

ERITROMELALGIA: CICLOSPORINA, GABAPENTINA Y BUFLOMEDIL, ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA UNA ENFERMEDAD CON POCAS OPCIONES

Hospital San Antonio. Gualeguay. Entre Ríos. Argentina.

MARIANO GARCÍA*, PEDRO KABLAN**

**Médico Especialista en Clínica Médica. Especialista en Endocrinología. Ex docente de la Universidad Nacional de Rosario. Ex Jefe de Residentes – Hospital Provincial del Centenario (Rosario – Santa Fe – Argentina). Miembro del Comité de Docencia e Investigación del Hospital San Antonio de Gualeguay. Miembro del Servicio de Clínica Médica del Hospital San Antonio de Gualeguay. Director Médico del Centro Médico El Portal Salud (Gualeguay – Entre Ríos).*

***Médico Especialista en Cardiología. Ex Residente del Hospital Interzonal de Agudos José de San Martín; La Plata – Buenos Aires – Argentina. Médico de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Antonio de Gualeguay. Médico del Servicio de Cardiología del Hospital San Antonio de Gualeguay. Médico colaborador del Comité de Docencia e Investigación del Hospital San Antonio de Gualeguay. Médico del Centro Médico El Portal Salud (Gualeguay – Entre Ríos).*

Recibido: 15-1-2020

Aprobado para publicación: 5-3-2020

Resumen

La eritromelalgia es una rara enfermedad caracterizada por enrojecimiento, aumento de temperatura de la piel y dolor en las extremidades que se alivia generalmente con la inmersión del miembro en agua helada. Su fisiopatología y su tratamiento son poco conocidos y las opciones terapéuticas son pocas. Se presenta el caso de un varón de 19 años, que comenzó a los 11 años con síntomas de eritromelalgia. Por la intensidad de los síntomas el paciente estaba desde hacía 2 años en cama con inmersión permanente de los miembros en agua. El paciente tiene antecedentes familiares de eritromelalgia, tratándose de un caso de eritromelalgia primaria hereditaria. Al momento de nuestra evaluación llevaba 2 años en este estado, encontrándose desnutrido (EGS – C), presentaba úlceras con infección micótica debido a la humedad permanente. Se comenzó tratamiento con ciclosporina motivados por la publicación de un caso clínico.¹ El paciente tuvo marcada mejoría con este tratamiento, pero no pudo continuarse con el mismo debido a sucesivas infecciones respiratorias graves. Por este motivo se cambió a tratamiento con buflomedil y gabapentina con lo cual el paciente tiene buen control de los síntomas y puede realizar una vida casi normal desde hace 9 años. Como complicación actual el paciente presenta necrosis ósea avascular bilateral. Consideramos que tanto la ciclosporina (en pacientes que no tengan otros factores de inmunosupresión) como el buflomedil y la gabapentina son opciones terapéuticas en una patología rara con poca evidencia y pocas opciones de tratamiento.

Palabras clave: eritromelalgia, ciclosporina, tratamiento, buflomedil, gabapentina.

* Correo electrónico: mjmgarcia5@yahoo.com.ar; drpkablan@gmail.com

*ERYTHROMELALGIA: CYCLOSPORINE, GABAPENTINE AND BUFLOMEDIL, THERAPEUTIC ALTERNATIVES FOR A DISEASE WITH FEW OPTIONS***Abstract**

Erythromelalgia is a rare disease characterized by redness, increased skin temperature and inferior limb pain, which is generally relieved by submersion of them in freezing water. Its pathophysiology and treatment are mostly unknown and its therapeutic options are few. We report here the case of a 19 year-old male, whose symptoms of erythromelalgia started at 11 years old. Due to the intensity of the symptoms, the patient had been bedridden for two years with permanent limb immersion in cold water. The patient has a family history of erythromelalgia (father and grandfather), being this a case of primary hereditary erythromelalgia. At the time of our evaluation, he had been in that situation for two years, and severely malnourished (SGA - C), presenting ulcers with mycotic infection due to permanent immersion. Treatment with cyclosporine was started, taken from another clinical case report.¹ The patient showed noticeable improvement with this treatment, but it couldn't be continued due to repeated serious respiratory infections. For this reason, we switched to a treatment with buflomedil and gabapentin, with which the patient had a good symptoms control and was able to live a nearly normal life for 9 years now. As a current problem, the patient presents bilateral avascular bone necrosis. We consider that cyclosporine (in patients that have no other immunosuppressive factors), as well as buflomedil and gabapentine are therapeutic options for a rare pathology with little evidence and few treatment options.

Keywords: *erythromelalgia, cyclosporine, treatment, buflomedil, gabapentin.*

Introducción:

La eritromelalgia es una rara patología que se caracteriza por el enrojecimiento, aumento de temperatura de la piel y dolor en las extremidades que suele aliviar con la inmersión del miembro en agua helada. Generalmente es de causa desconocida, aunque puede deberse a otras patologías como los procesos mieloproliferativos.¹

Caso clínico:

Presentamos el caso de un varón de 19 años quien desde los 11 años de edad comenzó con rubefacción, calor, edemas y dolor de ambos miembros inferiores, de ubicación distal, hasta la rodilla. Como antecedentes, el abuelo paterno, el padre y una tía paterna del paciente tienen síntomas de la enfermedad pero con una intensidad mucho menor.

