

Eritromelalgia primaria: comunicación de dos casos familiares

Primary erythromelalgia: a report of two familial cases

María C. de Diego¹, Corina Busso², Paula Bonavía³ y Raúl Valdez⁴

RESUMEN

La eritromelalgia primaria es una enfermedad rara, la mayoría de los casos son heredados de forma autosómica dominante. El gen que se ha involucrado es el SCN9A, que codifica para un canal de sodio voltaje-dependiente Na (v)1.7. El diagnóstico de la enfermedad es clínico y el tratamiento consiste principalmente en evitar factores desencadenantes. Es importante descartar causas secundarias de eritromelalgia tales como enfermedades autoinmunes, hematológicas o neurológicas. Presentamos a dos pacientes femeninas, hermanas, con diagnóstico de eritromelalgia primaria en la infancia, que tuvieron buen control de la enfermedad mediante la evasión de los factores desencadenantes (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(5): 347-349).

Palabras clave:

eritromelalgia primaria.

ABSTRACT

Primary erythromelalgia is a rare disease, most cases result from autosomal dominant inheritance. It involves the gene SCN9A, which encodes for a voltage gated sodium channel Na (v)1.7. The diagnosis is based upon clinical findings and the treatment relies mainly on the avoidance of triggering factors. It is important to rule out secondary causes of erythromelalgia such as autoimmune, hematologic or neurological diseases. We present two siblings, diagnosed with primary erythromelalgia during childhood, who achieved good disease control by avoiding the triggering factors (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(5): 347-349).

Keywords:

primary erythromelalgia.

Fecha de recepción: 14/07/2013 | Fecha de aprobación: 03/09/2013

Caso clínico

Dos pacientes femeninas de 6 y 7 años, hermanas, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, consultaron durante el verano por la aparición súbita de enrojecimiento, sensación de quemazón intensa y calor en ambas plantas ante la exposición a altas temperaturas, tales como al pisar la arena caliente o el concreto alrededor de la piscina. Referían alivio tras enfriar los pies o al elevarlos. Los ataques de dolor comenzaron alrededor de los 4 años, y presentaban un patrón recurrente durante el verano. Al examen físico (referido por la madre y evidenciado en fotos que enviaron

¹ Médica dermatóloga, jefa de Residentes

² Médica dermatóloga

³ Médica dermatóloga

⁴ Jefe de Servicio de Dermatología

Hospital Universitario Austral, Av. Perón 1500, Derqui, provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: María Clara de Diego. mdediego@cas.austral.edu.ar



Foto 1. Eritema en planta derecha.



Foto 2. Eritema y edema en borde lateral del pie izquierdo.

durante los ataques), presentaban eritema caliente y edema en ambas plantas (fotos 1 y 2); en la consulta se constataron pulsos conservados y no se hallaron otras anomalías asociadas.

Con diagnóstico presuntivo de eritromelalgia se realizaron un hemograma y un colagenograma para descartar causas secundarias, que fueron normales. Ante los hallazgos, la

sintomatología y la ausencia de enfermedades asociadas, se arribó al diagnóstico de eritromelalgia primaria, sin necesidad de recurrir a otros estudios diagnósticos, y se decidió evitar los desencadenantes habituales, con lo que se obtuvo buena respuesta.

Comentarios

La eritromelalgia es una entidad rara caracterizada por crisis de eritema, calor, sensación de ardor y dolor en extremidades, especialmente los pies, secundarias a la exposición al calor, que alivian con el enfriamiento y la elevación de los miembros afectados. Fue comunicada por primera vez en 1878 por el neurólogo estadounidense S. W. Mitchell, quien describió un síndrome doloroso al que denominó eritromelalgia. Deriva del griego *erythros* (rojo), *melos* (extremidad) y *algos* (dolor).¹ Puede resultar en una limitación para las actividades de la vida diaria en los pacientes que la padecen.

