblasta redukuje (u poređenju sa prvim kliničkim stadijumom SRD) (19), akumulacija obeleženih difosfonata na mestima lezije se smanjuje u odnosu na prvi stadijum SRD. Zbog toga patološki nalaz na odloženim scintigramima u drugom stadijumu SRD nakon frakture postaje manje izražen.

### **Zaključak**

Scintigrafija kostiju ima veoma visoku senzitivnost (97%), pozitivnu prediktivnu vrednost (97%) i tačnost (95%), kao i visoku specifičnost i negativnu prediktivnu vrednost za dijagnozu SRD nakon frakture. U pređenju sa rendgenografijom, scintigrafija kostiju je senzitivniji, specifičniji i tačniji metod. Ima višu pozitivnu, a znatno višu negativnu prediktivnu vrednost. Ona takođe pruža uvid u stanje kompletnog skeleta pacijenta. Superiornost scintigrafije je najevidentnija u prvom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture. U drugom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture nije utvrđena značajna razlika između scintigrafije kostiju i rendgenografije, što znači da u uznapređovalom stadijumu SRD obe metode pružaju slične rezultate. U toj fazi je rendgenografija neznatno senzitivnija. Trofazna scintigrafija kostiju nije neophodna za dijagnostikovanje SRD nakon frakture. Dovoljno je uraditi odložene scintigrame kostiju.

Zaključujemo da je scintigrafija kostiju metod izbora za ranu dijagnozu SRD nakon frakture, kada bi je trebalo primenjivati. U drugom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture, dijagnostičke mogućnosti scintigrafije kostiju i rendgenografije su slične.

### **Literatura**

1. Kozin F, Genant HK, Bekerman C, McCarty DJ. The reflex sympathetic dystrophy syndrome II. Roentgenographic and scintigraphic evidence of bilaterality and of periarticular accentuation. *Am J Med* 1976; 60: 332-338.
2. Schwartzman RJ, McLellan TL. Reflex sympathetic dystrophy. A review. *Arch neurol* 1987; 44: 555-561.
3. Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Bull Rheum Dis* 1986; 36 (3): 1-8.
4. Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: a review. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 401-409.
5. Kline SC, Holder LE. Segmental reflex sympathetic dystrophy: clinical and scintigraphic criteria. *J Hand Surg Ann* 1993; 18: 853-859.
6. Genant HK, Kozin F, Bekerman C, Sims J, McCarty DJ. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: a comprehensive analysis using fine detail radiography, photon absorptiometry, and bone and joint scintigraphy. *Radiology* 1975; 117-121.
7. Todorović-Tirnanić M, Stanković Đ, Todorović V, Glišić R, Sekulić Đ. Nuclear medicine diagnostics of Sudeck's syndrome (first results). *Annual of Faculty of Medicine, University "Kiril i Metodij", Skopje* 1988; 34 (Suppl 1): 39-40.
8. Todorović-Tirnanić M, Stanković Đ, Todorović V, Glišić R, Sekulić Đ. Nuklearno-medicinska dijagnostika Sudeckovog sindroma. *Radiologia Iugoslavica* 1990; 24: 61-64.
9. Kozin F, Sojn J, Ryan L, Carrera G, Wortmann R. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981; 138: 437-443.
10. Rogers JN, Valley MA. Reflex sympathetic dystrophy. *Clin Pediatr Med Surg* 1994; 11: 73-83.
11. Blockx P, Driessens M, Mortier G, Vrancken A. Pitfalls of three phase bone scintigraphy in the staging of reflex sympathetic dystrophy. In: Schmidt HAE, Buraggi GL, eds. *Nuclear Medicine*, Stuttgart: Schattauer; 1989: 463-466.
12. Fogelman I. Introduction. In: Fogelman I, ed. *Bone scanning in clinical practice*. London: Springer; 1987: VII-VIII.
13. Francis MD, Fogelman I. <sup>99m</sup>Tc-Diphosphonate uptake mechanism on bone. In: Fogelman I, ed. *Bone scanning in clinical practice*. London: Springer; 1987: 7-17.

14. The Society of Nuclear Medicine. Skeletal nuclear medicine. In: Nuclear medicine: self-study program I, part I. New York: The Society of Nuclear Medicine, 1988: 93-131.
15. Holder LE, Mackinnon SE. Reflex sympathetic dystrophy in the hands: clinical and scintigraphic criteria. *Radiology* 1984; 152: 517-522.
16. O'Donoghue JP, Powe JE, Mattar AG, Hurwitz GA, Laurin NR. Three phase bone scintigraphy. Asymmetric patterns in the upper extremities of asymptomatic normals and reflex sympathetic dystrophy patients. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 829-836.
17. Holder LE, Cole LA, Myerson MS. Reflex sympathetic dystrophy in the foot: clinical and scintigraphic criteria. *Radiology* 1992; 184: 531-535.
18. Intenzo C, Kim S, Millin J, Park C. Scintigraphic patterns of the reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower extremities. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 657-661.
19. Vukov V. Mogućnosti lečenja Sudeckove bolesti hiperbaričnim kiseonikom. Magistarski rad. Medicinski fakultet, Beograd, 1978.

### *Acknowledgment*

This article is published thanks to the translation and republishing permission granted by Springer-Verlag, for the material from the original article, including eight figures:

Todorović-Tirnanić M, Obradović V, Han R, Goldner B, Stanković Đ, Sekulić D, Lazić T, Đorđević B. Diagnostic approach to reflex sympathetic dystrophy after fracture: radiography or bone scintigraphy? (occasional survey) **European Journal of Nuclear Medicine** 1995, 22 (10): 1187-1193.

