

## Eritromelalgia. Informe de un caso clínico

Lirio López García,\* Daniel Asz Sigall,\* Juan Antonio Vázquez Velo,\*\* José Fernando Gil García,\*\*\* Roberto Arenas\*

### RESUMEN

La eritromelalgia es un síndrome raro caracterizado por episodios intermitentes de eritema, hipertermia y dolor tipo urente que afectan fundamentalmente las extremidades inferiores y que se desencadenan por temperaturas elevadas. Se describe el caso de un paciente de 16 años de edad con episodios recurrentes de dolor tipo urente, hipertermia y eritema en la cara, el tórax anterior, las manos y los pies, de un año de evolución. Los síntomas se exacerbaban con el calor, y disminuyeron al colocar las partes afectadas en agua fría. El caso corresponde a eritromelalgia primaria, anteriormente considerada idiopática, que desapareció espontáneamente.

**Palabras clave:** eritromelalgia, eritemalgia, eritrotermalgia, síndrome de Mitchell, neuropatía, vasculopatía trombótica.

### ABSTRACT

Erythromelalgia is a syndrome characterized by intermittent redness, increased temperature and burning pain affecting mainly lower extremities; exacerbation of symptoms occur by exposure to heat. We describe a 16-year-old male patient with a year history of recurrent attacks of burning pain, warm and redness affecting the face, chest, hands and feet. Symptoms increase with exposure to heat and present amelioration with cold water. This is a primary erythromelalgia case with spontaneous resolution, previously called idiopathic erythromelalgia.

**Key words:** erythromelalgia, erythermalgia, erythrotermalgia, Mitchell's syndrome, neuropathy, trombotic vasculopathy.

**L**a eritromelalgia es un síndrome raro de evolución crónica caracterizado por episodios intermitentes, bilaterales y simétricos de eritema, hipertermia y dolor tipo urente.<sup>1-5</sup> Se manifiesta con períodos de duración variable o continua que se desencadenan por temperaturas elevadas (29 a 32 °C), agua caliente, cobertores de cama, calzado cerrado, guantes, compresión neumática, ejercicio o cuando la extremidad está en posición de declive; y mejoran con la elevación, el enfriamiento de la zona afectada o ambos.<sup>3,6-8</sup> La ubicación principal son las extremidades inferiores, aunque puede afectar las extremidades superiores, la nariz y los oídos. Los

ataques suelen ocurrir en la noche, por lo que altera el ciclo sueño-vigilia, y generalmente mejoran por la mañana. Puede acompañarse de edema periférico y entre las crisis los pacientes se encuentran asintomáticos.<sup>3,4,7</sup> Es una afección de causa incierta, por lo que representa un reto terapéutico para el médico.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 16 años de edad, originario de y residente en Silao, Guanajuato, de ocupación estudiante. Acudió a la consulta por tener episodios recurrentes de dolor tipo urente, hipertermia y eritema en cara, tórax anterior, V del escote, manos y pies, de un año de evolución. Refirió que los síntomas se exacerbaban con el calor y disminuían al elevar las manos y pies, caminar descalzo o colocar las partes afectadas en agua fría. A la exploración física hubo datos de hipertermia y eritema en las áreas mencionadas (figuras 1 y 2). El resto de la exploración no detectó alteraciones y tampoco hubo antecedentes de importancia.

Se hicieron los exámenes siguientes: determinación en suero del factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, biometría hemática (5,700 plaquetas),

\* Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

\*\* Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona número 16, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, México.

\*\*\* Médico interno de pregrado. Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC, México, DF.

Correspondencia: Dr. Roberto Arenas. Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Toriello Guerra, CP 14000, México, DF.

