

# Eritromelalgia

Godoy Alejandro (1), Tabares Aldo Hugo (2)

(1) Servicio de Clínica médica del Hospital Privado Universitario de Córdoba

(2) Servicio de Medicina Vasculare y Trombosis del Hospital Privado Universitario de Córdoba

## RESUMEN

**La eritromelalgia es un raro síndrome caracterizado por dolor quemante intenso, eritema y calor, que generalmente compromete las extremidades. Las personas afectadas por esta enfermedad pueden mostrar un gran impacto en su calidad de vida. Su reconocimiento y su tratamiento aún sigue siendo un desafío.**

**Palabras clave:** eritromelalgia, dolor quemante, neuropatía de fibras pequeñas.

## ABSTRACT

**Erythromelalgia is a rare clinical syndrome characterized by burning pain, erythema and increased temperature, which usually involves the extremities. People affected by this disease often deteriorate their quality of life. Recognizing this disease and its treatment is challenging.**

**Keys words:** erythromelalgia, burning pain, small fiber neuropathy

## ¿QUÉ ES LA ERITROMELALGIA?

En 1878 Mitchell describió y llamó eritromelalgia a una entidad clínica de etiología incierta caracterizada por una triada de eritema episódico, calor y dolor quemante en las extremidades.

La condición primaria está determinada por una herencia autosómica dominante o puede ser idiopática. La eritromelalgia puede también ser secundaria a policitemia vera y otros desórdenes mieloproliferativos, desórdenes del tejido conectivo, neuropatías, enfermedad de la médula espinal, drogas y enfermedades neoplásicas como carcinoma de colon, tiroides y astrocitomas (1).

Al presente, desafortunadamente, no hay prueba diag-

nóstica confirmatoria y la misma está basada en los datos de la historia clínica y los hallazgos del examen físico durante los episodios. Con el advenimiento de la fotografía digital y su fácil acceso, las imágenes pueden ser muy útiles para documentar estos eventos. El termógrafo puede revelar el incremento de temperatura en el área afectada pero esto no es imprescindible para el diagnóstico (2).

Los síntomas comienzan usualmente en la primera o segunda década de la vida, pero hay casos reportados que puede comenzar en la sexta década. Las series de la Clínica Mayo muestran una mayor prevalencia en mujeres a lo largo de los años (1).

La incidencia y prevalencia de la eritromelalgia son difíciles de precisar, debido a que los pacientes pueden no reportar sus síntomas cuando son leves y los médicos no siempre sospechan el diagnóstico debido a que es una enfermedad poco conocida e infrecuente. Los escasos datos encontrados en la bibliografía señalan una incidencia de 2.5 a 3.3 por millón de personas al año con una prevalencia de 18 a 20 por millón en población Noruega (3).

TABLA 1. Clasificación etiológica de eritromelalgia

Eritromelalgia primaria	Eritromelalgia secundaria
Idiopática	Policitemia Vera
Mutación del gen SCN9A y el SCN10A	Eritromelalgia primaria
	Carcinoma de colon
	Carcinoma de tiroides
	Astrocitomas
	Enfermedades del tejido conectivo
	Enfermedades de la médula espinal
	Fármacos

## FISIOPATOGENIA

El mecanismo patológico común de la eritromelalgia se sospecha que es la alteración microvascular de los shunts arterio-venosos. Recientemente se ha encontrado una mutación del canal de voltaje de sodio Na 1.7 y Na1.8 codificados por el gen SCN9A y el SCN10A, ubicados en el cromosoma 2q24.3 y 3p22.2 respectivamente.

Las mutaciones producen un menor umbral de activación de los canales iónicos que son activados por estímulos de

### Correspondencia:

Alejandro Daniel Godoy  
República Dominicana 256 (5000), Córdoba, Argentina  
Te: +54 0351 153566362  
E-mail: ale\_nano@hotmail.com

menor amplitud, permaneciendo abiertos mayor tiempo. El resultado final es una hiperexcitación del ganglio de la raíz dorsal lo que perpetua el dolor en los miembros. (4) (5)

La disfunción de fibras pequeñas podría alterar la función vascular y esto inducir inflamación neurogénica, lo que elevaría la temperatura del miembro que caracteriza esta patología. Los mecanismos patológicos aún continúan siendo discutidos y es posible que diversos mecanismos puedan ocasionar estos síntomas. Se ha postulado una hipótesis alternativa acerca del compromiso de las glándulas sudoríparas ecrinas y el músculo liso que involucra el compromiso simultáneo del receptor mucarrínico M3 y receptores adrenérgicos.(6)