---

Mila Todorović-Tirnanić\*, Vladimir Obradović,  
Ruben Han, Branislav Goldner, Đorđe Stanković,  
Dimitrije Sekulić, Tomislav Lazić, Božidar Đorđević

## **RANO OTKRIVANJE SIMPATIČKE REFLEKSNE DISTROFIJE KAO KOMPLIKACIJE FRAKTURE**

**Sažetak:** Imajući u vidu otežanu interpretaciju rendgenografije kostiju nakon frakture kosti i perioda imobilizacije, cilj rada je procena vrednosti scintigrafije kostiju, kao i poređenje scintigrafije i rendgenografije u ranom otkrivanju simpatičke refleksne distrofije (SRD) kao komplikacije frakture.

Ispitivanje je obuhvatilo 44 odrasle osobe sa frakturama kostiju u fazi nakon perioda imobilizacije (koji je trajao od dve do dvadeset i dve nedelje), od kojih su 37 bili pacijenti sa SDR, i to 28 u prvom a devet u drugom kliničkom stadijumu, dok je preostalih sedam pacijenata sa frakturama kostiju bilo bez SRD (predstavljali su kontrolnu grupu).

Svima su rađene rendgenografija i scintigrafija kostiju. U 22 osobe je dobijena trofazna scintigrafija kostiju, dok u preostale 22 osobe samo odloženi scintigrami.

Najbolja diferencijacija grupe sa SRD i kontrolne grupe omogućena je odloženim scintigramima kostiju. Senzitivnost (97%), pozitivna prediktivna vrednost (97%) i tačnost (95%) odloženih scintigrama kostiju je bila veoma visoka i viša u poređenju sa rendgenografijom, za koju su dobijene sledeće vrednosti: 73%, 90% i 70%. Scintigrafija kostiju je takođe pokazala višu specifičnost (86%) i negativnu prediktivnu vrednost (86%) od rendgenografije (za koju su dobijene sledeće vrednosti: 57% i 29%). U prvom kliničkom stadijumu razlika između tačnosti scintigrafije kostiju (97%) i rend-

genografije (63%) je bila veća nego kada se posmatra cela grupa pacijenata sa SRD. U drugom kliničkom stadijumu SRD tačnost scintigrafije kostiju (86%) i rendgenografije (81%) je bila slična. Trofazna scintigrafija kostiju nije neophodna za detekciju SRD nakon frakture. Dovoljni su odloženi scintigrami.

Zaključili smo da scintigrafija kostiju pouzdanije i ranije detektuje simpatičku refleksnu distrofiju nastalu nakon frakture, u njenom prvom kliničkom stadijumu. U drugom kliničkom stadijumu simpatičke refleksne distrofije dijagnostičke mogućnosti scintigrafije kostiju i rendgenografije su izjednačene.

**Ključne reči:** simpatička refleksna distrofija, dijagnostika, scintigrafija kostiju, rendgenografija.

**Abstract:** In the light of the difficulty of interpretation of bone X-rays after bone fracture and immobilization in patients with reflex sympathetic dystrophy (RSD), the aim of this paper was to estimate the value of bone scintigraphy in early diagnosis of post-fracture RSD, as well as to compare its value with bone X-rays.

Forty-four adult patients with bone fracture, after the period of immobilization (lasting 2-22 weeks) were investigated by bone X-rays and bone scintigraphy. In 22 of them three phase bone scintigraphy was performed, while in 22 others only delayed bone scintigrams were obtained. Thirty-seven patients had RSD after fracture, while seven patients had fracture without RSD (control group). Twenty-eight patients with RSD were in the first, while nine were in the second clinical stage of RSD.

The best distinction between the control group and the RSD patients was achieved by delayed bone scintigrams. The sensitivity (97%), positive predictive value (97%) and accuracy (95%) of delayed bone scintigrams were very high compared to the values for radiography, which were: 73%, 90% and 70% respectively. Bone scintigraphy also displayed higher specificity (86%) and negative predictive value (86%) than radiography (57% and 29% respectively). In the first clinical stage the difference between the accuracy of bone scintigraphy (97%) and radiography (63%) was greater than for the whole group. In the second stage of RSD the accuracy of bone scintigraphy (86%) and radiography (81%) was similar. Three phase bone scintigraphy is not necessary for the diagnosis of post-fracture RSD: it is sufficient to perform delayed bone scintigraphy.

It is concluded that bone scintigraphy is to be preferred to radiography for the early diagnosis of post-fracture RSD in the first clinical stage. In the second stage the diagnostic capabilities of bone scintigraphy and radiography are more comparable.

**Key words:** reflex sympathetic dystrophy, diagnosis, bone scintigraphy, radiography

## *Uvod*

Simpatička refleksna distrofija (SRD) predstavlja sindrom gorućeg bola, hiperestezije, edema, hiperhidroze i trofičkih promena kože i kosti zahvaćenog ekstremiteta (1,2). Obično nastaje kao komplikacija različitih povreda, promrzlina, opekotina, ili akutnih inflamacija. Predstavlja rezultat poremećaja cirkulacije i metabolizma zahvaćenog područja. Smatra se da je u osnovi ovog sindroma povišena aktivnost simpatičkog nervnog sistema (3). U toku simpatičke refleksne distrofije uočavaju se tri klinička stadijuma: akutni, distrofični i atrofični. Rana dijagnoza je neophodna za uspešnu terapiju (4,5).

Za dijagnostikovanje SRD na raspolaganju su klinički pregled i rendgenografija kostiju, a od 1975. g. i scintigrafija kostiju (6). Izuzev u retkim studijama (7,8), vrednost scintigrafije kostiju u dijagnostici SRD nakon frakture kostiju nije ispitivana. Kod pacijenata sa SRD nakon frakture povređeni ekstremitet je imobilizovan tokom nekoliko nedelja, što uzrokuje dekalifikaciju, koja

nastaje nakon četiri do osam nedelja imobilizacije (2,3,9) i osteoporozi, koja rendgenografski ne može da se razlikuje od inicijalnih promena na kostima uzrokovanih refleksnom simpatičkom distrofijom.

