

Primer Eritromelalji

PRIMARY ERYTHROMELALGIA: CASE REPORT

Dr. Zehra AŞİRAN SERDAR,^a Dr. Nurhan KOCAAYAN,^a Dr. Fatih GÖKTAY,^a
Dr. Ayşe Tülin MANSUR,^a Dr. Canan ASLAN,^a Dr. Gaye ÜNAL^a

^aDermatoloji Kliniği, Dr. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Eritromelalji, epizodik olarak ortaya çıkan, sıcakla tetiklenen ve soğuk ile yatışan akral yanıcı ağrı, sıcaklık ve kızarıklık hecmeleri ile karakterizedir. Eğer eşlik eden nörolojik, vasküler veya hematolojik sisteme ait hastalıklar yoksa, primer eritromelalji olarak adlandırılır.

Burada 12 yaşında primer eritromelaljisi olan bir erkek çocuğu sunulmaktadır. Aspirin, gabapentin, amitriptilin, sertralin ve sodyum nitroprusid ile yanıt alınmayan hastaya 0.4 mg/gün mizoprostol başlandı. Üç ayın sonundaki kontrol muayenesinde, hastanın ilacı sadece 6 hafta düzensiz kullanmasına rağmen tüm semptomların kaybolduğu görüldü. Ancak, hastada spontan remisyon mu olduğu yoksa mizoprostolün mü etkili olduğu tartışmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Eritromelalji, tedavi

Abstract

Erythromelalgia is characterized by episodic heat-provoked and cold relieved attacks of acral burning pain, warmth and redness. Erythromelalgia, classified as primary if there is no associated disease of nervous, vascular or hematologic systems.

Here we described a 12-year-old boy with primary erythromelalgia. Aspirin, gabapentin, amitriptilin, sertralin and sodium nitroprusside provided no relief and 0.4 mg/day misoprostol was started. A 3-month follow-up examination revealed complete resolution of symptoms although he had used the drug irregularly for only 6 weeks. However, it is questionable whether he had a spontaneous remission or misoprostol was effective.

Key Words: Erythromelalgia, therapy

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:66-70

Eritromelalji, alt ve üst ekstremitelerde yanıcı ağrı, belirgin eritem, ödem ve lokal ısı artışının görüldüğü, hecmelerle karakterize nadir bir hastalıktır.¹ Primer ve sekonder olmak üzere 2 alt gruba ayrılır.² Primer eritromelalji genellikle ailesel olup tedaviye dirençlidir.^{1,2} Burada, altta yatan bir hastalık tespit edilemeyen ve ailede diğer 3 bireyde de benzer yakınmaları olan primer eritromelaljili bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

12 yaşında erkek hasta her iki ayakta yanma ve kızarıklık şikayeti ile polikliniğimize başvurdu.

Hastanın öyküsünden yaklaşık 3 ay önce her iki ayakta yanma şikayetinin başladığı ve polikliniğimize başvurmadan 1 hafta önce bu şikayetine kızarıklık eklendiği öğrenildi. Hasta ayaklarını sadece soğuk su dolu kova içine koyduğunda rahatladığını ifade ediyordu. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın babasının ve 2 kardeşinin ayaklarında kızarıklık olmaksızın yanma şikayetleri mevcuttu.

Fizik muayenesi normal olan hastanın, dermatolojik muayenesinde her 2 el sırtında retiküler canlı eritemli maküler lezyonlar, her 2 tibia 1/3 alt kısmından başlayarak parmak uçlarına kadar tüm ayağı kaplayacak şekilde, basmakla solan canlı eritem, ödem, lokal ısı artışı, maserasyon, yer yer peteşiler ve ayak sırtlarında çok sayıda 1-3 cm boyutlarında zemini sarı-yeşil membranlı ülserasyonlar mevcuttu (Resim 1).

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında Hb, Htc ve eritrosit değerleri normaldi. Lö-

Geliş Tarihi/Received: 23.03.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 09.05.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Zehra AŞİRAN SERDAR
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, İSTANBUL
drzehraserdar@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

kosit sayısı: 14.100/mm³, trombosit sayısı: 384.000/mm³ olarak ölçüldü. Periferik yaymasında hipokromi ve anizositoz mevcut olup sferositoz yoktu. Eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tahlili, CRP, C3, C4, IgA, IgM, IgG, ANA, kriyoglobulin, hepatit B ve C serolojisi, Anti-HIV normal sınırlarda veya negatifti. Radyolojik incelemelerinde, akciğer grafisi, batin USG'si, alt ekstremitte arteriovenöz (AV) Doppler incelemesi normaldi. Kemik iliği aspirasyonu normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayene ile santral ve periferik sinir sisteminde bir patoloji saptanmadı.

