

» Primäre nichtfamiliäre Erythermalgie

Erfrierungen durch prolongierte Eiswasserkühlung

Zusammenfassung. Erythromelalgie und Erythermalgie sind durch eine anfallsartig auftretende, mit brennenden Schmerzen einhergehende, meist beidseitige Rötung und Überwärmung vorzugsweise der unteren Extremitäten charakterisiert. Der ursprünglich beschriebenen Erythromelalgie als Symptom einer hämatologischen Grunderkrankung werden heute eine idiopathische primäre Erythermalgie sowie eine sekundäre Erythermalgie, die vorwiegend bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises vorkommt, gegenübergestellt. Die Therapie gestaltet sich insbesondere bei der primären Form der Erythermalgie häufig sehr schwierig und beschränkt sich oft auf symptomatische Linderung durch Kühlung der Extremität. Wir beschreiben den Krankheitsverlauf einer 22-jährigen Patientin mit primärer Erythermalgie, die durch mehrwöchige übermäßige Kühlung Erfrierungen 2.–3. Grades am rechten Fuß erlitt. Das Bedürfnis der Patienten mit Erythromelalgie und Erythermalgie, die betroffene Extremität in Eiswasser zu kühlen, wird in der Literatur so oft beschrieben, dass dieses charakteristische Verhalten allein schon den Verdacht auf die Diagnose lenken sollte.

Primary Nonfamilial Erythermalgia. Congelations after Prolonged Ice Water Cooling. Erythromelalgia and erythermalgia are characterized by episodic burning pain associated with mostly bilateral erythema and increased skin temperature of the lower extremities. The initially described erythromelalgia as a skin sign of a hematological disease can be distinguished from primary idiopathic erythermalgia and secondary forms of erythermalgia, which are usually associated with rheumatic disease. Therapy of primary erythermalgia is difficult and mainly restricted to symptomatic pain relief, which is often obtained by repeated cooling of the involved limbs. A 22-year old female patient with primary erythermalgia developed 2nd to 3rd degree congelations due to prolonged ice water cooling. The relief due to ice water cooling has been frequently described in the literature and should lead to clinical suspicion of the correct diagnosis.

M. Leverkus, S. Wever, Eva B. Bröcker, H. Hamm
Universitäts-Hautklinik Würzburg
(Direktorin: Prof. Eva-B. Bröcker)

Einleitung

Zum klinischen Spektrum dermatologischer Erkrankungen mit anfallsartiger Rötung und Überwärmung der Extremitäten gehört die Erythromelalgie. Erstmals wurde sie 1878 von Mitchell beschrieben [1]. Die ursprünglich beschriebene Form in Assoziation mit einem myeloproliferativen Syndrom wird heute als Erythromelalgie im engeren Sinn bezeichnet [2, 3]. Bei Patienten mit Thrombozythämie soll diese Erkrankung bei 58% aller betroffenen Patienten vorkommen [3, 4]. Die Therapie der Erythromelalgie richtet sich nach der Grundkrankheit, wobei das Ansprechen auf Acetylsalicylsäure als differenzialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung von der sehr viel selteneren primären und der sekundären Form einer Erythermalgie dienen kann [5]. Die verschiedenen Formen der Erythermalgie sprechen im Gegensatz zur Erythromelalgie nicht auf Acetylsalicylsäure an und sind therapeutisch nur schwierig zu beeinflussen [3]. Oft kann nur durch Kühlung Schmerzlinderung erzielt werden [6] (Tab. 1).

Wir beschreiben nachfolgend den Fall einer Patientin mit primärer nichtfamiliärer Erythermalgie, die aufgrund einer mehrwöchigen intensiven Eiswasserkühlung ausgedehnte Erfrierungen 2. bis 3. Grades am betroffenen Fuß entwickelte.