U svetlu otežane interpretacije rendgenografije nakon frakture kostiju i perioda imobilizacije u pacijenata sa refleksnom simpatičkom distrofijom, kao i oskudne literature na temu aplikacije scintigrafije kostiju u ovoj grupi pacijenata, cilj rada je utvrđivanje vrednosti scintigrafije kostiju u ranoj dijagnozi SRD nakon frakture i njeno poređenje sa rendgenografijom.

### ***Materijal i metode***

Ispitivanjem su obuhvaćena četrdeset i četiri odrasla pacijenta sa frakturama kostiju ekstremiteta (37 sa SRD i sedam bez SRD) starosti od 25-72 godine (medijana 51 g.). Dvadeset i osam pacijenata je bilo u prvom, a devet u drugom kliničkom stadijumu.

U grupi pacijenata sa SRD u 21 slučaju se radilo o frakturi kostiju ruke (distalni radijus u 17, jedan Colles-ov prelom, jedan prelom skafoidne kosti, jedan prelom humerusa, jedan prelom ulne), a u 16 o frakturi kostiju noge (četiri preloma fibule, osam preloma tibije, tri preloma kalkaneusa, i jedan prelom proksimalne falange trećeg i četvrtog prsta). Levi ekstremitet je bio zahvaćen simpatičkom refleksnom distrofijom u 24 pacijenta, desni u 12, a oba u jednog. Svi pacijenti su podvrgnuti gipsanoj imobilizaciji, koja je trajala od dve do 22 nedelje. Srednji vremenski razmak od nastanka simptoma do snimanja iznosio je pet nedelja za pacijente u akutnom stadijumu, a 21 nedelju za pacijente u distrofičnom stadijumu SRD. Devetnaest pacijenata sa SRD nakon frakture je bilo muškog, a 18 ženskog pola. U prvom kliničkom stadijumu SRD je bilo 14 muškaraca i 14 žena, dok je u drugom stadijumu SRD bilo pet muškaraca i četiri žene.

Kontrolnu grupu su činile tri osobe muškog i četiri ženskog pola, starosti od 33-65 godina. Ruka je bila povređena u četiri osobe (fraktura distalnog radijusa) a noga u tri (bimaleolarna fraktura u dva, a fraktura proksimalne falange četvrtog prsta kod jedne osobe). Levi ekstremitet je bio zahvaćen u pet pacijenata, desni u jednog, a oba ekstremiteta u jednog. Svi pacijenti sa frakturama bez SRD kao komplikacije bili su podvrgnuti gipsanoj imobilizaciji, koja je trajala od četiri do devet nedelja (srednja vrednost: 5,6 nedelja).

Dislokacija fragmenata je bila prisutna u 21/28 pacijenata u prvom i u 8/9 pacijenata u drugom kliničkom stadijumu SRD, kao i u tri pacijenta iz kontrolne grupe (bez SRD).

Kompletna grupa od 44 pacijenta je bila podvrgnuta kliničkom pregledu, laboratorijskim analizama (kompletna krvna slika, leukocitarna formula, SE, pregled urina), rendgenografiji zahvaćenog ekstremiteta, kao i scintigrafiji kostiju. Scintigrafija kostiju i rendgenografija su rađene u vremenskom razmaku od 2-6 dana.

Dobijene su rendgenografije iz dva pravca, makrografije, i ciljani snimci po potrebi. Interpretaciju snimaka je radio rendgenolog. Pozitivan rendgenografski nalaz je podrazumevao prisustvo mrljaste atrofije u kostima distalnog dela zahvaćenog ekstremiteta. Nalaz je numerički označavan sa 1, 2, ili 3, zavisno od izraženosti promena na kostima.

U cilju izvođenja scintigrafije kostiju, pacijentima je intravenski aplikovana doza od 555 MBq tehnećijum-99m dikarboksi-propan-difosfonata (DPD). U dvadeset i jednog pacijenta (18 u prvom, dva u drugom stadijumu SRD, i u jednog kontrolnog ispitanika) je rađena trofazna scintigrafija kostiju, dok su u preostalim 16 dobijeni samo odloženi scintigrami. Pacijenti su pozicionirani tako da su obe palmarne strane šaka i podlaktica, odnosno obe plantarne strane stopala bile postavljene direktno na kolimator. Prva faza trofazne scintigrafije kostiju, radionuklidna angiografija (RNA), je rađena u toku prva dva minuta, sa predodređenim vremenom akvizicije od 5 sekundi po frejmu. Druga faza, scintigram pula krvi, urađen je sakupljanjem 300000 impulsa neposredno nakon završetka RNA. Dva sata nakon injiciranja radiofarmaceutika radjeni su odloženi scintigrami kostiju (treća faza trofazne scintigrafije).



Pozitivan RNA podrazumevao je pojačanu prokrvljenost distalnih delova zahvaćenog ekstremiteta, dokumentovanu bržim dospevanjem radiofarmaceutika u to područje u poređenju sa kontralateralnim, zdravim predelom, dokumentovano bar na jednom frejmu RNA. Negativan rezultat RNA predstavljen je simetričnom perfuzijom bilateralno.

Pozitivan scintigram pula krvi podrazumevao je difuzno povišenu radioaktivnost u metakarpalnim i falangealnim područjima šake, odnosno u metatarzalnim i falangealnim područjima stopala, ukoliko je donji ekstremitet bio zahvaćen SRD-om.

Pozitivan odloženi scintigram kostiju podrazumevao je povišenu akumulaciju radiofarmaceutika u svim kostima distalnog dela zahvaćenog ekstremiteta, naročito u periartikularnim područjima. Pozitivni nalazi su numerički označavani sa 1, 2, ili 3, zavisno od izraženosti promena na kostima.

