



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO E MÁSTER DE MEDICINA

Título do TFGM: Caracterización clínica y hallazgos en la biopsia cutánea de una serie de pacientes con neuropatía de fibra fina.

AUTORA: Mederer Fernández, Tania Isabel

TITOR: Sopeña Pérez-Argüelles, Bernardo

COTITOR 1: Pardo Fernández, Julio

COTITORA 2: García Sobrino, Tania

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

Curso académico: 2019-20

Convocatoria: Julio 2020



## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	DEFINICIÓN DE NEUROPATÍA DE FIBRA FINA .....	1
1.2.	PREVALENCIA .....	1
1.3.	ETIOLOGÍA.....	1
1.4.	PATOGENIA .....	4
1.5.	CUADRO CLÍNICO.....	4
1.6.	DIAGNÓSTICO.....	6
1.6.1.	Historia Clínica .....	7
1.6.2.	Electroneurografía y electromiografía .....	8
1.6.3.	Pruebas Confirmatorias.....	8
1.6.4.	Diagnóstico etiológico.....	12
1.7.	TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN .....	13
2.	OBJETIVOS.....	15
3.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
3.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	16
3.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	16
3.3.	RECOGIDA DE DATOS. VARIABLES.....	17
3.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
4.	RESULTADOS .....	18
4.1	PERFIL DEMOGRÁFICO Y CLÍNICO.....	18
4.1.1.	Distribución por sexo y edad .....	18
4.1.2.	Antecedentes personales y familiares .....	19
4.1.3	Síntomas y signos.....	19
4.1.4	Tratamiento .....	21
4.1.5	Estudio electroneuromiográfico .....	21
4.1.	HALLAZGOS EN LA BIOPSIA CUTÁNEA .....	21
4.2.	ETIOLOGÍA.....	21
4.3.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES EN LOS DISTINTOS SUBGRUPOS DE PACIENTES.....	23
4.4.1.	Análisis según la etiología de la neuropatía (idiopática o secundaria).....	23
4.4.2.	Análisis según el patrón de neuropatía (longitud-dependiente o no).....	23
4.4.3.	Análisis según la existencia o no de fibromialgia .....	24
5.	DISCUSIÓN .....	25
6.	CONCLUSIONES.....	27
	BIBLIOGRAFÍA .....	28

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Etiología de la neuropatía de fibra fina	3
Tabla 2. Herramientas diagnósticas para la neuropatía de fibra fina	12
Tabla 3. Pruebas complementarias en el estudio de la neuropatía de fibra fina	13
Tabla 4 Diagnóstico etiológico de la NFF	21
Tabla 5 Características demográficas y DFNIE según clasificación etiológica	23
Tabla 6 Características demográficas y DFNIE según patrón de neuropatía	24
Tabla 7 Características demográficas y DFNIE en pacientes con fibromialgia	24

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Patrones de presentación clínica de la NFF	5
Figura 2. Subgrupos de NFF en función de la predominancia de los síntomas autonómicos o del dolor	6
Figura 3. Grados de certeza diagnóstica de la neuropatía de fibra fina según Tesfaye y cols	7
Figura 4. Biopsia cutánea. Procedimiento de obtención de la muestra y tinción con PGP 9.5 para valoración de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas	9
Figura 5 Distribución por sexo	18
Figura 6 Distribución por grupos de edad	19
Figura 7 Prevalencia según patrón de afectación clínica	20
Figura 8 Alteraciones detectadas en pacientes con neuropatía de fibra fina	22

## ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ANAs	Anticuerpos Antinucleares
CIDP	Polineuropatía Desmielinizante Idiopática Crónica
DM	Diabetes Mellitus
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
ENMG	Electroneuromiografía
FNIE	Fibras Nerviosas Intraepidérmicas
GMSI	Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto
HTA	Hipertensión Arterial
ITG	Intolerancia a la Glucosa
LD	Longitud-Dependiente
NFF	Neuropatía de Fibra Fina
NLD	No Longitud-Dependiente
QSART	Test Cuantitativo del Reflejo Axónico Sudomotor
QST	Test Cuantitativo Sensorial
RSC	Respuesta Simpático-Cutánea
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
TTR	Transtirretina
VEB	Virus de Ebstein-Barr
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VHS	Virus del Herpes Simple
VHZ	Virus Herpes-Zóster
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## RESUMEN

La neuropatía de fibra fina (NFF) es un trastorno del sistema nervioso periférico en el que se afectan de forma selectiva las fibras nerviosas mielínicas finas (A $\delta$ ) y amielínicas (C). Clínicamente cursa con dolor neuropático y síntomas autonómicos y la exploración neurológica es, con frecuencia, anodina. Los estudios de conducción nerviosa son, por definición, normales, y la prueba diagnóstica de elección es la biopsia cutánea, que permite el estudio de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (DFNIE).

### **Objetivos:**

El objetivo del trabajo es analizar el perfil demográfico, clínico y la DFNIE de una serie de pacientes diagnosticados de NFF. También se analizarán las posibles asociaciones entre las variables recogidas y los distintos subgrupos de pacientes en función de su etiología, patrón de neuropatía y existencia de fibromialgia.

### **Material y métodos:**

Estudio descriptivo, retrospectivo de una serie de 18 pacientes diagnosticados de NFF mediante biopsia cutánea en la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Clínico de Santiago de Compostela entre 2017 y 2019. Se recogieron datos sociodemográficos, tiempo de evolución, datos de la historia clínica (antecedentes, tratamientos recibidos para el control del dolor, síntomas, exploración neurológica) y resultados de las pruebas complementarias.

### **Resultados y conclusiones:**

EL 72% de los pacientes eran varones y la edad media de la serie fue de 57 años. Para controlar el dolor, los pacientes recibieron una media de 8.6 fármacos. El patrón longitud-dependiente fue el más frecuentemente identificado (67%). En un 61% de los pacientes no se logró identificar una causa subyacente y fueron diagnosticados de NFF idiopática. Un 22% de los casos tenían un diagnóstico previo de fibromialgia.

La NFF tiene un marcado retraso diagnóstico (4.6 años de media), probablemente debido a la escasa disponibilidad de la infraestructura necesaria para el estudio de la DFNIE, el actual *gold standard* para el diagnóstico de esta entidad.

## RESUMO

A neuropatía de fibra fina ( NFF) é un trastorno do sistema nervioso periférico no que se afectan de forma selectiva as fibras nerviosas mielínicas finas (A $\delta$ ) e amielínicas ( C). Clinicamente cursa con dor neuropática e síntomas autonómicos e a exploración neurolóxica é, con frecuencia, anodina. Os estudos de condución nerviosa son, por definición, normais, e a proba diagnóstica de elección é a biopsia cutánea, que permite o estudo da densidade de fibras nerviosas intraepidérmicas (DFNIE).