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: enero, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

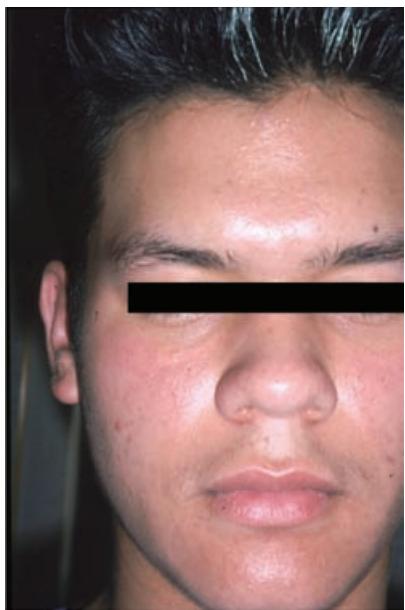


Figura 1. Lesiones en la parte central de la cara.



Figura 2. Lesiones eritematosas menos claras en la extremidad previamente levantada.

química sanguínea, pruebas del funcionamiento hepático y electrolitos séricos, todos dentro de los límites normales. Durante su evolución recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroides, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y antimaláricos, sin remisión de los síntomas. Por lo que se inició tratamiento con gabapentina, por presunto diagnóstico de eritromelalgia; sin embargo, el paciente no tomó el tratamiento y espontáneamente tuvo buena evolución y remisión completa del cuadro clínico.

## DISCUSIÓN

Graves describió por primera vez el padecimiento en 1834, aunque Mitchell, en 1878, fue quien empleó el término 'eritromelalgia' para describir el síndrome caracterizado por eritema y dolor tipo urente. La palabra 'eritromelalgia' proviene del griego *erythos* (rojo), *melos* (extremidades) y *algos* (dolor). En 1938, Smith y Allen introdujeron el término 'eritermalgia' para referirse a la afección caracterizada por hipertermia y eritema. A pesar de las descripciones iniciales, hoy ambos términos se emplean como sinónimos, además de 'eritrotermalgia' y síndrome de Mitchell.<sup>2-6,8-10</sup>

La frecuencia en México se desconoce, sin embargo, en Normandía se estima incidencia de 0.25 y prevalencia de 2 por cada 100,000 habitantes. Afecta principalmente al sexo femenino en proporción de 2:1.<sup>2,9</sup>

Se proponen diversos mecanismos con una respuesta fisiopatológica en común: la vasodilatación.<sup>11</sup> Ésta, sin importar su origen, ocasiona activación y agregación plaquetaria con proliferación fibromuscular de la capa íntima en las arteriolas, lo que provoca liberación de prostaglandinas (PGE1) y activación de la cascada de coagulación. En forma secundaria se produce oclusión trombótica, que disminuye el flujo sanguíneo y origina hipoxia tisular, clínicamente manifiesta como dolor, acrocanosis, isquemia y gangrena periférica. La vasculopatía trombótica se observa más a menudo en los casos relacionados con trombocitosis.<sup>1-3,10,11</sup>

Algunos investigadores proponen la hipótesis de la formación de cortocircuitos arteriovenosos en la microvasculatura de la dermis, que originan distribución anómala del flujo sanguíneo y provocan vasodilatación e hipoxia tisular secundaria.<sup>1,9,10</sup> Otros sugieren que es una afección heterogénea cuya anatomía patológica se explica por múltiples mecanismos, como la neuropatía de pequeñas fibras y flujo sanguíneo aumentado.<sup>11,12</sup>

Por lo general su diagnóstico es clínico y ciertas características pueden orientar:<sup>9</sup>

1) Dolor tipo urente, hipertermia y eritema en las extremidades, con predominio de las inferiores.

2) Exacerbación de los síntomas con el calor.

3) Disminución de los síntomas con el frío o al elevar las extremidades.

