

Eritromelalgija Erythromelalgia

Robert Košak*, Vane Antolič**

Ključne besede
eritromelalgija

Izvleček. Eritromelalgija je redka bolezen z značilnimi ponavljajočimi se napadi žgočih bolečin, eritema in povišane temperature okončin, predvsem nog, redkeje rok. Napad navadno izzove segrevanje, fizična aktivnost ali določen položaj okončine. Značilno je olajšanje klinične slike po hlajenju in dvigu uda. Ločimo primarno in sekundarno obliko eritromelalgije. Sekundarna oblika se pojavlja kot posledica drugih obolenj, predvsem mieloproliferativnih bolezni. Ta tip prizadene le odraslo populacijo in se učinkovito zdravi z majhnimi odmerki aspirina. Vzrok obolenja pri tej obliki je najverjetneje intravaskularna aktivacija in agregacija trombocitov in posledično delna ali popolna zapore arteriol. Patogeneza pri primarni obliki ni poznana.

Key words
aerythromelalgia

Abstract. Erythromelalgia is a rare syndrome characterised by attacks of severe burning pain, erythema, and warmth of the extremities—primarily the feet and, to a lesser extent, the hands. The distress is induced by environmental heat, exercise, and dependency; it is relieved by exposure to cold and elevation of the extremity. Idiopathic and secondary forms of erythromelalgia exist. Secondary erythromelalgia has been linked to a wide variety of diseases, the most common of which are certain myeloproliferative disorders. This type affect adults only, and is dramatically ameliorated by small doses of aspirin. Intravascular platelet activation and aggregation, with plugging of arterioles have been suggested as the cause of erythromelalgia in myeloproliferative disorders. The pathogenesis of idiopathic form has not yet been delineated.

Uvod

Izraz eritromelalgija izhaja iz grških besed *erythro* (rdečina), *melos* (okončina), *algos* (bolečina). Prvi je to bolezen opisal Mitchell leta 1878 (1), in sicer kot ponavljajoče se napade žgočih bolečin, eritema in povišane temperature nog, rok ali obeh delov telesa istočasno. Napad navadno sproži zvišana temperatura in traja nekaj minut do nekaj ur. Značilno je olajšanje po hlajenju in dvigu prizadete okončine.

Delitev in etiologija

Eritromelalgijo v osnovi delimo na prirojeno in pridobljeno eritromelalgijo (2). Prirojena oblika se pojavi že v mladosti (povprečno v 10. letu starosti), pogostejše prizadene žensko populacijo (70 %) in pri tej obliki vzroka bolezni ne poznamo. Govorimo o primarni ali idiopatski eritromelalgiji. Pridobljena oblika se prične v kasnejšem življenjskem obdobju (najpogostejše v 60. letu starosti), pogostejše obolevajo moški (66 %) in pri tej obliki ločimo primarno (60 % bolnikov) in sekundarno obliko (40 % bolnikov), ki se pojavlja kot posledica drugega obolenja (mieloproliferativne bolezni (3–5), revmatoidnega artritis,

