



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



INFORMAÇÃO CLÍNICA

Tratamento da dor em criança com eritromelalgia: relato de caso



Estela Irene Bortoli e Rioko Kimiko Sakata*

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Disciplina de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 13 de fevereiro de 2017; aceito em 28 de dezembro de 2017

Disponível na Internet em 3 de fevereiro de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Eritromelalgia;
Dor neuropática;
Crianças

KEYWORDS

Erythromelalgia;
Neuropathic pain;
Children

Resumo Eritromelalgia é uma síndrome dolorosa neuropática decorrente de gene autossômico dominante, caracterizada por eritema, aumento da temperatura da pele e dor em queimação, em mãos e pés, e o tratamento é muitas vezes insatisfatório. Neste caso, está o relato de uma paciente do sexo feminino, com nove anos e primeiro episódio de dor em queimação, eritema e edema em mãos, sem fatores desencadeantes, com alívio instantâneo após imersão em água fria. Apresentava hipertensão arterial sistêmica e teve crises convulsivas. Foi tratada com gabapentina (150 mg.8 h⁻¹) e amitriptilina (12,5 mg) via oral, lidocaína (120 mg) venosa em infusão, sem alívio das queixas algicas. Devido à ausência de resposta ao tratamento proposto, decidiu-se redução gradativa dessas medicações e introdução de carbamazepina (200 mg) via oral e após quatro dias de tratamento houve alívio completo das manifestações.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pain management in children with erythromelalgia: case report

Abstract Erythromelalgia is a neuropathic pain syndrome due to an autosomal dominant gene, characterized by erythema, increased skin temperature and burning pain in hands and feet, whose treatment is often unsatisfactory. In this paper, we report a case of a 9 years old female patient whose first episode of burning pain, erythema and edema of the hands, without triggering factors, had instant relief after immersion in cold water. She presented with systemic arterial hypertension and had seizures. The patient was treated with gabapentin (150 mg.8 h⁻¹) and amitriptyline (12.5 mg) orally, intravenous lidocaine infusion (120 mg), without relieving pain complaints. Due to the lack of response to the proposed treatment, it was decided to

* Autor para correspondência.

E-mail: rsakata@unifesp.br (R.K. Sakata).

gradually reduce these medications and to introduce carbamazepine (200 mg) orally and, after 4 days of treatment, there was complete relief of the manifestations.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Eritromelalgia é uma doença crônica e debilitante, caracterizada por dor em queimação e aumento da temperatura da pele, associados ou não a edema, geralmente acomete extremidades superiores e inferiores, que piora com o calor e melhora com baixas temperaturas. Pode ser primária ou idiopática e é hereditária autossômica dominante. A secundária ocorre em associação com vasculopatias, doenças do colágeno, *diabetes mellitus*, neuropatia periférica e uso de alguns fármacos,¹ além de hipertensão arterial, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, HIV, gota, trombocitopenia, distúrbios mieloproliferativos, ocorre principalmente em uma fase mais tardia. Aproximadamente dois terços dos casos são primários e um terço é secundário.²

As manifestações da eritromelalgia primária surgem na infância ou adolescência e com o avançar da idade podem progredir e tornar-se constantes.³

Apesar de pouco conhecidos, os mecanismos fisiopatológicos da eritromelalgia incluem aumento do fluxo sanguíneo, *shunt* microvascular, aumento do metabolismo local e neuropatia das fibras finas. A eritromelalgia está ligada a uma mutação com anormalidade do canal iônico.⁴ O exame histopatológico revela densidade reduzida de plexos nervosos autônomos da pele.⁵

Não existe cura para a eritromelalgia, portanto seu tratamento é focado no alívio das manifestações dos pacientes, que pode ser feito com medicamentos tópicos, orais e com terapia comportamental. A eritromelalgia geralmente segue um curso crônico, às vezes progressivo e incapacitante.⁶

A eritromelalgia causa prejuízo à qualidade de vida, além de maior mortalidade.

