

Un raro caso clinico di eritromelalgia

Giovanni Di Giacinto

Medico di medicina generale
Mercatello sul Metauro (PU)

SM è un'assistita di 78 anni che vive da sola ed è abbastanza attiva, ha una figlia e una nipote di otto anni, che accompagna al mattino a scuola e con la quale talvolta si intrattiene nelle ore pomeridiane. L'elemento clinico che la caratterizza è l'ansia, che la porta con assidua frequenza nel mio ambulatorio. Qualche mese fa la signora si era presentata lamentando la comparsa di bruciore intenso, rossore e calore ai piedi. Non avendo rilevato nulla di patologico all'esame obiettivo ho congedato la paziente, tranquillizzandola sulla benignità dei disturbi, ma dopo circa due settimane si è ripresentata in ambulatorio, riferendomi l'aggravamento dei sintomi.

Storia clinica

Alcuni anni fa la paziente ha subito, per ben due volte, l'intervento di artroprotesi d'anca sinistra, con esito di una zoppia e la necessità di utilizzare un bastone d'appoggio per la deambulazione.

È affetta da ipertensione arteriosa, ben controllata da basse dosi di diuretico tiazidico.

Come accennato, presenta un disturbo d'ansia, che la porta spesso in ambulatorio per rassicurazioni sul suo stato di salute e per la prescrizione di ansiolitici, che peraltro utilizza occasionalmente per la "paura della dipendenza da questi farmaci".

Quando la paziente si era presentata qualche mese fa per la comparsa, da alcune settimane, di episodi di bruciore intenso, rossore e calore in corrispondenza dei piedi, mi aveva raccontato che i sintomi erano di durata variabile, da poche ore a inte-

re giornate, che si attenuavano soprattutto con l'immersione dei piedi in acqua fredda per alcune decine di minuti e, in minore misura, sollevando gli arti inferiori.

Ho pensato che i disturbi da lei lamentati rientrassero tra quelli, spesso "fantasiosi", correlati al suo stato ansioso, già riferiti in passato nel corso delle innumerevoli visite ambulatoriali.

Per questo motivo avevo congedato la signora tranquillizzandola sulla benignità dei suoi disturbi, indicandole di tornare in ambulatorio non appena questi fossero ricomparsi.

Visita ambulatoriale e sospetto clinico

La paziente si è ripresentata in ambulatorio calzando ciabatte estive e calzini di cotone, tanto da destare occhiate interrogative tra gli astanti

nella sala d'aspetto (eravamo nel mese di gennaio), riferendo nuovamente un bruciore intenso ai piedi, che la costringeva di notte a dormire con i piedi scoperti e di giorno a camminare a piedi nudi in casa per ottenere un po' di sollievo.

Aggiunge di non potere rimanere a lungo seduta o in piedi, tanto che al mattino deve sbrigarsi a fare la spesa per l'urgente bisogno di tornare a casa per togliersi scarpe e calzini. In effetti, questa volta all'esame obiettivo rilevo rossore intenso della cute dei piedi (figura 1), con associato calore al termotatto, assenza di segni di infiammazione articolare e di flebite superficiale, polsi periferici normosfigmici.

Avendo in passato osservato due pazienti con manifestazioni cliniche analoghe, affetti da malattie mieloproliferative (trombocitemia essenziale e mielofibrosi idiopatica), ho il sospetto che si possa trattare di eritromelalgia.

Per tale motivo prescrivo alla paziente alcuni esami di laboratorio e un ecocolor-Doppler venoso degli arti inferiori per escludere la presenza di una flebopatia.

Indagini e diagnosi

- **Esami ematochimici:** emocromo, glicemia, indici aspecifici di flogosi, indici di funzionalità epatica e renale, elettroforesi sieroproteica, elettroliti sierici, ricerca degli anticorpi antinucleo e delle crioglobuline risultano nei limiti della norma.

Figura 1

Presentazione clinica dei piedi della paziente



• **Ecocolor-Doppler venoso degli arti inferiori:** non evidenzia segni di flebopatia. Nel referto il chirurgo vascolare conferma il sospetto di eritromelalgia.

■ Terapia e decorso clinico

La somministrazione di acido acetilsalicilico 400 mg/die per due settimane non ha favorito alcun miglioramento clinico.