Fallbericht

Anamnese

Bei einer 22-jährigen Patientin traten aus völligem Wohlbefinden heraus anfallsartige Schwellungen, unscharf begrenzte Rötungen und Überwärmungen sowie brennende Schmerzen in beiden Füßen und distalen Unterschenkeln auf. Eine Verstärkung der Beschwerden wurde durch Muskelarbeit, langes Gehen, Stehen oder Sitzen hervorgerufen. Einschränkung des Allgemeinbefindens, Leistungsknick, Fieber oder Arthralgien wurden verneint. Für vorangegangene Traumen, Infektionen, Insektenstiche und Medikamenteneinnahmen fand sich anamnestisch kein Anhalt. Im Verlauf von 4 Wochen kam es zu einer spontanen Rückbildung der Beschwerden am linken, jedoch Verstärkung der Symptomatik am rechten Bein (Abb. 1). Die Patientin wurde neurologischerseits auf eine Schmerztherapie (Morphin, Buprenorphin, Midazolam) eingestellt. Wegen fehlender Besserung führte sie eine zusätzliche Schmerzbekämpfung durch Immersion des Fußes in Eiswasser durch. Bis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in unserer

Tab. 1 Formen der Erythermalgie/Erythromelalgie (nach Drenth et al. 1995)

Diagnose	Besonderheiten der klinischen Symptomatik	Alter bei Erstmanifestation	therapeutisches Ansprechen auf Azetylsalicylsäure	Grunderkrankungen	Histologie	Vererbung
Erythromelalgie	oft zusätzlich Akroparästhesien an Fingern und Zehen	50–70	ja	hämatologische Grunderkrankungen mit Thrombozytose (myeloproliferative Syndrome)	fibromuskuläre Intimaproliferation und thrombotische Verschlüsse der Arteriolen	–
primäre Erythermalgie, nichtfamiliär	häufiger einseitiger Beginn, tägliche Attacken	Adoleszenz	nein	–	diskrete perivaskuläre Infiltrate	–
primäre Erythermalgie, familiär	beidseitig, intermittierender Verlauf	5–10 Jahre	nein	–	diskrete perivaskuläre Infiltrate	autosomal-dominant
sekundäre Erythermalgie	tägliche, ein- oder beidseitige Attacken	Erwachsenenalter	nein	Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Stoffwechselstörungen	Vaskulitis	–

a, b

**Abb. 1** Primäre nichtfamiliäre Erythermalgie. **a** Gerötete, scharf begrenzte und schmerzhafte Flecken am rechten distalen Unterschenkel und Vorfuß. **b** Ansicht des rechten Fußes von medial.

Klinik war eine nahezu permanente 7-wöchige Kühlung des Fußes in Eiswasser erfolgt. Die Familienanamnese für ähnliche Beschwerden an den Extremitäten war unauffällig. Die Patientin verweigerte eine psychiatrische Untersuchung.

Dermatologischer Aufnahmebefund

Nach langfristiger Eiswasserkühlung war das rechte Bein vom Knie an abwärts gerötet und umfangsvermehrt. Der Fuß blieb auch 30 Minuten nach Entfernen aus dem Eis bläulich-livide, die Fersen und Zehen blau-schwarz verfärbt. Zusätzlich bestanden Mazerationen, Hämorrhagien an der Fußsohle und dem lateralen Fußrand, kleine Ulzera am Fußrücken und multiple schlaffe Blasen am gesamten Fuß (Abb. 2a).

Allgemeinbefund und Laboruntersuchungen

22-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand. Blutdruck 130/80 mm Hg. Ausgedehnte Laboruntersuchungen (Differentialblutbild, Infektionsserologien, Autoimmundiagnostik, Entzündungsparameter) waren wiederholt im Normbereich.

Konsiliaruntersuchungen

Neurologischer Befund (Neurologische Universitätsklinik Würzburg)

Temperaturabhängiger Spontanschmerz des rechten Fußes mit gleichzeitig gesteigerter Schmerzempfindlichkeit für Druckreize und taktile Reize; Schmerzreduktion bei Kühlung. Nervenleitungsgeschwindigkeiten der Nn. suralis, peroneus und tibialis beidseits normwertig, normale sympathische Hautantwort (Befund vor Kühlung des Fußes in Eiswasser).