Ailede diğer 3 bireyde de benzer yakınmalar olması ve eşlik eden vasküler, hematolojik ve nörolojik hastalık olmaması nedeniyle primer eritromelalji olarak değerlendirilen hastaya aspirin 450 mg/gün, metilprednizolon 24 mg/gün ve gabapentin 300 mg/gün tedavisi başlandı. Metilprednizolon tedavisi 8'inci günde, aspirin tedavisi ise 38. günde fayda görülmemesi nedeni ile kesildi. Gabapentin dozu 100 mg arttırılarak günde 700 mg'a çıkıldı ve doz azaltılarak tedavi 23 güne tamamlandı. Hastanın ülser lezyonundan yapılan yara kültüründe metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* üredi ve amoksisilin-klavulonik asit 2 g/gün dozunda 21 gün kullanıldıktan sonra kontrol yara kültüründe üreme olmaması üzerine tedavi kesildi. Hastaya yatışının 14. gününde amitriptilin 50 mg/gün ve sertralin 50 mg/gün tedavileri başlandı. Bu tedavilere yeterli yanıt alınamaması üzerine ek olarak sodyum nitroprusid 1 µg/kg/dk. hızında infüzyon pompası ile 24 saat boyunca kesintisiz 5 gün süreyle kullanıldı. Sodyum nitroprusid tedavisinden sonra hastada klinik olarak iyileşme görülemedi. Bunun üzerine hastaya mizoprostol 0.4 mg/gün oral olarak başlandı. Mizoprostol tedavisini 6 hafta süreyle düzensiz kullandığı öğrenilen hastanın 3 ay sonraki poliklinik kontrolünde tamamen iyileştiği görüldü (Resim 2). Hasta 1 yıl süreyle takip edildi ve nüks gözlenmedi.

Tartışma

Eritromelalji, eritromelalji olarak ta bilinen ve ilk olarak 1878 yılında Mitchell tarafından tanımlanmış, özellikle alt ekstremitelerde bilateral kızarıklık, lokal ısı artışı, ağrı, ödem ve şiddetli yanma ile karakterize nadir görülen bir sendromdur.^{2,3} Hastalık, eşlik eden tabloların varlığına göre primer ve sekonder olmak üzere iki alt gruba ayrılır.¹

Sekonder eritromelalji yaygın olarak polisitemia vera, esansiyel trombositemi, miyelofibrozis gibi miyeloproliferatif hastalıklara eşlik edebilir. Ayrıca hipertansiyon, diabetes mellitus, romatoid artrit, gut, sistemik lupus eritematosus ile birliktelik bildirilmiştir. Sekonder eritromelalji genellikle altta yatan hastalık tedavi edildiğinde düzelir.²

Primer eritromelaljinin tanı kriterleri ise;

1. Deri ısısında artış ve yanıcı ağrının eşlik ettiği kırmızı renk değişimi, vazodilatasyon ve konjesyon hecmeleri,
2. Belirtilerin iki taraflı, simetrik, persistan olması,
3. Hecmelerin egzersiz ve sıcakla kolayca ortaya çıkması ve şiddetlenmesi,
4. Soğuk, istirahat ve etkilenen ekstremitelerin yukarı kaldırılması ile rahatlama,
5. Primer veya eşlik gösteren bir hastalığın yokluğu,
6. Semptomların farmakolojik tedavi ve yöntemlere çoğunlukla dirençli olması olarak belirlenmiştir.⁴

Primer eritromelaljinin ortalama başlangıç yaşı 10 olup kızlarda 2.5 kat daha fazla görülmektedir. Hastalık daima çift taraflı ve simetrik olarak oluşmakta ve alt ekstremiteler, üst ekstremitelere göre daha fazla tutulmaktadır. Sadece ayak parmaklarını ve tabanı tutmaktan çok ayaklar, ayak bilekleri ve bacakların alt kısımlarını tutma eğilimi vardır. Hastalık çoğunlukla aileseldir. Genellikle altta yatan bir hastalık yoktur, ancak literatürde hipertansiyonu olan 2 çocuk tanımlanmıştır. Ayrıca hem kendisinde hem de ailesinde eritromelaljiye ek olarak böbrek hastalığı olan genç bir erkek olgu da bildirilmiştir.¹



Resim 1. Her iki tibia 1/3 alt kısmında canlı eritem, ödem, lokal ısı artışı, maserasyon ve 1-3 cm boyutlarında zemini sarı-yeşil membranlı ülserasyonlar.



Resim 2. 3 ay sonraki görüntüsü.