### **Obxectivos:**

O obxectivo do traballo é analizar o perfil demográfico, clínico e a DFNIE dunha serie de pacientes diagnosticados de NFF. Tamén se analizarán as posibles asociacións entre as variables recollidas e os distintos subgrupos de pacientes en función da súa etioloxía, patrón da neuropatía e existencia de fibromialxia.

### **Material e métodos:**

Estudo descritivo, retrospectivo dunha serie de 18 pacientes diagnosticados de NFF mediante biopsia cutánea na Unidade de Enfermidades Neuromusculares do Hospital Clínico de Santiago de Compostela entre 2017 e 2019. Recolléronse datos sociodemográficos, tempo de evolución, datos da historia clínica (antecedentes, tratamentos recibidos para o control da dor, síntomas, exploración neurolóxica) e resultados das probas complementarias.

### **Resultados e conclusións:**

A maioría dos pacientes eran homes (72%) e a idade media da serie foi de 57 anos. Para o control da dor, os pacientes recibiron unha media de 8.6 fármacos. O patrón lonxitude-dependente foi o máis frecuentemente identificado (67%). Nun 61% dos pacientes non se logrou identificar unha causa subxacente e foron diagnosticados de NFF idiopática. Un 22% dos casos tiñan un diagnóstico previo de fibromialxia.

A NFF ten un marcado atraso diagnóstico (4.6 anos de media), probablemente debido á escasa dispoñibilidade da infraestrutura necesaria para o estudo da DFNIE, o actual *gold standard* para o diagnóstico desta entidade.

## ABSTRACT

Small fiber neuropathy (SFN) is a disorder of the peripheral nerve system characterized by selective damage of the thinly myelinated A $\delta$  and unmyelinated C fibers, which causes neuropathic pain and autonomic symptoms. Neurological examination is usually unrewarding. Nerve Conduction Studies are typically normal and currently the skin biopsy with intra-epidermal nerve fiber density (IENFD) measurements is the diagnostic modality of choice.

### **Objectives:**

The aim of our work is to analyze the clinical, epidemiological and IENFD findings in a series of patients with definite SFN. Possible associations between the variables collected and the different patient subgroups in terms of etiology, neuropathy pattern, and the existence of fibromyalgia will also be analyzed.

### **Material and Methods:**

A series of 18 patients diagnosed with SFN were seen between 2017 and 2019 and studied retrospectively in the Neuromuscular Unit of the University Hospital of Santiago de Compostela. All of them underwent detailed clinical history recording and sociodemographic data were collected, as well as data on time course, clinical characteristics, treatments received for neuropathic pain management, findings on the neurological examination and the results of the performed tests. Particular interest was placed in the IENFD quantification obtained via skin biopsy.

### **Results and Conclusion:**

Most of the patients were males (72%) and the mean age was 57 years. To manage pain, patients received an average of 8.6 different drugs. The length-dependent pattern was the most frequently found in skin biopsy (67%). In 61% of the whole series no specific cause could be found and patients were therefore labelled as idiopathic SFN. 22% of the cases had been previously diagnosed with fibromyalgia.

The diagnostic delay (mean 4.6 years) associated with SFN is probably due to the lack of diagnostic facilities required for the intra-epidermal nerve fiber density measurement, the current gold standard technique for the diagnosis of SFN.



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1.DEFINICIÓN DE NEUROPATÍA DE FIBRA FINA

La neuropatía de fibra fina (NFF) es un trastorno del sistema nervioso periférico en el que se afectan de forma selectiva las fibras nerviosas mielínicas finas (A $\delta$ ) y amielínicas (C). Estas fibras se encuentran en la epidermis en forma de terminaciones nerviosas libres, donde constituyen las aferencias sensitivas de los receptores térmicos y algésicos. Además, las fibras A $\delta$  forman las fibras autonómicas preganglionares y las fibras C las posganglionares, por lo que también participan en la sudoración y desempeñan funciones cardiovasculares o gastrointestinales, entre otras. A continuación, cruzan la unión dermo-epidérmica, donde inervan distintas estructuras cutáneas, y se recubren, en el caso de las fibras A $\delta$ , de una vaina de mielina para posteriormente dirigirse hacia los ganglios espinales dorsales, donde se encuentran los somas neuronales (1,2).

### 1.2.PREVALENCIA

La prevalencia e incidencia exactas de la NFF son desconocidas debido a la falta de estudios epidemiológicos realizados con unos criterios diagnósticos bien definidos. Un estudio epidemiológico llevado a cabo recientemente en los Países Bajos mostró una incidencia de 12 casos por cada 100.000 habitantes al año y una prevalencia de 53 casos por cada 100.000 habitantes (3), lo que significaría una prevalencia global de 4.077.150 individuos (4), aunque sería interesante confirmar estos datos mediante la realización de estudios epidemiológicos en otros países (5). Otros estudios apuntan a una prevalencia aun mayor, pues estiman que tan solo un 10% de los pacientes con NFF son diagnosticados. Además, en un metaanálisis reciente se estimó una prevalencia del 49% de NFF en pacientes con fibromialgia (6). Teniendo en cuenta que la prevalencia global de la fibromialgia es del 2-5% (7), la NFF podría afectar a más de 10 millones de personas. Estas cifras sugieren que se trata de una patología mucho más frecuente de lo que se pensaba inicialmente (4).

### 1.3.ETIOLOGÍA

Aunque se han identificado muchas enfermedades y trastornos asociados a NFF (Tabla 1), hasta en un 50% de los casos (8,9) no se logra identificar ninguna causa y los pacientes son diagnosticados de NFF idiopática.

- Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, incluyendo la diabetes mellitus (DM) y la intolerancia a la glucosa (ITG), son los trastornos más frecuentemente asociados a la NFF. La DM se identifica en el 20-30% de los pacientes con NFF idiopática (10), mientras que la proporción de pacientes con ITG se ha estimado en un 42%, lo que supondría una frecuencia total de alteraciones en el metabolismo de la glucosa del 56% (11). En los pacientes diabéticos, la NFF puede desarrollarse de forma insidiosa, e incluso manifestarse, antes de que el diagnóstico de diabetes sea establecido (12), o puede aparecer de forma aguda, como sucede en la neuropatía inducida por tratamiento (antiguamente denominada neuropatía insulínica), causada por un control excesivamente rápido de la glucemia (13,14). El síndrome metabólico incluye, además de la diabetes, la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la obesidad; todos ellos han sido identificados como factores de riesgo individuales para NFF (15). El hipotiroidismo y la insuficiencia renal son otras alteraciones metabólicas relacionadas con la NFF (16).
- Entre las infecciones, la única que tiene una asociación significativa es el VIH (17), mientras que el VHC y otras infecciones y vacunas tienen una asociación débil, basada

en casos anecdóticos (5,16).

