

Acromelalgia o Eritromelalgia



Clitocybe amoenolens



Clitocybe acromelalga



Lepista inversa



Clitocybe gibba

La Eritromelalgia (EM) es un trastorno poco común y con frecuencia devastador que afecta habitualmente a la piel de los pies o de las manos, o a ambos (Davis 2000). El término eritromelalgia describe el síndrome: erythros (enrojecimiento), melos (extremidad) y algia (dolor). Por lo general afecta a las extremidades inferiores (piernas y pies) y a las extremidades superiores (brazos y manos), aunque ocasionalmente, puede afectar también otras partes del cuerpo como la cara, las orejas y la nariz (Drenth 1994). Habitualmente afecta ambos lados del cuerpo, pero puede afectar a uno solo. El dolor y la quemazón pueden ser extremadamente graves. Las personas con EM suelen hacer ajustes importantes en su estilo de vida para evitar ataques. Incluso en los casos leves a moderados, la vida normal, como caminar, estar de pie, trabajar, hacer ejercicio y dormir puede verse afectada. Los factores precipitantes incluyen temperaturas cálidas e incluso el ejercicio moderado. El contacto con agua fría y la elevación de las zonas afectadas alivian el dolor. Aproximadamente el cinco por ciento de las personas con EM tienen una enfermedad hereditaria causada por mutaciones genéticas. Estas personas suelen tener otros miembros de sus familias con el síndrome. La causa de la EM es desconocida en la gran mayoría de los casos. En muchos casos se asocian a las neuropatías periféricas. En otros puede ser secundaria a otros trastornos como la policitemia. Un estudio reciente en los EE.UU. encontró que la incidencia de la EM (el número de personas al año con diagnóstico de EM) es de 1,3 por 100.000. La tasa en las mujeres fue más alta: (2,0 por cada 100.000 al año) que en los hombres (0,6 por cada 100.000 al año). La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 61 años.

Este síndrome ha sido asociado al consumo de dos tipos distintos de setas: el *Clitocybe acromelalga* y el *Clitocybe Amoenolens*. La ingesta de solo unos pocos ejemplares puede producir la intoxicación (Graeme 2014).

Ichimura en Japón, en 1918, fue el primero en describir un cuadro de eritromelalgia (Ichimura, 1918). Se produjo a los 3 días de consumir el *Clitocybe acromelalga*. Esta seta solo crece en Japón y en Corea del Sur. En Japón se la conoce como “seta venenosa del bambu” o “Dokusa-sako” (Nakamura 1987). Crece en otoño, en bosques de bambú. Puede confundirse con el *Clitocybe gibba* y la *Armillaria melea*.

En el 2001 en Francia se publicaron los 7 primeros casos europeos con el consumo del *Clitocybe Amoenolens* (Saviuc 2001). En septiembre de 1996 un recolector de setas recogió en un valle alpino francés, supuestamente, dos tipos de setas, *Agaricus spp* y *Lepista inversa*. Las ofreció a tres familias. Una familia solo comió la especie *Agaricus spp* y no presentó ningún problema médico. Las otras dos familias comieron las dos especies y los síntomas de la intoxicación aparecieron aproximadamente, a las 24 horas de la ingesta. Un paciente presentó parestesias en las extremidades que se resolvieron en unos días. Otro paciente comió la seta en dos ocasiones y presentó edema y enrojecimiento en los pies y episodios de dolor nocturnos, paroxísticos, urentes e intensos, (como descargas eléctricas), con una duración de dos a tres horas. Al cabo de una semana se inició la mejoría y en unas semanas se produjo la recuperación completa. El cuadro más grave lo presentó un guía de montaña de 35 años, con parestesias y dolor en ambos pies y manos. Los episodios paroxísticos de dolor aparecían fundamentalmente de noche y se acompañaban de insomnio y debilidad general. Los síntomas empeoraban con el movimiento, el calor, el contacto y la presión y mejoraban colocando las extremidades en agua fría. Los analgésicos habituales resultaban