Para este diagnóstico se cuenta con criterios mayores y menores. Se consideran *mayores*: a) la evolución por crisis paroxísticas; b) el dolor de característica urente, y c) el eritema. Los *menores* incluyen: a) la exacerbación de las crisis con el calor, el ejercicio o ambos; b) la mejoría del dolor con el frío, el reposo o ambos; c) la hipertermia local durante las crisis, y d) la respuesta terapéutica favorable con el ácido acetilsalicílico. El diagnóstico de eritromelalgia se establece con la manifestación de *tres* criterios mayores y *dos* menores.<sup>4</sup> El caso que se informa en este artículo cumple con la mayor parte de los criterios.

Respecto de la edad de manifestación de los síntomas, se propone la siguiente clasificación: a) inicio temprano; b) inicio primario en el adulto, y c) inicio secundario en el adulto.

Hasta el momento no hay consenso en cuanto a su clasificación, ya que algunos autores proponen la existencia de tres tipos de eritromelalgia: primaria, secundaria y la concomitante con trombocitopenia; mientras otros proponen emplear sólo los términos 'primaria' y 'secundaria', según la presencia o ausencia de otra enfermedad, que puede manifestarse antes, después o coincidir con el inicio de los síntomas.<sup>2,5,9</sup>

Hoy el término 'eritromelalgia' se aplica para describir tres síndromes:<sup>10</sup>

1) *Eritromelalgia primaria*. Poco frecuente, con patrón de herencia autosómica dominante que suele manifestarse durante la infancia o la adolescencia. Afecta de forma bilateral las extremidades y respeta los dedos.<sup>1,2,4,10</sup> La patogénesis es incierta, Drenth y colaboradores fueron los primeros en reportar la alteración genética del cromosoma 2q31-35<sup>1,3,8,10,13</sup> en el que se encuentra el gen SCN9A que codifica para los canales de sodio (1.7), se encuentra en el sistema nervioso periférico y juega un papel decisivo en los estados de hiperexcitabilidad de las neuronas sensitivas que contribuyen al procesamiento anormal de la información táctil, nociceptiva o ambas (neuropatía crónica). Por esto hoy la eritromelalgia primaria se considera alteración de fibras pequeñas.<sup>1,9,10</sup>

El diagnóstico de la forma primaria se basa en cinco criterios básicos:<sup>9</sup>

a) Ataque bilateral y simétrico con dolor urente en manos y pies.

b) Los ataques inician o se agravan al ponerse de pie, ejercitarse o exponerse al calor.

c) El alivio se obtiene con la elevación y exposición al frío de la extremidad afectada.

d) Durante los ataques, las partes afectadas manifiestan eritema e hipertermia.

e) La patogénesis es incierta, sin relación con otras enfermedades o factores desencadenantes y por lo general resistente al tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Drenth<sup>1</sup> y colaboradores incluyeron cuatro características específicas adicionales:

f) Aparece espontáneamente en niños y adolescentes con dolor urente y congestión en los pies, los tobillos y las pantorrillas, que persiste toda la vida.

g) La isquemia acroclanótica de los ortejos es limitada. No se observa gangrena periférica. La ulceración y necrosis no se deben a la enfermedad, sino son consecuencia del enfriamiento excesivo.

h) Es claro su componente hereditario. Manifiesta patrón autosómico dominante.

i) Las alteraciones histológicas no son específicas.

2) *Eritromelalgia concomitante con trombocitosis*. Es la forma más frecuente y suele manifestarse durante el quinto a séptimo decenios de la vida. A menudo se relaciona con enfermedades mieloproliferativas, especialmente policitemia rubra vera, y se caracteriza por inflamación arteriolar con participación de las plaquetas y trombosis microvascular, que dan lugar a las manifestaciones clínicas. Su complicación más frecuente es la necrosis digital.<sup>9-11</sup>

Los criterios diagnósticos para esta eritromelalgia son:<sup>9</sup>

a) Conteo plaquetario mayor a 400,000/mL.

b) Alivio rápido de los síntomas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (500 mg/día).

c) Al examen histológico se observa proliferación fibromuscular de la pared en las arteriolas y arterias de pequeño calibre con vasculopatía trombótica.