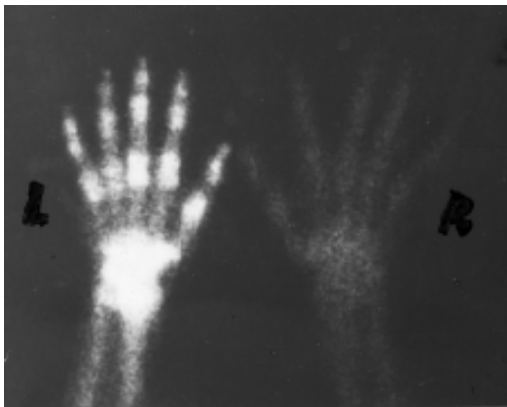
U cilju procene objektivnosti interpretacije rendgenografskih i scintigrafskih nalaza, tri specijaliste nuklearne medicine i tri radiologa su interpretirali iste rezultate scintigrafskih i rendgenografskih ispitivanja.

Odgovarajuće statističke metode su korišćene u analizi dobijenih rezultata.

## **Rezultati**

U vreme ispitivanja su rezultati laboratorijskih ispitivanja za sva 44 pacijenta (SRD i kontrolnu grupu) bili u granicama normalnih vrednosti.

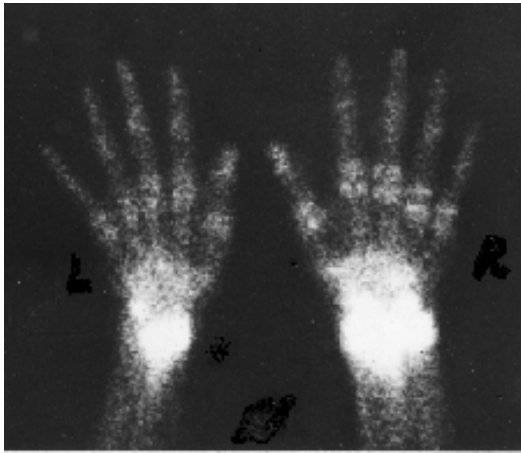
Odloženi scintigrami kostiju pacijenata sa SRD jasno su pokazivali tipičan izgled difuzno, a naročito periartikularno povišene radioaktivnosti u kostima distalnih delova zahvaćenog ekstremiteta (Slike 1 i 2). Za razliku od toga, scintigrami kostiju kontrolnih osoba su pokazivali relativno simetričnu distribuciju  $^{99m}\text{Tc-DPD}$ -a u distalnim delovima povređenog i kontralateralnog ekstremiteta. Povišena akumulacija  $^{99m}\text{Tc-DPD}$ -a je registrovana samo na mestu frakture i u neposrednoj blizini (slike 3 i 4). Scintigrafija je bila pozitivna u 36 od 37 pacijenata sa SRD. Bila je negativna samo u jedne pacijentkinje koja je bila u drugom kliničkom stadijumu SRD (Tabela 1).



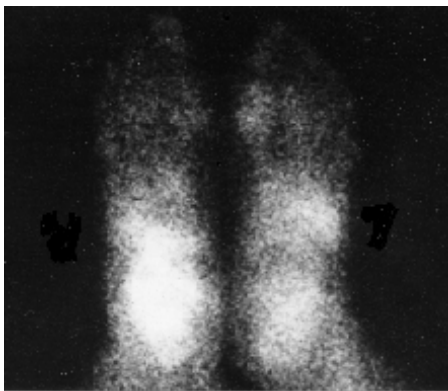
*Slika 1:* Odloženi scintigram kostiju šaka kod pacijenta sa SRD leve šake nakon frakture distalnog radijusa. Postoji difuzno povišena radioaktivnost u kostima distalnog dela leve šake, što se najviše primećuje u periartikularnim područjima.



*Slika 2:* Odloženi scintigram kostiju stopala kod pacijenta sa SRD desnog stopala nakon frakture kalkaneusa. Postoji povišena radioaktivnost u kostima distalnog dela desnog stopala.



*Slika 3:* Odloženi scintigram kostiju šaka kod pacijenta nakon frakture distalnog radijusa desne ruke, bez SRD. Simetrična distribucija obeleženog DPD-a postoji u kostima distalnih delova šaka.



*Slika 4:* Odloženi scintigram stopala kod pacijenta nakon frakture desnog kalkaneusa, bez SRD. Zapaža se relativno simetrična distribucija obeleženog DPD-a u kostima distalnih delova stopala.

Tabela 1. Rezultati scintigrafskih i rendgenografskih pregleda 44 pacijenta nakon frakture od kojih je 37 sa SRD

Metod	Cela grupa				Simpatička refleksna distrofija			
					Prvi stadijum		Drugi stadijum	
	TP	LN	LP	TN	TP	LN	TP	LN
Scintigrafija	36	1	1	6	28	0	8	1
Rendgenografija	27	10	3	4	18	10	9	0

TP, tačno pozitivni; LN, lažno negativni; LP, lažno pozitivni; TN, tačno negativni

Prisustvo „mrljaste” atrofije u kostima distalnog dela zahvaćenog ekstremiteta registrovano je u 27 od 37 pacijenata sa SRD (Slike 5 i 6). U 10 pacijenata sa SRD nalazi rendgenografije su bili negativni.

U kontrolnoj grupi odloženi scintigram je bio pozitivan u jednog, a negativan u šest pacijenata, dok je rendgenografski nalaz bio negativan u četiri (Slike 7 i 8) a pozitivan u tri pacijenta (Tabela 1).

Na osnovu podataka prikazanih na tabeli 1 izračunata je senzitivnost, specifičnost, tačnost, pozitivna (PPV) i negativna (NPV) prediktivna vrednost scintigrafije kostiju i rendgenografije za kontrolnu grupu, kao i za pacijente u prvom i drugom kliničkom stadijumu SRD (Tabela 2).