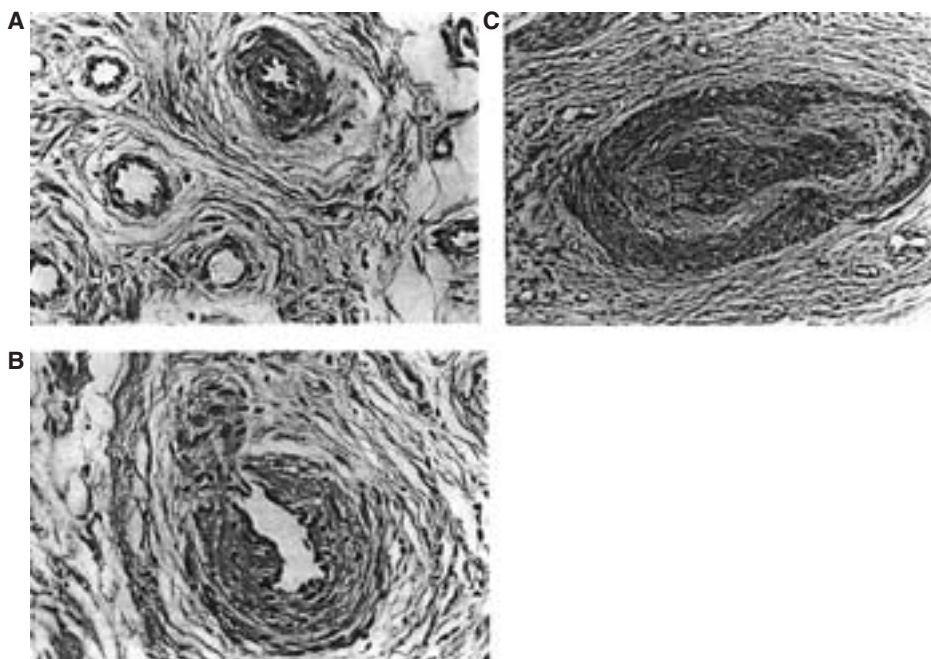
*Robert Košak, dr. med., Ortopedska klinika Ljubljana, Zaloška 9, 1000 Ljubljana.

**Doc. dr. Vane Antolič, dr. med., Ortopedska klinika Ljubljana, Zaloška 9, 1000 Ljubljana.

sistemskega lupusa eritematozusa, hipertenzije (6), malignega obolenja, sladkorne bolezni (7), po jemanju različnih vazoaktivnih snovi, pri otrocih so opisani primeri pojava po cepljenju proti gripi (8), po virusni okužbi z virusom Epstein-Barr (9), *poxvirusi* (10)). Bolezen se pogosteje pojavlja v določenih družinah. Najverjetneje se deduje avtosomno dominantno (11).

Histopatologija

Histopatološke spremembe so znane predvsem pri sekundarni obliki eritromelalgije, medtem ko so pri primarni obliki slabše raziskane. Značilna je sprememba v stenah arteriol v retikularni plasti kože. Vene in kapilare navadno niso prizadete (slika 1) (12). Endotelijske celice so nabrekle in vsebujejo velika jedra. Gladke mišične celice so pomnožene, s številnimi vakuolami, z nabreklo citoplazmo in oblogami znotrajceličnega materiala. Značilni so številni trombi v arteriolah, z minimalnimi količinami fibrina, ki lahko skupno z zadebeljeno žilno steno povsem obliterirajo krvno žilo. Znakov vnetnega procesa navadno ni videti.



Slika 1. A – nekaj majhnih normalnih venul in arteriola z nabrekli endotelijem in zadebeljeno steno kot posledica fibromuskularne proliferacije. B – arteriola z nabrekli endotelijskimi celicami in zadebeljeno steno. C – arteriola z zadebeljeno steno in popolno zaporo svetline s tromбом.

