

28

Dolor paroxístico extremo

Jaume Campistol Plana

Otros nombres por los que se conoce. Dolor rectal, ocular o submaxilar [1], dolor rectal paroxístico familiar (familiar rectal pain) [2], paroxysmal extreme pain disorder (PEPD) [3].

Historia del trastorno

En 1959 se describió una familia con dolor paroxístico intenso, pero breve, que semejaba dolor rectal, asociado a manifestaciones autonómicas, como rubicundez facial y tumefacción de la piel, con edema en las extremidades [1]. El cuadro, en ocasiones, se manifestaba con dolor ocular y notable enrojecimiento de los párpados y de toda la piel periorbitaria, o simplemente con dolor submaxilar. Varios miembros de una misma familia estaban afectados del trastorno y se atribuyó a una dis-

función paroxística del sistema nervioso autónomo. Posteriormente se han descrito otras familias con el mismo trastorno [2]. El trastorno se denominó síndrome de dolor rectal familiar. Más adelante se añadieron a las características del síndrome crisis tónicas no epilépticas con apnea y bradicardia, y, finalmente, se incluyó la asistolia cardíaca dentro del cortejo sintomático de este trastorno paroxístico no epiléptico [3].

Definición del trastorno, características y edad de presentación

La manifestación inicial y principal es un dolor paroxístico extremo, especialmente en la zona rectal y en la región perianal. Posteriormente, con la edad, el dolor puede persistir en esta zona o localizarse en la zona

Tabla. Dolor paroxístico extremo. Características clínicas más relevantes.
Inicio en neonato o lactante joven
Herencia autosómica dominante
Dolor agudo rectal
Dolor ocular o mandibular que aparece más adelante
Duración variable, desde segundos a horas
Crisis tónica (hipertonía de miembros) no epiléptica
Extrema congestión facial
Tumefacción de las extremidades
Cambios de color en arlequín con áreas de eritema muy marcado
Cambios pupilares
Hipersalivación
Rinorrea, broncoespasmo
Apnea
Asistolia
Síncope
Factor desencadenante
Respuesta a carbamacepina

ocular, submandibular o submaxilar. En ocasiones, el dolor puede ser difuso en todo el cuerpo; en otras, se inicia en la región anorrectal y se difunde al abdomen [3,4]. La mayoría de los individuos afectados refiere diferentes tipos de dolor agudo, que suelen variar con la edad. Otro hallazgo constante es la rubicundez facial que acompaña al dolor, especialmente en los pacientes más jóvenes [5]. Durante los episodios, los pacientes manifiestan una extrema rigidez de las extremidades y el tronco, que semeja una crisis tónica. Pueden presentar, además, crisis tónicas no epilépticas, seguidas de

inmovilidad de un miembro, que recuerda la paresia de Todd. Es también característica la rubefacción en el área donde se localiza el dolor, incluso en ocasiones manifiestan cambios de color similar al arlequín. Cuando el dolor es ocular, puede acompañarse de midriasis, lagrimeo y rinorrea. Si el dolor es mandibular, puede aparecer incluso hipersalivación (Tabla).

Puntos clave para identificarlo

No es fácil identificar el cuadro, especialmente cuando comienza en el neonato o en el lactante joven con un llanto inconsolable, rigidez, apnea y palidez, e incluso con crisis tónica sin un factor desencadenante ni una clara localización del dolor [4].

La duración de los ataques es muy variable y va desde segundos (lo más habitual) a varios minutos, incluso unas pocas horas. El fenómeno autonómico, que con frecuencia se acompaña de rigidez y espasmo tónico, se manifiesta por bradicardia y asistolia, que conducen, finalmente, a un cuadro sincopal [5,6]. También puede manifestarse broncoespasmo, lagrimeo, hipersalivación y rinorrea durante los ataques. Entre las crisis, los pacientes están asintomáticos y con un notable estreñimiento en los más jóvenes, posiblemente asociado al temor de que la defecación induzca otra crisis. El examen neurológico entre las crisis es completamente normal. En niños mayores y adultos, la identificación del trastorno es menos compleja y la localización cambiante del dolor, los antecedentes familiares y la normalidad intercrisis facilitan el diagnóstico (Tabla). Con la edad, el cuadro tiende a disminuir en gravedad, pero puede variar en cuanto a la localización del dolor y de los síntomas autonómicos acompañantes.

