

مطالعه سیستم عصبی اتونوم در بیماری اریترومالاجیا

دکتر بهروز کاظمی^۱ - دکتر سید مصطفی جزایری شوشتری^۲ - دکتر محمد رضا وفائی نسب^۳

چکیده

اریترومالاجیا بیماری ای است که حملات آن با درد شدید همراه با قرمزی و گرمی ناحیه‌ای اکثراً در پاها و بندرت در دستها مشخص می‌گردد. این بیماری دارای دو نوع اولیه یا ایدیوپاتیک و ثانویه یا همراه با بیماریهای دیگر میباشد. شایع‌ترین بیماریهای همراه، پلی سیتی، فشار خون و واسکولیت می‌باشند. پاتوژنز بیماری در نوع اولیه هنوز مبهم و تئوریهای مختلفی برای آن ذکر شده است از آنجا که در بیماران اریترومالاجیا، با گرمای موضعی معمولاً علائم شروع می‌شود و گذاشتن اندام در گیر در دمای پائین موثرترین راه کاهش درد است، اختلال ناحیه‌ای تنظیم وازو موتور میتواند بعنوان فاکتور بیماریزا در بیماران اریترومالاجیای اولیه مطرح شود. تاکنون دو گروه از پژوهشگران بایوپسی ناحیه‌ای اندام مبتلا کاهش سمپاتیک را نشان داده‌اند ولی هر دو مطالعه بصورت گزارش مورد (case report) بوده است و تاکنون مطالعه جامعی در این زمینه انجام نگرفته است. این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی صورت گرفته سیستم سمپاتیک بیماران را توسط آزمایش ساده و غیر تهاجمی پاسخ پوستی سمپاتیک (SSR) Sympathetic Skin Response ارزیابی کردیم تا بتوانیم نقش سمپاتیک را در پاتوژنز این بیماری بیان کنیم. پاسخ پوستی سمپاتیک (SSR) یک آزمایش ساده الکترودیافونوزیس است که جهت بررسی فعالیت غدد عرقی eccrine در اثر تحریک سیستم سمپاتیک بکار می‌رود. این قوس سمپاتیک پوستی از فیبرهای میلین دار آوران، قسمت مرکزی، فیبرهای پیش گانگلیونی و ابران و فیبرهای پس گانگلیونی بدون میلین و ابران از نوع فیبرهای C تشکیل شده است. با تحریک فیبرهای آوران توسط تحریکات دردناک یا تحریک الکتریکی، این قوس عصبی تحریک شده و بعلت افزایش فعالیت Sudomotor تغییرات ولتاژ پوستی خواهیم داشت که توسط دستگاه معمولاً بصورت یک موج دو فازی با شروع منفی ثبت میشود و مدت زمان تاخیر بین تحریک و شروع موج و همچنین ارتفاع قله مثبت تا قله منفی را محاسبه می‌کنیم. در این مطالعه آزمایش SSR بر روی اندامهای مبتلا (اندام تحتانی) ۲۲ بیمار اریترومالاجیای اولیه که هیچ بیماری سیستمیک دیگری نداشته و داروهای موثر بر سیستم اتونوم نیز مصرف نمی‌کردند و همچنین بر روی اندامهای مشابه ۲۲ فرد سالم که از نظر سن و جنس مشابه گروه بیماران و همچنین بیماری خاصی نداشته و دارو نیز مصرف نمی‌کردند انجام شد و مقایسه نتایج با استفاده از آزمون آماری Mann whitney test صورت گرفت. در اندام تحتانی هر ۴ متغیر اندازه گیری شده (تاخیر زمانی و ارتفاع در هر دو پا) دارای تفاوت فاحش آماری بودند، بعلاوه در گروه شاهد میانگین + ۲ انحراف معیار را بعنوان حد نهائی تاخیر زمانی و میانگین تقسیم بر دو را بعنوان حد پائین ارتفاع طبیعی در نظر گرفتیم و از طرفی برای افزایش ویژگی آزمایش تنها بیمارانی را در گروه غیرطبیعی قرار دادیم که حداقل ۲ متغیر از ۴ متغیر اندازه گیری شده غیرطبیعی باشد، در نتیجه در بیماران با در نظر گرفتن ۲ معیار غیرطبیعی از میان ۴ معیار موجود در هر فرد ۷/۷۲٪ کل آنان دارای SSR غیرطبیعی بودند. نتایج حاصل از این تحقیق قویاً امکان نوروپاتی اعصاب سمپاتیک را در بیماران مبتلا به اریترومالاجیای اولیه مطرح می‌کند.