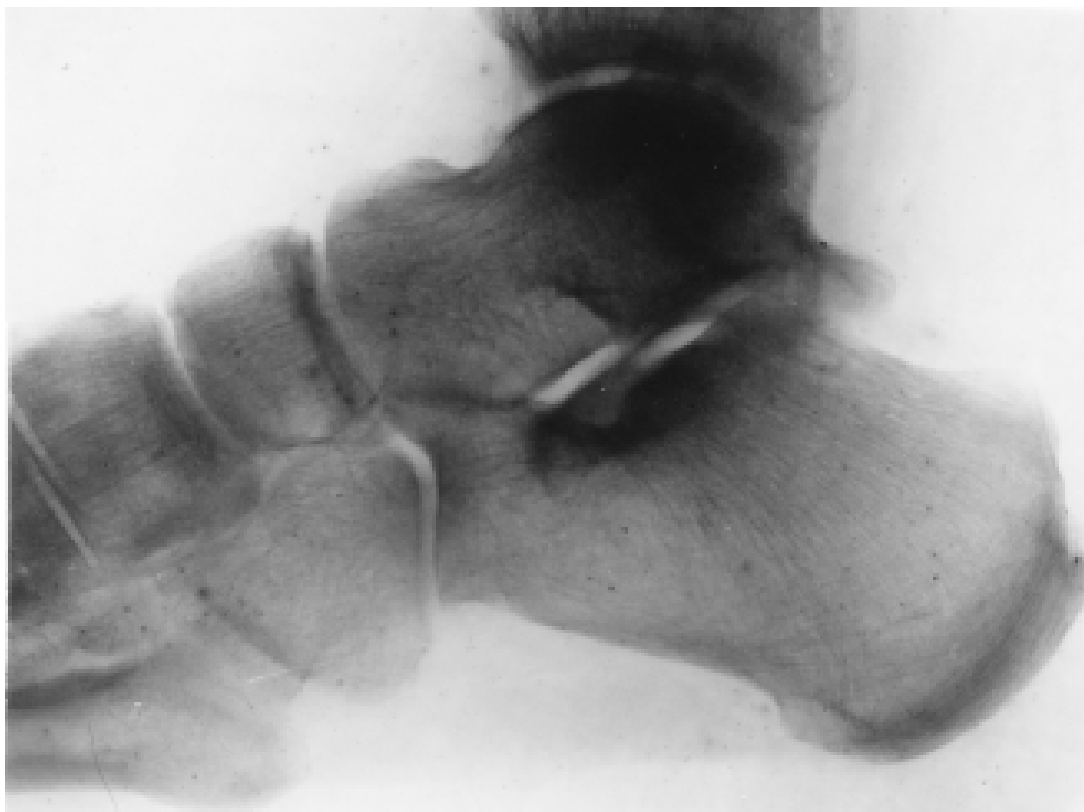
*Slika 5: Rendgenografija otkriva mrljastu atrofiju u kostima leve šake kod pacijenta sa SRD nakon frakture distalnog radijusa.*



*Slika 6: Rendgenografija otkriva mrljastu atrofiju u kostima desnog stopala kod pacijenta sa SRD nakon frakture kalkaneusa.*



*Slika 7: Rendgenografija leve šake kod pacijenta nakon frakture distalnog radijusa, bez SRD.*



Slika 8: Rendgenografija levog stopala kod pacijenta nakon frakture tibije, bez SRD.

Tabela 2. Pokazatelji vrednosti scintigrafije kostiju i rendgenografije u 44 pacijenta nakon frakture, od kojih je 37 sa SRD

Grupa	Metod	SEN (%)	SPEC (%)	TACĀ (%)	PPV (%)	NPV (%)
Cela	Scintigrafija	97	86	95	97	86
	Rendgenografija	73	57	70	90	29
SRD I stadijum	Scintigrafija	100	86	97	97	100
	Rendgenografija	64	57	63	86	29
SRD II stadijum	Scintigrafija	89	86	87	89	86
	Rendgenografija	100	57	81	75	100

SEN, senzitivnost; SPEC, specifiĀnost; TACĀ, taĀnost; PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost.

ZnaĀajnost razlike izmeĀu scintigrafskih i rendgenografskih nalaza, kao i izmeĀu interpretatora dobijenih rezultata, procenjivana je pomoĀu Wilcoxon-Mann-Whitney-jevog testa. StatistiĀki visoko znaĀajna razlika ( $p < 0,01$ ) ustanovljena je izmeĀu scintigrafije i rendgenografije za celu grupu pacijenata sa SRD, kao i za pacijente u prvom kliniĀkom stadijumu SRD. U drugom kliniĀ-

kom stadijumu SRD razlika između rendgenografije i scintigrafije kostiju nije bila na nivou statističke značajnosti ( $p>0,05$ ). Između interpretatora kako scintigrafskih, tako i rendgenografskih nalaza nije bilo statistički značajne razlike ni u grupi sa SRD niti u kontrolnoj grupi ( $p>0,05$ ).

Hi-kvadrat test je pokazao da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti fraktura sa dislokacijom fragmenata između pacijenata sa SRD i kontrolne grupe pacijenata sa frakturom bez SRD kao komplikacije ( $X^2=2,17$ ;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ). Značajna razlika je ustanovljena u učestalosti SRD između grupe pacijenata sa dislokacijom fragmenata i grupe pacijenata bez dislokacije fragmenata ( $X^2=3,94$ ;  $df=1$ ;  $0,01<p<0,05$ ). Nije bilo značajne razlike u učestalosti SRD u pacijenata sa frakturom, zavisno od pola pacijenta ( $X^2=0,17$ ;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ).

Rezultati trofazne scintigrafije su prikazani na Tabeli 3.

Hi-kvadrat test je pokazao da postoji značajna razlika između rezultata RNA, pula krvi i odložene scintigrafije kostiju ( $0,01<p<0,05$ ). RNA je bio lažno negativan u četiri od 20 pacijenata sa SRD, pul krvi u jednog od 20, dok odloženi scintigram nije imao lažno negativnih rezultata. RNA, pul krvi i odloženi scintigram su bili negativni (TN) u svih kontrolnih osoba. Odloženi scintigrami su najbolje diferencirali kontrolnu grupu od pacijenata sa SRD.