3) *Eritromelalgia secundaria*. Se manifiesta principalmente en adultos y tiene los mismos criterios

diagnósticos que la primaria, a excepción de la relación con otros padecimientos o factores desencadenantes:

a) Enfermedades sistémicas: vasculitis cutáneas, lupus sistémico eritematoso, hipertensión arterial sistémica, artritis reumatoide, síndrome antifosfolipídico, fenómeno de Raynaud, diabetes mellitus, insuficiencia venosa, liquen escleroso y atrófico, sífilis, dislipidemia, gota, crioglobulinemia, endarteritis obliterante, tromboangeitis obliterante, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, intoxicación con metales pesados (arsénico, mercurio y plomo), mononucleosis y SIDA.

b) Neoplasias no hematológicas: colon, timoma y astrocitoma.

c) Medicamentos: bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino), pergolida, bromocriptina, ticlopidina, norefedrina, medio de contraste yodado y vacuna contra la influenza y hepatitis.<sup>2,4,7,10</sup>

El diagnóstico de eritromelalgia del caso que se discute en el presente estudio es principalmente clínico, y se basa en la historia clínica y la exploración física. Pueden hacerse otros estudios complementarios (ultrasonido Doppler, oximetría transcutánea, índice braquial-tobillo, evaluación neurológica y vascular) cuando el diagnóstico es dudoso o incierto con el objetivo de descartar o corroborar los diagnósticos diferenciales: enfermedad de Fabry, eritema palmar, neuropatía periférica, acrodisnea infantil, distrofia simpática refleja (CRPS1), compresión neural, neuroma plantar, insuficiencia venosa crónica, enfermedades vasculares oclusivas, intoxicación por mercurio, esclerosis múltiple, fascitis plantar y angiodisquinesias paraneoplásicas.<sup>2,4,6,8,9,11</sup>

Existen algunos reportes donde se observa relación entre la eritromelalgia y la diabetes mellitus tipo 1, ambas pueden confundirse cuando se inicia el tratamiento con insulina, ya que el paciente, además de la neuropatía, cursa con edema y eritema. Esta afección se conoce como edema por insulina.<sup>10</sup>

El tratamiento se enfoca a controlar y reducir los síntomas vasculares y neuropáticos, no existe alguno totalmente efectivo y para el de primera línea se proponen medidas generales que controlen los síntomas y disminuyan la frecuencia de los ataques: reposo,

elevación del miembro afectado, aplicación de frío local (agua fría, caminata sobre la nieve o el piso frío, o colocar los pies en una ventana) y evitar temperaturas elevadas,<sup>6,11-13</sup> aunque las medidas casi nunca son eficaces.

El ácido acetilsalicílico es el tratamiento farmacológico de elección, ya que reduce el componente inflamatorio y disminuye las complicaciones isquémicas.<sup>1</sup>

Este fármaco puede emplearse en todas las formas de eritromelalgia; sin embargo, la primaria suele ser resistente y sólo en algunas ocasiones se logra mejoría duradera. Las formas que responden a este tratamiento son las que cursan con trombocitemia, que son de mejor pronóstico, evolucionan con la curación o al menos progresan más lento.<sup>1,7,9</sup> La trombocitosis también puede controlarse con el uso de busulfán o heparina.<sup>2,11</sup>

El tratamiento de la eritromelalgia secundaria dependerá de identificar y corregir la causa detonante, sin embargo, también se recomienda añadir ácido acetilsalicílico.<sup>2,4</sup>

Se ha observado respuesta parcial a otros medicamentos, como anticonvulsivos, inhibidores de la recaptura de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores  $\beta$ , vitamina B, bloqueadores de los canales de calcio y sodio, misoprostol, ciclosporina, corticoides sistémicos, pentazocina, diaminodifenilsulfona, epinefrina, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, lidocaína y métodos invasores, como bloqueo de nervios simpáticos y estimulación eléctrica transcutánea.<sup>5,6,13</sup> La respuesta a estos medicamentos y procedimientos es variable y difícilmente conducen a remisión completa.<sup>2,4,6,11</sup> Se recomienda simpatectomía lumbar en casos resistentes al tratamiento convencional.