L'utilizzo di altri antinfiammatori non steroidei (nimesulide, ibuprofene), di paracetamolo, anche in associazione con codeina, di tramadolo risultano inefficaci.

Il tentativo di impiego di un inibitore della ricaptazione della serotonina/noradrenalina (venlafaxina) fallisce, poiché la paziente sospende il farmaco dopo pochi giorni per riferiti disturbi gastrointestinali (ma anche per il timore di possibili effetti collaterali dopo l'attenta lettura del foglietto illustrativo del farmaco).

Attualmente la paziente continua a presentare episodi ricorrenti di eritromelalgia, che si attenuano con l'immersione dei piedi in acqua fredda più volte al giorno e camminando scalza all'interno della sua abitazione.

Note & approfondimenti

L'eritromelalgia (ETM) o eritermalgia è una condizione clinica rara e scarsamente conosciuta. È caratterizzata da episodi parossistici di dolore urente, eritema cutaneo e aumento della temperatura al termotatto a livello dei piedi e, meno frequentemente, delle mani; i sintomi si acuiscono con l'esposizione delle estremità a fonti di calore o con l'ortostatismo prolungato e, di converso, si attenuano con il raffreddamento e il sollevamento delle estremità.

La prima segnalazione della malattia risale al 1878 da parte di Mitchell, il quale coniò il termine eritromelalgia dalle parole greche *erythros* (rosso), *melos* (estremità), *algos*

(dolore). La prima suddivisione della sindrome nelle forme "primaria" (o idiopatica) e "secondaria", nonché l'osservazione del rapido miglioramento del quadro clinico a seguito dell'assunzione di acido acetilsalicilico, risale al 1938.

Nel 1991 è stata proposta una classificazione della sindrome che tiene conto del periodo di esordio delle manifestazioni cliniche (Kurztrock et al. *Am J Med* 1991; 91: 416-22). In particolare, gli autori distinguono l'eritromelalgia in una forma a esordio nell'adulto, a sua volta distinta in una forma "primaria" e una forma "secondaria" a trombocitemia essenziale o ad altre malattie sistemiche, e in una forma a esordio nell'infanzia, includendovi le forme familiari.

➤ Eritromelalgia primaria

L'eritromelalgia primaria a esordio nell'adulto è la forma che si osserva più frequentemente (60% dei casi), predilige il sesso maschile (rapporto M/F 2:1) e si manifesta soprattutto tra la quinta e la settima decade di vita, sebbene alcune segnalazioni riportino una prevalenza maggiore nel sesso femminile e un esordio dei sintomi in età più giovane.

Colpisce principalmente le estremità inferiori (65%), con possibile coinvolgimento simultaneo anche delle estremità superiori (25%), mentre in una minoranza dei casi (10%) si può osservare una distribuzione "atipica" (solo le mani, una mano e un piede). Tipicamente in questa forma l'impegno delle estremità è prevalentemente simmetrico.

Gli episodi parossistici sono di regola scatenati dal calore, dall'attività fisica intensa, dall'ortostatismo prolungato, mentre il freddo, il riposo, l'elevazione delle estremità colpite favoriscono un'attenuazione della sintomatologia.

La durata degli attacchi varia da pochi minuti a diverse ore e il decorso è caratterizzato da fasi di ricacutizzazioni intervallate da periodi di remissione.

Il 65% dei pazienti con eritromelal-

gia primaria presenta un'attenuazione dei sintomi con l'assunzione di acido acetilsalicilico.

Il meccanismo patogenetico ipotizzato sarebbe rappresentato da uno shunt artero-venoso microvascolare.

➤ Eritromelalgia secondaria

L'eritromelalgia secondaria dell'adulto è principalmente associata a malattie mieloproliferative, in particolare alla trombocitemia essenziale e alla policitemia vera, più raramente alla leucemia mieloide cronica e alla mielofibrosi idiopatica.

Va posto in risalto che l'ETM precede la diagnosi di malattia mieloproliferativa con un intervallo medio di 2.5 anni. Infatti, circa l'85% dei soggetti sviluppa la sindrome acrale prima che le malattie mieloproliferative si rendano manifeste, nel 10% le due affezioni esordiscono contemporaneamente e soltanto nel 5% dei casi l'ETM è successiva alla comparsa dell'emopatia.

