

DOLOR Y ADICCIÓN EN EL SÍNDROME DE GARDNER - DIAMOND

PAIN AND ADICTION GARDNER SYNDROME - DIAMOND

Francisco Pascual Pastor¹, Calixto Sánchez Pérez² y Natalia Pastor Tomás³

¹Unidad de Conductas Adictivas, Alcoi

²Servicio de Anestesia, Hospital General de Elda

³Servicio de Dermatología, Hospital General de Elda

Abstract

A 39 years old patient who present eritematose's patch and hard poliarticulation pain, diagnosed with a Gardner Diamond syndrome has pain which does not stop with usual analgesic and AINEs (no steroid anti-inflammatory). He begins to take opioids and he develops dependence.

Nowadays he needs the support of UCA (Unidad de Conductas Adictivas) and he has been detoxified in a hospital, monitoring the addiction. However, the pain comes back with hematomas and exudes sometimes. With big controlling difficulties.

The article wants to make a revision, keeping a record and evaluation of this case trying to give an answer to this syndrome with a complicate therapeutic solution with a big tendency to iatrogenia and self-medication.

The rear treatment with regulator medicines for mood, antiseptics and psychotherapist support, makes the pain goes down, spreads outbreaks and reduces the painkiller needs, improving the quality of patient life.

Keywords: Autoerythrocyte sensitization syndrome, Gardner Diamond Syndrome, psychogenic purpura, pain treatment, opiates addiction.

Resumen

Paciente de 39 años que presenta placas eritematosas con exudado y fuertes dolores poliarticulares, diagnosticado de Síndrome de Gardner Diamond los dolores no ceden con los analgésicos y AINEs habituales y empieza a tomar opioides sintéticos y termina haciendo un cuadro por dependencia a opiáceos. En ese momento requieren apoyo de la Unidad de Conductas adictivas para después de hacer una desintoxicación hospitalaria mantener la abstinencia y realizar un seguimiento posterior de la adicción. No obstante el cuadro de dolor vuelve a repetirse y los hematomas y exudados se exacerban en determinados momentos. Siendo difícil su control.

Pretendemos, en este artículo, hacer una descripción del cuadro clínico, valorar la patología concomitante al síndrome de Gardner Diamond y hacer un mantenimiento de la abstinencia analgésicos y un control del cuadro psíquico, dermatológico y del dolor, evitando de nuevo un abuso de opiáceos.

El objetivo del artículo es hacer una revisión, seguimiento y evaluación de este caso para intentar dar una respuesta a un síndrome con difícil resolución terapéutica con tendencia a la iatrogenia y a la automedicación. El tratamiento posterior con fármacos reguladores del estado de ánimo, antipsicóticos y apoyo psicoterapéutico, disminuye el dolor, espacia los brotes y disminuye la necesidad de analgésicos, mejorando la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Actitudes; Síndrome de sensibilización autoeritrocitaria, Síndrome de Gardner Diamond, púrpura psicógena, tratamiento del dolor, adicción a opiáceo.

Correspondencia: Francisco Pascual
Unidad de Conductas Adictivas
Avda. La Alameda, 41 03803
Alcoi, Alicante (España)
e-mail: fr.pacualp@coma.es

El síndrome de Gardner-Diamond es una vasculopatía autoinmune con sensibilización a un componente del estroma eritrocitario, la fosfatidilserina. En la mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla después del estrés psíquico o trabajos físicos duros y se caracteriza por la aparición de unas lesiones cutáneas, edematosas, dolorosas que progresan a equimosis en las siguientes 24 horas. Las lesiones también pueden aparecer tras intervenciones quirúrgicas o pequeños traumatismos. Los trastornos psicoemocionales son signo clínico importante en el diagnóstico ya que su asociación con ellos es frecuente y se relaciona con antecedentes de sufrimiento psicológico y estrés, especialmente cuando se han producido abusos en la infancia (Hagemeier, 2011).