Se ha descrito que durante los síntomas se produce un incremento en la temperatura media de 11.6 C aproximadamente, y esto se acompaña de un incremento en el flujo vascular con una paradójica pérdida del intercambio de oxígeno medido por oximetría transcutánea. Este estado de hiperemia con hipoperfusión es compatible con la apertura de shunts arterio-venosos, disminuyendo el flujo de nutrientes en los capilares. Como alternativa otros autores proponen un incremento en el metabolismo celular local. Esto podría ocasionar el aumento de la temperatura, y los desechos producidos por el metabolismo celular y la hipoxemia ocasionarían el aumento de flujo sanguíneo, si el mismo es insuficiente para satisfacer las necesidades de los tejidos, los productos de desecho podrían inducir daño tisular con isquemia, calor y dolor considerable (6).

#### DIAGNOSTICO DE EXCLUSION BASADO EN LA PRESENTACION

El diagnóstico de eritromelalgia está basado en el análisis de la historia clínica y el examen físico durante un episodio doloroso. Los síntomas pueden ser intermitentes o en raros casos constantes. Los miembros inferiores son más frecuentemente afectados y generalmente su compromiso es bilateral y simétrico.

Los síntomas pueden empeorar durante la noche, luego del consumo de alcohol, con temperaturas ambientes elevadas y con ejercicio moderado. Debido a que su condición es intermitente solos dos tercios de los pacientes tienen hallazgos anormales al examen físico.

Diferentes estudios son necesarios para excluir otras patologías y para determinar la causa de la eritromelalgia secundaria.

Los diagnósticos electromiográficos no muestran las alteraciones en las fibras pequeñas como así tampoco el estudio histopatológico de las lesiones no ayuda ya que las características encontradas no son específicas de la patología (7).

La isquemia severa de los miembros inferiores puede ser descartada por el examen físico vascular y la realización del índice tobillo brazo.

La realización de un citológico y recuento de plaquetas, glucemia y prueba de tolerancia a la glucosa, proteinograma por electroforesis e inmunofijación y hormonas tiroideas se sugieren para el diagnóstico de las formas secundarias

#### DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Otras patologías pueden ser descartadas por las características clínicas y los test de laboratorio. La enfermedad de Fabry causa parestesia y dolor quemante en las extremidades pero no eritema. Los característicos angioqueratomas pueden ser apreciables en alguna región del cuerpo. Además esta patología esta frecuentemente asociado a insuficiencia renal.

Neuropatía periférica: debido a muchas causas pueden causar dolor en las extremidades pero no eritema. El examen neurológico y la velocidad de conducción nerviosa pueden resolver el problema diagnóstico.

Síndrome de eritrodisestesia: típicamente causado por drogas quimioterápicas. Los fármacos que lo producen con mayor frecuencia son doxorubicina liposomal (Caelyx®) y capecitabina (Xeloda®).

Otro diagnóstico diferencial a tener en cuenta es el síndrome complejo regional doloroso (CRPSI), también conocido como una distrofia simpática refleja, y distinguir esta condición puede ser complejo. Por ejemplo los pacientes con esta condición pueden tener calor, edema y dolor en los miembros. Varios factores pueden ayudar a distinguir el CRPSI de la eritromelalgia. En general ,la eritromelalgia es bilateral, mientras que el CRPSI es usualmente unilateral. En segundo lugar, la mayoría de las pacientes con CRPSI tienen dolor al frío y evitan la exposición al mismo. Tercero, los pacientes con CRPSI generalmente tienen historia de daño precediendo el comienzo de los síntomas, cosa que no ocurre en la eritromelalgia. Además, el bloqueo simpático puede ser eficaz en el CRPSI a diferencia de la eritromelalgia (6).

Otras causas a considerar incluyen: tirotoxicosis, enfermedad febril crónica, leucemias, insuficiencia hepática, alcoholismo crónico y artritis reumatoide (1).

Figura 1. Diagnósticos diferenciales de eritromelalgia

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Fabry</li> <li>- Neuropatía periférica</li> <li>- Policitemia</li> <li>- Tirotoxicosis</li> <li>- Síndrome de eritrodisestesia</li> <li>- Síndrome complejo regional doloroso</li> <li>- Enfermedad febril crónica</li> <li>- Leucemias</li> <li>- Insuficiencia hepática</li> <li>- Alcoholismo crónico</li> <li>- Artritis reumatoidea</li> </ul>
----------------------------	--

#### TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No hay terapia definida para la eritromelalgia. El tratamiento es complejo y necesita de un abordaje multidisciplinario. Medidas simples como por ejemplo: aplicar toallas húmedas, mojar el pie en agua fría, caminar en pisos fríos o elevar la extremidad afectada sirven para aliviar los síntomas. Los pacientes deben evitar factores que pueden exacerbar sus molestias como el calor en las extremidades durante ejercicio, la ingesta de alco-

hol y el calzado ajustado (8).