- En cuanto a la exposición a agentes neurotóxicos, en la mayor parte de los casos la asociación se basa en series de casos pequeñas o casos aislados (5), aunque tanto el alcohol (18) como la quimioterapia (19) son causas reconocidas de NFF (16).
- Se ha descrito la presencia de NFF en muchas enfermedades autoinmunes e inflamatorias y cada vez se están descubriendo más, por lo que parece probable que el sistema inmune juegue un papel en la degeneración de las fibras finas. El trastorno inmune más frecuentemente asociado es el síndrome de Sjögren, aunque se trata de una patología infra diagnosticada en los pacientes con NFF (4).
- La NFF también puede estar relacionada con enfermedades hereditarias raras, como la enfermedad de Fabry o la amiloidosis familiar por transtirretina. La enfermedad de Fabry es un trastorno genético con herencia recesiva ligada a X en el que la NFF es una característica comúnmente asociada y que generalmente se incluye entre los trastornos a descartar en pacientes con NFF idiopática (5). La polineuropatía amiloidea familiar por transtirretina (TTR) se puede presentar como NFF pura, pero generalmente progresa a una neuropatía de fibra mixta y acaba afectando a órganos principales como corazón o riñones (2,20,21).
- Las neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas tipos I, IV y V son un grupo de trastornos con herencia autosómica (dominante o recesiva) causados por mutaciones por pérdida de función en factores de crecimiento nervioso o en sus receptores (22). El resultado es un cuadro clínico dominado por la pérdida de sensibilidad termoalgésica, que lleva a la aparición de úlceras cutáneas y mutilaciones de manos y pies, y la disfunción autonómica (2,16).
- Las canalopatías constituyen un grupo de patologías causadas por mutaciones puntuales por ganancia de función en canales iónicos. Por un lado, este tipo de mutaciones se han relacionado con una serie de síndromes dolorosos hereditarios (23), como la eritromelalgia hereditaria, el síndrome por dolor paroxístico extremo o el síndrome de dolor episódico familiar, en los que se produce una alteración en la excitabilidad de neuronas sensitivas, pero los pacientes no presentan una degeneración axonal franca (2). Por otro lado, en el 2012 un estudio identificó mutaciones por ganancia de función en SCN9A, un gen que codifica para la subunidad alfa del canal de sodio regulado por voltaje Nav1.7, en un tercio de los pacientes con NFF idiopática (24). En los años siguientes se describieron mutaciones en SCN10A y SCN11A, que codifican para la subunidad alfa de los canales Nav1.8 (25) y Nav1.9 (26,27), respectivamente. Estos canales se expresan de forma selectiva en los nociceptores de neuronas sensitivas y autonómicas y sus mutaciones conducen a una hiperexcitabilidad de los canales de sodio, lo que podría explicar la degeneración de fibras finas y las alteraciones autonómicas presentes en algunos de los pacientes con NFF (28,29).
- Se ha objetivado degeneración de fibras finas en algunos pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o la enfermedad de Parkinson. En estos casos la NFF suele pasar desapercibida, pues los pacientes rara vez presentan dolor neuropático, pero podría explicar la clínica de disfunción autonómica típica de este tipo de patologías (30,31).
- En los últimos años se ha visto que hasta un 40% de los pacientes etiquetados de fibromialgia presenta afectación de fibras finas en la biopsia cutánea (32,33,34).

**Tabla 1: Etiología de la neuropatía de fibra fina<sup>1</sup>**

Alteraciones metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones en el metabolismo de la glucosa: DM, ITG y neuropatía inducida por tratamiento</li> <li>- Síndrome metabólico: hipertrigliceridemia, HTA y obesidad</li> <li>- Alteraciones tiroideas: hipotiroidismo e hipertiroidismo.</li> <li>- Alteraciones vitamínicas: déficit de ácido fólico y B12 e hipervitaminosis B6</li> <li>- Enfermedad renal crónica y uremia.</li> </ul>
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virus: VIH, VHB, VHC, VEB, VHS, VHZ, Rubeola, Influenza</li> <li>- Infecciones por bacterias especiales: Sífilis, Lepra, Enfermedad de Lyme, Mycoplasma pneumoniae</li> <li>- Infecciones por parásitos: Enfermedad de Chagas</li> <li>- Vacunas: Rabia</li> </ul>
Agentes neurotóxicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibióticos: Metronidazol, Nitrofurantoína, Linezolid, Ciprofloxacino, etc.</li> <li>- Agentes quimioterápicos e inmunomoduladores: Bortezomib e Inhibidores de TNF-<math>\alpha</math></li> <li>- Fármacos antirretrovirales</li> <li>- Otros fármacos: estatinas, flecainida, etc.</li> <li>- Solventes orgánicos</li> <li>- Metales pesados: talio, plomo, etc.</li> <li>- Alcohol</li> </ul>
Alteraciones inmunitarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Sjögren</li> <li>- Sarcoidosis</li> <li>- Esclerodermia</li> <li>- Artritis reumatoide</li> <li>- Artritis psoriásica</li> <li>- Lupus eritematoso sistémico</li> <li>- Vasculitis</li> <li>- Gammapatía monoclonal y amiloidosis primaria</li> <li>- SGB y CIDP</li> <li>- Ganglionopatía autonómica autoinmune</li> <li>- Síndrome paraneoplásico</li> <li>- Enfermedad Celíaca</li> <li>- Enfermedades inflamatorias intestinales</li> </ul>
Enfermedades Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades por depósito: polineuropatía amiloidea familiar (TTR), Fabry (GLA), Pompe, Tangier, xantomatosis cerebrotendinosa, hemocromatosis, etc.</li> <li>- Ataxia de Friedreich</li> <li>- Síndrome de Ehlers-Danlos</li> <li>- Canalopatías:</li> <li>- Síndromes dolorosos familiares (SCN8-11): eritromelalgia hereditaria, trastorno del dolor extremo paroxístico, síndrome del dolor familiar episódico, etc.</li> <li>- Neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas (NTRK1, NGF-<math>\beta</math>, IKBKAP, CRLF1, SPTLC1, SPTLC2, ATL1, ATL3, DNMT1, RAB7, ATSV, WNK1, FAM134B)</li> <li>- Mutaciones en SCN8-11, HCN2, TRPA1, TRPV4, Piezo2 y COL6A5</li> </ul>
Enfermedades Neurodegenerativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Parkinson</li> <li>- Enfermedad de Kennedy</li> <li>- Esclerosis lateral amiotrófica</li> </ul>
Idiopática	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibromialgia</li> <li>- Mutaciones en SCN9A, SCN10A y SCN11A</li> <li>- Síndromes dolorosos idiopáticos: síndrome de la boca ardiente, notalgia/meralgia parestésica, síndrome de dolor regional complejo tipo, etc.</li> </ul>