واژه های کلیدی: پاسخ پوستی سمپاتیک، اریترومالاجیا، پاتوژنز

مقدمه

اریترومالاجیا Erythromelalgia: بیماری ای است که در آن انتهای اندامها قرمز و دردناک میشود و احساس سوزش به همراه افزایش درجه حرارت در پوست مبتلا وجود دارد^(۱). سه نوع از این بیماری وجود دارد. ۱- همراه با ترومبوسیتمی است و توسط آسپرین بهبودی می‌یابد. ۲- اولیه یا ایدیوپاتیک که با ورزش و قرار گرفتن در معرض گرما

۱- دانشیار بخش پزشکی فیزیکی و توانبخشی

۲- استادیار بخش پزشکی فیزیکی و توانبخشی

۳- دستیار گروه پزشکی فیزیکی و توانبخشی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز

نیست ولی از یک مسیر آوران و وابران تحت تاثیر قرار می‌گیرد^(۱۲). فیبرهای آوران آن از گروه فیبرهای میلین دار قطور میباشد که سرعت هدایت بالا دارند و در تأخیر زمانی موج تأثیر زیادی ندارند این فیبرها از گیرنده‌های پوستی منشاء می‌گیرند و از طریق نخاع به نواحی کنترل حرارت در هیپوتالاموس میروند منبع محتمل SSR قسمت پشتی هیپوتالاموس و یا تشکیلات مشبک مزانسفال میباشد بنابراین بروز پاسخ SSR بطور گسترده‌ای میتواند تحت تاثیر مهاری یا تسهیلی مراکز بالاتر قرار گیرد^(۱۴). قسمت وابران شامل ستون جانبی نخاع و فیبرهای پیش و پس گانگلیونی (pre and post ganglionic) و اتصالات عصبی غده‌ای (neuro glandular) می‌باشد^(۱۰).

اعصاب وابران پس از ورود به نخاع در ناحیه نخاع سینه‌ای کمری سیناپس داده و از طریق اعصاب سمپاتیک به غدد عرق وارد می‌شوند این فیبرهای پس گانگلیونی از نوع فیبرهای C با سرعت هدایت عصبی کم هستند^(۲) تاخیر زمانی در تست SSR به علت عبور موج از قسمتهای فوق میباشد، از قسمت آوران و قوس مرکزی این رفلکس اطلاعات کمی در دسترس است و چون این مسیر از فیبرهای با سرعت هدایت زیاد تشکیل شده است بنظر میرسد قسمت عمده تاخیر زمانی بعلت قسمت وابران باشد^(۱۴و۸) و چون فیبرهای پیش گانگلیونی و ابران نیز دارای میلین و با سرعت زیاد است تاخیر زمانی بیشتر بعلت فیبرهای پس گانگلیونی و اتصال عصبی - غده‌ای میباشد^(۱۴).

روش بررسی

این بررسی به صورت کار آزمایشی بالینی (Clinical Trail) بین سالهای ۱۳۷۷ تا ۱۳۷۹ بر روی ۲۲ بیمار مبتلا به اریترومالالژیا که از درمانگاههای مختلف دانشگاه علوم پزشکی شیراز به بخش توانبخشی بیمارستان حافظ ارجاع شده بودند و همچنین ۲۲ فرد سالم که از نظر سن و جنس به گروه بیماران شباهت داشتند انجام گرفت و نتایج با هم مقایسه شد. شرایط ورود به مطالعه شکایت از حملات درد سوزشی، احساس گرمی و

برانگیخته میشود. ۳- ثانویه به بیماریهای دژنراتیو یا التهابی عروق محیطی^(۱۱).