Abb. 2 Zweit- und drittgradige Erfrierung bei primärer nichtfamiliärer Erythermalgie. **a** Blaulivide Verfärbung des rechten Fußes und distalen Unterschenkels mit multiplen schlaffen Blasen und ausgedehnten Hämorrhagien. **b** Zustand 2 Wochen nach Einleitung der Behandlung.

Schmerzphysiologischer Befund (Physiologisches Institut der Universität Erlangen)

Reduktion der Hitzeschmerzschwelle am rechten Fuß auf 37 °C (links 43 °C, Normwert > 42 °C). Senkung der Druckschmerzschwelle rechts auf 1 Newton (N) (links 4 N, Normwert 4 N). Praktisch aufgehobene sympathische Reflexe am rechten Fuß. Am rechten Fuß thermographisch abnormes Muster der Aufwärmung des Fußes nach Kühlung mit Beginn distal an den Zehen. Mittels Laser-Doppler-Technik Nachweis einer vermehrten Ruhedurchblutung am rechten Fuß.

Therapie und Verlauf

Die Eiswassertherapie wurde umgehend beendet, das Bein hochgelagert und luftgekühlt, lokal wurde mit austrocknenden und desinfizierenden Maßnahmen behandelt. Darunter kam es im Verlauf von zwei Monaten zu einer Demarkierung der Nekrosen, die nachfolgend über weitere zwei Monate fast komplett narbig abheilen (Abb. 2b). Es wurde eine Therapie mit Propranolol in einschleichender Dosierung bis zur Enddosis von 20 mg/d eingeleitet. Hierdurch kam es zu einer subjektiven und objektiven Besserung, jedoch keiner Beschwerdefreiheit. Verschiedene andere medikamentöse Behandlungen (u. a. mit Acetylsalicylsäure, Piroxicam, Amytryptilin und Indometacin) wurden ohne Erfolg eingesetzt. Derzeit kommt es weiterhin fast täglich zu Schmerzattacken und Rötungen bei-

der Füße, die durch Muskelarbeit, langes Gehen oder Stehen ausgelöst werden.

Besprechung

Wir stellen den ungewöhnlichen Fall einer Patientin mit primärer Erythermalgie vor, die durch eine mehrwöchige übermäßige Eiswasserkühlung des rechten Unterschenkels und Fußes ausgedehnte Erfrierungen 2. und 3. Grades erlitt. Die Erkrankung manifestierte sich bei unserer Patientin erstmals im Alter von 22 Jahren mit anfallsartigen Rötungen und Schmerzen an beiden Füßen.

Die 1878 beschriebene Entität der Erythromelalgie [1] wird heute den primären und sekundären Formen der Erythermalgie gegenübergestellt [2]. Michiels u. Mitarb. bezeichnen dabei als Erythromelalgie nur diejenige Erkrankung, die als Symptom einer Thrombozyten-vermittelten Gefäßokklusion im Rahmen myeloproliferativer Syndrome auftritt und typischerweise sehr rasch und dauerhaft auf Acetylsalicylsäure anspricht [2]. Trotz mehrfacher Durchuntersuchung unserer Patientin konnten wir über insgesamt fast 6 Jahre keine Hinweise auf eine hämatologische Grunderkrankung finden, so dass eine Erythromelalgie im engeren Sinne nicht vorzuliegen scheint.