Hasta los 17 años el paciente tuvo síntomas de una intensidad tolerable, aunque le alteraban algo su calidad de vida (para asistir a reuniones sociales debía interrumpir las mismas para sumergir los pies en agua). A esta edad los síntomas se intensificaron de tal forma que debió abandonar la escuela y no pudo concurrir a reuniones sociales, debido a que pasaba todo el día con los pies inmersos en agua helada. El dolor no aliviaba con analgésicos comunes ni con opioides. El paciente y su familia realizaron consultas a distintos centros médicos donde se le ofrecieron distintas opciones terapéuticas sin

efecto sobre los síntomas de la enfermedad. Por este motivo, la familia decidió no realizar más consultas médicas y el paciente permaneció en cama permanente en su domicilio, se colocó un equipo de aire acondicionado a nivel de sus pies y los familiares se turnaban para colocar agua helada en sus pies las 24 horas del día.

Cuando nosotros tomamos contacto con el paciente por pedido de su familia, el mismo llevaba casi 2 años en este estado. Evidenciaba un cuadro depresivo importante debido a esta situación, su estado nutricional era muy malo (Evaluación Global Subjetiva: C) y tenía múltiples úlceras en miembros inferiores con sobre infección micótica de las mismas (cándida albicans), debidas a inmersión permanente de ambos miembros inferiores en agua.(Figs. 1 -2)

Debido a esto realizamos una búsqueda bibliográfica de la cual nos atrajo una publicación sobre un caso clínico similar en el cual se logró alivio sintomático importante con ciclosporina.¹ Por ese motivo, se le propuso a la familia dicho tratamiento teniendo en cuenta la situación crítica del paciente.

Se comenzó tratamiento con ciclosporina 5 mg/Kg/día vía oral. Además se comenzó con curaciones de las úlceras con permanganato de potasio, se inició amitriptilina, se comenzó apoyo psicológico familiar, rehabilitación kinésica y se suplementó nutricionalmente por sonda nasogástrica.



Figura 1. Al inicio del tratamiento.



Figura 2. Al inicio del tratamiento.



Figura 3. A 60 días de tratamiento.



Figura 4. A 60 días de tratamiento.

La mejoría fue notable, a los 15 días el paciente no precisó sumergir los pies en agua, con desaparición de la rubefacción, el calor y el dolor de ambos miembros inferiores. Como complicación tuvo a los 25 días de tratamiento, neumonía adquirida en la comunidad por lo que fue internado. A pesar de esto, al egreso del hospital, se continuó con la ciclosporina con buena respuesta. El paciente pudo volver a caminar y las úlceras pudieron ser curadas. (Fig. 3 – 4)

Luego de unos meses tuvo nuevo episodio de neumonía, que requirió internación en unidad de terapia intensiva con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y soporte con drogas vasopresoras. Se hizo diagnóstico de infección por Virus Influenza (H1N1), coincidiendo con una epidemia de dicha enfermedad

(año 2009). Al alta hospitalaria se decidió no usar más ciclosporina por las infecciones que presentó. Se probó tratamiento con flecainida, sin lograr buen resultado por lo que se continuó tratamiento con: buflomedil (300 mg – 3 veces al día) y gabapentina (300 mg – 3 veces al día).

Evolución: Hoy lleva 9 años de tratamiento con buflomedil y gabapentina. El paciente no presenta síntomas de la enfermedad a excepción de los días de alta temperatura ambiente, en los cuales tiene síntomas leves. No ha vuelto a precisar inmersión de los miembros inferiores en agua. Acaba de concluir una carrera universitaria.

Como complicaciones presentó necrosis ósea avascular de ambas cabezas de fémur, actualmente en tratamiento médico.

La eritromelalgia es una enfermedad rara, que dependiendo de la intensidad de los síntomas, puede llegar a ser discapacitante. Fue descrita por primera vez por Mitchell en 1878.² En 1938 Smith y Allen sugirieron el nombre de eritromelalgia para referirse al aumento de temperatura y al dolor de la zona afectada, desde entonces eritromelalgia y eritromelalgia se usan como sinónimos.³

En cuanto a su tratamiento, se han descrito distintas drogas (flecainica, análogos de las prostaglandinas como el misoprostol, lidocaína, gabapentina) con efectos variables.⁴⁻⁶

El presente caso se trata de un cuadro crítico tanto por la intensidad de los síntomas como por el mal estado físico y emocional del paciente y su familia. Múltiples mecanismos se han propuesto en la fisiopatología de la eritromelalgia primaria. Se propone que el aumento de los cortocircuitos arteriovenosos (shunt) conlleva hipoperfusión de los plexos superficiales, lo cual explicaría el dolor de la eritromelalgia.⁷

