

Erytromelalgia – bolesny rumień kończyn w obrazowaniu termograficznym

Erythromelalgia – painful erythema of the extremities

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

² Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Barbara Nurowska-Wrzosek, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, SPCSK, ul. Banacha 1 A, 02-097 Warszawa, tel.: 22 599 28 28, faks: 22 599 18 18, e-mail: barbara.wrzosek@poczta.onet.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Erytromelalgia jest rzadką chorobą o niejasnej etiologii, charakteryzującą się napadowym zaczerwienieniem i wzmożonym uciepleniem kończyn z towarzyszącym piekącym, silnym bólem kończyn. W erytromelalgii możemy wyróżnić postać pierwotną oraz wtórną. Postacie wtórne występują w przebiegu zespołów mielo-proliferacyjnych, chorób układowych tkanki łącznej, cukrzycy typu 1. i 2., stwardnienia rozsianego, neuropatii, chorób zakaźnych, zatorowości obwodowej, jak również po urazach. Objawy omawianego schorzenia powstają najpewniej w wyniku patologicznej redystrybucji skórnych mikrokrążenia i dysfunkcji w obwodowych neuronach adrenergicznych. U podłoża erytromelalgii pierwotnej, idiopatycznej leży mutacja w obrębie genu *SCN9A* kodującego podjednostkę alfa kanału sodowego bramkowanego napięciem Nav 1.7. Rozpoznanie choroby opiera się na kryteriach klinicznych. Dolegliwości bólowe mają charakter nawracający, zazwyczaj występują symetrycznie, częściej dotyczą kończyn dolnych niż górnych, nasilają się przy zwiększonej temperaturze otoczenia, podczas ćwiczeń fizycznych, opuszczaniu kończyn w dół, w nocy i po spożyciu alkoholu. Ulgę przynosi jedynie ochłodzenie. Mimo opisywanych wielu prób leczenia erytromelalgii brak jest jednoznacznych danych potwierdzających skuteczność któregośkolwiek stosowanego leku. Z uwagi na dokuczliwe dolegliwości bólowe oraz będące konsekwencją tego znaczne upośledzenie funkcjonowania ludzi dotkniętych tym schorzeniem leczenie erytromelalgii skupia się głównie na stosowaniu leków przeciwbólowych. W artykule opisano dwa przypadki klinicznie rodzinnej, pierwotnej erytromelalgii oraz trudności z uzyskaniem trwałej remisji przy zastosowaniu obecnie dostępnej terapii, z próbą monitorowania leczenia w badaniu termograficznym.

Słowa kluczowe: erytromelalgia, rumień, ból kończyn, mikrokrążenie, leczenie przeciwbólowe, badanie termograficzne

Summary

Erythromelalgia is a rare disease of unclear etiology, characterized by recurrent erythema, burning pain and warmth of the affected extremities. In erythromelalgia we can distinguish primary and secondary form. Secondary forms occur in the course of myeloproliferative disorders, systemic connective tissue disease, diabetes mellitus type 1 and 2, multiple sclerosis, neuropathies, infectious diseases, embolism, as well as trauma. Symptoms of EM result from pathological misdistribution of skin microvascular blood flow and dysfunction of adrenergic neurons. Primary EM develops due to mutation in *SCN9A*, the gene that encodes alpha subunit of the voltage-gated channel Nav 1.7. Erythromelalgia diagnosis based on clinical criteria. May the pain recurring character, usually occur symmetrically, often on the lower extremities than the upper, increases with increased ambient temperature during exercise, leaving the limbs down at night and after drinking alcohol. Only brings cool relief. Although described many trials of EM there is no conclusive data to support the efficacy of any of the drug. Due to the nagging aches and pains, and as a consequence of the significant impairment of the people affected by this disease erythromelalgia treatment focuses on the use of analgesics. In this paper authors reported 2 cases of primary familial erythromelalgia and difficulties with

achieving a significant improvement with the currently available treatment, in an attempt to monitor the thermographic study treatment.

