



## **Eritromelalgia idiopatica: studio clinico e genetico di un caso**

Sonia Torti, Camilla Vassallo, Stefania Legoratto, Giovanni Borroni

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Eritromelalgia idiopatica: studio clinico e genetico di un caso***

L'eritromelalgia è una sindrome clinica eccezionalmente rara, caratterizzata da una triade sintomatologica tipica composta da eritema, dolore urente ed aumento della temperatura cutanea localizzata a livello delle estremità. I sintomi sono esacerbati dal calore ed attenuati dal freddo.

La patologia viene classificata in una forma primaria e una forma secondaria. La forma idiopatica è causata da una mutazione del canale del sodio  $Na_v1.7$  localizzata a livello del gene SCN9A.

Riportiamo qui il caso di una paziente la cui diagnosi clinica è stata ritardata a causa della particolarità nelle circostanze della presentazione dei sintomi e la cui diagnosi genetica ha rivelato una mutazione unica, mai descritta finora. La paziente attualmente è trattata con successo grazie all'uso di Venlafaxina.

Vista la rarità della patologia e le notevoli difficoltà terapeutiche che la caratterizzano, occorre essere consapevoli che una diagnosi precoce e una terapia corretta sono essenziali per questi pazienti, in quanto possono prevenire le gravi complicanze fisiche e psicologiche che questa patologia comporta.

### ***Idiopathic erythromelalgia: a clinical and genetical study of a case***

Erythromelalgia is a rare clinical syndrome, characterized by the triad of erythema, burning pain and increased skin temperature in the extremities. We can classify erythromelalgia into primary and secondary form. Idiopathic erythromelalgia is caused by a mutation of SCN9A gene which encodes the sodium channel  $Na_v1.7$ , localized on the nociceptive dorsal root and sympathetic ganglia.

We report a 42-years-old women affected by primary erythromelalgia. The diagnosis was delayed because she presented atypical symptoms and, in fact, genetic analysis revealed a particular mutation in SCN9A gene, never described before in literature. After the diagnosis, the patient was successfully treated with Venlafaxine.

In conclusion we have to be aware of this particular disease, because an early diagnosis and a proper treatment may greatly improve patients' life quality.

---

## Introduzione

L'eritromelalgia è una sindrome clinica estremamente rara, caratterizzata dalla comparsa di eritema, dolore urente e aumento della temperatura cutanea a livello delle estremità. Tali sintomi sono tipicamente esacerbati dall'esposizione al calore ed attenuati dall'esposizione al freddo. La gravità degli attacchi è piuttosto variabile, può comportare solo lieve dolore localizzato, oppure importanti disabilità funzionali [1-2].

Per quanto riguarda la localizzazione è stato stimato che nell'88% dei casi vi è coinvolgimento delle estremità inferiori, nel 26% delle estremità superiori, ma è possibile anche il coinvolgimento di tutte le estremità contemporaneamente [1-2].

È stata descritta per la prima volta nel 1834, ma solo nel 1878 Mitchell coniò il termine eritromelalgia [2-3]. Eritromelalgia deriva dal greco ed è la combinazione di tre parole: *erythros* (rosso), *melos* (estremità) ed *algos* (dolore) [1-2].

Si stima che le persone affette da tale patologia siano in tutto il mondo solo poche migliaia [2].

Affligge per lo più gli adulti ma è stata segnalata anche in età pediatrica; entrambi i sessi possono essere colpiti con uguale frequenza ed interessa selettivamente la popolazione caucasica.

Dal punto di vista patogenetico l'esatta eziologia è tutt'ora incerta. In generale si distinguono due forme di eritromelalgia, una forma primitiva causata dalla mutazione del canale del sodio  $Na_v1.7$  ed una forma secondaria a diverse patologie e all'uso di determinati farmaci [2].

Il trattamento di quest'entità patologica è basato tanto su misure comportamentali, quanto sulla somministrazione di molteplici farmaci o sull'impiego di trattamenti invasivi, tuttavia molto spesso le strategie terapeutiche intraprese risultano deludenti, di scarso beneficio per il paziente e di difficile gestione [1, 4].

Presentiamo la descrizione di un caso clinico di eritromelalgia caratterizzato da una presentazione clinica caratteristica ma esacerbata dalla concomitanza di più fattori e causata da una mutazione genetica mai descritta finora in letteratura.

## Caso clinico

Una donna di 42 anni, caucasica, è giunta alla nostra osservazione con una precedente diagnosi di orticaria solare. In passato aveva effettuato diverse valutazioni dermatologiche in cui era stata esclusa diagnosi di porfiria. Aveva effettuato anche dei fototests, risultati sempre negativi.

Dall'età infantile riferiva comparsa di episodi di eritema-edema con parossismo di dolore con autorisoluzione spontanea a livello di mani e piedi che si verificavano nel periodo estivo in modo concomitante ad esposizioni solari prolungate, non solo a semplice esposizione a calore.