Im Gegensatz zur Erythromelalgie sind die primären und sekundären Formen der Erythermalgie differenzial-diagnostisch v. a. durch das fehlende Ansprechen auf Acetylsalicylsäure gekennzeichnet [3]. Die Erythermalgie kann als sekundäre Form im Rahmen von Vaskulitiden, bei systemischem Lupus erythematoses, Rheumatoider Arthritis, sowie bei metabolischen Erkrankungen wie Gicht und Diabetes mellitus, bei arterieller Hypertension oder auch als medikamenteninduzierte Form nach Einnahme von Kalziumantagonisten oder Bromocriptin auftreten [7–9]. Bei wiederholten Kontrollen war der Blutdruck normoton, was einen arteriellen Hypertonus als Ursache der Erythermalgie ebenfalls ausschließt. Für sämtliche anderen Ursachen einer sekundären Erythermalgie fand sich bei der Durchuntersuchung der Patientin über einen Zeitraum von 6 Jahren kein Hinweis, so dass eine sekundäre Erythermalgie unseres Erachtens ausgeschlossen werden kann.

Von der sekundären Erythermalgie wird eine idiopathische primäre Form abgegrenzt. Diese kann bei Kindern und jungen Erwachsenen ohne nachweisbare Grunderkrankung vorkommen. Innerhalb dieser Gruppe werden eine familiäre und eine nichtfamiliäre Form unterschieden. Die familiäre Form der primären Erythermalgie wurde bei Kindern und jungen Erwachsenen ohne nachweisbare Grunderkrankung in mehreren Generationen beobachtet [10,11]. Aufgrund der Untersuchung einer amerikanischen Familie mit 29 symptomatischen Patienten wurde ein autosomal dominanter Erbgang postuliert [12]. Bei der familiären primären Erythermalgie liegt der Erkrankungsbeginn typischerweise in der frühen Kindheit und die Symptome persistieren lebenslang mit intermittierendem Verlauf [12,13].

Aufgrund der klinischen Befunde und der negativen Familienanamnese stellten wir bei unserer Patientin die Diagnose einer primären nichtfamiliären Erythermalgie. Eine Besonderheit des präsentierten Falles ist der im Gegensatz zu anderen in der Literatur berichteten Fällen der mit 22 Jahren späte Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung. Die Abgrenzung

von einer sekundären Form einer Erythermalgie kann hierbei, wie auch beim hier vorgestellten Fall, schwierig sein. Einige Autoren halten einen überwiegend einseitigen Befall für ein hinweisendes klinisches Zeichen einer sekundären Erythermalgie [13]. Obwohl die Symptomatik bei unserer Patientin zum Zeitpunkt der Erfrierungen überwiegend den rechten Fuß betrafen, traten im weiteren Verlauf die Beschwerden fast täglich an beiden Füßen auf. Eine solch konstante Beschwerdesymptomatik ist bei der primären nichtfamiliären Erythermalgie nur in wenigen Fällen beschrieben worden [14–16].

Therapeutisch ist nur die Erythromelalgie als Symptom einer Thrombozythämie zufriedenstellend beeinflussbar. Dabei stellt die gute Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure (ASS) mit promptem Nachlassen der Schmerzen und etwa 3 Tage anhaltender Wirkung einer Einzeldosis sogar eine Hilfe zur Abgrenzung von den verschiedenen Formen der Erythermalgie dar [17]. Die Wirkung von ASS bei der Erythromelalgie wird allgemein auf die irreversible Hemmung der Zykllooxygenase zurückgeführt [3], da bei der Erythromelalgie eine gesteigerte intravasale Aktivierung und Aggregation hyperreagibler Thrombozyten nachweisbar ist, die über eine Ausschüttung von Prostaglandinen zur Entstehung von arteriöler Entzündung und Okklusion führen [2].