اگر چه برخی مراجع کاربرد کلمات (Erythralgia اریترمالالژیا) و Erythermalgia را گیج کننده دانسته و آنرا منع نموده‌اند ولی بعضی تنها نوع یک را بعنوان اریترومالالژیا می‌شناسند و دو نوع دیگر را تحت عنوان اریترمالالژیا اولیه و ثانویه شرح داده‌اند^(۱۱). و گروهی دیگر اریترومالالژیا و اریترمالالژیا را مترادف میدانند^(۵و۹).

پاها معمولا بیشتر از دستها در گیر میشوند و مردان بیشتر از زنان گرفتار می‌گردند اریترومالالژیا ممکن است در هر سنی رخ دهد ولی در میان سالی شایعتر است^(۹). بیماران از سوزشی در اندامها شکایت دارند که در محیط گرم و در هنگام آویزان بودن اندام بدتر می‌شود و علائم با قراردادن موضع در گیر در آب یا هوای سرد یا بوسیله بالا نگه داشتن اندام بهبود می‌یابد^(۹). به دلیل همراهی اریترومالالژیا ثانویه با بیماریهای متعدد، این نوع اغلب در افراد بالاتر از ۴۰ سال دیده می‌شود، در مقابل نوع اولیه در هر سنی می‌تواند رخ دهد^(۱).

یافته مهم همه انواع اریترومالالژیا این است که حملات با ورزش یا گرما نظیر رختخواب گرم ایجاد می‌شود و از چند دقیقه تا چند ساعت ادامه می‌یابد^(۱۱).

تشخیص این بیماری کاملا بر اساس یافته‌های کلینیکی و یافته‌هاییکه بیماریهای التهابی و گردش خونی مناسب را رد میکنند میباشد و میتواند از ایسکمی ناشی از انسداد شریانی و نوروپاتی محیطی بدلیل وجود پالسهای محیطی و طبیعی بودن معاینات نورولوژیک مشخص شود^(۹).

پاسخ پوستی سمپاتیک (SSR): این آزمایش بر اساس ثبت تغییرات ناگهانی در پتانسیل الکتریکی پوست کف دست و پا استوار است. این تغییرات در اثر فعالیت غدد عرق توسط رفلکسی پدید می‌آید که بوجود آورنده این رفلکس میتواند تحریکات خارجی و یا داخلی نظیر دم عمیق، تحریکات دردناک، فشار آوردن و یا تحریکات الکتریکی بر اعصاب محیطی باشد^(۱۴). SSR تغییرات ولتاژ پوستی را نشان میدهد که تحت تاثیر سمپاتیک است مکانیسم پاسخ آن دقیقا مشخص

هیجان و نگرانی بیمار دقت شد هیچگونه صدای اضافی در اتاق وجود نداشته باشد و نور اتاق یکنواخت و با شدت متوسط باشد. دمای اتاق ۲۴-۲۲ درجه سانتی گراد و دمای پوست ۳۴ بود، برای بررسی دمای پوست از مقایسه دمای آن با دست معاینه کننده استفاده شد. در صورت سرد بودن، اندام گرم شد تا دمای پوستی مناسب بدست آید. پس از مدتی استراحت بر تخت، الکترودها به شرح زیر نصب و SSR انجام شد.

الکترودها در یافتی فعال (Active) در کف پا در فاصله یک تا دو سانتی متری متری پرده بین انگشتان اول و دوم و الکترودها مرجع (Reference) روی نوک انگشت دوم پا توسط ژله هادی متصل گشتند و الکترودها گراند (Ground) به مچ پا وصل شد و با تحریک عصب تیبیال در پشت قوزک داخلی موج ثبت گردید. برای هر اندام ۳ موج قابل تکرار با تحریک عصب تیبیال همان اندام و ۲ موج قابل تکرار با تحریک عصب تیبیال مقابل ثبت گردید و میانگین تاخیر زمانی و ارتفاع قله تا قله امواج جهت مطالعات آماری بکار گرفته شد.

تحریکات با شدت ۱۵ میلی آمپر شروع و در صورت لزوم تا حداکثر ۶۰ میلی آمپر افزایش یافت. برای جلوگیری از خون گیری، تحریکات با فاصله حداقل ۳۰ ثانیه به بیمار داده میشد. تاخیر زمانی از Stimulus Artifact تا شروع موج و ارتفاع موج از قله مثبت تا قله منفی در نظر گرفته شد. آزمایش با دستگاه الکترومیوگرافی Toennis-Multiliner انجام گرفت و همه الکترودها از نوع سطحی بودند.