La ciclosporina actuaría en esta enfermedad produciendo vasoconstricción por medio de la inhibición de la óxido nítrico sintetasa y la consiguiente disminución de la producción de óxido nítrico⁸ y aumentando la producción de endotelina 1.⁹ En este caso la efectividad de la ciclosporina fue realmente sorprendente, presentando mejoría notable de los síntomas en aproximadamente 10 días. Por ser un fármaco con efecto inmunosupresor fue difícil decidir continuarlo luego de la segunda infección respiratoria del paciente. De todas formas, el paciente presentaba factores inmunosupresores, principalmente el estado nutricional que pudo colaborar con la aparición de estas infecciones. En pacientes

con estado nutricional normal podría ser una alternativa de tratamiento, sobre todo en pacientes con síntomas de gran intensidad como en nuestro caso.

La gran variedad de fármacos que se han probado a nivel mundial para aliviar esta patología y lo contradictorio de los mismos en cuanto a los mecanismos, deja traslucir la falta de datos relativos a la fisiopatología y podría indicar que los mecanismos no sean necesariamente los mismos entre un paciente y otro.

Después de haber probado el uso de flecainida sin obtener resultado satisfactorio, se decidió iniciar tratamiento con la combinación de gabapentina en dosis de 900 mg/día y buflomedil 900 mg/día con lo que se pudo obtener la remisión de los síntomas de la enfermedad. A la fecha el paciente lleva 9 años de seguimiento y no ha presentado nuevamente síntomas de intensidad importante.

La presencia de necrosis ósea avascular (NOA) y su eventual relación con el uso de ciclosporina no pareciera algo probable en este caso, ya que el uso de ciclosporina fue limitado en el tiempo. Si bien la mayor incidencia de NOA en pacientes trasplantados renales se asocia al uso de dosis altas de glucocorticoides, cuando se analiza la incidencia de la misma en pacientes tratados con tacrolimus vs. ciclosporina como inmunosupresor, parece ser mayor en esta última.¹⁰

La ciclosporina parece una buena opción terapéutica en esta patología, particularmente en pacientes con síntomas intensos, teniendo en cuenta las pocas opciones de tratamiento en esta patología. La combinación de buflomedil y gabapentina fue muy efectiva en este paciente, con un espectro de efectos adversos mucho menor.

Bibliografía

1. Shigetoshi S, Satoshi I, Kunihiko Y. Treatment of erythromelalgia primary with cyclosporine. *N Engl J Med* 349: 816-817, 2003.
2. Mitchell SW. On a rare vasomotor neurosis of the extremities and on the maladies with which it may be confounded. *Am J Med Sci* 76:2-36, 1878.
3. Smith LA, Allen EV. Erythromelalgia (erythromelalgia) of the extremities. A syndrome characterized by redness, heat and pain. *Am Heart J* 16:175-88, 1938.
4. Pipili C; Cholongitas E. Erythromelalgia in a diabetic patient managed with gabapentin. *Diabetes research and clinical practice* 79: E15-e16, 2008.
5. Mork C, Salerud EG, Asker CL, Kvernebo K. The prostaglandin E1 analog misoprostol reduces symptoms and microvascular arteriovenous shunting in erythromelalgia – a double – blind, crossover, placebo – compared study. *J Invest Dermatol.* 122: 587-593, 2004.
6. Kalgaard OM, Mork C, Kvernebo K. Prostacyclin

- reduces symptoms and sympathetic dysfunction in erythromelalgia in a double-blind randomized pilot study. *Acta Derm Venereol.* 83 (6):442-4, 2003.
7. Mork C, Asker CL, Salerud EG, Dvernebo K. Microvascular arteriovenous shunting is a probable pathogenetic mechanism in erythromelalgia. *J Invest Dermatol* 114: 643-646, 2000.
 8. Marumo T, Nakaki T, Hishikawa K, Suzuki H y col. Cyclosporin A inhibits nitric oxide synthase induction in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 25:764-8, 1995.
 9. Abassi ZA, Pieruzzi F, Nakhoul F, Keiser HR. Effects of cyclosporine A on the synthesis, excretion and metabolism of endothelin in the rat. *Hypertension* 27:1140-8, 1996.
 10. Leal, M; Matos. Resumos de disertacoes: *Necrose avascular óssea na terapia imunossupressora em transplantados renais* Rev baiana saúde publica 34:89-90, 2010.

Si no lo puedes explicar de manera sencilla es que no lo has entendido bien.

ALBERT EINSTEIN (1879-1955)

La ciencia es incapaz de resolver los últimos misterios de la naturaleza, porque, en el último análisis, nosotros somos parte de la naturaleza, es decir, somos parte del misterio que queremos resolver.

MAX PLANCK (1918- 1947)

El que sabe hablar sabe también callar.

ARQUÍMIDES (287 – 212 A DE C)