<sup>1</sup> (2,4,5,15,16,45,35)

#### 1.4.PATOGENIA

La patogenia de la NFF se caracteriza con mayor frecuencia por una degeneración de las terminaciones nerviosas epidérmicas de las fibras finas, aunque también puede aparecer como consecuencia de cambios en la excitabilidad de las fibras en ausencia de degeneración (16).

Las fibras finas poseen una serie de características que las hacen más vulnerables frente a las distintas agresiones:

- Tienen una de las razones superficie/volumen más elevadas entre las células humanas y las terminaciones nerviosas de epidermis y mucosas están prácticamente en contacto con el exterior, por lo que sus axones se encuentran más expuestos.
- Muchas de estas fibras son amielínicas, por lo que no pueden transmitir los impulsos nerviosos mediante conducción saltatoria, se ven obligadas a utilizar un mecanismo menos eficiente a nivel energético.
- El reducido volumen citoplasmático con el que cuentan estas fibras complica el transporte axonal, dificultando, por tanto, el metabolismo neuronal.

Todos estos factores contribuyen a que la degeneración sea más probable en las fibras finas que en otras localizaciones (4).

#### 1.5.CLÍNICA

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de síntomas sensitivos y/o autonómicos, en función de si la afectación es de fibras finas somáticas o autonómicas.

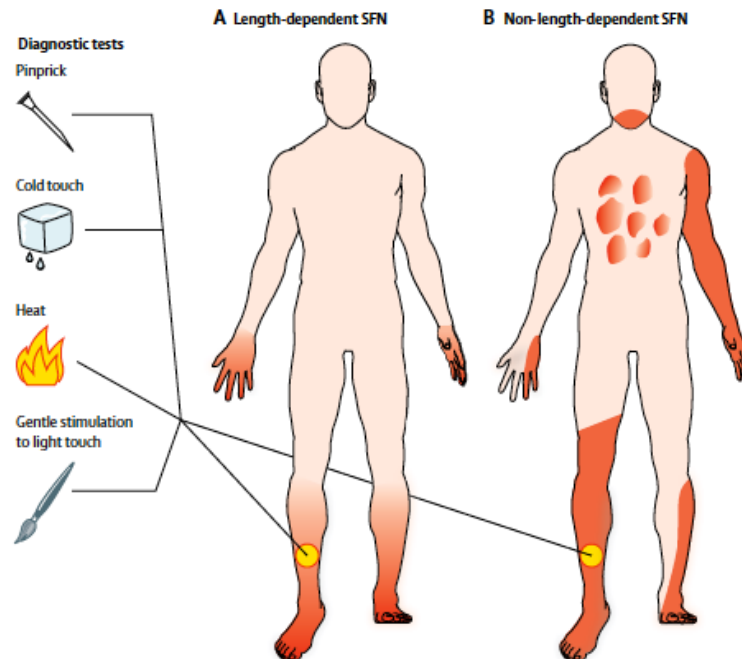
El dolor es, casi siempre, el síntoma de presentación y puede ser extremadamente grave e incapacitante (2). La descripción del dolor puede ser muy variable, desde una leve molestia o incomodidad similar a la formación de arrugas en los calcetines dentro de los zapatos hasta una sensación de ardor o quemazón, pasando por descargas eléctricas, sensación de frío doloroso, hormigueo, pinchazos, entumecimiento, escozor o sensación de opresión e hinchazón con una apariencia normal de la piel (15). Suele ser continuo (independiente de estímulo), pero algunos pacientes refieren dolor evocado y en ellos es posible identificar factores desencadenantes y atenuantes. Entre los desencadenantes encontramos el calor y el ejercicio, especialmente en la enfermedad de Fabry y las canalopatías (2), y en estos pacientes el frío suele producir alivio. Además, pueden presentar intolerancia al roce (no soportan el tacto de las sábanas o llevar puestos calcetines) y asociar síndrome de piernas inquietas. Las características descritas explican que no sea infrecuente el empeoramiento nocturno, que afecta en muchas ocasiones a la calidad del sueño (15).

La presentación clínica de la NFF es heterogénea, no existe un único patrón clínico que englobe a todas las presentaciones. La mayor parte de los pacientes se presentan como polineuropatía y siguen un patrón dependiente de longitud (patrón LD), pero también existen casos en los que los síntomas se distribuyen con un patrón no dependiente de longitud (patrón NLD). Dentro de este último grupo se incluyen las ganglionopatías y las mononeuropatías focales o multifocales (Figura 1).

Los pacientes con patrón LD suelen presentarse con dolor neuropático en los pies, que posteriormente puede extenderse progresivamente hacia tobillos en incluso por encima de las rodillas. Una vez alcanzadas las rodillas pueden verse afectadas las EESS y, consistentemente con el patrón LD, las puntas de los dedos son la primera zona afectada. Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes con NFF pura los síntomas permanecen limitados a los pies. Este patrón se ve con frecuencia en pacientes con DM e ITG (12).

El patrón NLD, en cambio, se ha descrito fundamentalmente en enfermedades inmunitarias, síndrome paraneoplásico y casos idiopáticos. Los pacientes con mononeuropatía

pueden presentar una distribución parcheada con afectación de distintas partes del cuerpo: cara, lengua, cuero cabelludo, extremidades superiores y tronco, antes que extremidades inferiores. Los pacientes con ganglionopatía suelen presentar un patrón proximal, con afectación de extremidades superiores sin afectación de extremidades inferiores y con implicación o no de tronco y cara. En otras patologías los pacientes suelen presentar dolor difuso o generalizado, descrito frecuentemente como calambres musculares. Es el caso de la fibromialgia (32,34) o del síndrome de Ehlers-Danlos (16).



**Figura 1. Patrones de presentación clínica de la NFF2**  
A. Patrón longitud-dependiente. B. Patrón no longitud-dependiente.