Hastamızda her 2 alt ekstremitede lokal ısı artışı, kızarıklık, ödem ve şiddetli yanma şikayetleri mevcuttu. Hasta ayaklarını soğuk suyun içine koyduğunda ve ayaklarını yukarıya kaldırdığında rahatlıyordu. Yapılan incelemelerde eritromelaljiye eşlik eden bir hastalık tespit edilmemişti. Hasta, eritromelalji tedavisinde kullanılan ilaçlara dirençliydi. Bu bulgular ışığında olgumuz erken başlan-

gıçlı, sistemik hastalığın eşlik etmediği, ailesel özellik gösteren bir eritromelalji olgusu olarak değerlendirildi.

Eritromelalji, toplumda seyrek rastlanan bir hastalıktır. Ağrı kliniklerinde bile yaklaşık 5000 hastanın 3'ünde görülmektedir.² Erken başlangıçlı eritromelalji ise daha da nadirdir. Literatürde 30'dan daha az sayıda olgu bildirilmiştir.⁵ Primer eritromelalji otozomal dominant olarak geçmekte ve 2q31-32 kromozomu ile bağlantısı üzerinde durulmaktadır.⁶ Ancak sporadik olgular da bildirilmiştir. Kalıtsal primer eritromelalji genç bir kadın ve annesinde tanımlanmıştır.⁷ Ayrıca, bir ailede 5 kuşak boyunca 29 kişinin etkilendiği bildirilmiş ve bu ailede eritromelaljinin otozomal dominant bir kalıtım örneği gösterdiği ortaya konmuştur.⁸ Bir başka çalışmada 87 olgudan 12'sinde pozitif aile öyküsü saptanmıştır.⁹ Bir diğer çalışmada da 3 kuşakta 5 olguyu tutan ailesel eritromelalji tanımlanmıştır.¹⁰ Hastamızda baba ve diğer 3 kardeşte benzer yakınmaların olması, kalıtsal geçişin otozomal dominant olduğunu düşündürmektedir.

Primer eritromelaljinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak çok sayıda hipotez öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada eritromelalji hecmeleri sırasında ultrason doppler ile deri perfüzyonunda artma gözlenmiştir.¹ Derideki kan akımının artmasına rağmen oksijen düzeyinde artma tespit edilememesi, bu olayın iskemiye bağlı olabileceğini düşündürmektedir.¹ Başka bir teoriye göre deride kan akımında artma olmasında mikrovasküler yataktaki AV şantlar rol oynamaktadır.¹ Bu tür AV şantlar en çok eller, ayaklar, burun ve kulaklarda yerleşmiştir ve eritromelalji de en sık bu bölgelerde görülmektedir. Deri kapillerleri yoluyla esas olarak dokunun beslenme gereksinimleri karşılanırken, AV anastomozlar ısı regülasyonunu kolaylaştırır. Eritromelaljide bazı prekapiller sfinkterler kasılırken AV anastomozlar açıktır. Bu nedenle total perfüzyon artarken beslenme yetersiz kalmaktadır. Dokudaki hipoksiye bağlı oluşan ürünler lokal kan akımını artırarak kızarıklık, sıcaklık ve ağrıyı şiddetlendirir. Böyle-

likle tutulan dokuda hipoksi ve hiperemi bir arada bulunur.¹¹

Primer eritromelaljide tekrarlayan hecmelere ait öykü erken çocukluk çağına kadar uzanır.¹² Erken başlangıçlı hastalık inatçı, kronik ve acımasız bir seyir izler. Bazı hastalar sıcak ve egzersizden kaçınma gibi konservatif yöntemlerle kendiliğinden düzelme gösterse de, çoğu hastada olay yıllarca devam eder.¹ Hastaların bir kısmı 20 yıldan fazla izlenmişler ve belirtilerin erişkin yaşamda da sürdüğü gözlenmiştir.¹ Eritromelalji tedavisinde bugüne dek topikal olarak kapsaisin, lidokain, prilokain ve doksepin krem, sistemik olarak da, aspirin, gabapentin, propranolol, trisiklik antidepresanlar, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, mizoprostol, metiserjid ve nitroprusid, lidokain, prostaglandin infüzyon tedavileri ile sempatik blokaj ve sempatektomi gibi invaziv yöntemler kullanılmıştır.¹³ Aspirin özellikle etyolojide trombosit agregasyonu varsa etkilidir.³

Eritromelalji tedavisinde serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü venlafaksin 18.75-75 mg/gün, serotonin geri alım inhibitörü sertralin 25-200 mg/gün ve trisiklik antidepresan olan amitriptilin 75 mg/gün dozlarında önerilmektedir.¹³ Literatürde bu ilaçlar kullanıldığında ortalama 1 hafta içinde yanıt alınmıştır.¹⁴ Hastamıza amitriptilin ve sertralin 50 gün süreyle kullanılmasına rağmen yanıt alınmadığı için tedavi sonlandırıldı.