Tabela 3. Rezultati trofazne scintigrafije kostiju

grupa	radionuklidni angiogram (prva faza)		pul krvi (druga faza)		odloženi scintigram (treća faza)	
	+	-	+	-	+	-
SRD I stadijum	15	3	18	0	18	0
SRD II stadijum	1	1	1	1	2	0
kontrolna grupa	0	1	0	1	0	1
kompletna	16	5	19	2	20	1

## Diskusija

Simpatička refleksna distrofija je ozbiljno stanje koje može da dovede do trajnog invaliditeta (4). U našoj grupi pacijenata sa frakturom kostiju, SRD je bila češća u pacijenata sa dislokacijom fragmenata, odnosno tamo gde je oštećenje tkiva bilo izraženije. Rana dijagnoza SRD, koja može da bude veoma teška (10), je bitna za uspeh terapije (4,5).

U toku razvoja simpatičke refleksne distrofije uočavaju se tri klinička stadijuma: akutni (prvi), distrofični (drugi) i atrofični (treći). Prvi klinički stadijum se karakteriše gorućim bolom, edemom, otokom, hiperhidrozom, toplom, crvenom kožom (11). Drugi klinički stadijum podrazumeva bol, cijanozu, hladnu, distrofičnu kožu (8,11), dok stalna atrofija kože i ukočenost zglobova karakterišu treći stadijum SRD (11). Pošto su samo prvi i drugi klinički stadijum reverzibilni, u naše ispitivanje su bili uključeni samo pacijenti sa prvim i drugim stadijumom SRD.

Klinička dijagnoza SRD može da bude veoma teška. Utvrđeno je da samo jedna trećina pacijenata u prvom kliničkom stadijumu SRD ima kompletnu simptomatologiju (11). Pored često nekompletne simptomatologije, dijagnozu može da otežava i prisustvo drugih patoloških stanja, koja su postojala pre razvoja SRD (11). Zbog toga je za dijagnozu često potrebna rendgenografija, čija senzitivnost iznosi 60-70% (2, 4).



Naši pacijenti sa SRD su na osnovu kliničkog, rendgenografskog i scintigrafskog nalaza kategorisani kao prvi (28 pacijenata) i drugi (devet pacijenata) stadijum SRD. Svima je nakon dijagnoze određena terapija interferentnom (100 Hz) i moduliranom (50-100 Hz) strujom, aplikovanom na region gornjeg cervikalnog ili cervikotorakalnog gangliona truncus sympaticus-a (zavisno od lokacije frakture), kao i lokalno, u zahvaćenom području. Ova terapija ima efekat blokade simpatikusa i pokazala je dobre rezultate u naših pacijenata sa SRD, što je obezbedilo potvrdu dijagnoze SRD.

Rendgenografski nalaz se bazira na apsorpciji X-zračenja i reflektuje mineralni sastav kostiju. Destrukcija kosti treba da bude uznapredovala da bi se vizuelno prikazala na konvencionalnoj rendgenografiji: lezija spongiozne kosti treba da bude promera većeg od 0,5 cm a gubitak minerala oko 50% (12). Iz tog razloga je u prvom kliničkom stadijumu SRD nalaz rendgenografije najčešće normalan (1,3,6). Osim toga, pacijenti imobilizovani tokom nekoliko nedelja nakon frakture (obično posle četiri nedelje) (2, 3, 9), često imaju resorpciju kosti usled inaktiviteta, koja ne može da se diferencira od inicijalnih promena udruženih sa SRD. Verovatno su iz tog razloga nalazi rendgenografije u naša tri od ukupno sedam kontrolnih osoba (pacijenata sa frakturom, ali bez SRD) bili lažno pozitivni. U svetlu gore iznetih konstatacija, izgleda da je potreban metod koji bi rano i pouzdano dijagnostikovao inicijalnu, akutnu fazu SRD u pacijenata nakon frakture i u periodu imobilizacije.

Za razliku od rendgenografije, scintigrafija kostiju ne zavisi od sadržaja minerala u kostima, već od prokrvljenosti (perfuzije) i osteoblastne aktivnosti. U normalnoj kosti obeleženi kompleksi difosfonata se nakupljaju u perivaskularnoj tečnosti uz kostnu srž, na spoju nekalcifikovanog i kalcifikovanog matriksa kosti (13). Apsorbovana doza zračenja prilikom scintigrafije kostiju je viša od one koja se dobija prilikom jedne ili dve rendgenografije (14). Mežutim, rendgenografija prikazuje samo ograničen deo skeleta, dok scintigrafija pruža neograničen broj slika zahvaćenog područja, kao i slike celog skeleta pacijenta, bez dodatne doze zračenja.

Vrednost scintigrafije kostiju (skeleta) za dijagnozu SRD nakon frakture nije procenjivana pre naših ispitivanja (7, 8), pa smo iz tog razloga pored pacijenata sa SRD nakon frakture uključili i kontrolnu grupu koju su činili pacijenti sa frakturom ali bez SRD kao komplikacije. Poređenje rezultata dobijenih u grupi pacijenata sa SRD i u kontrolnoj grupi omogućilo je dobijanje podataka o senzitivnosti, specifičnosti, tačnosti, PPV i NPV scintigrafije kostiju i rendgenografije za dijagnozu SRD nakon frakture.

Analiza rezultata za celu grupu od 44 pacijenta pokazala je da odloženi scintigrami kostiju imaju senzitivnost detekcije SRD od 97%, što se slaže sa rezultatima Holdera i Mackinnon-a (15), koji su dobili senzitivnost od 96% u grupi od 23 pacijenta sa SRD. O'Donoghue i saradnici (16) saopštili su senzitivnost 94% i specifičnost 77%. Holder i saradnici 1992. g. (17) saopštavaju da odloženi scintigrami kostiju imaju senzitivnost 100%, specifičnost 80%, PPV 88%, NPV 100% u grupi od 51 pacijenta sa SRD i 100 kontrolnih osoba sa različitim drugim bolestima stopala. Ovi podaci su slični našim, dobijenim u grupi pacijenata u prvom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture.