La disfunción autonómica comprende un gran abanico de síntomas, lo que añade complejidad y heterogeneidad al cuadro clínico. Entre ellos destacan la xeroftalmía y xerostomía, el ortostatismo, las alteraciones intestinales (estreñimiento, diarrea, colon irritable y gastroparesia), las alteraciones urinarias (fundamentalmente la incontinencia urinaria), la disfunción sexual (en forma de alteraciones en erección, eyaculación o lubricación), las alteraciones de la sudoración (tanto hiperhidrosis como hipohidrosis), los sofocos y las palpitaciones.

Además, los pacientes refieren con cierta frecuencia distintos síntomas que tradicionalmente no se han considerado parte del cuadro clínico característico de la NFF, como la fatiga crónica, el dolor de características musculares o la cefalea.

En la actualidad se acepta que la NFF puede tener una gran variabilidad de afectación clínica y se proponen varios subgrupos según predominen en el paciente el dolor o los síntomas autonómicos y es patente una gran imbricación de estos fenotipos, que muchas veces cursan con una superposición de síntomas, como se representa en la Figura 2 (35).

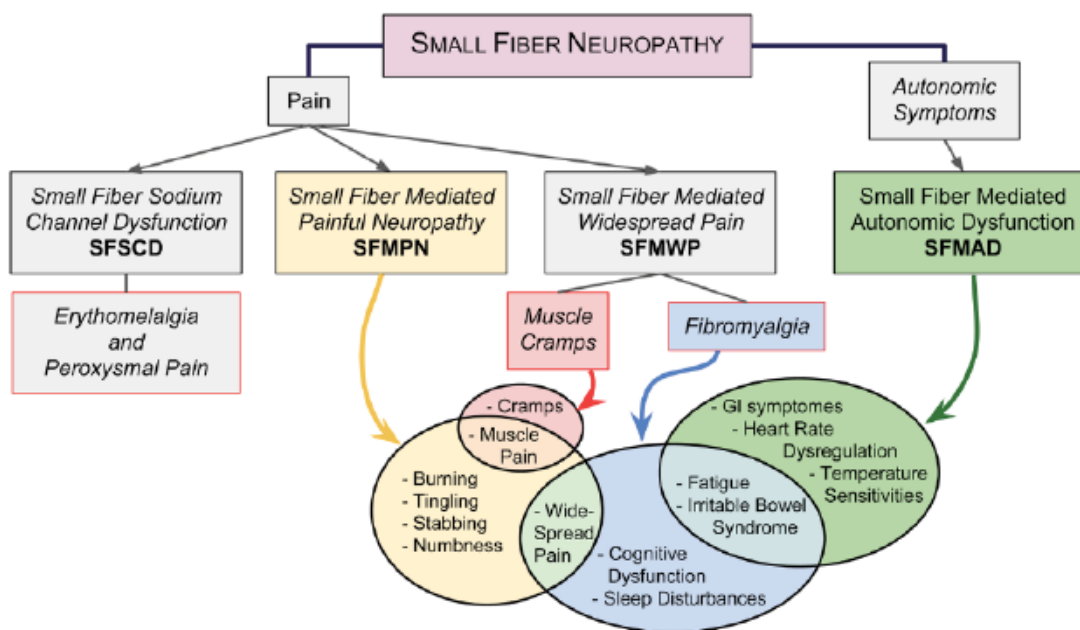


Figura 2. Subgrupos de NFF en función de la predominancia de los síntomas autonómicos o del dolor<sup>3</sup>

En la exploración neurológica pueden aparecer signos sensitivos sugestivos de afectación de fibra fina, como hipoestesia táctil y/o termoalgésica, hiperalgesia (percepción del dolor exagerada frente a un estímulo que es doloroso en condiciones normales), alodinia (percepción de dolor ante un estímulo que en condiciones normales no es doloroso) (15), disestesia (sensación anormal) o, con menor frecuencia, persistencia de la sensación una vez finalizado el estímulo (16). La función motora, los reflejos osteotendinosos, la sensibilidad propioceptiva y la coordinación están generalmente preservadas, ya que son funciones dependientes de fibras gruesas, mientras que la sensibilidad vibratoria podría aparecer levemente disminuida (15). No es infrecuente, por lo tanto, que en la exploración neurológica no aparezcan alteraciones.

La exploración física puede revelar la presencia de signos autonómicos, como pueden ser la hipotensión ortostática o los cambios tróficos cutáneos (sequedad, decoloración, edema leve...) como consecuencia de las alteraciones sudomotoras y vasomotoras (15).

### 1.6. DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico de la NFF debe ser sistemático, siguiendo una serie de pasos que permitan establecer distintos grados de certeza diagnóstica en función de los hallazgos en la clínica y pruebas complementarias realizadas.

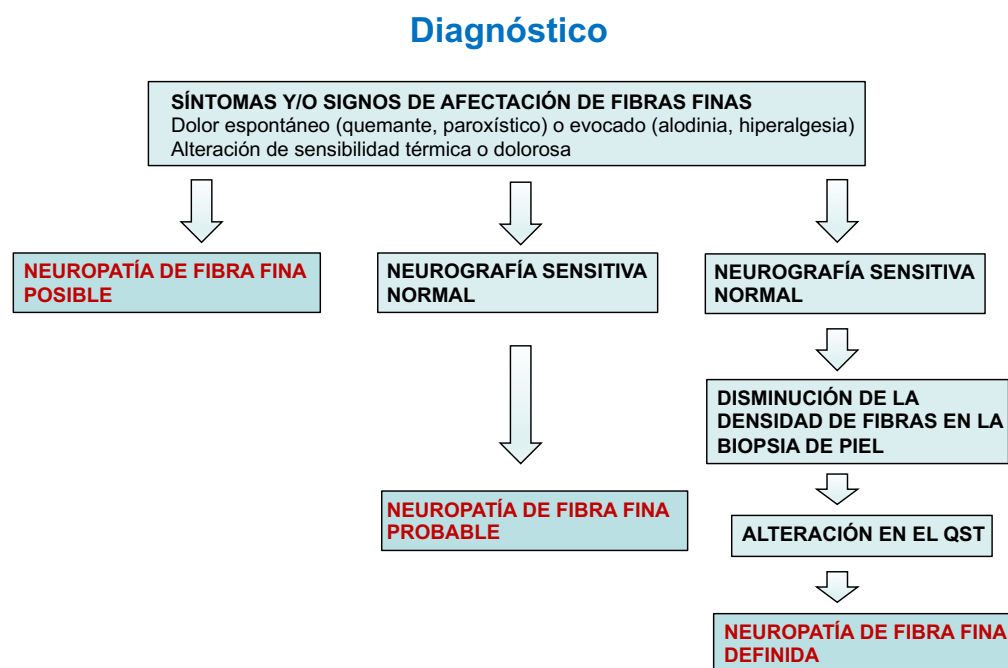
En el año 2010, el Grupo de Estudio de Neuropatía Diabética de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (NEURODIAB) propuso una definición práctica y gradual para la NFF diabética LD (36):

- Se denomina NFF posible a la presencia de síntomas dependientes de longitud y/o signos de daño de fibras finas (hipoestesia táctil/termoalgésica, hiperalgesia/alodinia).
- Se considera NFF probable una NFF posible con electroneurografía y electromiografía (ENMG) normales.