Key words: erythromelalgia, erythema, limb pain, microcirculation, analgesia, thermographic examination

DEFINICJA

Erytromelalgia (EM) jest rzadko występującym schorzeniem, o nie do końca poznanej etiologii. Częstość zachorowań wynosi średnio 2,5–3,3 przypadku na milion populacji rocznie. Historia EM jako jednostki chorobowej sięga 1878 roku. Nazwę zaproponował Mitchell (*erythros* – ‘czerwony’, *melos* – ‘kończyny’, *algos* – ‘ból’). Do wyżej wymienionych objawów tworzących nazwę choroby w 1932 roku dołączono trzy dodatkowe kryteria jej rozpoznania: nasilenie objawów po ogrzaniu, ulga przy chłodzeniu, brak reakcji na terapię⁽¹⁾. W erytromelalgii wyróżnia się postać pierwotną – idiopatyczną oraz wtórną. Istotne jest odróżnienie formy pierwotnej (idiopatycznej) od EM wtórnej, rozwijającej się na podłożu innych schorzeń, w przypadku której objawy chorobowe niejednokrotnie ustępują przy leczeniu podstawowej jednostki chorobowej^(1–3).

OBJAWY

Rozpoznanie EM opiera się na kryteriach klinicznych. Objawy charakteryzują się napadowym zaczerwienieniem i ociepleniem kończyn z towarzyszącym piekącym, silnym bólem. Dolegliwości bólowe mają charakter nawracający, zazwyczaj występują symetrycznie, częściej dotyczą kończyn dolnych niż górnych, niekiedy występują także na małżowinach usznych i na twarzy, nasilają się przy zwiększonej temperaturze otoczenia, podczas ćwiczeń fizycznych, opuszczaniu kończyn w dół, w nocy i po spożyciu alkoholu. Ulgę przynosi jedynie ochłodzenie, przy czym dolegliwości są tak dokuczliwe, że zmuszają pacjentów do zachowań

EM pierwotna	Etiologia do końca niewyjaśniona, podłoże genetyczne, objawy chorobowe powstają w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym, rozpoznanie opiera się wyłącznie na kryteriach klinicznych, nie ma charakterystycznych zmian histopatologicznych ani odchyień w badaniach laboratoryjnych
EM wtórna	Objawy pojawiają się wtórnym na skutek rozwijającej się choroby podstawowej, na przykład zespół mieloproliferacyjny (zwłaszcza nadpłytkowość samoistnej, czerwienicy prawdziwej), chorób układowych tkanki łącznej, cukrzycy typu 1. lub 2., stwardnienia rozsianego, neuropatii, chorób zakaźnych (np. AIDS), zatorowości obwodowej, zwłaszcza cholesterolowej, reakcji po niektórych lekach, np. bromokryptynie, nifedypinie, po urazach. Objawy chorobowe ustępują po leczeniu choroby podstawowej

Tabela 1. Erytromelalgia pierwotna i wtórna^(4,5)

uznawanych przez otoczenie za dziwaczne (moczenie stóp w wodzie z lodem, spanie zimą ze stopami za oknem, wkładanie kończyn do lodówki). Opisywane niekiedy zaawansowane zmiany troficzne (owrzodzenia, zmiany martwicze) są raczej skutkiem odmrożeń niż progresją samej choroby⁽⁴⁾ (rys. 1).

ETIOLOGIA, PATOGENEZA I DIAGNOSTYKA

Etiologia EM nie jest do końca poznana. Jest to zaburzenie naczynioruchowe, polegające na napadowym rozszerzeniu tętniczek i połączeń tętniczo-żylnych. Powstało kilka hipotez dotyczących etiologii erytromelalgii pierwotnej: naczyniowa, neurologiczna, teoria miejscowej hipoksji tkankowej i wzmożonego metabolizmu tkankowego. Według jednej z nich objawy są wywołane przez hipoksję tkankową, spowodowaną re-dystrybucją skórnej mikrokrążenia. Poprzez skurcz zwieraczy przedwłośniczkowych oraz otwarcie anatomicznych połączeń tętniczo-żylnych (patologiczną reakcją termoregulacyjną) dochodzić miałyby do niedotlenienia skóry w obrębie kończyn. Oziębienie w wyniku spowolnienia metabolizmu miałyby zmniejszyć zapotrzebowanie na tlen. W badaniach neurologicznych stwierdzono dysfunkcję w obwodowych neuronach adrenergicznych⁽⁵⁾. Podłoże genetyczne choroby zostało potwierdzone dopiero w 2004 roku. Grupa chińskich badaczy z Uniwersytetu Pekńskiego odkryła odpowiedzialną za rozwój schorzenia mutację w obrębie genu *SCN9A* kodującego podjednostkę alfa kanału sodowego bramkowanego napięciem Nav 1,7, którego ekspresja występuje głównie w neuronach czuciowych (w tym w nocyreceptorach) i zwojach współczulnych. Jak dotąd opisano 19 mutacji w obrębie genu *SCN9A* u chorych na erytromelalgę. Przy zastosowaniu techniki pomiaru prądu przy ustalonym napięciu na łacie błonowej (metoda *patch-clamp*) stwierdzono wpływ