Questa forma predilige il sesso maschile (rapporto M/F 3:2) e si manifesta in prevalenza attorno alla sesta decade di vita. Coinvolge le estremità inferiori più frequentemente di quelle superiori, pur potendosi osservare, peraltro raramente, un impegno isolato di queste ultime; in questa forma prevale l'impegno asimmetrico delle estremità.

Un'attivazione intravascolare piastrinica e un'aggregazione con occlusione delle arteriole sono state ipotizzate quale possibile causa dell'ETM nel corso di disordini mieloproliferativi.

Oltreché in corso di malattie mieloproliferative, l'ETM è stata anche segnalata in associazione con numerose altre affezioni, in particolare lupus eritematoso sistemico, diabete mellito di tipo 2, artrite reumatoide, ipertensione arteriosa, insufficienza venosa, vasculite, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, infezioni da virus di Epstein Barr, da virus HIV, in corso di vaccinazioni antiepatite B e antinfluenzale e di gravidanza. Inoltre, la patologia può rappresentare la

manifestazione di esordio o osservarsi nel decorso di neoplasie maligne.

Infine, le manifestazioni cliniche della sindrome sono state osservate in corso di terapia farmacologica con nifedipina, nicardipina, verapamil, bromocriptina.

■ Diagnosi

La diagnosi di ETM è prettamente clinica. Sono stati proposti alcuni criteri utili per l'inquadramento diagnostico delle manifestazioni cliniche della sindrome (tabella 1).

Gli esami di laboratorio in genere risultano nei limiti della norma. Tuttavia, se si sviluppa un disordine mieloproliferativo, l'emocromo riflette la patologia associata: aumento dei globuli rossi e dei livelli di emoglobina con possibile leucocitosi e trombocitosi nella policitemia vera; marcato aumento delle piastrine nella trombocitemia essenziale; marcato incremento dei globuli bianchi con cellule immature nel sangue periferico nella leucemia mieloide cronica.

L'ecocolor-Doppler degli arti inferiori e la radiografia dei piedi non evidenziano rilievi patologici.

■ Terapia

Nessun trattamento è in maniera consistente efficace nella cura dell'ETM.

L'approccio include l'educazione del paziente riguardo alla patologia, l'osservazione di appropriati stili di vita volti a evitare l'eccessiva esposizione a fonti di calore, l'ortostatismo prolungato e l'esercizio fisico intenso, allo scopo di favorire la riduzione della frequenza e della severità degli attacchi, il controllo delle patologie causa della forma secondaria e l'uso di farmaci utilizzati per il controllo dell'eritromelalgia.

Due terzi dei pazienti con ETM primaria dell'adulto e una percentuale maggiore di quelli con ETM secondaria a malattie mieloproliferative (in particolare la trombocitemia essenziale) possono otte-

Tabella 1	
Criteri diagnostici per l'eritromelalgia	
Eritromelalgia: 3 criteri maggiori + 2 criteri minori	
➤ Criteri maggiori	
1. Evoluzione dell'affezione per crisi	
2. Dolori tipici (tipo bruciori, morsicature, stritolamenti)	
3. Rossore dei distretti interessati durante le crisi	
➤ Criteri minori	
1. Scatenamento delle crisi con il calore e/o l'esercizio fisico e/o l'ortostatismo	
2. Sollievo dei dolori con il freddo e/o il riposo e/o l'elevazione degli arti coinvolti	
3. Aumento del calore locale durante le crisi	
4. Sensibilità dei sintomi all'acido acetilsalicilico	
Lazareth I et al, Presse Med 1988; 17: 2235-8.	

nere una marcata riduzione del dolore a seguito dell'assunzione di basse dosi di acido acetilsalicilico (500 mg/die).

In letteratura sono riportate sporadiche segnalazioni dell'efficacia di betabloccanti, inibitori della ricaptazione della serotonina e della serotonina/noradrenalina, gabapentin, buprenorfina e prostaciclina nell'alleviare le manifestazioni cliniche della sindrome acrale.

■ Decorso

L'ETM è generalmente una patologia cronica, talvolta progressiva e invalidante, la quale può condizionare marcatamente la qualità di vita del soggetto colpito. Alcuni pazienti hanno una malattia stabile, stanno meglio e vanno incontro a una piena risoluzione del quadro clinico nel tempo.

■ Conclusioni e commento

L'eritromelalgia è un'affezione rara, spesso misconosciuta, la cui osservazione deve orientare il clinico verso la ricerca di alcune condizioni che possono favorirne la comparsa, in particolare le malattie mieloproliferative.