Nel 2008 in corso di fototerapia UVA/UVB la paziente ha presentato un episodio di vasospasmo simil-Raynaud senza cianosi ma con successivo edema, eritema e dolore alle mani (Figure 1 e 2). Dopo una settimana comparsa di porpora.

Sempre nel 2008 è stata eseguita una biopsia al dorso della mano sinistra per esame istologico e IFD. Questa ha dimostrato presenza entro le papille dermiche, di capillari con lumi modicamente congesti e dilatati e con deposizioni fibrose parietali, associate a microstravasi emorragici, in assenza di significativa componente infiammatoria.

La paziente è stata quindi sottoposta ad analisi genetica da cui è risultata una particolare alterazione. In collaborazione con il Centro per la Ricerca Genetica di Nijmegen, utilizzando i globuli bianchi prelevati dal siero della paziente, è stata identificata una mutazione del gene *SCN9A*, ma diversa da quelle finora conosciute, caratterizzata dalla presenza di 5 basi supplementari, in uno degli introni non codificanti del gene *SCN9A*.

Dopo aver posto diagnosi, tra il 2008 al 2009 sono state impostate terapie con acido salicilico, antistaminici, cortisone, idrossiclorochina e amlodipina, senza beneficio e con comparsa di ipotensione. Per questo motivo sono stati sospesi i trattamenti.

In seguito a consulenza neurologica nel 2009 è stata introdotta terapia con Venlafaxina 75 mg RP nel periodo estivo. Tale terapia controlla attualmente la sintomatologia, ritardandone la comparsa.

## Discussione

L'eritromelalgia è una patologia molto rara ed esistono scarsi studi a riguardo. Caratteristicamente si manifesta con una triade tipica comprendente dolore acuto urente, eritema e aumento della temperatura a livello delle estremità. Clinicamente i sintomi sono intermittenti, tipicamente esacerbati dal calore, dall'esercizio fisico, dal consumo di alcol, cibi speziati, certi tipi di frutta e dall'uso di determinati farmaci ed attenuati dal freddo [2]. I pazienti sovente immergono gli arti in acqua fredda o camminano nella neve per mitigare la sintomatologia [1-2]. Nel caso della nostra paziente, tuttavia, i sintomi non si presentavano solo in presenza di calore, ma affinché la crisi avesse luogo era necessaria la concomitante esposizione ai raggi UV e questo ha tardato per molti anni la diagnosi e ha orientato verso patologie diverse, come l'orticaria solare. Inoltre le crisi si presentavano costantemente nel periodo estivo e non durante tutto l'arco dell'anno come nell'eritromelalgia tradizionale. Tale patologia peggiora notevolmente la qualità della vita dei pazienti affetti, infatti il 50% dei pazienti non riesce più a fare lunghe camminate, il 13% è costretto a lasciare il lavoro ed il 3% è costretto a far ricorso alla sedia a rotelle [1]. Inoltre spesso la situazione è gravata dalle complicanze dell'esposizione al freddo a cui si sottopongono i pazienti, ed in particolare macerazione della cute, ulcere, gangrena, con possibile amputazione degli arti interessati [2]. Una diagnosi precoce è quindi auspicabile per consentire ai pazienti di non incorrere in tali complicazioni.

Per quanto riguarda la patogenesi, l'eritromelalgia primaria ha una trasmissione autosomica dominante ed è causata da una mutazione *gain of function* del gene SCN9A che codifica per il canale del sodio Na<sub>v</sub>1.7 localizzato a livello dei neuroni nocicettivi dei gangli dorsali e simpatici [5]. È noto che i canali del sodio sono di fondamentale importanza in quanto implicati nella genesi del potenziale d'azione delle cellule nervose, per cui una mutazione con guadagno di funzione a livello di tali canali determina un'iperexcitabilità dei neuroni coinvolti. L'esatto processo patogenetico che determina la comparsa delle manifestazioni cliniche rimane ignoto, tuttavia sono state proposte diverse teorie a riguardo. Le più accreditate sono l'ipotesi neurologica e l'ipotesi vascolare. La prima ipotesi prevede una possibile degenerazione del plesso nervoso autonomo della cute, che causerebbe una secondaria alterazione vascolare a cui seguirebbe la comparsa della sintomatologia. La seconda ipotesi, al contrario, si concentra maggiormente su una primaria alterazione della normale vasocostrizione e vasodilatazione con una paradossale situazione di iperemia ed ipossia tessutale che possono determinare degenerazione nervosa e l'insorgenza le manifestazioni tipiche [4-6].

