

# Erytromelalgia. Przypadek pierwotnej erytromelalgii w okresie dziecięcym

## Primary erythromelalgia in a child

Dorota Turowska-Heydel, Zbigniew Żuber, Małgorzata Sobczyk

Oddział Dzieci Starszych z pododdziałami: neurologicznym, reumatologicznym, pulmonologicznym, rehabilitacyjnym Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. Św. Ludwika w Krakowie, ordynator Oddziału dr med. Zbigniew Żuber

**Słowa kluczowe:** erytromelalgia, ból kończyn, rumień, mutacja kanału sodowego.

**Key words:** erythromelalgia, limb pain, erythema, sodium channel mutation.

### Streszczenie

Erytromelalgia jest rzadką chorobą o niejasnej etiologii, opisywaną głównie u osób dorosłych, charakteryzującą się nasilonym uciepleniem, napadowym zaczerwienieniem kończyn, głównie dolnych, z towarzyszącym piekącym silnym bólem. Autorzy opisywali przypadek pierwotnej erytromelalgii u 8,5-letniego chłopca oraz trudności terapeutyczne w uzyskaniu należytej poprawy.

Erytromelalgia (EM) jest rzadkim schorzeniem charakteryzującym się triadą objawów klinicznych: zaczerwienieniem, wzmożonym uciepleniem oraz bólem kończyny. Pierwszy przypadek został opisany przez Gravesa w 1834 r. Nazwę choroby wprowadził w 1878 r. Mitchell – od greckich słów: *erythros* – czerwony, *melos* – kończyny, *algos* – ból [1]. Do określenia tej choroby używano takich nazw, jak: *erythermalgia* i *erythralgia*. Michiels w 1938 r. zaproponował, aby nazwę *erythromelalgia* stosować dla przypadków wtórnych do chorób mieloproliferacyjnych, a nazwą *erythermalgia* (*therme* – ciepło) określać choroby idiopatyczne [2–4]. W 1964 r. Babb i wsp. potwierdzili częstsze występowanie chorób mieloproliferacyjnych z obecnością erytromelalgii [5].

W artykule przedstawiono przypadek kliniczny 8,5-letniego chłopca cierpiącego na pierwotną erytromelalgii, a także trudności związane z uzyskaniem skutecznej poprawy klinicznej przy zastosowanym leczeniu.

### Summary

Erythromelalgia is a rare disease of unclear etiology occurring mostly in adults, characterized by increased local skin temperature, burning pain in the feet and less often the hands. This article describes a boy suffering from a primary type of erythromelalgia, and difficulties with achieving a significant improvement with the currently available treatment.

### Opis przypadku

W styczniu 2009 r. na Oddział Reumatologiczny Szpitala im. Św. Ludwika w Krakowie z powodu rumienia i silnych dolegliwości bólowych rąk o charakterze pieczenia i odczucia gorąca został przyjęty 8,5-letni chłopiec. Dolegliwości zmniejszyły się jedynie pod wpływem ochładzania kończyn górnych (stosowanie silnego strumienia zimnej wody, zanurzanie rąk w lodowatej wodzie), a nasilały się w momencie ogrzania. Każda próba zaprzestania chłodzenia i ocieplenie rąk powodowały silny atak palącego bólu oraz pojawienie się charakterystycznego zaczerwienienia (ryc. 1, 2). Dolegliwości bólowe o mniejszym natężeniu dotyczyły również kończyn dolnych, szczególnie stopy lewej. Te dolegliwości pojawiły się u chłopca miesiąc przed przyjęciem do szpitala. W wywiadzie rodzice nie podali urazu ani występującej w ostatnich miesiącach infekcji. Rodzice oraz rodzeństwo chłopca są zdrowi.

---

#### Adres do korespondencji:

dr med. Dorota Turowska-Heydel, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. Św. Ludwika, ul. Strzelecka 2, 31-503 Kraków, tel. +48 12 421 11 86, e-mail: heydel@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 25.02.2009 r.