Poiché l'ETM generalmente precede lo sviluppo di queste patologie ematologiche con un intervallo di tempo anche di alcuni anni, occorre che i pazienti con diagnosi pre-

suntiva di una forma primaria vengano sottoposti a periodici controlli ematologici, per escludere la comparsa nel tempo di un disordine mieloproliferativo cronico.

Peraltro, pur in assenza di alterazioni numeriche degli emociti circolanti, la biopsia osteomidollare può permettere di evidenziare un disordine mieloproliferativo cronico in fase di esordio.

L'acido acetilsalicilico è il farmaco di scelta di tale condizione patologica, in quanto in grado di favorire, in un alta percentuale di casi, un rapido e persistente miglioramento clinico, tanto da rappresentare un utile criterio *ex adiuvantibus* per la diagnosi.

Nella paziente protagonista del caso clinico l'eritromelalgia è stata classificata come primaria, in quanto le indagini anamnestiche, cliniche, laboratoristiche e strumentali permettevano di escludere una forma secondaria.

Il tentativo di ottenere un miglioramento dei segni e sintomi clinici della sindrome eritromelalgica con l'impiego dell'acido acetilsalicilico, anche a più riprese, ha dato esito negativo.

La paziente verrà sottoposta a periodici controlli clinici ed ematici allo scopo di verificare l'eventuale comparsa nel tempo di una patologia mieloproliferativa o neoplastica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia: review of clinical characteristics and pathophysiology. *Am J Med* 1991; 91: 416-22.
- 2) Cohen IJK, Samorodin CS. Familial erythromelalgia. *Arch Dermatol* 1982; 118: 953-4.
- 3) Michiels JJ, van Joost TH, Vuzelovski VD. Idiopathic erythromelalgia: a congenital disorder. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1128-30.
- 4) Babb RR, Alarcon-Segovia D, Fairbairn JF. Erythromelalgia: review of 51 cases. *Circulation* 1964; 29: 136-41.
- 5) Lazareth I, Fiessinger JN, Priollet P. L'érythromelgie, un acrosyndrome rare. *Presse Med* 1988; 17: 2235-8.
- 6) Levesque H, Cailleux N, Courtois H. Les érythromélgies de l'adulte. A propos de 16 observations. *Rev Rhum* 1992; 59: 258-61.
- 7) Kraus A, Alarcon-Segovia D. Erythromelalgia, erythromelalgia, or both. Conditions neglected by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20: 1-2.
- 8) Mork C, Asker CL, Salerud EG et al. Microvascular arteriovenous shunting is a probable pathogenetic mechanism in erythromelalgia. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 643-6.
- 9) Alarcon-Segovia D, Babb RR, Fairbairn JF et al. Erythromelalgia: a clue to the early diagnosis of myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1966; 117: 511-5.
- 10) Michiels JJ, Abels J, Steketee J et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Intern Med* 1985; 102: 466-71.
- 11) Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149: 105-9.
- 12) Di Giacinto G, Sartini A, Burattini M et al. Eritromelalgia dell'adulto: descrizione di due casi clinici secondari a disordine mieloproliferativo cronico. *Reumatismo* 1994; 46: 195-201.
- 13) Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 441-54.
- 14) Van Genderen PJ, Michiels JJ. Erythromelalgia: a pathognomonic microvascular thrombotic complication in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 357-63.
- 15) Tarach JS, Nowicka-Tarach BM, Matuszek B et al. Erythromelalgia - a thrombotic complication in chronic myeloproliferative disorders. *Med Sci Monit* 2000; 6: 204-8.
- 16) McCarthy L, Eichelberg L, Skiworth E et al. Erythromelalgia due to essential thrombocythemia. *Transfusion* 2002; 42: 1245.
- 17) Hur JW, Lee YY, Lee WS et al. Erythromelalgia as a presenting manifestation in a patient with essential thrombocythemia complicating renovascular hypertension due to unilateral renal artery stenosis. *Rheumatol Int* 2005; 26: 83-5.
- 18) Bernardini K, Lanthaler AJ, Buratti T et al. Monolateral renal infarction and erythromelalgia in a case of chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2006; 81: 224-5.