Kryteria rozpoznania EM
Zaczerwienienie i wzmożone ocieplenie skóry kończyn (zazwyczaj symetryczne)
Piekący, silny ból
Nawracający charakter objawów
Nasilenie objawów po ogrzaniu
Ulga przy chłodzeniu
Brak reakcji na terapię

Tabela 2. Podstawowe kryteria kliniczne rozpoznania erytromelalgii



Rys. 1. Zmiany troficzne i stan po amputacji palców stóp u chorych z erytromelalgia spowodowane odmrożeniami

mutacji na biofizyczne właściwości kanału sodowego. Badania te tłumaczą, dlaczego u chorych na EM odczuwanie bólu (zarówno natężenie, jak i czas trwania dolegliwości) jest nieproporcjonalne do siły działających bodźców⁽⁶⁻⁸⁾.

Metodą diagnostyczną wykorzystywaną w monitorowaniu leczenia pacjentów z EM może być termografia wizyjna. Pozwala ona rejestrować na odległość emisję promieniowania podczerwonego i w ten sposób bardzo precyzyjnie określić temperaturę na powierzchni skóry, która jest funkcją temperatury narządu wewnętrznego i własności ciepłych tkanek położonych pomiędzy ocenianym narządem a powierzchnią ciała. Wszystkie procesy chorobowe przebiegające ze stanem zapalnym powodują zmianę temperatury w chorej tkance i na powierzchni skóry. Metoda termowizyjna pozwala ocenić rozkład przestrzenny i zmiany wartości temperatury. Badanie wykonane nowoczesną kamerą termowizyjną jest bezdotykowe, proste, nieobciążające chorego, może być wielokrotnie powtarzane i wykorzystywane do monitorowania leczenia⁽⁹⁾.

LECZENIE

Dotychczas nie opracowano skutecznej terapii pierwotnej EM, a różnorodność stosowanych leków jest równoważna z mnogością hipotez odnoszących się do patogenezy. Ulgę może przynieść ochłodzenie i uniesienie kończyny, unikanie wysokich temperatur i intensywnego wysiłku fizycznego. W leczeniu przede wszystkim wtórnych postaci opisywano korzystny efekt po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego, indometacyny, leków antydepresyjnych (inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, leków trójcyklicznych), gabapentyny, antagonistów kanałów wapniowych, mizoprostolu, betaadrenolityków, opioidów, meksyletyny i lidokainy. W przypadku ciężkiej EM podawano parenteralnie nitroprusydek sodu, adenozyne oraz bupiwakainę i opioidy zewnątrzoponowo. Pojedyncze doniesienia mówią o stosowaniu sympatektomii, stymulacji rdzeniowej i procedury

neurochirurgicznej. Spotykane w literaturze doniesienia o łagodzeniu objawów erytromelalgii to głównie opisy pojedynczych przypadków klinicznych⁽¹⁾. O skuteczności terapii decydują subiektywna ocena pacjenta, skala bólu, zmniejszenie ilości stosowanych leków przeciwbólowych. Jak dotąd nie było obiektywnych, wizualnych wykładników poprawy klinicznej⁽¹⁰⁾.