**Ryc. 1.** Chłopiec 7-letni B.D. z objawami napadowego bólu rąk.

**Fig. 1.** 7-year old boy B.D. with an attack of hands' pain.



**Ryc. 2.** Ten sam chłopiec – charakterystyczne zaczerwienienie rąk.

**Fig. 2.** The same boy – typical purpura of hand.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono prawidłową temperaturę ciała, nieznacznie podwyższone ciśnienie tętnicze – RR 130/90. Zaobserwowano rumień obejmujący lewą stopę oraz dłoń i 1/3 dystalną część obu przedramion. Nie stwierdzono obrzęków. Tętno na tętnicach obwodowych jednoimiennych było symetryczne, dobrze wyczuwalne. Ponadto w badaniu fizykalnym nie stwierdzono innych odchyłeń od normy.

Wykonano następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, pomiar OB, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), elektrolitów, kreatyniny i kwasu moczowego, aktywność fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz ogólne badanie moczu. Pobrano również krew w celu oznaczenia obecności czynnika reumatoidalnego oraz przeciwciał przeciwjądrowych, a także badania w kierunku wykluczenia boreliozy, yersiniozy i mykoplazmozy. W wynikach powyższych badań nie stwierdzono nieprawidłowości. Obserwowano jedynie miernie zwiększone stężenie glukozy 5,8 mmol/l, przy normie do 5,55 mmol/l. Wykonano badania obrazowe RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej – wyniki były prawidłowe, a także badanie EKG – wynik w normie dla wieku.

Wykonano punkcję szpiku w celu wykluczenia chorób mieloproliferacyjnych. Wykazano, że układ kostno-stawowy był prawidłowy (badanie radiologiczne podudzi, stóp i rąk). W badaniu scyntygraficznym układu kostnego stwierdzono podwyższoną aktywność znacznika w rzucie nadgarstka i przyśrodkowej części śródreżca po stronie lewej oraz w rzucie stawu skokowego i śródstopia po stronie lewej, z cechami przekrwienia w fazie tkankowej. W badaniu kapilaroskopowym nie stwierdzono obecności pętli Raynauda ani obszarów

całkowicie pozbawionych naczyń; liczba kapilar była prawidłowa. W licznych naczyniach obserwowano jedynie zmniejszony przepływ naczyniowy.

W badaniu elektromiograficznym wykazano, że przewodnictwo ruchowe w nerwie strzałkowym lewym i czuciowe w nerwie łydkowym lewym było w granicach normy. Przewodnictwo w nerwie pośrodkowym i łokciowym lewym było również w granicach normy, poza nieznacznie wydłużoną latencją końcową, natomiast przewodnictwo czuciowe w nerwie pośrodkowym lewym było zwolnione.

W badaniu okulistycznym dno i przedni odcinek oczu nie wykazały zmian chorobowych.

Po uzyskaniu wyników powyższych badań potwierdzono rozpoznanie kliniczne pierwotnej erytromelalgii, w związku z czym podjęto próbę leczenia farmakologicznego.

Początkowo w leczeniu zastosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki rozszerzające naczynia krwionośne oraz leki uspokajające, po których nie obserwowano poprawy stanu klinicznego. Chłopiec przesypiał zaledwie jedną godzinę na dobę z powodu intensywnego bólu, wymagał stałego schładzania rąk, a następnie również kończyn dolnych. Chłopiec nie chodził.

Poprawę uzyskano dopiero po zastosowaniu leczenia kompleksowego, obejmującego wlewy dożylnie z lignokainy, podanie leków przeciwbólowych z grupy opioidów oraz leku przeciwpadaczkowego. Uzyskano również normalizację stężenia glukozy oraz ciśnienia tętniczego.

Pacjent obecnie zgłasza przeculicę w zakresie kończyn górnych oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych w obrębie kończyn dolnych. Chłopiec nie może w dal-

szym ciągu stawać na nogi i chodzić. Regularnie natomiast przesypana 10 godz. w nocy.