<sup>3</sup> (35)

- La NFF confirmada se define como una NFF probable que presenta disminución de densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (FNIE) en biopsia cutánea de tobillo y/o alteración de los umbrales térmicos en los pies en el test cuantitativo sensorial (QST). Se ha propuesto la incorporación de alguna prueba cuantitativa de función autonómica, como el test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (QSART), con el objetivo de mejorar y ampliar estos criterios. De esta manera, la confirmación del diagnóstico de NFF requeriría la alteración de dos de las tres pruebas (biopsia cutánea, QST y QSART) (37).

Puesto que el daño de las fibras finas no es específico de cada causa de NFF, estos criterios diagnósticos pueden ser aplicados en cualquier paciente con sospecha de NFF independientemente de la etiología, incluida la NFF idiopática, y del patrón de distribución (LD o NLD) (38).



Tesfaye S et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285-2293.

Figura 3. Grados de certeza diagnóstica de la neuropatía de fibra fina según Tesfaye y cols<sup>4</sup>

### 1.6.1. Historia Clínica

El primer paso imprescindible es realizar una historia clínica detallada, con una anamnesis y exploración física meticolosas.

- En la anamnesis se deberían recoger detalles sobre el comienzo del cuadro y los síntomas que presenta el paciente (dolor e intolerancia al roce, síndrome de piernas inquietas, disfunción autonómica y otros). En aquellos pacientes que refieren dolor es interesante recoger sus características: cualidades, factores desencadenantes y

atenuantes si es que los presenta, distribución, irradiación y progresión. Ante la sospecha de NFF conviene preguntar específicamente por síntomas sugestivos de disfunción autonómica, ya que en muchos casos los pacientes no los relatan en un primer momento por no relacionarlos con el resto del cuadro. Otros datos que deberían obtenerse en la anamnesis son la historia familiar y los antecedentes personales, incluyendo enfermedades e intervenciones quirúrgicas de interés, tratamientos, hábitos tóxicos, exposición a otros neurotóxicos y factores de riesgo para infección por VIH.

- Es esencial llevar a cabo una exploración física rigurosa, especialmente en el caso de la exploración neurológica, que debería incluir una evaluación de la fuerza, distintas modalidades sensitivas, reflejos osteotendinosos, pares craneales, marcha y coordinación. Además, la exploración física puede revelar la presencia de signos autonómicos o de datos sugestivos de una determinada causa subyacente, por ejemplo, los angioqueratomas en la enfermedad de Fabry (2).

El diagnóstico de NFF debe sospecharse en los casos en los que se cumplan los siguientes supuestos:

- Presencia de síntomas sugestivos de afectación de fibra fina, como dolor neuropático o síntomas autonómicos, en ausencia de síntomas típicos de afectación de fibra gruesa (10,36,38).
- La exploración neurológica suele ser anodina, pues las funciones dependientes de fibra gruesa deberían estar preservadas. En los casos de mayor afectación, aparecen con frecuencia hipoestesia táctil y/o termoalgésica, pero pueden estar enmascaradas por la presencia de alodinia y/o hiperalgesia (16).

Existen cuestionarios de síntomas y escalas estandarizadas para asistir en la exploración física que pueden ser útiles para el screening de NFF en la práctica clínica.

### **1.6.2. Electroneurografía y electromiografía**

Ante la sospecha de NFF, el siguiente paso es solicitar un estudio de conducción nerviosa que, por definición, debería ser normal, ya que solo evalúan la función de fibras gruesas. El objetivo al solicitarlos no es, por tanto, detectar alteración en las fibras finas, sino descartar la afectación de fibras gruesas que pudiese explicar la clínica del paciente.

### **1.6.3. Pruebas Confirmatorias**

Una vez excluida la afectación de fibras gruesas, el siguiente paso es la confirmación del diagnóstico mediante estudios específicos capaces de evaluar las fibras finas. Una vez excluida la afectación de fibras gruesas, el siguiente paso es la confirmación del diagnóstico mediante estudios específicos capaces de evaluar las fibras finas. Las tres pruebas más aceptadas para ello son la biopsia cutánea, el test cuantitativo sensorial y el test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor, y en muchos casos la elección entre una prueba y otra depende de la disponibilidad y experiencia de cada centro (16).

#### **1.6.3.1. Biopsia Cutánea**

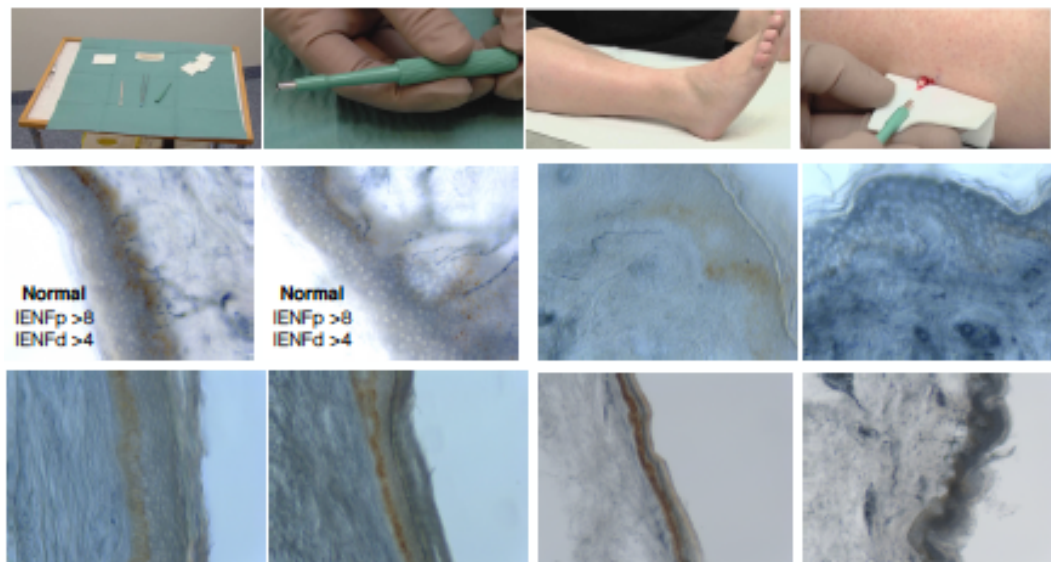
La biopsia de piel es, probablemente, la técnica más validada para el diagnóstico de la NFF. Se trata de un procedimiento mínimamente invasivo que permite la cuantificación de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (FNIE).