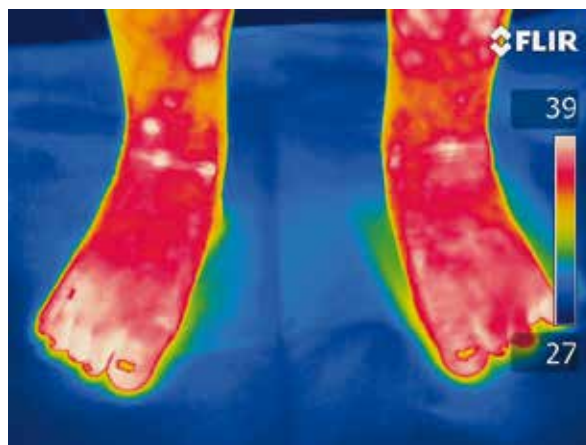
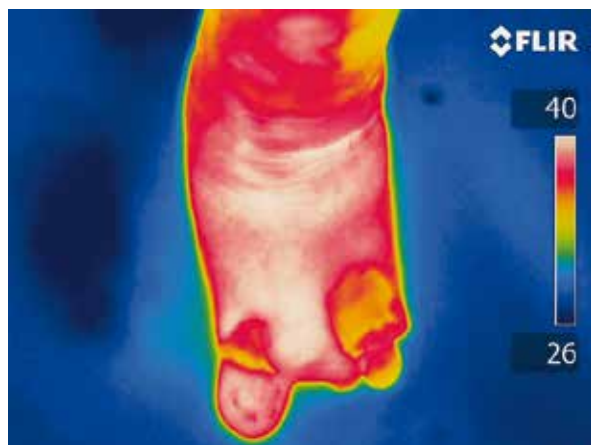
ROKOWANIE

Mimo opisywanych wielu prób terapii skuteczne leczenie pierwotnej EM nie jest znane. Choroba ta jest przewlekła, niekiedy postępująca, a przede wszystkim znacznie ograniczająca i upośledzająca normalne funkcjonowanie chorego.

OPIS PRZYPADKÓW

Od sierpnia 2004 roku w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii wielokrotnie hospitalizowano dwóch braci z erytromelalgia pierwotną. W wywiadzie rodzinnym pozostali członkowie rodziny – dwóch braci i dwie siostry spośród sześciorga rodzeństwa oraz rodzice i dziadkowie pacjentów – byli zdrowi.

U młodszego z braci (urodzonego w 1986 roku) objawy chorobowe pod postacią zaczerwienienia, silnych bólów stóp i podudzi o charakterze palenia i uczucia gorąca pojawiły się w 13. roku życia. W dzieciństwie był dwukrotnie hospitalizowany na oddziale dermatologicznym szpitala rejonowego, tam też rozpoznano EM. Starszy z braci (urodzony w 1978 roku) od 6. roku życia odczuwał palenie wewnątrz kończyn dolnych, a następnie zaczerwienienie skóry i ból. W 17. roku życia powstały u niego owrzodzenia, odmrożenia w obrębie stóp, deformacje palców. Ulgę w dolegliwościach przynosiło chłodzenie kończyn dolnych strumieniami zimnego powietrza – wiatrakiem, chłodzenie w zimnej wodzie, w okresie zimowym jazda boso na motorze lub chodzenie po śniegu.



Rys. 2. Obrazy termograficzne chorych z erytromelalgia

W badaniu przedmiotowym poza rumieniem obejmującym stopy i dystalną połowę obu podudzi oraz zmianami troficznymi palców stóp nie stwierdzono innych odchyłeń w badaniu fizykalnym.

W wykonanych badaniach dodatkowych (morfologia krwi, koagulogram, rozszerzone badania biochemiczne, hormonalne, czynnik reumatoidalny i przeciwciała przeciwjądrowe) nie odnotowano odchyłeń od normy. Wyniki badań w kierunku wtórnego nadciśnienia tętniczego (EKG, ECHO serca i ocena dna oka) również były prawidłowe. Oznaczony indeks kostkowo-ramienny u obu braci wynosił 1. W badaniu dopplerowskim żył kończyn dolnych nie uwidoczniło istotnych nieprawidłowości. Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano postać pierwotną erytromelalgii oraz podjęto próbę leczenia farmakologicznego.