Este síndrome es más frecuente en mujeres, aunque puede darse también en varones, con una proporción de 9/1 (Millán, 2008) y se trata de un trastorno caracterizado por dolor espontáneo recurrente, hematomas en pacientes con psicosis y neurosis subyacente (Puetz y Fete, 2005), un síndrome con previsible aparición de moratones precedida de dolor y calor en el sitio del moratón, a menudo asociada con el estrés físico o psicológico (Meeder y Bannister, 2006). Denominado también Púrpura Psicogénica, el síndrome de Gardner-Diamond presenta aparición recurrente y espontánea de equimosis y dolor después de distintos estados de tensión emocional o traumas menores.

Aunque el mecanismo exacto de este síndrome se desconoce, además de lesiones en la piel, han sido descritos diferentes tipos de hemorragia, tales como epistaxis, sangrado gastrointestinal y hemorragia de los canales del oído y los ojos. Se puede asociar a cuadros psiquiátricos tales como, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno obsesivo-compulsivo.

A pesar del hecho de que su etiología y el tratamiento no se conocen claramente, hay que señalar que los factores psicológicos juegan un papel importante en esta enfermedad y, por tanto, los enfoques psicofarmacológico y psicoterapéutico pueden ser eficaces. (Ozyildirim, 2010).

El diagnóstico suele basarse en datos típicos de anamnesis, presentación clínica (dolorosas lesiones inflamatorias de la piel, que progresaron a equimosis en las siguientes 24 horas) y positivos en las pruebas de diagnóstico con inyecciones intracutáneas del 80% de solución de lavado eritrocitos autólogos (Figura 1).

Se observan estas lesiones (Figura 2) a las 24 horas de la realización del test con los propios hematíes lavados. No obstante no hay hallazgos patológicos de los parámetros de coagulación de sangre. Las evaluaciones histopatológicas de las biopsias revelaron lesiones sin cambios específicos. No se ha descrito un tratamiento claro, ya que se desconoce, pero han sido probados con distinta suerte y más bien escaso resultado

fármacos como los corticoides, antibióticos o la terapia hormonal.



Figura 1. Prueba diagnóstica de autoinmunidad eritrocitaria



Figura 2. Lesión eritematosa violácea miembro superior (24h del test)

Teniendo en cuenta la alta frecuencia de trastornos psíquicos en relación con los síntomas dermatológicos, la terapia con fármacos psicotrópicos y la psicoterapia son métodos terapéuticos efectivos que deben ser proporcionados junto con la terapia sintomática. (Ivanov, 2009).

Por lo tanto estamos hablando de un síndrome con una etiología no aclarada, sintomatología basada en las lesiones vasculares y la exudación, dolor y con difícil tratamiento, ya que la clínica es variable dependiendo del sujeto en que se suele observar un patrón de estrés anterior o de alteraciones psicológicas previas.

DESCRIPCIÓN CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

Paciente varón de 39 años de edad que ingresa de forma repetitiva en urgencias, por dolor abdominal, articular, torácico, etc... y con lesiones eritematosas con exudado sanguinolento.

No reacciones alérgicas a medicamentos, antecedente de seminoma mediastínico con metástasis pleurales, intervenido en 1999 en seguimiento por oncología en fase de remisión completa, tratado con quimioterapia y radioterapia. Insuficiencia Renal crónica leve e hipoacusia secundaria a la quimioterapia. Extirpación de pilomatrixoma supraclavicular en febrero de 2008. El dolor incoercible le provoca estados de ansiedad y comportamiento violento, con intento de autolisis.

Historia clínica

El cuadro clínico del paciente debutó en el 2002 con gonalgia bilateral progresiva (Figura 3) hasta hacerse muy incapacitante por lo que en 2005 se le realizó una Resonancia Nuclear Magnética que evidenció una bursitis prepatelar en la rodilla derecha con un quiste subcondral en la epífisis tibial. El diagnóstico fue el de condropatía femoro patelar. El dolor le obligaba a tomar analgesia diariamente (fentanilo, tramadol y paracetamol), obteniendo solo una analgesia parcial.



Figura 3. Hematoma en relación con la gonalgia

En 2010 tuvo que ser ingresado en el servicio de reumatología por gonalgia severa junto a tumefacción articular y lesiones equimóticas dolorosas en los miembros inferiores (Figura 4). El servicio de reumatología descartó la presencia de artritis.