نتایج

از ۲۲ بیمار آزمایش شده ۱۳ نفر زن و ۹ نفر مرد بودند و متوسط سن آنها ۴۰/۷ سال (از ۸ تا ۷۳ سال) و متوسط طول مدت بیماری در این گروه ۳/۷ سال بود. (بین ۶ ماه تا ۱۲ سال). احساس سوزش و گرما در ۱۷ نفر از بیماران تنها در اندامهای تحتانی در ۵ بیمار در چهار اندام وجود داشت و هیچ یک از بیماران تنها از دست شاکی نبودند (SSR دستها به دلیل کم بودن تعداد نمونه در مطالعه وارد نشد) در گروه شاهد ۱۲ زن

قرمزی انتهای اندامها (اکثرا پاها)، طبیعی بودن آزمایشات CBC، سدیمان، قندخون، اوره، اسیداوریک، مصرف نکردن داروهای ضد فشار خون، آنتی کلسی نرژیکها یا الکل، نداشتن سابقه بیماری روماتیسمی یا فشار خون، یا سابقه بیماری شدید (ویروسی یا تب دار) در ۲ هفته گذشته، طبیعی بودن معاینات نورولوژیک (بخصوص معاینات حسی) و معاینات عروقی (موجود بودن نبضهای محیطی و نداشتن وریدهای برجسته) و نداشتن فشار خون چهار بیمار بعلاو از مطالعه خارج شدند:

یک مرد ۴۷ ساله بعلت شک به سندرم تونل تارسال Tarsal tunnel syndrome و بالاتر از حد طبیعی بودن تاخیر زمانی موج موتور عصب تیبیال، سابقه سم پاشی در یک مرد ۳۰ ساله و غایب (absent) بودن موج حسی عصب sural، یک زن ۵۷ ساله و یک مرد ۴۲ ساله بعلت ثبت نشدن SSR با تحریک اندامی که موج از آن ثبت میشد، در حالیکه با تحریک اندام مقابل یا اندام فوقانی موج قابل دریافت بود که شک اشکال در فیبرهای آوران را بر می انگیخت^(۱۴). غربالگریها و معاینات فوق بدین منظور انجام شد که حتی المقدمور تنها بیماران مبتلا به اریتروما لال جیای ایدیوپاتیک وارد مطالعه شوند و همچنین عواملی که میتوانند SSR را تحت تاثیر قرار دهند تا حد ممکن حذف گردند.

با وجود اینکه در بعضی کتب مرجع^(۷) و توسط محققین دیگر و حتی در مرکز آموزشی ما مقادیر طبیعی آزمایش SSR بیان شده است لیکن جهت رد کردن تفاوتهای تکنیکی بین این تحقیق با روشهای سایر افراد دوباره اقدام به محاسبه اندازههای طبیعی شد و هر چند در مطالعات سایر افراد تفاوتی از نظر سن و جنس در اندازههای SSR بدست آمده مشاهده نشده بود (۱۴ و ۱۵) ولی سعی شد حتی المقدمور از این لحاظ تفاوت چشمگیری بین گروه کنترل و گروه بیماران نباشد.

روش انجام آزمایش SSR: ابتدا توضیح مختصری

از مراحل آزمایش به فرد مورد بررسی داده میشد (بیمار یا شاهد) و سپس پشت در حالت کاملا راحت بطوریکه عضلات در حال استراحت بوده و دستها بی حرکت در کنار بدن قرار گرفته و کف آنها بطرف بالا قرار داده شد برای جلوگیری از

نمودار ۳: توزیع SSR طبیعی و غیر طبیعی

نمودار ۱: مقایسه تاخیر زمانی اندامهای مختلف گروه بیماران و شاهد (بر حسب میلی ثانیه) در ۶ پای راست و ۶ پای چپ بیماران موج SSR بدست نیامد