Początkowo u obu pacjentów w warunkach monitorowania EKG i ciśnienia tętniczego w ciągłym wlewie dożylnym zastosowano nitroprusydek sodu przez 10 dni, począwszy od dawki 0,1 pg/kg mc./min, aż do celowej dawki 2 pg/kg mc./min, obserwując zmniejszenie dolegliwości. Ze względu na utrzymujące się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego i tachykardię stosowano dodatkowo propranolol. Po odstawieniu nitroprusydku sodu do przewlekłej terapii dołączono dihydralazyne. Mimo stosowanego leczenia obserwowano jednak nawrót dolegliwości. W związku z tym podejmowano próby zastosowania kolejnych leków, między innymi sildenafilu (z uwagi na działanie wazodylatacyjne), monoazotanu izosorbidu, diltiazemu, fluoksetyny, meksyletyny, gabapentyny, okskarbamazepiny, cyklosporyny, tramadolu, fentanylu w plastrach. Niekiedy uzyskiwano czasowe zmniejszenie dolegliwości, nie można jednak wykluczyć efektu placebo. Podczas jednej z hospitalizacji, przy występujących nasilonych objawach u młodszego z braci założono cewnik do przestrzeni zewnątrzoponowej na okres 2 tygodni. Podawano bupiwakainę 0,1% z fentanylem 2 ng/ml. W wyniku tego dolegliwości bólowe ustąpiły, co umożliwiło uniesienie kończyn

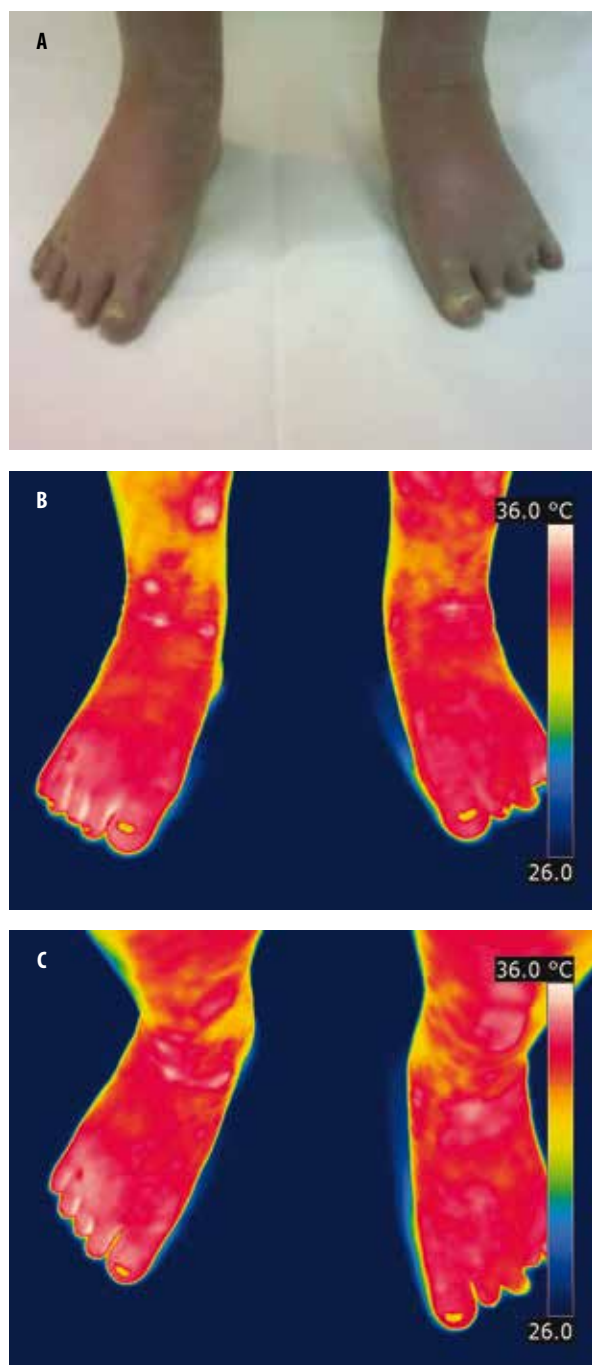
i w konsekwencji ustąpienie obrzęków oraz gojenie owrzodzeń. W listopadzie 2006 roku u obu braci z powodu nawrotu objawów wykonano obustronną sympatektomię lędźwiową, bez istotnego efektu klinicznego. Dotychczas stosowane leczenie, obejmujące nawet narkotyczne leki przeciwbólowe, spowodowało co prawda zmniejszenie dolegliwości bólowych, ale nie zminimalizowało dokuczliwego uczucia palenia i gorąca. Wyjątek stanowiło zastosowanie ranolazyny w sierpniu 2012 roku u starszego z braci.