Figura 4. Equimosis edematosa en miembros inferiores

A inicios de 2011, se pidió interconsulta con el servicio de dermatología al presentar placas eritematosas a nivel de las rodillas, muslos y gemelos, algunas de reciente aparición y otras en un tono más eritemavioláceo de aspecto equimótico y edematoso incluso en miembro superior. Las lesiones iniciales, más rojizas, se transformaban al cabo de 2 – 3 días en lesiones tipo hematoma.

El paciente si bien negaba traumatismo, si que relacionaba la aparición de lesiones con diferentes esfuerzos y estrés, en ese momento se realizó gammagrafía ósea que descartó metástasis. Se realizó al mismo tiempo biopsia cutánea, la cual no reveló alteraciones ni en epidermis ni en dermis. Tampoco un estudio analítico de trombofilia relevó alteraciones al respecto.

Las lesiones iban desapareciendo al cabo de unos días coincidiendo con el reposo y volvían a aparecer con cualquier esfuerzo, teniendo aspecto flictematoso en ocasiones (Figura 5)



Figura 5. Flictenas

El servicio de dermatología, basándose en el cuadro clínico y los datos analíticos determinó que el cuadro era compatible con el síndrome de autosensibilización eritrocitaria (Síndrome de Gardner - Diamond).

En repetitivos ingresos por cuadros similares, el paciente es valorado por Oncología comprobando que los marcadores tumorales son normales y no se aprecian recidivas. Psiquiatría diagnostica un cuadro depresivo tratado con antidepressivos tricíclicos y luego con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

El servicio de Nefrología comprueba la insuficiencia renal leve, sin clínica y ligeras alteraciones analíticas, relacionada posiblemente con las altas dosis de opiáceos y fármacos psicótrópos. El paciente fue remitido a la Unidad de dolor, donde describen al paciente como paciente joven, fuerte, con un componente de excitación y ansiedad muy importante que se queja de dolor insoportable que no cede con nada, de carácter migratorio y que afecta a hemicerpo derecho, brazo y hombro derecho, rodillas y cara anterior de ambos muslos.

Cuando presenta cuadros severos, se le desarrollan flictenas hemorrágicas en la piel sobre la zona dolorosa.

En las primeras visitas presenta aspecto muy violento y su mujer se encuentra muy asustada, ya que piensa que cuando intenta controlarle puede matarla. Se coordina la actuación médica con el servicio de dermatología quienes tras los estudios hematológicos y biopsia diagnostican el síndrome de Gardner - Diamond.

Tratamiento

Estaba tomando Morfina de liberación continua 100mgr (desconociendo la dosis total que tomaba), fentanilo transdérmico 200 mcg/72 horas; hidromorfona 32 mgr. Además de múltiple ingesta de analgésicos de diferentes grupos terapéuticos, de forma descontrolada, automedicación.

La Unidad de dolor le redujo y controló la medicación e informó sobre los problemas del abuso de opiáceos, se observó una ligera mejoría clínica aunque con un ligero cuadro de depresión respiratoria, se pautó ingreso para Desintoxicación Rápida a Opiáceos (DRAO). La desintoxicación se hizo con midazolam, propofol y clonidina.

Posteriormente se solicitó colaboración del servicio de psiquiatría y de la Unidad de Conductas Adictivas, para valorar el componente psíquico y mantener la abstinencia a opiáceos.

Antecedentes personales - familiares

El paciente refiere que tiene sentimientos de maltrato desde que tiene uso de razón, hasta que su madre pudo divorciarse y apartarse de su padre, cuando tenía unos 7 años. Sufrió palizas permanentes junto a sus otros 2 hermanos mayores. Vio agresiones permanentes a su madre.

Vivió con miedo todo el tiempo que su padre obligó a su madre a prostituirse cuando eran pequeños, y era consciente de todos los hombres que llegaban a su casa a mantener relaciones sexuales con su madre, los cuales también la maltrataban. Su padre intentó asesinar a su madre, y él se puso en medio para proteger a su madre cuando su padre la acuchilló, arrancándole un ojo con el cuchillo.