نمودار ۴: تفکیک SSR بر حسب نوع غیر طبیعی بودن

و ۹ مرد وجود داشتند که متوسط سنی آنها ۳۹/۳ سال بود (از ۹ سال تا ۷۵ سال). تاخیر زمانی و ارتفاع موج SSR در بیماران مبتلا به اریتر و ملالجیا نسبت به افراد سالم در هر ۲ اندام تحتانی بصورت جداگانه مقایسه شد و به کمک آزمون آماری Mann Whitney برای هر کدام p.value محاسبه شد. جدول ۱ و نمودارهای ۱ و ۲ مقایسه پارامترهای اندازه گیری شده در هر گروه را نشان می دهند. مقایسه زمان تاخیر انتهائی در پای راست و چپ اختلاف کاملاً معنی دار بود ($P=0.000$).

نمودار ۲: مقایسه ارتفاع موج اندامهای مختلف گروه بیماران و شاهد (بر حسب میلی ولت) در ۶ بیمار موج SSR بدست نیامد

است. این نوع گستردگی دو طرفه و قرینه دارد، بطرف ایسکمی پیشرفت نمیکند و اغلب وقوع فامیلی دارد شباهتهایی با دیستروفی رفلکسی سمپاتیک (R.S.D) دارد^(۱۱). گروهی معتقدند که گرما آزاد شدن مدیاتورهای شیمیایی درد و مواد وازواکتیو مخصوصا سروتونین را شروع می‌نماید و مدعی هستند توسط متی‌سرژید بهبودی حاصل میشود درد در ارتباط مستقیم با دمای عضو رخ میدهد که در حدود یک نقطه بحرانی که بطور طبیعی بین ۳۶-۳۲ درجه سانتیگراد میباشد و برای هر فرد ثابت است رخ میدهد. این درد نتیجه مستقیم اتساع عروق نیست و میتواند به وسیله گرما دادن به عضوی که جریان خون آترابه وسیله یک بند مسدود کرده‌ایم ایجاد شده یا ادامه یابد.

درد با آویزان کردن اندام بدون توجه به درجه حرارت بدتر می‌شود و ممکن است با انسداد بازگشت وریدی نیز شروع شود. از آنجایی که این مانورها در افراد طبیعی نمی‌تواند سبب درد یا ناراحتی گردد می‌توان فرض کرد که افراد مبتلا به اریترو ملالجیا نوعی حساسیت اضافی به دمای پوست اندامها دارند^(۱۱). بعضی بیماران حملات را فقط در هنگام تب احساس می‌کنند^(۵).

دو طرفه و قرینه بودن درگیری در اریترو ملالجیای ایدیوپاتیک در غیاب تغییرات بافتی در عروق پریفرال، یک اختلال ناحیه‌ای تنظیم وازوموتور یا یک عملکرد غیرطبیعی در عروق یا یک نوروپاتی اتونومیک را محتمل می‌سازد^(۱).

Uno و همکارانش در سال ۱۹۸۳ با بیوپسی پوست یک دختر ۱۷ ساله مبتلا به اریترو ملالجیای اولیه که بیماریش از ۵ سالگی شروع شده بود کاهش اعصاب وازوموتور را مشاهده کردند^(۶) همچنین Staub و همکاران در سال ۱۹۹۲ در بیوپسی یک مرد ۳۸ ساله دیابتی با اریترو ملالجیا که در الکترونوروگرافی استاندارد مشکلی نداشت شبکه اعصاب اتونومیک اطراف عروق خونی و غدد عرقی را کمتر از پوست طبیعی گزارش کردند^(۳).

Sugiyama و همکاران در ۱۹۹۱ در یک مرد ۵۴ ساله با روش میکرونوروگرافی فعالیت سمپاتیک پوست را طبیعی گزارش کردند ولی پاسخ انقباض عروق از سمپاتیک مشاهده نکردند^(۱۳).