Factores favorecedores o que pueden provocar el trastorno

No existe siempre un factor desencadenante, especial-

mente en los más jóvenes. Cuando lo hay, éste es físico: el más común es la defecación, la ingesta de comida o incluso la toma de medicación. Otros factores desencadenantes más particulares pueden ser la micción, llanto agudo, cualquier estímulo doloroso, emociones, cambios de temperatura, secado con una toalla o incluso el viento cálido. Se cree que los estímulos desencadenantes anorrectales (el estreñimiento o incluso la introducción del termómetro en el ano) son los responsables del dolor rectal/abdominal. Los agentes desencadenantes, como el viento cálido, los cambios bruscos de temperatura o el llanto agudo, pueden provocar el dolor ocular y, finalmente, los factores relacionados con la ingesta pueden propiciar los ataques mandibulares [4,5].

Fisiopatogenia

Debido a la mutación en el gen *SCN9A*, existe una hiperexcitabilidad de las neuronas sensitivas periféricas [7,8]. Se ha demostrado que, a pesar de compartir la misma mutación en el canal de sodio (Nav1.7), el dolor paroxístico extremo, la eritromelalgia primaria y la neuropatía de pequeñas fibras tienen una clínica distinta y un mecanismo patogénico diferente. En el primero se ha relacionado con cambios en el potencial de acción en las neuronas sensitivas y con una notable hiperexcitabilidad de las neuronas dorsales y de los ganglios simpáticos, responsables de la percepción y transmisión del dolor y de la disfunción autonómica paroxística que contribuye a explicar gran parte de la sintomatología clínica. En contraste, la pérdida de función causa la insensibilidad congénita al dolor y anosmia [9,10].

Herencia y genes relacionados

Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante debida a una mutación en el gen *SCN9A*, responsable de una canalopatía con ganancia de función del Nav1.7 en las neuronas simpáticas [9,10]. El dolor

paroxístico extremo tiene, pues, todas las características para incluirlo dentro de las canalopatías dependientes de sodio.

Valor de los exámenes complementarios

Lógicamente, en una entidad tan misteriosa, en especial en sus primeras fases, se han practicado en cada caso múltiples investigaciones para descartar las causas más comunes. Los análisis de rutina en sangre y orina son normales, y los estudios de neuroimagen craneal y abdominal no ofrecen datos positivos de interés. Los registros electroencefalográficos intercríticos son normales y, durante los ataques, se constata una taquicardia inicial. Cuando aparecen la crisis tónica y la apnea, el ecocardiograma sigue evidenciando la taquicardia y de repente aparece bradicardia y asistolia; es entonces cuando el registro electroencefalográfico evidencia el aplanamiento de voltaje y la lentificación de la actividad basal que acompañan al síncope, pero en ningún momento aparecen descargas críticas en el electroencefalograma ictal, lo que permite descartar un cuadro epiléptico [4].

En algunos pacientes se han realizado exámenes de función sensorial y autonómica con resultados normales, e incluso estudios patológicos de diversas biopsias con resultados no concluyentes.

Diagnóstico diferencial

La presentación de síntomas autonómicos, rubicundez facial, ataques tónicos, síncope y cambios de coloración en arlequín antes de que aparezcan los síntomas dolorosos puede remedar numerosas entidades.

Al inicio del cuadro, la epilepsia es una de los primeros diagnósticos que se barajan, si bien el dolor no es muy común en la epilepsia. La presencia de factores desencadenantes podría hacer pensar en una epilepsia refleja. Los síntomas autonómicos son también bastante

comunes en las crisis epilépticas. Sin embargo, los registros electroencefalográficos interictales, y especialmente ictales, permiten descartar esta entidad. Si, además, existen antecedentes familiares y se confirma la mutación en *SCN9A*, el diagnóstico es más claro [4,5].

Otra patología que se debe descartar es la hipereplexia, donde los ataques tónicos y las maniobras de reanimación pueden ser similares a los del dolor paroxístico extremo [5]; pero, en la hipereplexia, los pacientes permanecen durante el día con una notable hipertonia y en ocasiones con contracturas; sólo están relajados cuando duermen, no hay dolor agudo y las maniobras para desencadenar el sobresalto, como la percusión de la nariz, son positivas en los pacientes afectos y pueden responder al clonacepam.

Las crisis anóxicas reflejas, que tienen una fisiopatología bastante común, sin embargo, se inician más tarde; el factor desencadenante es distinto, la recuperación es más rápida, las crisis desaparecen en los primeros años y no se observa el patrón en arlequín.