Por ser uma condição pouco comum, e sua evolução grave, é fundamental seu diagnóstico precoce e o tratamento da dor. Os pacientes acometidos podem evoluir com isquemia e gangrena de dedos por exposição ao frio, na tentativa de aliviar a dor.

Relato de caso

Criança de nove anos, 28 kg, do sexo feminino, com história de dor em queimação em região palmar das mãos havia 20 dias, de forte intensidade, com melhoria instantânea após imersão em água fria. Internada havia cinco dias, a paciente e sua acompanhante referiram que era a primeira ocorrência da manifestação.

Ao exame físico, apresentava bom estado geral, ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações, hipertensa, pulsos presentes e simétricos em membros superiores (radial e ulnar 4+) e inferiores (pediosos e tibiais bilaterais 4+). Em região

palmar, apresentava bilateralmente hiperemia moderada, aumento da temperatura local, associada a edema discreto, sem limitação dos ângulos de movimento articular, força conservada, sem alterações tróficas.

Negava doenças concomitantes ou interações prévias. Já havia procurado atendimento médico em outro serviço havia sete dias, foi prescrita prednisona (10 mg.8 h⁻¹ por cinco dias) via oral, sem alívio dos sintomas.

No dia da avaliação a criança recebia dipirona na dose de 100 mg venosa a cada oito horas, sem alívio da dor.

O hemograma estava sem alterações.

Foi feito diagnóstico de eritromelalgia pela equipe do Setor de Dor, foram prescritas, gabapentina (150 mg à noite), amitriptilina (12,5 mg à noite), dipirona (750 mg.6 h⁻¹) via oral. Foi também administrada lidocaína venosa (120 mg em 1 h), uma vez.

A criança apresentou três crises convulsivas no dia seguinte à introdução da medicação, com características diferentes. A primeira, às 6 horas, tônico-clônica generalizada, com duração inferior a dois minutos; a segunda crise ocorreu após uma hora, com olhar fixo, não respondeu a chamados e houve redução da saturação de oxigênio, duração menor do que dois minutos, resolução espontânea, seguida de sonolência; a terceira, após 12 horas, com nistagmo horizontal e tremores em mãos, duração menor do que 25 segundos. Foram administrados diazepam e fenitoína (venosa até controle da convulsão) e foi enviada para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sem necessidade de intubação traqueal.

Na investigação das crises, foi feita ressonância magnética de encéfalo, demonstrou imagens sugestivas de síndrome de encefalopatia posterior reversível, com evidências de áreas com alteração de sinal corticais e subcorticais em ambos os hemisférios encefálicos, de predomínio parieto-occipital, maiores à esquerda, com distribuição característica que favorecia a possibilidade do diagnóstico de eritromelalgia.

Foi mantida a gabapentina, com suspensão da amitriptilina e lidocaína venosa. A criança recebeu alta da UTI após cinco dias sem apresentar crise convulsiva e normotensa, com uso de prazosina (2 mg.12 h⁻¹) e propranolol (40 mg.12 h⁻¹) e fenitoína (100 mg.12 h⁻¹).

Foi aumentada a dose de gabapentina para 150 mg.8 h⁻¹ (5 mg.kg⁻¹.dose⁻¹), porém a paciente mantinha dor intensa (ENV 8). Após discussão com equipe da neurologia, foi introduzida a carbamazepina (200 mg.8 h⁻¹), com redução gradativa (um terço da dose inicial a cada 24 horas) de outros anticonvulsivantes (fenitoína e gabapentina), até suspensão após 72 horas.

Após quatro dias, a paciente evoluiu com alívio completo da dor (ENV 0), sem necessidade de crioterapia,

quando então recebeu alta hospitalar com carbamazepina (200 mg.8 h⁻¹).

Discussão

A eritromelalgia evolui com dor em queimação nas extremidades, principalmente mãos e pés, pode acometer qualquer parte do corpo, além de eritema e aumento da temperatura, desencadeados por exposição ao calor ou atividade física. Geralmente as manifestações são bilaterais e simétricas.⁷ No presente caso, ocorreram as manifestações relatadas, além da pioria com atividade física e exposição ao calor e o alívio com resfriamento local; foi feito diagnóstico de eritromelalgia. Os episódios são intermitentes e geralmente têm duração de minutos a horas, como ocorreu com nossa paciente. Neste caso as manifestações ocorreram nas mãos, mas na literatura é mais comum nos pés (90% dos casos).⁸ O paciente pode apresentar hipertensão arterial e crise convulsiva conforme observado.