## Dyskusja

Opisany przypadek stanowi doskonałą ilustrację pierwotnej EM. Charakterystyczny wywiad i badanie przedmiotowe spowodowały, że rozpoznanie tej rzadkiej choroby na podstawie kryteriów klinicznych nie stwarzało trudności. Chłopiec spełniał wszystkie kryteria Thomsona opisujące zmiany w obrębie kończyn, do których należą: piekący (palący) ból, jego nasilenie przez ogrzanie, łagodzenie bólu przez oziębienie, występujący rumień oraz wzmożone ucieplenie skóry. W przypadku pojawienia się takich objawów w dzieciństwie, należy rozważyć, czy nie występuje wtórna postać EM [6, 7]. W trakcie hospitalizacji na podstawie wykonanych badań u opisywanego chłopca wykluczono choroby mieloproliferacyjne, neuropatie o podłożu immunologicznym, cukrzycę idiopatyczną oraz układowe choroby tkanki łącznej.

Do chwili obecnej nie opracowano skutecznej metody leczenia. Różnorodność stosowanych leków wynikała z wielu hipotez dotyczących etiopatogenezy tej choroby [7–10]. Przypadki złagodzenia objawów opisywano po zastosowaniu prostacykliny, leków antydepresyjnych, trójcyklicznych, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Podejmowano próby leczenia gabapentyną, antagonistami kanałów wapniowych,  $\beta$ -adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, opioidami, meksyletyną i lidokainą [11–13]. W klinicznie cięższych przypadkach stosowano wlewy dożylny z nitroprusydkiem sodu [14] oraz podawano zewnątrzoponowo bupiwakainę i opioidy [15, 16], uzyskując czasową poprawę. Opisywano również zastosowanie sympatektomii z różnym skutkiem leczniczym [17].

U chłopca początkowo zastosowano leki antydepresyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz rozszerzające naczynia z miernym skutkiem leczniczym. Dopiero wprowadzenie wlewów dożylnych z lignokainą i opioidów znacznie poprawiło komfort życia dziecka i przyczyniło się do stopniowego ustępowania dolegliwości.

Od 2004 r. wiadomo, że zarówno rodzinna, jak i sporadyczna EM może być spowodowana mutacją w obrębie genu SCN9A, kodującego podjednostkę  $\alpha$  kanału sodowego. Gen ten nosi nazwę Na (v) 1.7. Mutacja ta wpływa na biofizyczne właściwości kanału sodowego [9]. Kanał sodowy Nav 1.7 wytwarza tzw. prądy progowe, zbliżone do potencjału spoczynkowego. Mutacja powoduje przesunięcie w kierunku hiperpolaryzacji w trakcie aktywacji, przez co obniża próg dla otwarcia kanału i dla pojedynczych potencjałów. Poprzez wolną

inaktywację utrzymuje kanały otwarte przez dłuższy czas po usunięciu bodźca. U chorych na EM w odpowiedzi na niewielki bodziec w receptorach bólowych powstają serie impulsów o wysokiej częstotliwości. Wzmożone odczuwanie bólu (natężenie, czas trwania) nie jest proporcjonalne do siły bodźców. Ochłodzenie powoduje, że kanał sodowy nabiera właściwości biofizycznych zbliżonych do kanału sodowego o prawidłowym mechanizmie działania. Lignokaina i meksyletyna należą do leków blokujących szybkie kanały sodowe i w świetle nowych teorii etiopatogenezy EM oraz odkrycia mutacji genu ich zastosowanie wydaje się uzasadnione.

Sheets i wsp. opisują różną odpowiedź na terapię lignokainową u chorych na EM w zależności od umiejscowienia mutacji w obrębie genu [18].