در آزمون انجام شده بر ۲۲ بیمار تعداد ۶ نفر فاقد تست

و مقایسه ارتفاع موج SSR نیز در پای راست دارای اختلاف کاملاً معنی دار آماری ($P=0.006$) و در پای چپ نیز دارای اختلاف معنی دار آماری ($P=0.013$) بود هرگاه ملاک غیر طبیعی بودن آزمایش را هم افزایش تاخیر زمانی بیشتر از حد طبیعی و هم کاهش ارتفاع موج را به کمتر از حد طبیعی در نظر بگیریم برای هر دو اندام تحتانی اختلاف معنی داری بین گروه شاهد و بیمار چه در تاخیر زمانی و چه در ارتفاع داریم. برای تعیین مرز بین طبیعی و غیر طبیعی تاخیر زمانی، میانگین بدست آمده برای گروه شاهد در هر اندام را با دو انحراف معیار جمع کرده و بعنوان مرز بالائی طبیعی تلقی و هریک از بیماران که تأخیر زمانی اندام مربوطه بالاتر از این عدد بود در گروه غیر طبیعی قرار گرفت. در مورد ارتفاع موج میانگین بدست آمده در گروه شاهد برای هر اندام را تقسیم بر دو نموده مرز پائینی طبیعی قلمداد شد (۷:۱۰۴) و هرگاه اندام مربوطه ارتفاعی کمتر از این عدد داشت در گروه غیر طبیعی قرار گرفت. اعداد به دست آمده به شرح زیر است:

تأخیر زمانی پای راست حداکثر تا ۲۲۷۰ میلی ثانیه، تاخیر زمانی پای چپ حداکثر تا ۲۴۷۰ میلی ثانیه، ارتفاع موج در پای راست حداقل ۶۱ میلی ولت، ارتفاع موج در پای چپ حداقل ۵۷ میلی ولت طبیعی قلمداد شدند. نکته بسیار مهم دیگر اینکه در ۶ بیمار موج SSR بدست نیامد که در مطالعات قبلی این مهمترین شاخص غیر طبیعی بودن آزمایش در نظر گرفته شده است از طرفی با در نظر گرفتن اعداد و توضیحات فوق از ۱۶ نفر بیماری که موج SSR بدست آمد در ۹ بیمار موج SSR در پای راست از نظر تاخیر زمانی غیر طبیعی بود و در پای چپ این عدد ۸ نفر بود از لحاظ ارتفاع در پای راست ۹ نفر و در پای چپ ۵ نفر کاهش ارتفاع داشتند. از ۲۲ بیمار مبتلا به اریترو ملالجیا در ۶ نفر SSR ثبت نشد و از ۱۶ نفر بقیه ۱۰ نفر دارای حداقل ۲ متغیر غیر طبیعی بودند بنابراین در مجموع ۱۶ بیمار دارای SSR غیر طبیعی بودند.

بحث و نتیجه گیری

میزان دانش در پاتورژن اریترو ملالجیای ایدیوپاتیک اندک

می‌شود با روشهای نوین دیگر مثل ترموگرافی نیز به طور جامع و ارزشمند از نظر آماری عملکرد سمپاتیک در این بیماران مورد ارزیابی قرار گیرد تا به طور قطع بتوان نقش سمپاتیک را در اتیولوژی این بیماری بیان نمود و امید که با مطالعات بعدی و درک کامل اتیولوژی بیماری بتوان گامی در راه درمان صحیح این بیماران برداشت.

SSR در اندام تحتانی بودند که در همگی نبودن تست SSR بصورت قرینه و دوطرفه بود. در ۶ نفر از بیماران تاخیر زمانی موج در هر دو پا بیشتر از حد طبیعی بود و در ۶ نفر نیز فاقد SSR بودند که در مجموع تعداد ۱۲ بیمار دارای موجی با تاخیر زمانی بیشتر از حد طبیعی بودند که ۵/۵۴٪ بیماران را تشکیل می‌دهند و در ۱۷ بیمار حداقل یک موج از نظر تاخیر زمانی غیرطبیعی بود که ۲/۷۷٪ بیماران را تشکیل می‌دهند از لحاظ ارتفاع موج تعداد ۱۵ نفر از بیماران حداقل یک موج غیرطبیعی داشتند و در ۱۴ نفر هر ۲ موج از نظر ارتفاع غیرطبیعی بودند.