Al preguntarle, el paciente achaca el dolor a las secuelas del seminoma mediastínico y el dolor hace insoportable su vida. Abandonó el taller mecánico donde trabajaba y buscaba un subsidio por enfermedad ante la impotencia que siente para desarrollar un trabajo.

Actuación Unidad de Conductas Adictivas

Pautamos con el servicio de Anestesia la DRAO, interconsulta en hospital y seguimiento ambulatorio con ajuste de medicación, sin opiáceos. En análisis destaca ligero aumento

de transaminasas, leucocitosis e incremento leve de la creatinina.

Estuvo una semana ingresado, con anterioridad había estado tomando hasta 3, 4 comprimidos de Alprazolam de 3 mgr, además de los opiáceos comentados y Fentanilo Citrato como terapia de rescate.

En la primera visita, intrahospitalaria, tras desintoxicación el dolor desapareció, e iniciamos tratamiento con Naltrexona 50 mgr. /24 horas, como antagonista opiáceo. Se le asoció Escitalopram 20 mgr. /24 horas, y siguió tomando Clonidina /24 horas, que mantuvimos 15 días tras alta hospitalaria, Alprazolam 0'5 (2-1-2) que logramos retirar a los 45 días, vit. B y Omeprazol 20 mgr. cada 24 horas.

En la intervención psicoterapéutica, hablamos de su niñez, de los malos tratos e iniciamos unas sesiones periódicas de psicoterapia, durante las que hemos ido revisando algunos aspectos relevantes de su vida, bajo la perspectiva cognitivo - conductual y la entrevista motivacional.

El paciente además era ex consumidor de cocaína y abusos de alcohol que fueron tratados con cianamida cálcica. Revisamos sus hobbies, la cocina, el billar, los coches y su perro, como apoyo emocional.

En cuanto a la relación de pareja y familiar constatamos que la relación es buena y hemos podido contar con su apoyo. Finalmente se pautaron seguimientos mensuales.

Evolución

Al mes del alta hospitalaria seguía abstinentes a todo tipo de sustancias, y decidimos mantener la misma pauta farmacológica hasta la siguiente visita, además la Tensión arterial y exploración cardio pulmonar fueron normales, al mismo tiempo se pautaron controles analíticos periódicos.

No obstante, poco tiempo después, los brotes de dolor vuelven a aparecer, en relación con situaciones de stress, preocupación por el trabajo, la economía doméstica y sobreesfuerzos físicos. Tuvo que ser atendido en distintas ocasiones en el servicio de urgencias hospitalario, donde le pautan analgésicos menores, tales como paracetamol, ibuprofeno o metamizol.

En otras ocasiones incluso vuelven a parecer las lesiones cutáneas, con exudado hemático y seroso. No obstante, siguiendo con la pauta terapéutica y el apoyo psicoterapéutico, los análisis se van normalizando y los dolores se van espaciando. Para evitar otro tipo de analgésicos, se le asoció diclofenaco tópico.

A pesar del tratamiento, al menos una o dos veces al mes sufre dolor, articular, o de parrilla costal, espalda, zona lumbar, etc..., en ocasiones con sensación de falta de aire, alteraciones

en transaminasas e incremento de la creatín fosfocinasa (CK) lo que lleva al diagnóstico de dolor de características osteomusculares, que mejora con analgésicos, o relajantes musculares, en los servicios de urgencia.

Otras veces aparece edema en miembros inferiores, que requieren vendaje compresivo. Pero a nivel analítico, en todo caso las elevaciones de creatinina, CK, Proteína C Reactiva (PCR) o transaminasas siempre son muy ligeras y tienden a normalizarse al cabo de 20 – 30 días.

En una de estas ocasiones el dolor fue muy urente y le prescriben en urgencias, dolantina subcutánea, lo que tuvo que ser reconsiderado en vistas posteriores para no volver a tener el riesgo del uso desmesurado de opiáceos.

Ante el cuadro de alteración del estado de ánimo, la falta de facilidad para descansar y la persistencia del dolor, cambiamos el Escitalopram por Agomelatina (2 por la noche) y le asociamos Quetiapina 25 mgr, (1-2-0). Para el dolor pautamos Tetraxepam y Tramadol + Paracetamol, bajo el control de la esposa.