Intenzo i saradnici (18) su ispitivali grupu od 32 pacijenta sa SRD donjih ekstremiteta i saopštili senzitivnost od samo 72%, verovatno zbog toga što su bila zastupljena sva tri klinička stadijuma, sa većinom pacijenata u drugom stadijumu. Pošto se drugi klinički stadijum karakteriše normalizacijom osteoblastne aktivnosti, akumulacija obeleženog DPD-a na mestu lezije se normalizuje. Zbog toga je scintigrafija kostiju manje osetljiva u drugom kliničkom stadijumu SRD nego u prvom. Na to ukazuju i naši rezultati dobijeni u grupi pacijenata sa drugim kliničkim stadijumom SRD nakon frakture, gde su senzitivnost (89%), tačnost (87%), PPV (89%) i NPV (86%) odloženih scintigrama kostiju bili niži od odgovarajućih vrednosti dobijenih u prvom kliničkom stadijumu SRD (100%, 97%, 97%, 100%).

Mi smo dobili specifičnost scintigrafije kostiju od 86% a rendgenografije 57% za dijagnozu SRD nakon frakture. Schwartzman (2) je saopštio specifičnost scintigrafije od 86% a rendgenografije 71%. Dok su vrednosti dobijene za scintigrafski metod bile veoma slične, naše vrednosti

dobijene za radiološki metod su bile znatno niže. Treba imati u vidu da su naši pacijenti bili imobilizovani (2-22 nedelje). Brz razvoj osteoporoze i njen mrljast izgled na rendgenografiji nije patognomoničan za SRD, već nastaje i kod imobilizovanih pacijenata. To je verovatno razlog što su radiolozi sugerisali prisustvo SRD nakon frakture (i imobilizacije) u tri od sedam naših kontrolnih pacijenata, i time smanjili specifičnost metode. Naši rezultati potvrđuju da je rendgenografski teško razlikovati dekalifikaciju kostiju usled inaktiviteta i osteoporoze, s jedne strane, od inicijalnih promena na kostima u SRD, s druge strane.

Interpretacija rendgenografija u pacijenata sa SRD nakon frakture je ugrožena sledećim faktorima:

1. osteoporozom usled inaktiviteta (nastaje zbog izostanka mehaničkog stresa, koji je važan podsticajni faktor za osteoplastnu aktivnost),
2. osteoporozom uslovljenom starošću osobe (nastaje zbog smanjenja estrogena i androgenih hormona, koji stimulišu osteoblaste, kao i zbog povišenog nivoa glikokortikoida, koji usporavaju sintezu organskog matriksa putem svoga anti-anaboličkog i kataboličkog dejstva),
3. fiziološka posttraumatska osteopenija, koja redovno prati frakture dugih kostiju (zbog redistribucije mineralnih supstancija iz okoline, ili prolongirano povišene sekrecije glukokortikoida nastale kao odgovor na stres).

Za razliku od toga, problem diferencijalne dijagnoze između osteoporoze i SRD ne postoji za odložene scintigrame kostiju, pošto su ova dva entiteta scintigrafski potpuno različita. U slučaju osteoporoze, akumulacija tehnećijumom-99m obeleženih difosfonata u kostima je smanjena. Za razliku od toga, u stanjima pojačane perfuzije i lokalno povišenog tkivnog metabolizma u zahvaćenim regionima kostnog tkiva pacijenata u prvom stadijumu SRD, prisutno je pojačano nakupljanje obeleženih difosfonata, što je naročito izraženo u epifiznim i metafiznim delovima kostiju (koji su bolje prokrvljeni u fiziološkim uslovima).

Scintigrafija kostiju nije samo senzitivnija od rendgenografije za dijagnozu SRD nakon frakture, već je i specifičnija od nje, pošto se pred nju ne postavljaju teški diferencijalno-dijagnostički problemi uslovljeni imobilizacijom i osteoporozom, što je slučaj kod rendgenografije. Zbog toga je tačnost scintigrafije kostiju za ranu dijagnozu SRD nakon frakture viša od rendgenografije.

Analiza cele grupe od 44 pacijenta nakon frakture pokazala je veoma visoku senzitivnost (97%), tačnost (95%), PPV (97%), kao i specifičnost (86%) i NPV (86%) za scintigrafiju kostiju u detekciji SRD. Odgovarajuće vrednosti za rendgenografiju su bile: 73%, 70%, 90%, 57% i 29%.

Dijagnostičke mogućnosti scintigrafije kostiju i rendgenografije za dijagnozu SRD nakon frakture značajno se razlikuju (što smo dokazali Wilcoxon-Mann-Whitney testom). Scintigrafija kostiju je senzitivnija, specifičnija i tačnija metoda od rendgenografije kostiju za dijagnozu SRD nakon frakture. Ona ima i višu pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost od rendgenografije. Prednost scintigrafije kostiju je najubedljivija u prvom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture.

Naši rezultati trofazne scintigrafije kostiju sugerišu superiornost odloženog scintigrama kostiju nad RNA i scintigramom pula krvi, jer najbolje diferencira grupu pacijenata sa SRD nakon frakture od kontrolnih osoba (frakture bez SRD). Ovo gledište dele i O'Donoghue i saradnici, koji su analizirali rezultate dobijene u 61 pacijenta bez simptomatologije na gornjim ekstremitetima i u 17 pacijenata sa SRD (koja nije nastala nakon frakture, već iz drugih razloga). Zaključio je da se dijagnoza SRD najbolje postavlja na osnovu odloženih scintigrama, pošto je njihova senzitivnost bila najviša i iznosila 94%.