با در نظر گرفتن حداقل ۲ ملاک تشخیص از ۴ متغیر موجود تعداد ۱۶ بیمار در گروه غیرطبیعی قرار می‌گرفتند که ۷/۷۲٪ آنها را تشکیل می‌دهد و هیچ یک از افراد گروه شاهد غیرطبیعی نمی‌شدند آزمایش SSR در بیماران مبتلا به اریترومالاجیای اولیه نسبت به گروه سالم غیرطبیعی و معرف درگیری اعصاب بدون میلین سیستم سمپاتیک در این بیماران است و این تحقیق میتواند تائیدی بر گزارش موردی بیوپسی پوست این بیماران که توسط محققین قبلی^(۶۳) ارائه شده بود باشد و بدین ترتیب میتوان نقص موضعی عملکرد سیستم سمپاتیک را بعنوان عامل احتمالی این بیماری دانست. همانند اغلب نوروپاتیها میزان یافته‌های غیرطبیعی و همچنین شدت این یافته‌ها در پاها بیشتر است و همچنین درگیری بصورت قرینه است که این نکته نیز بر تائید احتمال نوروپاتی اتونوم در این بیماری می‌افزاید. چون درگیری سیستم اتونوم در این بیماری بصورت ناحیه‌ای است بیماران علائم دیس اتونومی سمپاتیک را از خود نشان نمیدهند. البته این مطالعه نظر آن گروه از محققین که افزایش جریان خون ناحیه را عامل قرمزی و گرمی در این بیماری میدانند نفی نمی‌کند زیرا کاهش عملکرد سمپاتیک میتواند سبب باز شدن شریانچه‌های ناحیه شده و سبب پرخونی ناحیه‌ای گردد. تاکنون مطالعه جامعی درباره نقش سیستم سمپاتیک در بیماری اریترومالاجیا انجام نگرفته و این اولین مطالعه‌ای است که با تعداد کافی بیمار کاهش عملکرد سمپاتیک را در اتیولوژی این بیماری بیان کرده است. پیشنهاد

References:

- 1- Arndt cutaneous medicine and surgery. 1st Edition. W.B sunders. 1996.chap 61. p: 533-534.
- 2- Arunodaya G.R, Arun B.T, **Review article SSR a decade later.** J of Neurological science , 1995, 129:81-89.
- 3 - David B.staub, Brycel munger, Hidger, Hideo uno Erythromelalgia as aform of neuropathy ArchDermatol – 1992, vol 128: 1654-55 .
- 4 - Droy - v. Korezyn - A. SSR: age effect. Muscle nerve, 1993, 43: 1818-20 1993.
- 5 - Eugene V.Ball Erytromelalgia in Cecil text book of Medicine 21 st Edition W.B Saunders company 2000.
- 6 - Hideo uno, frank parker . Autonomic innervation of the skin in primary erythromelalgia Arch Dermatol, 1983 -vol 119: 65-71.
- 7 - Jun Kimura. **Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscles** 2nd Edition. F.A. Davis company.philadelphia 1989. chap: 6. p:104.
- 8 - Low PA. **Quantitation of autonomic response in: peripheral Neuropathy** , philadelphia sanders, 1984, vol.1,1139-1165.
- 9 - Mark A. creager, victory. **Dzua vascular diseases of the extremities in Harrison 's principles of internalmedicine** 14th Edition M.C. Graw - Hill co 1998.chap: 248. p:1403.
- 10 - Nathan p.w , mrion c.smith **The location of decending fibers to sympathetic preganglionic vasomotorand sudomotor neurons in man j of Neurol and psych** 1987,,: PP: 1253-62.
- 11 - Rook / wilkinson/ EBLING . Textbook of Dermatology 5th Edition Blackwell Scientific publication1992. chap: 46.p:1972-73.
- 12 - Shahani BT , Halperin JJ, Boulup. **Sympathetic skin response amethod of assessing unmyelinated axondysfunction in peripheral neuropathies .** j Neurol Neurosurg - psychiatry, 1984, 47; PP:539-542.
- 13 - Sugivama - Y, Hakusui- S, Takahashi - A et all. **Primary erythromelalgia: The role of Skin Sympatheticnerve activity.** Jpn - J - Med. 1991 Nov - Dec: 30(6): 564 - 7.
- 14 - Uncini A, pullamansl, lovelace RE. **The sympathetic skin response, Normal values, elucidation of afferent components and application limits** j Neurol- scj 1988, 87:299 - 306 .