- Procedimiento

La Peripheral Nerve Society, la American Academy of Neurology y la European Academy of Neurology recomiendan tomar, mediante biopsia por punción, una muestra



de piel de unos 3 mm, generalmente a 10cm por encima del maléolo lateral, utilizando anestesia local (39). Con frecuencia se toma una muestra adicional a nivel proximal, a 20 cm por debajo de la espina ilíaca. Esta última, en combinación con la biopsia distal, es útil para diferenciar distribuciones dependientes de longitud de distribuciones focales, proximales o generalizadas. Por norma general se tolera muy bien y se puede llevar a cabo en casi todos los pacientes, exceptuando aquellos con anomalías cutáneas locales (2,38,40). A continuación, las muestras son inmunomarcadas con anticuerpos contra la proteína producto del gen 9.5 (PGP 9.5) (41), una ubicuitina hidrolasa presente en todas las fibras nerviosas que se utiliza como marcador panaxonal. La evaluación de las FNIE puede hacerse mediante inmunohistoquímica en microscopio óptico o mediante inmunofluorescencia indirecta. La medida estándar para evaluar la NFF es la densidad de FNIE, que es el número de fibras que cruzan la unión dermo-epidérmica por mm de superficie epidérmica. La densidad final se obtiene haciendo la media de los valores calculados en al menos tres secciones de la misma biopsia. Una vez calculada la densidad de FNIE, el siguiente paso es compararla con los valores de referencia para la población del paciente. En individuos sanos, los valores de la densidad varían en función de la localización anatómica, suelen ser menores en hombres que en mujeres, van disminuyendo con la edad y pueden variar entre distintas poblaciones. Por este motivo, los valores de referencia deben estar ajustados por sexo, edad y localización anatómica y los laboratorios de las distintas regiones demográficas deberían disponer de valores de referencia que sean aplicables a la población en la que trabajan (10,39,42,43). Generalmente se considera diagnóstica de NFF una reducción de la densidad de FNIE por debajo del percentil 5 en comparación con los valores de referencia (44). En valores próximos al límite de la normalidad debería hacerse una interpretación cautelosa y considerarse una biopsia de seguimiento en función del curso clínico (5,15).



**Figura 4. Biopsia cutánea. Procedimiento de obtención de la muestra y tinción con PGP 9.5 para valoración de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas<sup>5</sup>**

<sup>5</sup> (57)

- Validez de la biopsia cutánea:
  - La densidad de FNIE se ha medido en casos de NFF de diversas etiologías, mostrando resultados consistentes en todos ellos y, en pacientes con sospecha clínica de NFF, la técnica alcanza una sensibilidad del 90%, una especificidad superior al 95%, un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 91% para el diagnóstico de NFF (2,40). Por lo tanto, es más sensible que el test cuantitativo sensorial (10) y los falsos negativos suelen tratarse de pacientes que presentan una disfunción de fibras finas predegenerativa (45) o deberse a la aplicación de valores normativos inadecuados (especialmente en mujeres y pacientes jóvenes) o a errores en la toma de la muestra (4).
  - La reducción de la densidad de FNIE muestra una buena correlación con los síntomas de neuropatía y las anormalidades del test cuantitativo sensorial (40).
  - Se ha demostrado que los valores de densidad de FNIE permanecen estables al cabo de tres semanas de seguimiento (que es el tiempo medio de renovación epidérmica) y que existe consistencia en los valores obtenidos en muestras de tobillo derecho e izquierdo (46). Es posible, por tanto, tomar una única muestra de cada localización (proximal y distal) en cualquiera de las dos extremidades (derecha o izquierda).
  - La biopsia cutánea tiene un procedimiento sencillo, rápido, relativamente barato, seguro, prácticamente indoloro, cuya lesión resultante se resuelve en cuestión de días (45,46). La principal desventaja radica en el número de laboratorios disponibles, ya que es necesario un laboratorio de neuropatología especializado. Sin embargo, existe la posibilidad de realizar las biopsias en los centros de referencia de los pacientes y posteriormente enviar las muestras por mensajería a laboratorios acreditados para su procesamiento y evaluación (2,4).
  - La biopsia cutánea con cuantificación de la densidad de FNIE es considerada por muchos autores el método diagnóstico de elección de NFF (2).

#### 1.6.3.2. Test Cuantitativo Sensorial (QST)

Es una prueba psicofísica, no invasiva, que permite evaluar la función del sistema nervioso somatosensorial (fibras A $\beta$ , A $\delta$  y C y sus respectivas vías centrales) utilizando una gran variedad de estímulos, mecánicos y térmicos, nociceptivos y no nociceptivos, de intensidad controlada para la determinación de los umbrales de detección de las distintas modalidades sensoriales. En el caso de la NFF los umbrales de mayor interés son los térmicos y algésicos (2,5). Esta técnica permite detectar tanto la pérdida como la ganancia de función y puede utilizarse para evaluar las características del dolor neuropático (16).

Sin embargo, presenta una serie de inconvenientes:

- Existe una gran variabilidad en el equipo y metodología de la evaluación utilizados (algoritmos empleados, número de áreas estimuladas y su localización, las características de los estímulos aplicados, las cualidades sensoriales evaluadas, la duración entre intervalos, los valores de referencia establecidos...). La temperatura basal cutánea también influye en la medición (47).
- Es un test psicofísico subjetivo, por lo que las mediciones pueden verse alteradas por falta de concentración y/o cooperación por parte del paciente y en aquellos con deterioro cognitivo (2,45).
- Requiere experiencia por parte del examinador y del paciente (47) y es una prueba de larga duración que solo está disponible en centros muy especializados (16).

- Evalúa las vías sensitivas en conjunto, por lo que no discrimina entre causas centrales y periféricas de afectación sensorial (2,45).