La eritromelalgia se clasifica en las formas primaria y secundaria. La primaria es la más común y es la que presentaron los dos casos descriptos. Es generalmente hereditaria autosómica dominante, aunque también se han descripto casos esporádicos. Es más frecuente en mujeres, y aparece a cualquier edad, por lo general antes de finalizar la primera década de vida,² tal como en estas pacientes: a los 4 años.

El inicio de la eritromelalgia puede ser gradual, con una forma leve que persiste así durante décadas, o más agudo, que puede conducir a la incapacidad en poco tiempo.³ Las lesiones están generalmente confinadas a los pies y piernas, y respetan los dedos. Es excepcional la progresión hacia la isquemia tisular.⁴

La eritromelalgia secundaria aparece asociada a enfermedades hematológicas, como la trombocitosis esencial, enfermedades del colágeno, neuropatía periférica y el uso de ciertas drogas.^{1,3} En función de ello las pacientes presentadas fueron evaluadas con estudios de laboratorio para descartar las causas más frecuentes de eritromelalgia secundaria, que no mostraron anomalías.

No se conoce con exactitud la patogenia de la eritromelalgia primaria; se han publicado varios mecanismos posiblemente implicados. El mecanismo más recientemente estudiado involucra a mutaciones del gen SCN9A, localizado en el cromosoma 2 (2q31-32), que codifica para un canal de sodio voltaje-dependiente Na (v) 1.7. Éste se expresa selectivamente en las neuronas nociceptivas en los ganglios nexos a la raíz dorsal y en las neuronas posganglionares del sistema nervioso autónomo simpático. Estas mutaciones conducen a la disminución del umbral para la apertura de los canales y a la hiperexcitabilidad neuronal.^{2,3} Esto fue descrito por Ochoa como el síndrome ABC (*angry backfiring C nociceptors*), en el que la sensibilización de las fibras C no-

ciceptivas provoca dolor en las extremidades ante estímulos mecánicos y térmicos de baja intensidad, que se alivia con el descenso de la temperatura cutánea.⁴

En la eritromelalgia los nociceptores C presentan un umbral menor para los estímulos térmicos: 32-36°C para un normal de 42-45°C. Además, las fibras C nociceptivas presentan reflejos axonales que median la vasodilatación, sensibilizan a los nociceptores adyacentes y presentan descargas tardías más prolongadas. La vasodilatación permite que se mantenga la temperatura local, lo cual lleva a un círculo vicioso de activación prolongada de los nociceptores. Esto explica por qué permanecen los síntomas hasta que se enfrían las zonas afectadas.¹

Se han descrito otros mecanismos, como la presencia de cortocircuitos arteriovenosos que llevan a una distribución inadecuada del flujo sanguíneo cutáneo que conduce a la hipoxia local.³ Se ha propuesto además la liberación de mediadores químicos del dolor y sustancias vasoactivas, como la serotonina, desencadenada ante temperaturas entre 32°- 36°C.⁵

El diagnóstico de la enfermedad es principalmente clínico, dado por los hallazgos al examen físico, y la correlación con los factores desencadenantes. Como es intermitente, se puede inducir el fenómeno al colocar los pies en agua a una temperatura de entre 32 y 36°C. Asimismo, es posible solicitar al paciente que se tome fotos cuando presenta el brote, tal como se hizo con las niñas presentadas.³