La respuesta a la quetiapina fue más bien escasa e intentamos tratamiento con Asenapina, que no funcionó por producir efectos secundarios y escasa actividad terapéutica por lo que fue retirada a los tres días por secundarismos, finalmente cambiamos los neurolépticos señalados por Aripiprazol 10 mgr /12 horas.

Evaluación

Durante el proceso terapéutico, intentamos descartar otro tipo de problemas, debido a los cuadros de ansiedad y a la impulsividad / depresión del paciente y le aplicamos distintos test, tales como el minimental, test del reloj y escala autoaplicada (ASRS-V1.1) para el déficit de atención e hiperactividad en adultos, descartando tanto el deterioro mental como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en el adulto.

Se le realizó una biopsia muscular, la cual arrojó el siguiente resultado: no hay alteraciones morfológicas relevantes ni cambios de vasculitis a nivel de vasos sanguíneos, en cambio la prueba con inyecciones intracutáneas de solución de lavado eritrocitos autólogos dio positiva (Figura 1), lo que confirmaba el diagnóstico de Síndrome de Gardner - Diamond al considerarlo conjuntamente con la clínica, pero no nos aportó más datos sobre el paciente.

Tras revisar la bibliografía existente, ver los resultados a los test biopsia y la respuesta al tratamiento, ajustamos la medicación durante el último trimestre, aunque hemos seguido con cambios en los fármacos. Se han utilizado antidepresivos (Escitalopram, venlafaxina, mirtazapina); neurolépticos (Aripiprazol, quetiapina, asenapina, paliperidona); Ansiolíticos (alprazolam, tetraxepam); Anticomiciales (pregabalina) y

analgésicos (paracetamol, dexketoprofeno, tramadol...) y finalmente la pauta que mantiene al paciente con menos dolor, menos brotes y mejor calidad de vida es la siguiente:

- Doluxetina 60 mgr (1-0-0)
- Paliperidona 9mgr (1-0-0)
- Quetiapina 300: 0-0-1
- Pregabalina 300: 1-0-1

Para el dolor se van combinando distintos Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos, reservando los opiáceos para momentos muy puntuales, e incluso en caso de brote agudo hemos utilizado la Prednisona 50 mgr/ reduciendo en 5 días, con buenos resultados.

Resultados

Con esta pauta el paciente ha ido un poco mejor, se han espaciado los brotes sigue más tranquilo, el dolor no es tan urente, y puede realizar actividades sin demasiado esfuerzo, en alguna ocasión le asociamos un venotónico, lo que le permite una sensación de alivio. Intentamos además el apoyo motivacional para que vaya avanzando en la calidad de vida, ocupar el tiempo libre y realización de ejercicio moderado, todo ello con el soporte familiar adecuado.

Futuro

Es difícil saber cual será la evolución del paciente, no obstante en cuanto al tratamiento hemos querido abordar los distintos aspectos a tener en cuenta en este cuadro sindrómico, por un lado el dolor, por otro el estado de ánimo y las alteraciones de carácter, por último el propio síndrome, todo ello apoyado de unas sesiones de psicoterapia, individual y de pareja con componente cognitivo conductual y con un enfoque motivacional.

Se trata pues de controlar el dolor, mejorar la calidad de vida y la capacidad del paciente para hacer distintas actividades, incrementar la autoestima y la propia autopercepción, así como controlar la aparición de brotes equimóticos.

La propia aceptación de la patología y el tratamiento sintomático probablemente no nos permitan que el síndrome desaparezca, pero si al menos controlar las sucesivas exacerbaciones, especiarlas en el tiempo y permitir que el paciente pueda tener una calidad de vida aceptable. Ahora el problema estriba en los fármacos a utilizar para mitigar el dolor sin que ello suponga el riesgo de volver de nuevo al comportamiento adictivo.

DISCUSIÓN

Estamos delante de una rara enfermedad que cursa con una clínica muy llamativa y molesta, que a la vez no tiene un tratamiento específico y que se relaciona, con el estrés, el ejercicio y el sufrimiento psicológico en edades tempranas. Se incluyen en este cuadro síntomas médicos de origen inexplicable en que los factores psicosociales desempeñan un papel importante (Meeder, 2006).