ineficaces y la prueba es que recibió un gran número de ellos. Con el paso de las semanas, las crisis de dolor fueron haciéndose más frecuentes. A las cuatro semanas de su inicio las crisis se producían cada 30 minutos. El edema de los pies fue en aumento y con las crisis las extremidades enrojecían y aumentaba su temperatura. A los tres meses se practicó una electromiografía que fue compatible con una polineuropatía ligera. Recibió tratamiento con ácido acetilsalicílico (2 gr día), clomipramina (75 mg día por vía intravenosa) y morfina (80 a 120 mg día). La morfina pudo suspenderse tres meses más tarde. Seis meses después todavía presentaba episodios intermitentes de quemazón en los pies y tres años más tarde todavía tenía parestesias. Después de una amplia investigación y del intercambio de especies con Japón, pudo identificarse al *Clitocybe amoenolens* como el responsable de la intoxicación (Moreau 2001). Se parece a la *Lepista inversa* y al *Clitocybe gibba*, aunque el fuerte olor aromático del *Clitocybe amoenolens* (amoen-olens = olor agradable) debería ayudar a su diferenciación. Ulteriormente, han ocurrido varios casos en la región italiana de Abruzzi (Contu 1999, Leonardi 2002).

En la tradición micológica, el síndrome toma el nombre de la primera especie de seta implicada en la intoxicación. Por este motivo, Saviuc propuso llamar al síndrome que provoca esta intoxicación como “acromelalgia”.

Toxina:

Autores japoneses han identificado los ácidos acromélicos (ACRO) como las toxinas del *Clitocybe acromelalga* (konno 1988, Fushiya 1992). Se han identificado diferentes tipos de isómeros de ACRO y se ha demostrado que los ACRO-A (Figura 1) son los más relevantes en la intoxicación por *C. acromelalga* (Minami 2004). El hecho de que los ácidos acromélicos también hayan sido detectados en el *C. amoenolens*, apoya la hipótesis de su contribución en la eritromelalgia (Bessard 2004). Los mecanismos exactos toxicoquinéticos no se conocen, pero podrían deberse a que el ácido acromélico active los receptores glutamáticos periféricos del dolor (Dingledine 1999). También se ha propuesto que la toxina podría haber provocado una neuropatía con isquemia microvascular (Senthilkumaran 2013).

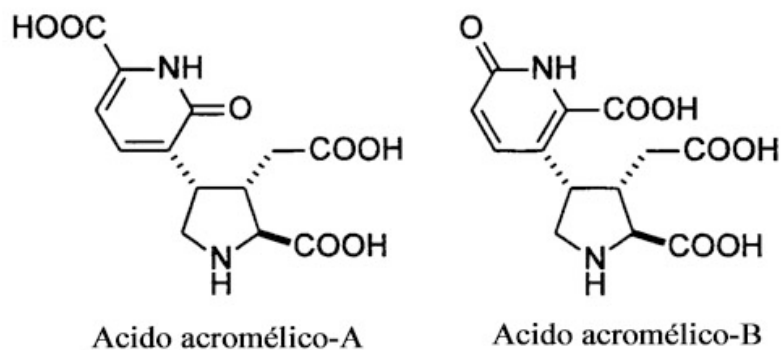


Figura 1

En estudios realizados con ratas, Fukuwatari mostró que el consumo de *C. acromelalga* aumentaba la conversión de triptófano en niacina; con este resultado especuló que el ácido nicotínico podía ser un tratamiento potencial para la intoxicación por esta seta (Fukuwatari 2001). En la eritromelalgia, algunos esfínteres precapilares pueden cerrarse mientras los shunts arteriovenosos están abiertos, creándose así un desequilibrio entre una perfusión total aumentada y una perfusión nutritiva disminuida (Sakamoto 2003). Ello daría lugar en la piel afectada a una asociación de hipoxia y de hiperemia. La vasodilatación producida por el ácido nicotínico podría contribuir a la mejora de los síntomas.

Nakajima presenta un paciente con eritromelalgia severa tras haber consumido *C. acromelalga*. La administración intermitente de ácido nicotínico a dosis altas (dosis inicial intravenosa de 20 mg día, incrementada en los días sucesivos hasta 100 mg día, durante 7 días; después se administraron 100 mg por vía oral, con reducción progresiva de la dosis, hasta su retirada a los 3 meses) produjo una mejoría clínica espectacular (el eritema de las extremidades remitió a las 24 horas de iniciar el tratamiento; el dolor lacerante desapareció a los tres días y el edema a los 7 días) (Nakajima 2013). Ulteriormente, se ha sugerido que el ácido nicotínico aliviaría el dolor por otros mecanismos además de sus propiedades vasodilatadoras (Senthilkumaran 2013). Al inducir en la piel un aumento de prostaglandinas reduciría la inflamación neurogénica y normalizaría el tono vascular (Morrow 1992).