Considerando a ausência de doença concomitante da paciente, ela foi classificada como portadora da forma primária ou idiopática. É uma doença genética, autossômica dominante, causada pelo gene SCN9A, que codifica a subunidade alfa dos canais de sódio voltagem-dependente, principalmente o subtipo Nav1.7.⁹ Os canais mutantes provocam hiperexcitabilidade nos neurônios sensitivos e simpáticos periféricos, causam dor associada à eritromelalgia.¹⁰ A forma secundária (mais comumente associada com doenças mieloproliferativas) ocorre em menos de 10% dos casos⁸ e geralmente acomete tardiamente.¹¹

Os dados epidemiológicos sobre eritromelalgia são escassos. Em um estudo populacional a incidência foi menor do que dois para cada 100.000 habitantes por ano.¹² A eritromelalgia é mais comum em mulheres, que corresponde ao sexo da paciente deste caso. Em um estudo, as taxas de incidência ajustadas por idade foram duas por 100.000 mulheres e 0,6 por 100.000 homens.¹³ Na maior série relatada, que incluiu 32 pacientes, 22 do sexo feminino, a média foi de 14 anos (entre cinco e 18), maior do que a idade da paciente deste caso. O tempo para o diagnóstico foi menor (na primeira crise) do que o da literatura: 5,2 anos.¹⁴

A patogênese da eritromelalgia não é totalmente compreendida, apesar de comprovado o envolvimento de fatores vasculares, neurais e genéticos. Há aumento do fluxo sanguíneo e da temperatura na área acometida em até 10 vezes, detectado pelo *doppler*, e a presença de shunts arteriovenosos microvasculares é o mecanismo proposto para justificar o déficit de perfusão e nutrição da pele.¹⁵ Sugere-se acometimento de fibras nervosas finas e grossas no desenvolvimento das manifestações e há alteração no eletroneuromiografia em 60% dos pacientes.¹⁶ A neuropatia de fibras finas pode ser comprovada com a alteração no teste quantitativo sudomotor axonal reflexo em 80% dos pacientes.¹⁷ Biópsias de pele mostram diminuição da densidade das fibras nervosas epidérmicas em apenas 10% dos casos, sugerem que a neuropatia de fibras finas seja funcional e não estrutural ou anatômica.¹⁸ Biópsias de pele são indicadas para excluir outras condições, pois não auxiliam no diagnóstico.¹⁹

O diagnóstico deste caso foi clínico, com o reconhecimento dos sinais e sintomas clássicos da eritromelalgia, porém outras opções semiológicas estão disponíveis, apesar

de pouco recomendadas. O uso dos exames complementares não influencia o manejo da eritromelalgia. Não existe teste sorológico para detecção de eritromelalgia. Outros testes como eletroneuromiografia, estudos de condução nervosa e exames de reflexos autonômicos podem ser anormais, porém não são indicados de rotina.^{16,17}

Como era uma dor neuropática optou-se por gabapentina,²⁰ que pode ser iniciada com 300 mg.dia⁻¹, via oral, com aumento a cada três dias até 2.400 mg.dia⁻¹, dividida em três vezes. Outros medicamentos indicados são pregabalina, inicia-se na dose de 75 mg.dia⁻¹, aumenta-se a cada três dias até 300 mg em duas vezes,²¹ amitriptilina (inicia-se com 12,5-25 mg à noite, aumenta-se até 100 mg à noite) e venlafaxina (inicia-se com 37,5-75 mg de manhã, aumenta-se até 225 mg.dia⁻¹ em duas vezes ao dia.²² Outros medicamentos com menor eficácia incluem antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (sertralina), bloqueadores dos canais de sódio (mexiletina oral e lidocaína venosa)²³ e anticonvulsivantes (carbamazepina),²⁴ tratamento ambulatorial proposto à paciente deste caso.