Patogeneza

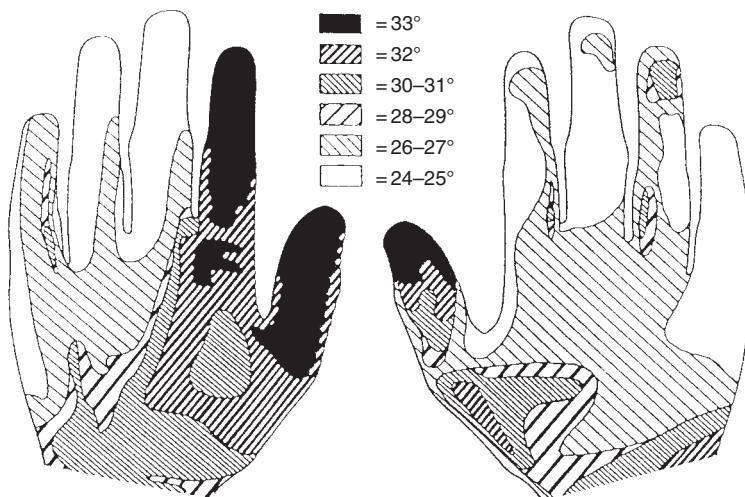
Vzrok bolezni je pri sekundarni eritromelalgiji le deloma pojasnjen. Najverjetneje je za klinično sliko v večji meri odgovorna povečana nagnjenost trombocitov k znotrajžilni aktivaciji in agregaciji trombocitov, preko pretvorbe arahidonske kisline s pomočjo encima ciklooksigenaze v tromboksan A2. Posledično pride do nastanka primarnih trombocitnih čepov, kar vodi v delno ali popolno zaporo arteriol. Strdkci so le v manjši meri sestavljeni iz fibrina (13), ki nastaja zaradi delovanja trombina na fibrinogen in ima nalogo, da učvrsti trombocitni čepek v stabilno enoto. Posledica tega je, da so trombi nestabilni in se ves čas deloma razgrajujejo, deloma nastajajo. S tem se tudi spreminja pretok skozi prizadeto žilo. Zdravila, ki se uporabljajo pri tej obliki eritromelalgije (aspirin, indometacin), zavrejo aktivnost ciklooksigenaze in s tem se agregacija trombocitov znatno zmanjša.

Do pomnožitve gladkih mišičnih celic v stenah krvnih žil, ki vodi v zoženje njihove svetline, prihaja zaradi delovanja ravnega dejavnika, ki se sprošča iz aktiviranih trombocitov.

Pri primarni obliki eritromelalgije patogeneze ne poznamo.

Klinična slika

Klinična slika je lahko zelo različna. Bolniki imajo lahko le minimalne težave, ki jih le malo ovirajo pri vsakodnevem življenju, na drugi strani pa obstajajo bolniki, ki imajo stalne, zelo močne bolečine, odporne na vsako zdravljenje in lahko privedejo celo do amputacije okončine. Bolezen lahko poteka v kronični obliki, z redkimi ali pogostimi ponovitvami, ali pa kot akutna bolezen, ki se kasneje ne ponovi več. V večini primerov so prizadete spodnje okončine, zlasti peta in prsti, manj pogosto zgornje okončine. Istočasno so lahko prizadete spodnje in zgornje okončine (14, 15). Pri primarni obliki eritromelalgije je



Slika 2. Izotermogram dlani in prstov pri bolniku z eritromelalgijo (v °C).

razporeditev največkrat simetrična, medtem ko pri sekundarni obliki te značilnosti ne opazimo. Bolezen se kaže z značilnimi napadi žgočih bolečin, združenimi z rdečino, oteklino in povišano temperaturo prizadetega dela telesa, ki navadno presega 31°C (slika 2). Napad navadno izzove fizična aktivnost, segrevanje ali določen položaj okončine (običajno viseč položaj). Napadi so pogostejši v poletnih časih. Bolniki si lajšajo simptome tako, da prizadeti ud dvignejo in ga hladijo v ledeno mrzli vodi. Ni nenavadno, da take bolnike vidimo pozimi stati bose v snegu. Napad običajno traja od nekaj minut do nekaj ur.

Periferni pulzi so ves čas napada dobro tipni.

Diagnoza

Pri postavljanju diagnoze se naslanjamo predvsem na anamnestične podatke in klinični pregled. Izpolnjenih mora biti pet pogojev:

- pekoča bolečina prizadetega dela okončine,
- rdečina prizadetega dela,
- zvišana temperatura kože prizadetega dela,
- težave se sprožijo ali zvečajo ob zvišani temperaturi,
- težave se zmanjšajo ob hlajenju prizadetega področja.

V laboratorijski sliki navadno ni bistvenih odstopanj od normale, lahko je pospešeno usedanje eritrocitov, lahko je nekoliko povišano tudi število trombocitov.