Síntomas:

Entre 24 horas y varios días después del consumo del *Clitocybe acromelalga* o del *Clitocybe amoenolens*, aparece el cuadro de eritromelalgia. Cursa con crisis paroxísticas de dolores intensos, acompañados de eritema, edema, aumento de temperatura y sensación de quemazón en las partes distales de las extremidades (Figura 2). Estos síntomas pueden persistir durante días, semanas y, en algún caso excepcional, pueden durar varios meses. El dolor es más intenso por la noche y se intensificaba con el calor. Son resistentes a los analgésicos convencionales. Se alivian con agua fría (Saviuc 2006). Se ha publicado algún fallecimiento que ha sido atribuido al insomnio, pérdida de peso, agotamiento y aparición de infecciones secundarias (Nakamura 1987).



Figura 2: edema, hinchazón y enrojecimiento de las extremidades

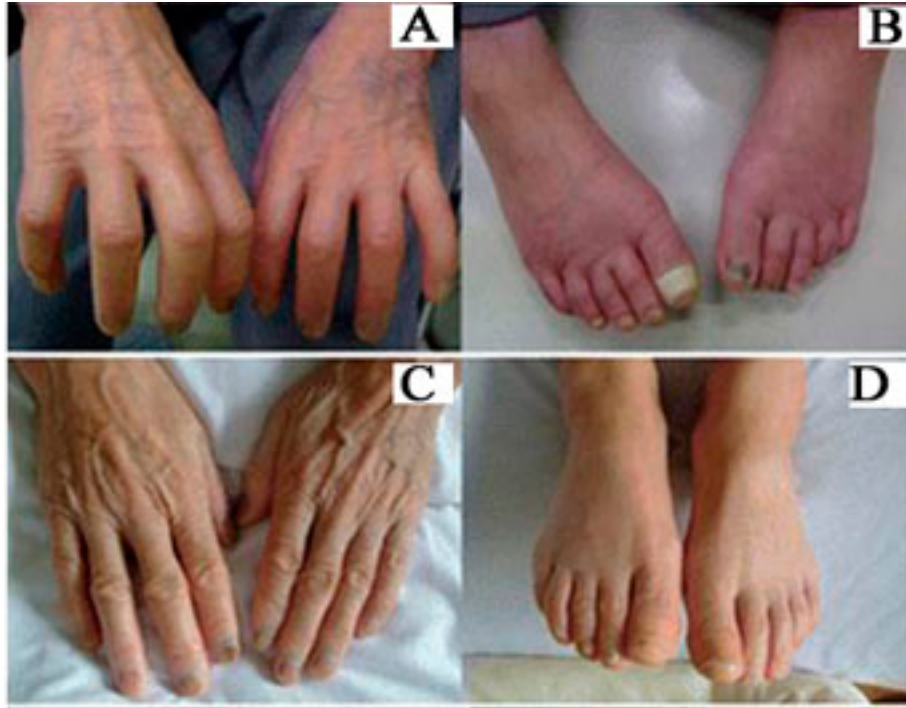
En ningún caso se han producido trastornos gastrointestinales, o alteraciones del sistema nervioso central, hepático o renal. Todos los datos de laboratorio han sido normales, así como también lo ha sido el estudio infeccioso y de autoinmunidad.

El estudio histológico de las biopsias de piel muestra infiltración mononuclear y edema perivascular, sin vasculitis.

Tratamiento:

El tratamiento es de soporte con analgésicos. Aspirina, clonazepan o mórficos, según la intensidad del dolor. Sakamoto reporta dos pacientes con esta intoxicación tratados con bloqueo neuronal como una medida útil para el tratamiento del dolor crónico. (Sakamoto 2003)

En Japón se propone la administración intravenosa de altas dosis de ácido nicotínico (Nakajima 2013). Aunque la experiencia es muy limitada, los resultados obtenidos hasta ahora son muy esperanzadores (figura 3).