Demgegenüber sollen bei der Erythermalgie histologisch Zeichen einer lympho- und plasmazellulären Perivaskulitis erkennbar sein [13]. Als Pathogenese wird bei verschiedenen Formen der als Erythromelalgie subsumierten Entitäten eine überschießende vasokonstriktorische Reaktion auf Kältereiz diskutiert [18]. Bei den sekundären Formen der Erythermalgie steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund und kann zum kompletten Sistieren der Symptomatik führen. Im Gegensatz dazu sind die therapeutischen Möglichkeiten bei der primären Erythermalgie bislang sehr unbefriedigend. Einzelne Erfolge mit Amitriptylin [19], Vasodilatoren [20], Piroxicam [21], Propranolol [22], Cyproheptadin [23], Gabapentin [24] oder Capsaicin-Creme [25] wurden beschrieben. In Kürze soll eine kontrollierte Therapiestudie mit bislang kasuistisch als hilfreich berichteten Medikamenten durchgeführt werden (J. P. H. Drenth, persönliche Mitteilung). Bei unserer Patientin mit primärer nichtfamiliärer Erythermalgie konnten wir mit Propranolol zumindest eine Stabilisierung der Symptomatik erzielen.

Die Beobachtung, dass Patienten mit Erythermalgie oder Erythromelalgie durch Kühlung der betroffenen Extremität in Eiswasser eine Linderung der brennenden Schmerzen erfahren, wird in der Literatur vielfach mitgeteilt [6, 11, 15, 26, 27]. Auch unsere Patientin berichtete über die sofortige Besserung der Beschwerden nach Immersion des betroffenen Fußes in Eiswasser. Die über mehrere Wochen durchgeführte Kühlung verursachte jedoch als schwerwiegende Komplikation eine drittgradige Erfrierung am besonders betroffenen Fuß.

Wir beschreiben hier erstmals in der deutschsprachigen Literatur eine drittgradige Erfrierung als Komplikation einer primären nichtfamiliären Erythermalgie. Bislang wurden bei einem anderen Fall von Calderone und Finzi multiple Ulzerationen aufgrund einer Eiswasserkühlung beschrieben [21]. Die frühzeitige Diagnosestellung einer Erythermalgie kann durch adäquate Beratung diese mit beträchtlicher Komorbidität verbundene Komplikation verhindern. Das Bedürfnis der Patien-

ten mit Erythromelalgie oder Erythermalgie, die betroffene Extremität in Eiswasser zu kühlen, wurde in der Literatur so oft beschrieben, dass dieses charakteristische Verhalten allein schon den Verdacht auf die Diagnose lenken sollte.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. J. P. Drenth (Department of Medicine, University Medical Center St. Radboud, Nijmegen) für seine kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- Mitchell SW. On a rare vaso-motor neurosis of the extremities and on the maladies with which it may be confused. *Am J Med Sci* 1878; 76: 2–9
- Michiels JJ, Abels J, Steketee J, Vliet HH van, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Intern Med* 1985; 102: 466–471
- Drenth JP, Michiels JJ. Three types of erythromelalgia. *Brit Med J* 1990; 301: 454–455
- Bauerschmitz J, Knop J. Kutane Manifestationen der essentiellen Thrombozythämie. *Hautarzt* 1995; 46: 477–480
- Smith L, Allen E. Erythermalgia (erythromelalgia) of the extremities: a syndrome characterized by redness, heat and pain. *Am Heart J* 1938; 16: 175–178
- Michiels JJ, Joost T van, Vuzevski VD. Idiopathic erythermalgia: a congenital disorder. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1128–1130
- Drenth JP, Michiels JJ, Joost T van, Vuzevski VD. Secondary erythermalgia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 144–146
- Eisler T, Hall RP, Kalavar KA, Calne DB. Erythromelalgia-like eruption in parkinsonian patients treated with bromocriptine. *Neurology* 1981; 31: 1368–1370
- Bab RR, Alarcon-Sergovia D, Fairbairn JF. Erythermalgia: review of 51 cases. *Circulation* 1964; 29: 136–141
- Cohen IJ, Samorodin CS. Familial erythromelalgia. *Arch Dermatol* 1982; 118: 953–954
- Martin JC, Lacombe D, Lefebvre D, Bonafé JL, Ta'eb A, Maleville J. Erythromelalgia: a familial case. Discussion on the role of mercury. *Ann Dermatol Venerol* 1994; 121: 309–314
- Finley WH, Lindsey JRJ, Fine JD, Dixon GA, Burbank MK. Autosomal dominant erythromelalgia. *Am J Med Genet* 1992; 42: 310–315
- Drenth JP, Michiels JJ, Joost T van, Vuzevski VD. Secondary erythermalgia associated with an autoimmune disorder of undetermined significance. *Dermatology* 1995; 190: 232–234
- Priollet P, Bruneval P, Lazareth I, Vayssairat M, Housset E, Barthelemy M. Erythromelalgia without arteriolar changes. *Ann Intern Med* 1985; 103: 639–642
- Uno H, Parker F. Autonomic innervation of the skin in primary erythermalgia. *Arch Dermatol* 1983; 119: 65–71
- Mandell F, Folkman J, Matsumoto S. Erythromelalgia. *Pediatrics* 1977; 59: 45–48
- Drenth JP, Michiels JJ. Erythromelalgia and erythermalgia: diagnostic differentiation. *Int J Dermatol* 1994; 33: 393–397
- Littleford RC, Khan F, Belch JJ. Skin perfusion in patients with erythromelalgia. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 588–593
- Herskovitz S, Loh F, Berger AR, Kucherov M. Erythromelalgia: association with hereditary sensory neuropathy and response to amitriptyline. *Neurology* 1993; 43: 621–622
- Ozsoylu S, Coskun T. Sodium nitroprusside treatment in erythromelalgia. *Eur J Pediatr* 1984; 141: 185–187
- Calderone DC, Finzi E. Treatment of primary erythromelalgia with piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 145–146