Apesar de a paciente do relato ter evoluído bem após a alta hospitalar, sem recorrência dos sintomas após três meses, uma revisão de 168 pacientes com eritromelalgia, dos 94 pacientes disponíveis para questionário de seguimento (seguimento médico de 8,7 anos), 32 relataram pioria dos sintomas, 25 relataram estabilidade, 29 redução dos sintomas e apenas dez o desaparecimento das queixas.¹⁶ Esses dados mostram a possibilidade de recorrência da crise na paciente no futuro.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Layzer RB. Hot feet: erythromelalgia and related disorders. *J Child Neurol.* 2001;16:199-202.
2. Kalgaard OM, Seem E, Kvernebo K. Erythromelalgia: a clinical study of 87 cases. *J Intern Med.* 1997;242:191-7.
3. Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelalgia. *J Med Genet.* 2004;41:171-4.
4. Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, et al. Gain-of-function mutation in Nav1.7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. *Brain.* 2005;128:1847-54.
5. Uno H, Parker F. Autonomic innervation of the skin in primary erythromelalgia. *Arch Dermatol.* 1983;119:65-71.
6. Cohen JS. Erythromelalgia: new theories and new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:841-7.
7. Drenth JP, Finley WH, Breedveld GJ, et al. The primary erythromelalgia-susceptibility gene is located on chromosome 2q31-. *Am J Human Gen.* 2001;68:1277-82.
8. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS 3rd, et al. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Arch Dermatol.* 2000;136:330.
9. Zhaoli T, Zhao C, Beisha T, et al. Primary erythromelalgia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:127.
10. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. *J Neurosci.* 2004;24:8232.
11. Norton JV, Zager E, Grady JF. Erythromelalgia: diagnosis and classification. *Foot Ankle Surg.* 1999;38:238-41.

12. Alhadad A, Wollmer P, Svensson A, et al. Erythromelalgia: incidence and clinical experience in a single centre in Sweden. *Vasa*. 2012;41:43.
13. Reed KB, Davis MD. Incidence of erythromelalgia: a population-based study in Olmsted County Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:13–5.
14. Cook-Norris RH, Tollefson MM, Cruz-Inigo AE, et al. Pediatric erythromelalgia: a retrospective review of 32 cases evaluated at Mayo Clinic over a 37-year period. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:416.
15. Mork C, Asker CL, Salerud EG, et al. Microvascular arteriovenous shunting is a probable pathogenetic mechanism in erythromelalgia. *J Invest Dermatol*. 2000;114:643.
16. Sandroni P, Davis MD, Harper CM, et al. Neurophysiologic and vascular studies in erythromelalgia: a retrospective analysis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 1999;1:57.
17. Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, et al. Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. *Arch Dermatol*. 2003;139:1337.
18. William GM, James BD, Peter JD, et al. Epidermal nerve fiber quantification in patients with erythromelalgia. *JAMA Dermatol*. 2017;153:162–7.
19. Davis MD, Weenig RH, Genebriera J, et al. Histopathologic findings in primary erythromelalgia are nonspecific: special studies show a decrease in small nerve fiber density. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:519.
20. McGraw T, Kosek P. Erythromelalgia pain managed with gabapentin. *Anesthesiology*. 1997;86:988.
21. Kakizaki A, Fujimura T, Kambayashi Y, et al. Successful treatment of adult-onset erythromelalgia with steroid pulse and pregabalin. *Case Rep Dermatol*. 2012;4:242.
22. DiCaudo DJ, Kelley LA. Arch Alleviation of erythromelalgia with venlafaxine. *Dermatology*. 2004;140:621–3.
23. Kuhnert SM, Phillips WJ, Davis MD. Lidocaine and mexiletine therapy for erythromelalgia. *Arch Dermatol*. 1999;135:1447.
24. Fischer TZ, Gilmore ES, Estacion M, et al. A novel Nav1.7 mutation producing carbamazepine-responsive erythromelalgia. *Ann Neurol*. 2009;65:733.