L'eritromelalgia secondaria invece può essere conseguenza di disordini mieloproliferativi (trombocitemia essenziale, policitemia vera, sindrome mielodisplastica, LMC), malattie infettive (HBV, mononucleosi), connettiviti (LES), vasculiti, neuropatie, uso di determinati farmaci (ciclosporina, verapamil, nifedipina), o insorgere nel contesto di una sindrome paraneoplastica [2]. La diagnosi è prettamente clinica, sono infatti fortemente indicativi dolore urente localizzato alle estremità, aggravato dal caldo ed attenuato dal freddo, eritema ed aumento della temperatura cutanea nelle sedi interessate [7].

Sono di fondamentale importanza l'anamnesi e le foto eseguite dallo stesso paziente, in quanto i sintomi sono episodici e quindi non sempre osservabili in corso di visita dermatologica. L'istologia non è utile in quanto mostra solamente reperti di alterazione vascolare non specifici. Per quanto riguarda la nostra paziente, l'esame istologico ha infatti mostrato reperti totalmente aspecifici e non diagnostici. Per conferma è inoltre necessario eseguire un'analisi genetica per ricercare le mutazioni del canale  $Na_v1.7$ . La paziente in esame ha eseguito tale valutazione e in collaborazione col Centro per la Ricerca Genetica di Nijmegen è stata identificata un'inserzione di 5 basi in uno degli introni non codificanti del gene SCN9A. Normalmente le mutazioni a carico degli introni non cambiano la composizione della proteina codificata dal gene ( $Na_v1.7$  in questo caso) ma nella nostra paziente si è potuto constatare che l'inserzione modifica a tutti gli effetti lo *splicing* e quindi il prodotto genico risultante si presenta alterato. Per quanto concerne la terapia, non esiste tutt'oggi un approccio standardizzato. La patologia è infatti molto rara e le ricerche vengono eseguite su un numero di pazienti estremamente esiguo. È di vitale importanza una terapia comportamentale come evitare fonti di calore, non indossare calze, indossare scarpe aperte, tenere basso il riscaldamento in casa, inoltre è possibile una terapia farmacologica a base di diversi farmaci che tuttavia non risultano efficaci in tutti i pazienti ad esempio aspirina, gabapentin, inibitori del *reuptake* della serotonina, prostaglandine, antidepressivi triciclici, magnesio, calcio-antagonisti, nitro prussiato di sodio [2]. In caso di fallimento sono suggerite procedure invasive come il blocco dei gangli simpatici, la simpatectomia chirurgica ed infusione epidurale di oppiacei [1-2]. Nel nostro caso la paziente, dopo numerosi tentativi terapeutici infruttuosi, è riuscita a trarre giovamento dal trattamento a base di Venlafaxina. Tale farmaco si pensa possa portare beneficio in quanto agisce come inibitore del *reuptake* sia della noradrenalina, che della serotonina, quindi ha effetto sia sulle fibre simpatiche, sia sul controllo ormonale vascolare [8]. La paziente in esame presentava quindi una manifestazione clinica tipica esacerbata tuttavia da uno stimolo caratteristico come il calore, ma in concomitanza con uno stimolo insolito, come l'esposizione ai raggi UV. A maggior conferma della particolarità del caso, alla diagnosi è risultata una mutazione genetica unica e mai descritta prima in letteratura.

## Tabelle e figure



**Figura 1. Sintomatologia caratteristica: eritema delle mani.**



**Figura 2. Sintomatologia caratteristica: eritema ed edema dei piedi.**

---

### ***Bibliografia***

1. Bang YJ, Seok Yeo J, Kim SO et al. Sympathetic Block for Treating Primary Erythromelalgia. *The Korean Journal of Pain* 2010;23(1):55-59.
2. Latessa V. Erythromelalgia: A rare microvascular disease. *Journal of Vascular Nursing* 2010;28:67-71.
3. Gaur S, Koroscil T. Late-onset erythromelalgia in a previously healthy young woman: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* 2009;3:106.
4. Kalgaard OM, Clause OP, Mellbye OJ et al. Nonspecific Capillary Proliferation and Vasculopathy Indicate Skin Hypoxia in Erythromelalgia. *Arch Dermatol* 2011;147(3):309-314.
5. Cheng X, Dib-Hajj SD, Tyrell L et al. Mutation at opposite ends of the DIII/S4-S5 linker of sodium channel  $Na_v1.7$  produce distinct pain disorders. *Mol Pain* 2010;6:24.
6. Choi JS, Cheng X, Foster E et al. Alternative splicing may contribute to time-dependent manifestation of inherited erythromelalgia. *Oxford Journals* 2010;133(6):1823-1835.
7. Jackson AL, Oates JA. A Patient With Adult Erythromelalgia: Evidence Suggesting an Autoimmune Etiology. *The American Journal of Medical Sciences*. 2008;335(4):320-322.
8. Firmin D, Roguedas AM, Greco M et al. Treatment of familial erythromelalgia with venlafaxine. *JEADV* 2007;21(6):836-837.