El tratamiento consiste principalmente en evitar los factores desencadenantes y, en caso de producirse el fenómeno, generalmente es de utilidad el reposo, la elevación del miembro afectado, aplicar compresas de agua fría e introducir los miembros en agua. No existe una terapéutica farmacológica que haya probado ser efectiva. Se han utilizado tratamientos tópicos con capsaicina, tratamientos sistémicos con aspirina, propranolol, inhibidores de la recaptación de la serotonina y antidepresivos tricíclicos, entre otros, con respuestas variables.⁵ Natkunarajah *et ál.* han comunicado el uso combinado de carbamazepina y gabapentina.⁶ La primera actúa inactivando los canales de sodio voltaje-dependientes, y la segunda probablemente a través de canales de calcio voltaje-dependientes tipo L. Sano *et ál.* han comunicado el uso de ciclosporina. Se desconoce el mecanismo por el cual ésta actúa; probablemente lo haga mediante la reducción de la producción de óxido nítrico en el músculo liso y células endoteliales mediante la regulación en menos de la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible, estimulando la producción de endotelina-1.⁷ Poterucha *et ál* mostraron un 75% de mejoría de los síntomas utilizando una formulación de amitriptilina-ketamina de uso tópico en 36 pacientes.⁸

En cuanto al pronóstico de esta enfermedad, mucho de lo que se conoce se basa en un estudio retrospectivo realiza-

do por Davis *et ál.* que incluyó a 168 pacientes con eritromelalgia. Se observó que en un seguimiento promedio de 8,7 años, y con diferentes modalidades terapéuticas, el 31,9% presentó deterioro, el 30,9% mejoría, el 10,6% resolución y el 26,6% no expresó cambios de los síntomas.⁹ Este mismo grupo de trabajo estudió retrospectivamente a una población pediátrica; mostró que el 66% tuvo alguna limitación en la actividad física, incluyendo el 34% que tuvo una disminución de la asistencia al colegio. Además, el 28% tuvo problemas de depresión y ansiedad, incluso uno de los pacientes se suicidó debido a la enfermedad.¹⁰ En conclusión, la eritromelalgia primaria es una enfermedad que puede resultar invalidante, por lo que es importante conocer su patogenia para lograr desarrollar un tratamiento que resulte efectivo. Destacamos la importancia de investigar siempre causas de eritromelalgia secundaria, que muchas veces pueden preceder por largo tiempo a la enfermedad subyacente.

Bibliografía

1. Blayzer R. Hot feet: erythromelalgia and related disorders, *J. Child. Neurol.*, 2001, 16: 199-202.
2. Waxman S., Dib-Hajj S. Erythromelalgia: molecular basis for an inherited pain syndrome, *Trends Mol. Med.*, 2005, 11: 555-562.
3. Cohen J. Erythromelalgia: new theories and new therapies, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43: 841-847.
4. Ochoa J. The newly recognized painful ABC syndrome: thermographic aspects, *Thermology*, 1986, 2: 65-107. Citado por Layzer R. Hot feet: erythromelalgia and related disorders. *J. Child. Neurol.*, 2001, 16: 199-202.
5. Dhady M., Dean S.M., Eberhardt R.T. Eritromelalgia, en Wolff K., Goldsmith L., Katz S., Gilchrist B. *et ál.* *Dermatología en Medicina General*, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2009, 1677-1678.
6. Natkunarajah J., Atherton D., Elmslie F., Mansour S. *et ál.* Treatment with carbamazepine and gabapentin of a patient with primary erythromelalgia (erythromelalgia) identified to have a mutation in the SCN9A gene, encoding a voltage-gated sodium channel, *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009, 34: 640-642
7. Sano S., Itami K., Yoshikawa K. Treatment of primary erythromelalgia with cyclosporine, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349: 816-817.
8. Poterucha T.J., Murphy S.L., Davis M.D.P., Sandroni P. *et ál.* Topical amitriptyline combined with ketamine for the treatment of erythromelalgia: a retrospective study of 36 patients at Mayo Clinic, *J. Drugs Dermatol.*, 2013, 12: 308-310.
9. Davis M., O'Fallon M., Rogers R., Rooke T. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients, *Arch. Dermatol.*, 2000; 136: 330-336.
10. Cook-Norris R.H., Tollefson M.M., Cruz-Inigo A.E., Sandroni P. *et ál.* Pediatric erythromelalgia: a retrospective review of 32 cases evaluated at Mayo Clinic over a 37-year period, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012, 66: 416-423.