Si existiera una causa subyacente el tratar la enfermedad puede aliviar los síntomas. El ácido acetilsalicílico es la terapia de elección en aquellos pacientes con desorden mieloproliferativo subyacente y algunos autores proponen su uso extensivo para todas las causas de eritromelalgia salvo contraindicación.

Otros tratamiento de primera línea incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINES), misoprostol y prostaciclina (1).

La administración de mexiletina, un antiarrítmico similar a la lidocaína, que bloquea los canales de sodio, ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de las formas primarias (9,10). Han sido utilizados, con éxito variable, gabapentina, sertralina, venlafaxina y nitroprusiato endovenoso (11).

Se han descrito casos donde la simpatectomía quirúrgica ha mostrado buenos resultados (12).

La remisión espontánea ocurre en hasta un 10% de los pacientes en aproximadamente 8.7 años. Los pacientes deben ser aconsejados de condiciones seguras para enfriar sus miembros ya que los mismos pueden tomar comportamientos extremos para aliviar su dolor como sumergir sus pies en hielo. A pesar que estos comportamientos alivian su dolor momentáneamente, empeoran la integridad de su piel, y exacerban las anomalías en su microcirculación, dejando sus pies ampliamente deteriorados cianóticos, edematosos, macerados, con erosiones y úlceras dolorosas. El dolor de sus pies en inmersión comienza a dominar el escenario clínico. Con el aumento del dolor, se incrementa la discapacidad, el uso de medicamentos para el dolor, aislamiento social, entre otros (8).

La eritromelalgia es una entidad clínica, poco frecuente. Su etiología, diagnóstico y tratamiento siguen siendo controvertidos, siendo necesario su reconocimiento por el médico general para poder tratar de manera eficaz y oportuna a estos enfermos (8).

## BIBLIOGRAFÍA

- Ghosh, S. K., Bandyopadhyay, D., & Ghoshal, L. (2012). Painful red hands and feet. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 79(5), 356–8.
- Buttaci, C. J. (2006). Erythromelalgia: a case report and literature review. *Pain Medicine*, 7, 534–538.
- MP, D., Wilkins, F., & TW, R. (2006). Between episodes of erythromelalgia: A spectrum of colors. *Archives of Dermatology*, 142(8), 1065–1086.
- Al-Minshawy, S., & El-Mazary, A.-A. (2014). An Egyptian child with erythromelalgia responding to a new line of treatment: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 8(1), 69.
- Cummins, T. R., Dib-Hajj, S. D., & Waxman, S. G. (2004). Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. *J Neurosci*, 24, 8232–8236.
- Davis, M. D., Sandroni, P., Rooke, T. W., & Low, P. A. (2003). Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy or both? *Arch Dermatol*, 139, 1337–1343.
- Themistocleous, A. C., Ramirez, J. D., Serra, J., & Bennett, D. L. H. (2014). The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Practical Neurology*, practneuro-2013–000758–.
- Davis, M. D. P. (2014). Immersion foot associated with the overuse of ice, cold water, and fans: A distinctive clinical presentation complicating the syndrome of erythromelalgia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(1), 169–171.
- Cregg, R., Cox, J. J., Bennett, D. L. H., Wood, J. N., & Werdehausen, R. (2014). Mexiletine as a treatment for primary erythromelalgia: normalization of biophysical properties of mutant L858F Nav1.7 sodium channels. *British Journal of Pharmacology*, 171(19), 4455–4463.
- Elgueta, F., de la Cuadra-Fontaine, J. C., Clede, L., Fierro, C., & Valderrama, A. (2013). Erythromelalgia: A Rare and Hard-to-Treat Condition: A 9-Year-Old Boy Responsive to Intravenous Lidocaine and Oral Mexilitene. *Pain Medicine*, 14(2), 311–312.
- Kalava, K., Roberts, C., Adair, J. D., & Raman, V. (2013). Response of Primary Erythromelalgia to Pregabalin Therapy. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 19(5).
- Cerci, F. B., Kapural, L., & Yosipovitch, G. (2014). Intractable erythromelalgia of the lower extremities successfully treated with lumbar sympathetic block. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(5), e270–e272.