Se trata de una enfermedad autoinmune de origen no muy claro y que por lo tanto no podemos ubicar en una especialidad concreta, dermatología, nefrología, reumatología, hematología, unidad del dolor, etc..., en el caso que presentamos con el agravante de haber desarrollado una dependencia a analgésicos opiáceos. La dificultad en el abordaje estriba en tener un referente común para poder hacer un correcto tratamiento, aunque sea sintomático y un seguimiento pautado.

Era importante en esta ocasión romper con la adicción a opiáceos y tratar además de la sintomatología, aquellos aspectos psicopatogénicos que hayan podido ayudar a desarrollar el cuadro tan abigarrado.

Parece que no hay un fármaco exclusivo, ni siquiera un tratamiento único y que solo un enfoque multidisciplinar a la vez que multiorgánico puede resultar adecuado en la mejora de este tipo de pacientes, que probablemente no curen su síndrome pero si que lo pueden hacer más llevadero.

Teniendo en cuenta la relación con alteraciones psíquicas, la psicoterapia junto con fármacos psicótrópos, además del tratamiento sintomático completaría la terapéutica a utilizar en estos casos (Ivanov, 2009).

CONCLUSIÓN

El tratamiento de las adicciones siempre se ha caracterizado por un enfoque multidisciplinar, cuando estudiamos este caso, a partir de la dependencia a opiáceos y revisamos el síndrome con toda la clínica acompañante, pudimos observar que con la multidisciplinariedad el paciente iba mejorando y que completar la atención por parte del servicio de anestesia, dermatología, medicina interna, psiquiatría, dermatología y adictología, nos ha permitido un enfoque más completo del cuadro, con el consiguiente beneficio clínico para el paciente.

REFERENCIAS

- Aomar Millán, Ismael Francisco; Pérez Fernández, Laura; Calleja Rubio, José Luis; Ortego Centeno, Norberto. Síndrome de Gardner-Diamond o purpura por auto sensibilización eritrocitaria. Publicado en *Med Clin (Barc)*. 2008;130:120. - vol.130 núm 03.
- Cansu D, Kaşifoğlu T, Paşaoğlu O, Korkmaz C. Autoerythrocyte sensitization syndrome (Gardner-Diamond syndrome) associated with cutaneous vasculitis. *Joint Bone Spine*. 2008 Dec;75(6):721-4.
- Gardner FM, Diamond LK. Auto-erythrocyte sensitization. A form of purpura producing painful bruising following auto sensitization to red blood cells in certain women. *Blood* 1955;10:675-90.
- Hagemeier L.; Schyma C.; Zillhardt H.; Noeker M.; Bieber T.; Madea B. Gardner-Diamond syndrome: a rare differential diagnosis of child abuse. *Br. J. Dermatol*. 2011 Mar; 164 (3): 672-3.
- Ivanov OL, Lvov AN, Michenko AV, Künzel J, Mayser P, Gieler U. Autoerythrocyte sensitization syndrome (Gardner-Diamond syndrome): review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 May;23(5):499-504. Epub 2009 Feb 2.
- Meeder R, Bannister S. Gardner-Diamond syndrome: Difficulties in the management of patients with unexplained medical symptoms. *Paediatr Child Health*. 2006 Sep;11(7):416-9.
- Ozyildirim I, Yücel B, Aktan M. Psychogenic purpura with hematuria and sexual pain disorder: a case report]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2010 Spring;21(1):85-9.
- Puetz J.; Fete T. Platelet function disorder in Gardner-Diamond síndrome: a case report and review of the literatura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27 (6): 323-5.
- Rico González, J. Diagnóstico de un exantema purpúrico. *JANO* 18-24 febrero 2005. Vol. LXVIII N.º 1.552.
- Silny W, Marciniak A, Czarnecka-Operacz M, Zaba R, Schwartz RA. Gardner-Diamond syndrome. *Int J Dermatol*. 2010 Oct;49(10):1178-81