A y B muestra el eritema y la inflamación en el momento del ingreso.
C y D al noveno día de iniciar el ácido nicotínico

Figura 3

Bibliografía:

Bessard J , Saviuc P , Chane-Yene Y , Monnet S , Bessard G . Mass spectrometric determination of acromelic acid A from a new poisonous mushroom: *Clitocybe amoenolens* . *J Chromatogr A* 2004; 1005: 99– 107.

Contu M, Signorello P, Anastase A. *Clitocybe amoenolens* Mal. in Abruzzo con osservazioni sulla sua posizione sistematica. *AMER Boll* 1999; 48: 16-8.

- Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS, Rooke TW. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Arch Dermatol.* 2000;136:330–6.
- Drenth JP, Michiels JJ. Erythromelalgia and erythermalgia: diagnostic differentiation. *Int J Dermatol* 1994; 33: 393–397.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis S.F. The Glutamate Receptor Ion Channels. *Pharmacol. Rev.* 1999, 51, 7–57.
- Fukuwatari T, Sugimoto E, Shibata K. Effect of feeding with a poisonous mushroom *Clitocybe acromelalga* on the metabolism of tryptophan-niacin in rats. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2001; 42: 190–196.
- Fushiya S, Sato S, Kera Y, Nozoe S. Isolation of Acromelic Acids D and E from *Clitocybe acromelalga*. *Heterocycles* 1992, 34, 1277–1280.
- Graeme KA. Mycetism: a review of the recent literature. *J Med Toxicol.* 2014 Jun;10(2):173-89.
- Ichimura, T. A New Poisonous Mushroom. *Bot. Gaz. (Tokyo)* 1918, 65, 109–111.
- Konno K, Hashimoto K, Ohfuné Y, Shirahama H, Matsumoto T. Acromelic Acids A and B. Potent Neuroexcitatory Amino Acids Isolated from *Clitocybe acromelalga*. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4807–4815.
- Leonardi M, Ciulli G, Pacioni G, et al. Una intossicazione collettiva da *Clitocybe amoenolens* riconducibile alla sindrome acromelalgica. *Micol Veget Medit* 808-12 2002; 17: 133-42.
- Minami T, Matsumura S, Nishizawa M, Sasaguri Y, Hamanaka N, Ito S. Acute and late effects on induction of allodynia by acromelic acid, a mushroom poison related structurally to kainic acid. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 679–688.
- Moreau PA, Courtecuisse R, Guez D, et al. Analyse taxinomique d'une espèce toxique: *Clitocybe amoenolens* Malençon. *Cryptogam Mycol* 2001; 22: 1-23.
- Morrow JD, Awad JA, Oates JA, Roberts LJ 2nd. Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. *J Invest Dermatol.* 1992 May;98(5):812-5.
- Nakajima N, Ueda M, Higashi N, Katayama Y. Erythromelalgia associated with *Clitocybe acromelalga* intoxication. *Clin Toxicol (Phila).* 2013 Jun;51(5):451-4.
- Nakajima N, Ueda M, Higashi N, Katayama Y. Therapeutic potential of nicotinic acid in erythromelalgia associated with *Clitocybe acromelalga* intoxication. *Clin Toxicol (Phila).* 2013 Sep-Oct;51(8):815.
- Nakamura K, Shoyama F, Toyama J, Tateishi K. Empoisonnement par le Dokou-sassa-ko. *Japan. J. Toxicol.* 1987, 0, 35–39.

Sakamoto A . Nerve block therapy for intractable pain: 3 cases of erythromelalgia . J Nippon Med Sch 2003 ; 70 : 66 – 68 .

Saviuc PF1, Danel VC, Moreau PA, Guez DR, Claustre AM, Carpentier PH, Mallaret MP, Ducluzeau R. Erythromelalgia and mushroom poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 2001;39(4):403-7.

Saviuc P, Danel V. New syndromes in mushroom poisoning. Toxicol Rev. 2006;25(3):199-209.

Senthilkumaran S, Menezes RG, Jena NN, Thirumalaikolundusubramanian P. Nicotinic acid in erythromelalgia associated with Clitocybe acromelalga intoxication: theories and therapy. Clin Toxicol (Phila). 2013 Sep-Oct;51(8):814.

Dr Luis Serés Garcia

Barcelona 27.07.2014