Pri sekundarni obliki eritromelalgije nam je lahko v pomoč terapevtski test z enkratnim odmerkom aspirina, ki naj bi izboljšal stanje (14). Pri postavljanju diagnoze si lahko pomagamo z odvzetim tkivom kože za histopatološko preiskavo.

Diferencialna diagnoza

Diferencialno diagnostično moramo razmišljati predvsem o lokalnih vnetjih kože in podkožja, vendar nam običajno laboratorijska slika, v kateri najdemo povišane ravni vnetnih parametrov (reaktivna beljakovina C, hitrost sedimentacije eritrocitov, levkociti), pojasni diagnozo. Ker je pri eritromelalgiji pogosto prizadet palec na nogi, često pomislimo na protin, kjer pa je značilno povišana vrednost uratov v krvi in v sklepnem punktu.

Klinična slika je lahko podobna refleksni simpatični distrofiji, ki se kaže z bolečino in oteklino spodnjega dela okončine, trofičnimi spremembami kože ter vazomotorično labilnostjo. Okončine so navadno hladne, vendar občasno lahko tudi izrazito rdeče in tople.

Pomisliti moramo na kavzalgijo (skelenje), kjer gre za boleč občutek, podoben pekoči in žgoči bolečini, ki ga spremljata pordela koža in krajevna temperatura. Bolečino povzroča poškodba senzitivnega živca.

Raynaudov fenomen daje včasih sliko eritromelalgije. Fenomen je posledica intermitentnih žilnih spazmov na prstih rok in nog, ki jih sprožita mraz in psihični stres. Sprva pride do bledice prstov, sledi cianoza in kasneje rdečica. Napad spremlja bolečina. Difuzno cianotično obarvanost aker, kot so prsti roke in stopala, opazimo tudi pri akrocianozi, vendar so ti predeli stalno hladni in se prekomerno znojijo.

Eritromelalgija lahko poteka podobno kot *tromboangitis obliterans* (Burgerjeva bolezen), ali kot periferna arterijska okluzivna bolezen, vendar so pri teh obolenjih, za razliko od eritromelalgije, okončine hladne, periferni pulzi pa slabše tipni. Pogost je pojav klavdikacij in gangrene.

Zdravljenje

Glede na to, da napad največkrat izzoveta povišana temperatura okolice in povečana telesna aktivnost, ki povišata telesno temperaturo, moramo bolnikom naročiti, da se izogibajo toplim prostorom in večjim telesnim naporom. Če pride do napada, je treba prizadeto področje okončine intenzivno hladiti in ud dvigniti od podlage. Bolnike moramo opozoriti na možne posledice, ki bi nastale kot posledica pretiranega hlajenja (ozebljene, podhladitve, maceracije kože, okužbe).

Uporaba zdravil je dokaj raznolika, predvsem je odvisna, za kakšen tip eritromelalgije gre. Na splošno velja, da so uspehi zdravljenja pri primarnih eritromelalgijah izredno slabi. Bolniki na večino zdravil ne reagirajo. Zdravljenje z aspirinom je povsem neučinkovito. Maloštevilni avtorji poročajo o ugodnih rezultatih po zdravljenju z nitroprusidi (16), vendar je število bolnikov z izboljšanjem minimalno. Nema lokrat je končna in edina rešitev pri bolnikih, ki so močno prizadeti, klinična slika pa se slabša, operativni poseg – amputacija prizadetega dela okončine, simpatektomija (krvne žile simpatektomiranega uda niso sposobne niti dilatacije niti konstrikcije).