Podjęto próbę oceny efektów terapii w badaniu termograficznym. Porównano temperatury średnie, minimalne i maksymalne z wybranych regionów na powierzchni skóry kończyn dolnych i górnych u obu pacjentów. Badania wykonano kamerą termowizyjną firmy FLIR 650 z zachowaniem standardowych procedur badania. Zapisy obrazów termowizyjnych zarejestrowano przed leczeniem i po trzech tygodniach leczenia ranolazyną. Analiza otrzymanych wyników nie wykazała istotnych różnic (rys. 2 i 3).

W ocenie klinicznej dokonanej przez lekarza prowadzącego oraz w ocenie chorych ponowne podanie leku nie przyniosło zdecydowanej poprawy.

PODSUMOWANIE

Erytromelalgia jest rzadko występującym schorzeniem. Dokładna etiologia i mechanizm powstawania nie zostały dotychczas jednoznacznie wyjaśnione. Rozpoznanie i cały proces diagnostyczny skupione są na objawach klinicznych. O ile objawy chorobowe pod postacią bólu, zaczerwienienia i uczucia palenia dają szerokie pole do różnicowania tejże jednostki chorobowej, o tyle dynamika zmian, specyficzny sposób ukojenia objawów poprzez ochłodzenie, nasilenie po ogrzaniu, nawrotowy charakter zmian oraz brak poprawy po leczeniu mogą nasunąć podejrzenie rozpoznania erytromelalgii. Mimo opisywanych wielu prób leczenia EM nie ma jednoznacznych danych potwierdzających



Rys. 3. Chory z erytromelalgia (młodszy z braci). A. Fotografia stóp. B. Obraz termograficzny przed leczeniem. C. Obraz termograficzny po leczeniu

skuteczność któregośkolwiek stosowanego leku⁽⁷⁻⁹⁾. Z uwagi na dokuczliwe dolegliwości bólowe i wynikające z tego znaczne upośledzenie funkcjonowania osób dotkniętych tym schorzeniem leczenie EM skupia się głównie na stosowaniu leków przeciwbólowych. Przedstawiony przez autorów opis przypadków pokazuje empiryczne podłoże stosowania farmakoterapii i niestety w konsekwencji brak możliwości radykalnego usunięcia objawów chorobowych. Nie ulega wątpliwości, że erytromelalgia jest chorobą przewlekłą, a nawet postępującą, i na obecną chwilę nie ma danych dotyczących przyczyny powstawania objawów chorobowych, a co za tym idzie niemożliwe jest zastosowanie leczenia przyczynowego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Cohen J.S.: Erythromelalgia: new theories and new therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43: 841–847.
2. Davis M.D., O'Fallon W.M., Rogers R.S. 3rd, Rooke T.W.: Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 330–336.
3. Kalgaard O.M., Seem E., Kvernebo K.: Erythromelalgia: a clinical study of 87 cases. *J. Intern. Med.* 1997; 242: 191–197.
4. Mørk C., Kvernebo K.: Erythromelalgia – a mysterious condition? *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 406–409.
5. Davis M.D., Sandroni P., Rooke T.W., Low P.A.: Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 1337–1343.
6. Yang Y., Wang Y., Li S. i wsp.: Mutations in *SCN9A*, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelalgia. *J. Med. Genet.* 2004; 41: 171–174.
7. Wu M.T., Huang P.Y., Yen C.T. i wsp.: A novel *SCN9A* mutation responsible for primary erythromelalgia and is resistant to the treatment of sodium channel blockers. *PLoS One* 2013; 8: e55212.
8. Dib-Hajj S.D., Rush A.M., Cummins T.R. i wsp.: Gain-of-function mutation in *Nav1.7* in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. *Brain* 2005; 128: 1847–1854.
9. Jung A., Żuber J., Kalicki B., Grodowski J.: W: Plusa T.: Zapalenie płuc. Medpress, Warszawa 1998.
10. Nurowska-Wrzosek B., Tołodziecka L., Gacjong Z.: Erythromelalgia: two case reports and literature review. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117: 322–326.