En las crisis tónicas reflejas del lactante, la hipertonia y la rubefacción, incluso la apnea, pueden ser similares, pero no hay dolor ni otros fenómenos autonómicos, los factores desencadenantes son muy diferentes y desaparecen en pocos meses.

La eritromelalgia primaria debida a mutaciones en el mismo gen *SCN9A* del canal de sodio puede manifestar una clínica similar, que afecta exclusivamente los pies o las manos, es más simétrica, no manifiesta el patrón en arlequín, y se precipita por el ejercicio y el calor. Es más común en la adolescencia, no comienza en el lactante y no responde bien a la carbamacepina, pero sí a un bloqueante del canal de sodio como la mexiletina. Se han comunicado algunos pacientes con la misma mutación y fenotipo mixto de eritromelalgia y dolor paroxístico extremo [8,9].

Opciones terapéuticas

Se han ensayado varias opciones terapéuticas con poco

éxito. Quizás la más efectiva sea identificar y evitar en lo posible los factores desencadenantes particulares en cada caso. La terapia farmacológica que ha demostrado mayor eficacia es el empleo de carbamacepina (10-15 mg/kg/día), que logra eliminar o simplemente reducir el número y la intensidad de los episodios en muchos pacientes [4]. Sin embargo, en otros casos apenas es efectiva, incluso empleando dosis muy altas (55 mg/kg/día). No se han comunicado resultados eficaces con otros antiepilépticos, excepto casos anecdóticos con topiramato o con gabapentina. Los opiáceos analgésicos son poco útiles y pueden exacerbar el estreñimiento, que desencadena más ataques. En general, tampoco han resultado eficaces la amitriptilina, la clonidina y la atropina. Algunos pacientes con crisis tónicas y períodos de asistolia prolongados pueden precisar reanimación cardiopulmonar, e incluso la administración de óxido nítrico. Tampoco mejoran con la colocación de marcapasos. Es importante aplicar las medidas de reanimación y que la familia las conozca bien para recuperar al paciente en situaciones agudas [5,6].

Evolución y posibles complicaciones asociadas/relacionadas

Es un trastorno que perdura toda la vida. Sin embargo, los ataques son más frecuentes e intensos en las primeras épocas de la vida (neonato, lactante y niños pequeños). Con el tiempo, los ataques de dolor anorrectal tienden a disminuir y pueden aparecer los ataques en las otras localizaciones, que se incrementan en niños mayores y adultos. Las crisis tónicas no epilépticas y los episodios de rubicundez facial tienden también a disminuir con la edad. Los propios pacientes identifican bien los factores desencadenantes e intentan evitarlos o minimizarlos.

No se han descrito casos de muerte súbita en las familias con miembros afectos y, por lo demás, el desarrollo es normal. No se han comunicado problemas psicológicos ni psiquiátricos en los pacientes afectos.

Bibliografía

1. Hayden R, Grossman M. Rectal, ocular, and submaxillary pain. *Am J Dis Child* 1959; 97: 479-82.
2. Dugan RE. Familial rectal pain. *Lancet* 1972; 1: 854.
3. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S, Elmslie FV, Abrahamsen B, et al. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron* 2006; 52: 767-74.
4. Fertleman CR, Ferrie CD, Aicardi J, Bednarek NAF, Eeg Olofsson O, Elmslie FV, et al. Paroxysmal extreme pain disorder (previously familial rectal pain syndrome). *Neurology* 2007; 69: 586-95.
5. Stephenson JB, Ferrie CD. Syncope and anoxic seizures in so-called familial rectal pain. *Brain Dev* 1998; 20: 487.
6. Beck J, Cramp P, Noden J. Paroxysmal extreme pain disorder. *Br J Anaesth* 2013; 110: 850-1.
7. Choi JS, Boralevi F, Brissaud O, Sánchez-Martín J, Te Morsche RH, Dib-Hajj SD, et al. Paroxysmal extreme pain disorder: a molecular lesion of peripheral neurons. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 51-5.
8. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in normal and pathological pain. *Ann Rev Neurosci* 2010; 33: 325-47.
9. Theile JW, Jarecki BW, Piekarczyk AD, Cummins TR. Nav1.7 mutations associated with paroxysmal extreme pain disorder, but not erythromelalgia, enhance Nav beta4 peptide-mediated resurgent sodium currents. *J Physiol* 2011; 589: 597-608.
10. Meijer IA, Vanasse M, Nizard S, Robitaille I, Rossignol E. An atypical case of SCN9A mutation presenting with global motor delay and a severe pain disorder. *Muscle Nerve* 2014; 49: 134-8.