Nekoliko lažje je zdraviti sekundarne oblike eritromelalgije. Pri teh oblikah uporaba zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazno aktivnost (aspirin, indometacin), v znatni meri izboljša klinično sliko. Ta zdravila zmanjšajo agregacijo trombocitov in s tem izboljšajo pretok v mikrocirkulaciji kože. V času napada dajemo 500 mg aspirina dnevno, čeprav poročajo o ugodnih rezultatih tudi pri dajanju 40–50 mg dnevno (15, 17). V času izboljšanja dajemo preventivni odmerek 40–100 mg/dan (14, 18). Poročajo tudi o ugodnih rezultatih ob istočasnem jemanju propranolola, ki je blokator adrenergičnih receptorjev beta in naj bi zaviral periferno vazodilatacijo, ter karbamazepina, ki je antikonvulziv z blagim antiinergičnim učinkom in zmanjša bolečine pri nevralgijah (5, 8, 19).

Pri majhnem številu bolnikov omenjeno zdravljenje ne pomaga. Pri teh poročajo o ugodnih rezultatih po zdravljenju z gabapentinom. Dajali naj bi ga v postopno rastočih koncentracijah do želenega učinka (20), vendar se najpogosteje pri takih bolnikih zdravljenje konča z amputacijo prizadetega dela okončine ali simpatektomijo.

Literatura

1. Mitchell SW. On a rare vasomotor neurosis of extremities and on the maladies with which it may be confounded. *Am J Med Sci* 1878; 76: 17–36.
2. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia. *Am J Med* 1991; 91: 416–22.
3. Mandell F, Folkman J, Matsumoto S. Erythromelalgia. *Ped* 1977; 59: 45–8.
4. Thompson GH, Hahn G, Rang M. Erythromelalgia. *Clin Orthop* 1979; 144: 249–54.
5. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149: 105–9.

6. Ozsoyly S, Caner H, Gokalp A. Successful treatment of erythromelalgia with sodium nitroprusside. *J Pediatr* 1979; 94: 619–21.
7. Kurzrock R, Cohen PR: Erythromelalgia. Review of the clinical characteristics and pathophysiology. *Am J Med* 1991; 91: 416–22.
8. Confino I, Passwell JH, Padeh S. Erythromelalgia following influenza vaccine in a child. *Clinic Rheumatol* 1997; 15: 11–3.
9. Clayton C, Faden H. Erythromelalgia in a twenty-year-old with infectious mononucleosis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 101–2.
10. Zheng Z, Specter S, Zhang J, Friedman H, Zhu W. Further characterisation of the biological and pathogenic properties of erythromelalgia- related poxviruses. *J Gen Virol* 1992; 73: 2011–9.
11. Finley W, Lindsey JR, Fine J, Dixon G, Burbank M. Autosomal dominant erythromelalgia. *Am J Med Genet* 1992; 42: 310–5.
12. Michiels JJ, FWJ Ten Kate, Vuzevski VD, Abels J. Histopathology of erythromelalgia in thrombocythemia. *Histopathology* 1984; 8: 669–78.
13. Van Ganderen PJJ, Lucas IS, van Strik R, Vuzevski VD, Prins FJ, van Vliet HHDM, Michiels JJ. Erythromelalgia in essential thrombocythemia is characterized by platelet activation and endothelial cell damage but not by thrombin generation. *Thromb Haemostas* 1996; 76: 333–8.
14. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HHDM, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Intern Med* 1985; 102: 466–71.
15. Michiels JJ, van Joost TH. Erythromelalgia and thrombocythemia: a causal relation. *Am J Acad Dermatol* 1990; 22: 107–11.
16. Kvernebo K, Seem E. Erythromelalgia – pathophysiological and therapeutic aspects: a preliminary report. *J Oslo City Hosp* 1987; 37: 9–12.
17. Preston FE. Aspirin, prostaglandins and peripheral gangrene. *Am J Med* 1983; 74: 55–60.
18. Bloom S. Erythromelalgia. *NY State Med J* 1964; 64: 2470–1.
19. Staub D, Munger B, Uno H, Dend C, Davis JS. Erythromelalgia as a form of neuropathy. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1654–5.
20. McGraw T, Kosek P. Erythromelalgia pain managed with Gabapentin. *Anesthesiol* 1997; 86: 988–90.