- 19) Kraus A. Erythromelalgia in a patient with systemic lupus erythematosus treated with clonazepam (letter). *J Rheumatol* 1990; 17: 120.
- 20) Denth JPH, Michiels JJ, van Joost T et al. Secondary erythromelalgia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 144-6.
- 21) Papili C, Cholongitas E. Erythromelalgia in a diabetic patient managed with gabapentin. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 15-6.
- 22) Ratz JL, Bergfeld WF, Steck WD. Erythromelalgia with vasculitis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 443-50.
- 23) Paira S, Cassano G, Korol V et al. Erythromelalgia with subsequent digital necrosis, glomerulonephritis, and antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2005; 11: 209-12.
- 24) Clayton C, Faden H. Erythromelalgia in a twenty-year-old with infectious mononucleosis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 101-2.
- 25) Mork C, Kalgaard OH, Myrvang B et al. Erythromelalgia in a patient with AIDS. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 498-500.
- 26) Dolan CK, Hall MA, Turlansky GW. Secondary erythromelalgia in an HIV-1 positive patient. *AIDS Read* 2003; 13: 91-3.
- 27) Rabaud C, Barbaud A, Trechot P. First case of erythromelalgia related to hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1999; 26: 233-4.
- 28) Confino I, Passwell JH, Padeh S. Erythromelalgia following influenza vaccine in a child. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 111-3.
- 29) Garret SJ, Robinson JK. Erythromelalgia and pregnancy. *Arch Dermatol* 1990; 126: 157-8.
- 30) Hart JJ. Painful, swollen, and erythematous hands and feet. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1761-2.
- 31) Kurzrock R, Cohen PR. Paraneoplastic erythromelalgia. *Clin Dermatol* 1993; 11: 73-82.
- 32) Mork C, Kalgaard OM, Kvernebo K. Erythromelalgia as a paraneoplastic syndrome in a patient with abdominal cancer. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 394.
- 33) Fisher JR, Padnick MB, Olstein S. Nifedipine and erythromelalgia (letter). *Ann Intern Med* 1983; 98: 671-2.
- 34) Sunahara JF, Gora-Harper ML, Nash KS. Possible erythromelalgia-like syndrome associated with nifedipine in a patient with Raynaud's phenomenon. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 484-6.
- 35) Levesque H, Moore N. Erythromelalgia induced by nifedipine. *Br Med J* 1989; 289: 323-4.
- 36) Drenth JPH. Erythromelalgia induced by nifedipine. *BMJ* 1989; 298: 1582.
- 37) Drenth JPH, Michiels JJ, Van Joost T et al. Verapamil-induced secondary erythromelalgia. *Br J Dermatol* 1992; 127: 292-4.
- 38) Nanayakkara PW, van der Veldt AA, Simsek S et al. Verapamil-induced erythromelalgia. *Neth J Med* 2007; 65: 349-51.
- 39) Dupont E, Illum F, de Fine Olivarius B. Bromocriptine and erythromelalgia-like eruptions (letter). *Neurology* 1983; 33: 670.
- 40) Davis MD, Rooke T. Erythromelalgia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8: 153-65.
- 41) Serratrice G, Godde JL, Schiano A. Le traitement de l'érythromelgie par les bêtabloquants. *Nouv Presse Méd* 1977; 6: 3973-4.
- 42) Rudikoff D, Jaffe IA. Erythromelalgia: response to serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 281-3.
- 43) Moiin A, Yashar SS, Sanchez JE et al. Treatment of erythromelalgia with a serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor. *Br J Dermatol* 2002; 146: 336-7.
- 44) Di Caudo DJ, Kelley LA. Alleviation of erythromelalgia with venlafaxine. *Arch Dermatol* 2007; 140: 621-3.
- 45) McGraw T, Kosek P. Erythromelalgia pain managed with gabapentin. *Anesthesiology* 1997; 86: 988-90.
- 46) Trapiella Martinez L, Quirós JF, Caminal Montero L et al. Treatment of erythromelalgia with buprenorphine. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 792.
- 47) Kalgaard OM, Merk C, Kvernebo K. Prostacyclin reduces symptoms and sympathetic dysfunction in erythromelalgia in a double-blind randomized pilot study. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 442-4.
- 48) Liubojevic S, Lipozencic J, Pustisek N. Erythromelalgia. *Acta Dermatovenereol Croat* 2004; 12: 99-105.