Mimo opisanych wielu prób terapii, skuteczne leczenie pierwotnej EM nie jest znane. W przeprowadzonym leczeniu u opisanego pacjenta, tak samo jak i w innych udokumentowanych przypadkach, nie uzyskano całkowitego ustąpienia dolegliwości. Zbyt krótki okres obserwacji nie pozwala odpowiedzieć na pytanie, na ile skuteczne jest nasze leczenie i jaki będzie dalszy przebieg choroby. Choroba ma charakter przewlekły, niekiedy postępujący. Opisywane są samoistne remisje choroby, przebiegi z okresami zaostrzeń i przejściową poprawą. Zmniejszenie dolegliwości u pacjenta wiążemy z podejmowaną próbą leczenia. Należy sądzić, że poznanie patomechanizmów występujących w tym rzadkim schorzeniu pozwoli na lepsze zrozumienie innych zespołów bólowych oraz otworzy drogę dla nowych skutecznych metod terapii. Nie można również wykluczyć, że w niedalekiej przyszłości modulacja genu okaże się skuteczną metodą leczenia pierwotnej EM.

## Piśmiennictwo

1. Mitchel SW. On a rare vaso-motor neurosis of the extremities, and on the maladies with which it may be confounded. *Am J Med Sci* 1878; 76: 17-36.
2. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS 3rd, Rooke TW. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Arch Dermatol* 2000; 136: 330-336.
3. Nurowska-Wrzosek B, Tołodziecka L, Gaciong Z. Erythromelalgia: opis dwóch przypadków klinicznych oraz przegląd literatury. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 322-326.
4. Smith LA, Allen EV. Erythromelalgia (erythromelalgia) of extremities; a syndrome characterized by redness, heat and pain. *Am Heart J* 1938; 16: 175-188.
5. Babb RR, Alarcon-Segovia D, Fairbairn JF. Erythromelalgia: review of 51 cases. *Circulation* 1964; 29: 136-141.
6. Strózik K, Lis G, Krzanowska-Dyras M. Case of primary erythromelalgia in a child. *Clin Pediatr (Philo)* 1992; 31: 378-379.

7. Cohen JS. Erythromelalgia: new theories and new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 841-847.
8. Finley WH, Lindsey JR Jr, Fine JD, et al. Autosomal dominant erythromelalgia. *Am J Med Genet* 1992; 42: 310-315.
9. Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patient with primary erythromelalgia. *J Med Genet* 2004; 41: 171-174.
10. Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, et al. Gain-of-function mutation in Nav1.7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. *Brain* 2005; 128: 1847-1854.
11. Cohen JS. High-dose oral magnesium treatment of chronic, intractable erythromelalgia. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 255-260.
12. Davis MD, Sandroni P. Lidocaine patch for pain of erythromelalgia: follow up of 34 patients. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1320-1321.
13. Nathan A, Rose JB, Guite JW, et al. Primary erythromelalgia in a child responding to intravenous lidocaine and oral mexiletine treatment. *Pediatrics* 2005; 115: 504-507.
14. Chan MK, Tucker AT, Madden S, Golding CE, Atherton DJ, Dillon MJ. Erythromelalgia: an endothelial disorder responsive to sodium nitroprusside. *Arch Dis Child* 2002; 87: 229-230.
15. Harrison CM, Goddard JM, Rittey CD. The use of regional anaesthetic blockade in a child with recurrent erythromelalgia. *Arch Dis Child* 2003; 88: 65-66.
16. Stricker LJ, Green CR. Resolution of refractory symptoms of secondary erythromelalgia with intermittent epidural bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 488-490.
17. Seishima M, Kanoh H, Izumi T, et al. A refractory case of secondary erythromelalgia successfully treated with lumbar sympathetic ganglion bloc. *Br J Dermatol* 2000; 143: 868-872.
18. Sheets PL, Jackson JO 2nd, Waxman SG, et al. A Nav1.7 channel mutation associated with hereditary erythromelalgia contributes to neuronal hyperexcitability and displays reduced lidocaine sensitivity. *J Physiol* 2007; 581: 1019-1031.