La anatomía patológica de este padecimiento se entiende mejor y existen nuevos tratamientos que parecen proporcionar mejor respuesta; por ejemplo, los canales de sodio dependientes de voltaje son blanco de muchos fármacos, como anestésicos locales, antiarrítmicos y antiepilépticos. Se informa analgesia mediante efecto antinociceptivo inducida con lidocaína, en infusión de dosis única, seguida de mexiletina oral, 600 mg diarios.<sup>1,6</sup> Mork y colaboradores utilizaron el misoprostol para disminuir los cortocircuitos arteriovenosos y los síntomas vasculares.<sup>4</sup> Sin embargo, a pesar de todos estos estudios, el dolor neuropático secundario a eritromelalgia es un problema terapéutico.<sup>11,12</sup>

Conforme los criterios descritos, el caso que se comunica en este artículo corresponde a eritromelalgia primaria, que puede considerarse idiopática pues se pudo encontrar el gen alterado del padecimiento y los síntomas desaparecieron de forma espontánea a largo plazo.

El principal motivo de consulta es el dolor urente neuropático, y no obstante el mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, aún es un reto terapéutico. De hecho, todavía no se sabe por qué algunos pacientes con eritromelalgia primaria responden al ácido acetilsalicílico.

#### REFERENCIAS

1. Drenth JP, Morsche RH, Guillet G, Taieb A, et al. SCN9A mutations define primary erythermalgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. *J Invest Dermatol* 2005;124(6):1333-8.
2. Paire S, Cassano G, Korol V, Ortiz A, et al. Erythromelalgia with subsequent digital necrosis, glomerulonephritis and antiphospholipid antibodies. *J Clin Rheumatol* 2005;11(4):209-12.
3. Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, Low PA. Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. *Arch Dermatol* 2003;139(10):1337-43.
4. Mork C, Salerud EG, Asker CL, Kvernebo K. The prostaglandin E1 analog misoprostol reduces symptoms and microvascular arteriovenous shunting in erythromelalgia. A double-blind, crossover, placebo-compared study. *J Invest Dermatol* 2004;122(3):587-93.
5. Jeffcoate WJ, Idris I, Game FL. Erythromelia or Mitchell's syndrome-new names for unexplained signs of inflammation in distal symmetrical neuropathy in diabetes. *Diabet Med* 2004;21(12):1334-8.
6. Hernández DME, Lemm AMC, De Alba AL. Eritromelalgia. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1997;6(1):17-20.
7. Jang HS, Jung D, Kim S, Jo S, et al. A case of primary erythromelalgia improved by mexiletine. *Br J Dermatol* 2004;151(3):708-10.
8. Flores CC, Espejo RF, Dueñas VA, Ramírez RF. Eritromelalgia: reporte del primer caso a nivel nacional y revisión de la bibliografía. *Rev Soc Peru Med Interna* 2003;16(1):20-27.
9. Berlin AL, Pehr K. Coexistence of erythromelalgia and Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):456-60.
10. Davis MD. Erythromelalgia. *Mayo Clin Proc* 2004;79(3):298.
11. Ricart JM. Eritromelalgia asociada a trombocitosis esencial. *QMC* 2002;II(4):45-48.
12. Sano S, Itami S, Yoshikawa K. Treatment of primary erythromelalgia with cyclosporine. *N Engl J Med* 2003;349(8):816-7.
13. Bravo MM, Iglesias MJM, Pérez MA, Porto JA, et al. Dolor de extremidades. *An Esp Pediatr* 2002;56(6):589-90.