U drugom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture, rendgenografija je senzitivnija od odloženih scintigrama kostiju za dijagnozu SRD nakon frakture (100% u odnosu na 89%). Razlog leži u uznapredovalim promenama na kostima (demineralizacija) tokom drugog kliničkog stadijuma SRD, koje se stoga bolje prikazuju na rendgenografijama. Pošto se dijametar krvnih sudova nor-

malizuje, broj osteoblasta redukuje (u poređenju sa prvim kliničkim stadijumom SRD) (19), akumulacija obeleženih difosfonata na mestima lezije se smanjuje u odnosu na prvi stadijum SRD. Zbog toga patološki nalaz na odloženim scintigramima u drugom stadijumu SRD nakon frakture postaje manje izražen.

### **Zaključak**

Scintigrafija kostiju ima veoma visoku senzitivnost (97%), pozitivnu prediktivnu vrednost (97%) i tačnost (95%), kao i visoku specifičnost i negativnu prediktivnu vrednost za dijagnozu SRD nakon frakture. U pređenju sa rendgenografijom, scintigrafija kostiju je senzitivniji, specifičniji i tačniji metod. Ima višu pozitivnu, a znatno višu negativnu prediktivnu vrednost. Ona takođe pruža uvid u stanje kompletnog skeleta pacijenta. Superiornost scintigrafije je najevidentnija u prvom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture. U drugom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture nije utvrđena značajna razlika između scintigrafije kostiju i rendgenografije, što znači da u uznapređovalom stadijumu SRD obe metode pružaju slične rezultate. U toj fazi je rendgenografija neznatno senzitivnija. Trofazna scintigrafija kostiju nije neophodna za dijagnostikovanje SRD nakon frakture. Dovoljno je uraditi odložene scintigrame kostiju.

Zaključujemo da je scintigrafija kostiju metod izbora za ranu dijagnozu SRD nakon frakture, kada bi je trebalo primenjivati. U drugom kliničkom stadijumu SRD nakon frakture, dijagnostičke mogućnosti scintigrafije kostiju i rendgenografije su slične.

### **Literatura**

1. Kozin F, Genant HK, Bekerman C, McCarty DJ. The reflex sympathetic dystrophy syndrome II. Roentgenographic and scintigraphic evidence of bilaterality and of periarticular accentuation. *Am J Med* 1976; 60: 332-338.
2. Schwartzman RJ, McLellan TL. Reflex sympathetic dystrophy. A review. *Arch neurol* 1987; 44: 555-561.
3. Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Bull Rheum Dis* 1986; 36 (3): 1-8.
4. Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: a review. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 401-409.
5. Kline SC, Holder LE. Segmental reflex sympathetic dystrophy: clinical and scintigraphic criteria. *J Hand Surg Ann* 1993; 18: 853-859.
6. Genant HK, Kozin F, Bekerman C, Sims J, McCarty DJ. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: a comprehensive analysis using fine detail radiography, photon absorptiometry, and bone and joint scintigraphy. *Radiology* 1975; 117-121.
7. Todorović-Tirnanić M, Stanković Đ, Todorović V, Glišić R, Sekulić Đ. Nuclear medicine diagnostics of Sudeck's syndrome (first results). *Annual of Faculty of Medicine, University "Kiril i Metodij", Skopje* 1988; 34 (Suppl 1): 39-40.
8. Todorović-Tirnanić M, Stanković Đ, Todorović V, Glišić R, Sekulić Đ. Nuklearno-medicinska dijagnostika Sudeckovog sindroma. *Radiologia Iugoslavica* 1990; 24: 61-64.
9. Kozin F, Sojn J, Ryan L, Carrera G, Wortmann R. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981; 138: 437-443.
10. Rogers JN, Valley MA. Reflex sympathetic dystrophy. *Clin Pediatr Med Surg* 1994; 11: 73-83.
11. Blockx P, Driessens M, Mortier G, Vrancken A. Pitfalls of three phase bone scintigraphy in the staging of reflex sympathetic dystrophy. In: Schmidt HAE, Buraggi GL, eds. *Nuclear Medicine*, Stuttgart: Schattauer; 1989: 463-466.
12. Fogelman I. Introduction. In: Fogelman I, ed. *Bone scanning in clinical practice*. London: Springer; 1987: VII-VIII.
13. Francis MD, Fogelman I. <sup>99m</sup>Tc-Diphosphonate uptake mechanism on bone. In: Fogelman I, ed. *Bone scanning in clinical practice*. London: Springer; 1987: 7-17.

14. The Society of Nuclear Medicine. Skeletal nuclear medicine. In: Nuclear medicine: self-study program I, part I. New York: The Society of Nuclear Medicine, 1988: 93-131.
15. Holder LE, Mackinnon SE. Reflex sympathetic dystrophy in the hands: clinical and scintigraphic criteria. *Radiology* 1984; 152: 517-522.
16. O'Donoghue JP, Powe JE, Mattar AG, Hurwitz GA, Laurin NR. Three phase bone scintigraphy. Asymmetric patterns in the upper extremities of asymptomatic normals and reflex sympathetic dystrophy patients. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 829-836.
17. Holder LE, Cole LA, Myerson MS. Reflex sympathetic dystrophy in the foot: clinical and scintigraphic criteria. *Radiology* 1992; 184: 531-535.
18. Intenzo C, Kim S, Millin J, Park C. Scintigraphic patterns of the reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower extremities. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 657-661.
19. Vukov V. Mogućnosti lečenja Sudeckove bolesti hiperbaričnim kiseonikom. Magistarski rad. Medicinski fakultet, Beograd, 1978.

### *Acknowledgment*

This article is published thanks to the translation and republishing permission granted by Springer-Verlag, for the material from the original article, including eight figures:

Todorović-Tirnanić M, Obradović V, Han R, Goldner B, Stanković Đ, Sekulić D, Lazić T, Đorđević B. Diagnostic approach to reflex sympathetic dystrophy after fracture: radiography or bone scintigraphy? (occasional survey) **European Journal of Nuclear Medicine** 1995, 22 (10): 1187-1193.