- ²² Bada JL. Treatment of erythromelgia with propranolol. *Lancet* 1977; 2: 412
- ²³ Sakakibara R, Fukutake T, Kita K, Hattori T. Treatment of primary erythromelgia with cyproheptadine. *J Auton Nerv Syst* 1996; 58: 121–122
- ²⁴ McGraw T, Kosek P. Erythromelgia pain managed with gabapentin. *Anesthesiology* 1997; 86: 988–990
- ²⁵ Muhiddin KA, Gallen IW, Harries S, Pearce VR. The use of capsaicin cream in a case of erythromelgia. *Postgrad Med J* 1994; 70: 841–843
- ²⁶ Yosipovitch G, Krause I, Blickstein D. Erythromelgia in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 825–827
- ²⁷ Drenth JP, Vuzevski V, Joost T van, Casteels-Van Daele M, Vermeylen J, Michiels JJ. Cutaneous pathology in primary erythromelgia. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 30–34

Dr. M. Leverkus

Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

E-mail: leverkus-m.derma@mail.uni-wuerzburg.de

PREISAUSSCHREIBUNG

Deutscher Hautkrebspreis

Der Preis in Höhe von 20 000 DM wird erstmals anlässlich der Jahrestagung der ADO im September 2001 in Wien für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten in der klinischen und experimentellen Hautkrebsforschung aus dem deutschsprachigen Raum verliehen. Kriterien sind die wissenschaftliche Originalität und Qualität zukunftsweisender Arbeiten in der Dermatookologie. Der Preis wird von der Deutschen Hautkrebsstiftung gestiftet mit finanzieller Unterstützung der ADO und der fördernden Industrie. Die Bewerbung erfolgt mit Einreichung publizierter Arbeiten aus den letzten 18 Monaten zum **30. Juni 2001**. Bewerber (Erstautor, Seniorautor oder Arbeitsgruppe) richten Ihre Unterlagen in 6facher Ausfertigung an den

Vorstand der Deutschen Hautkrebsstiftung
Sekretariat des Vorstands
Fr. Dr. A. Böer
Zentrum der Dermatologie und Venerologie
Klinikum der J. W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Die Bekanntgabe des Preises erfolgt auf der Jahrestagung der ADO sowie durch Mitteilung in der Presse und Fachpresse.