AV şantta kısmi bir küçülme oluşturarak etki gösteren PGE1 analogu mizoprostol de eritromelaljide kullanılmıştır. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 9'u sekonder tipte olmak üzere toplam 21 olguya 6 hafta boyunca 0.4-0.8 mg/gün verilen oral mizoprostol anlamlı olarak semptomları azaltmıştır.¹⁵ Bu çalışmada mizoprostol tedavi başlangıcından yaklaşık 1 hafta sonra etkisini göstermiş olup tedavi kesildikten 3 ay sonrasına kadar da etkisi devam etmiştir.¹⁵ Hastamız 0.4 mg/gün olacak şekilde başlanan mizoprostolu 6 hafta süreyle düzensiz kullandıktan sonra, şika-

yetleri gerilediği için ilacını kesmişti. Üç ay sonraki poliklinik kontrolünde hastanın tamamen düzeldiği gözlemlendi.

Eritromelalji çoğunlukla tedaviye dirençli bir hastalık olmasına rağmen 168 eritromelalji olgusunun incelendiği geniş bir seride hastaların %10'unda ortalama 8.7 yılda (1.3-20 yıl) spontan remisyon bildirilmiştir.¹⁶ Hastamız 3 aylık yatış süresi içinde kullanılan çeşitli tedavilere yanıtız, dirençli bir olguydu. Hastalığın başlangıcından itibaren geçen süre, bildirilen spontan remisyon süreleri dikkate alındığında oldukça kısadır. Ancak hasta mizoprostolu düzensiz kullandığından, klinik iyileşmenin spontan mı yoksa mizoprostole bağlı mı olduğu konusu tartışmalıdır. Ayrıca mizoprostolün tedaviye girmesinden sonraki çarpıcı düzelme de anlamlı gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia: Review of clinical characteristics and pathophysiology. *Am J Med* 1991;91:416-22.
2. Norton JV, Zager E, Grady JF. Erythromelalgia: Diagnosis and classification. *J Foot Ankle Surg* 1999;38:238-41.
3. Stone JD, Rivey PM, Allington DR. Nitroprusside treatment of erythromelalgia in an adolescent female. *Ann Pharmacother* 1997;31:590-2.
4. Drenth JP, Michiels JJ. Clinical characteristics and pathophysiology of erythromelalgia and erythermalgia. *Am J Med* 1992;93:111-2.
5. Drenth JP, Van Genderen PJ, Michiels JJ. Thrombocytopenic erythromelalgia, primary erythermalgia and secondary erythermalgia: Three distinct clinicopathologic entities. *Angiology* 1994;45:451-3.
6. Drenth JP, Finley WH, Breedveld GJ, et al. The primary erythermalgia-susceptibility gene is located on chromosome 2q31-32. *Am J Hum Genet* 2001;68:1277-82.
7. Krebs A, Andres HU. On the clinical features of erythromelalgia. Familial incidence of an idiopathic form in mother and daughter. *Schweiz Med Wochenschr* 1969;99:344-9.
8. Finley WH, Lindsey JR Jr, Fine JD, Dixon GA, Burbank MK. Autosomal dominant erythromelalgia. *Am J Med Genetics* 1992;42:310-5.
9. Kalgaard OM, Seem E, Kvernebo K. Erythromelalgia: a clinical study of 87 cases. *J Int Med* 1997;242:191-7.

10. Legroux-Crespel E, Sassolas B, Guillet G, Kupher I, Dupre D, Misery L. Treatment of familial erythromelgia with the association of lidocaine and mexiletine. *Ann Venereol* 2003;130:429-33.
11. Berlin AL, Pehr K. Coexistence of erythromelgia and Raynaud's phenomenon. *Am Acad Dermatol* 2004;50:456-60.
12. Chan MK, Tucker AT, Madden S, Golding CE, Atherton DJ, Dillon MJ. Erythromelgia: An endothelial disorder responsive to sodium nitroprusside. *Arch Dis Child* 2002;87:229-30.
13. Cohen JS. Erythromelgia: new theories and new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:841-7.
14. Moiin A, Yashar SS, Sanchez JE, Yashar B. Treatment of erythromelgia with a serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor. *Br J Dermatol* 2002;146:336-7.
15. Mork C, Salerud EG, Asker CL, Kvernebo K. The prostaglandin E1 analog misoprostol reduces symptoms and microvascular arteriovenous shunting in erythromelgia-a double-blind, crossover, placebo-compared study. *J Invest Dermatol* 2004;122:587-93.
16. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS, Rooke TW. Natural history of erythromelgia: Presentation and outcome in 168 patients. *Arch Dermatol* 2000;136:330-6.