Un artículo de consenso (48), en el que se resumieron las aplicaciones y las limitaciones del QST, confirmó su utilidad para el diagnóstico de neuropatías sensitivas, especialmente la diabética y la NFF. Sin embargo, el documento enfatizaba las siguientes cuestiones (5,16):

- Se necesita colaboración por parte del paciente.
- Debe utilizarse una metodología predeterminada, algoritmos validados y valores de referencia ajustados por sexo, edad y localización anatómica. Se está trabajando en la estandarización de los equipos y de la certificación de los especialistas, lo que debería reducir la variabilidad y contribuir a lograr unas mediciones más fiables.
- Los resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta el contexto clínico.
- No se recomienda como prueba aislada para el estudio del dolor neuropático.

En resumen, utilizando unos estándares adecuados, el QST es una herramienta valiosa para la caracterización clínica de NFF, especialmente en investigación utilizada sobre poblaciones, pero no es adecuada por sí sola para la confirmación de NFF en pacientes concretos, por lo que en la práctica clínica debería utilizarse como método complementario a otras pruebas diagnósticas (2,5).

#### 1.6.3.3. Pruebas autonómicas

La implicación autonómica en la NFF puede ser difícil de demostrar. Algunas de las pruebas disponibles para evaluar la disfunción autonómica son el test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (QSART) y la respuesta simpática cutánea (RSC). En los últimos años también ha demostrado su utilidad otra técnica que valora la inervación simpática de las glándulas sudoríparas: el sudoscan.

- El QSART es una prueba objetiva y reproducible que cuantifica la producción de sudor en respuesta a acetilcolina, lo que refleja la función de las fibras posganglionares simpáticas colinérgicas sudomotoras (15), en cuatro localizaciones anatómicas y la compara con los valores de referencia (43).  
Cuando se realiza en pacientes con síntomas autonómicos locales, la prueba alcanza una sensibilidad del 82%, una cifra próxima a la de la biopsia cutánea (4,37), aunque también se han detectado alteraciones en pacientes sin datos de disautonomía (15).  
Sus principales inconvenientes son que requiere unas habilidades técnicas y un equipo muy específico, por lo que sólo está disponible en centros muy especializados (43), y que es muy sensible a fármacos que influyen en la sudoración (antihistamínicos, antidepressivos...), por lo que estos deben suspenderse 48 horas antes de la prueba (15).
- La RSC es una evaluación de la actividad electrodérmica que permite medir la función sudomotora simpática colinérgica. Al contrario que el QSART o el test cuantitativo del reflejo axónico directo e indirecto, es un método simple que puede llevarse a cabo en muchos servicios de neurofisiología, aunque presenta una gran variabilidad intra e interobservador y una sensibilidad y especificidad reducidas (49,50,51).
- El sudoscan es una técnica de aparición reciente, que mide la conductancia electroquímica de la piel mediante iontoforesis. Es una prueba muy fácil de utilizar, rápida y cuenta con una sensibilidad y una especificidad del 78 y 90% respectivamente, por lo que cada vez se está generalizando más su uso (52).

Tabla 2. Herramientas diagnósticas para la neuropatía de fibra fina<sup>6</sup>

Cuestionarios de Síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Small-Fiber Symptom Survey</li> <li>- SFN-symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ)</li> <li>- Small Fibre Neuropathy Screening List (SFNSL)</li> <li>- SFN-specific Rasch-built overall disability Scale (SFN-RODS©)</li> <li>- Autonomic Symptom Profile</li> <li>- Composite Autonomic Symptom Score-31 (COMPASS-31)</li> <li>- DN4</li> </ul>
Escalas de Exploración	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utah Early Neuropathy Scale (UENS)</li> <li>- Michigan Neuropathy Screening Instrument</li> <li>- Neuropathy Impairment Score</li> <li>- Modified Toronto Clinical Neuropathy Score</li> <li>- Massachusetts General Neuropathy Exam Tool (MAGNET)</li> </ul>
Pruebas Cuantitativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia cutánea</li> <li>- Microscopía corneal confocal</li> </ul>
Pruebas funcionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test cuantitativo sensorial</li> <li>- Microneurografía</li> <li>- Potenciales evocados por láser, por calor o relacionados con dolor</li> </ul>
Pruebas autonómicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor</li> <li>- Test cuantitativo del reflejo axónico directo e indirecto</li> <li>- Test de sudoración termorreguladora</li> <li>- Sudoscan</li> <li>- Respuesta simpática cutánea</li> </ul>
Pruebas de Imagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ecografía de nervio periférico</li> <li>- Resonancia magnética nuclear funcional</li> </ul>

#### 1.6.4. Diagnóstico etiológico

Una vez confirmado el diagnóstico de NFF, es necesario investigar la existencia de causas o patologías asociadas, que pueden identificarse en alrededor de un 50% de los casos (8,9) y algunas son potencialmente tratables (45,38,49).

En pacientes en los que ya haya alguna causa de NFF conocida previamente, como la diabetes mellitus, el estudio diagnóstico no siempre es necesario (16). En pacientes sin factores de riesgo preexistentes, la investigación de la causa subyacente debería ser sistemática, teniendo en cuenta su contexto clínico y epidemiológico (2). Para ello se llevan a cabo una serie de pruebas complementarias que se pueden agrupar de la siguiente manera (16,43):

- Pruebas sistemáticas iniciales. Algunas de las pruebas cuentan con una buena rentabilidad diagnóstica, por lo que se considera que deberían formar parte del estudio diagnóstico de todos los pacientes con NFF.
- Pruebas específicas según sospecha. Otras pruebas son menos eficientes por tener un coste más elevado o estudiar patologías menos frecuentes, por lo que su solicitud se limita a pacientes seleccionados en función del cuadro clínico.

A pesar de un estudio etiológico extenso, una proporción nada despreciable de individuos son etiquetados de NFF idiopática, entre el 24% y el 93% dependiendo de la serie y la definición de NFF utilizada (10,45,49,53). En estos casos se recomienda solicitar estudio genético para canalopatías (SCN9A, SCN10A y SCN11A), especialmente en pacientes con un debut anterior a los 40 años y/o historia familiar (4,15).

---

<sup>6</sup> (16,50)

Tabla 3. Pruebas complementarias en el estudio de la neuropatía de fibra fina<sup>7</sup>

Tipo de estudio	Estudios iniciales (sistemáticos)	Diagnóstico etiológico
Bioquímica	Glucemia basal y HbA1c	DM e ITG
	Perfil lipídico	Dislipemia
	Perfil hepático	Insuficiencia hepática
	Perfil renal	Insuficiencia renal
	Vitamina B12, homocisteína, ácido metilmalónico, ácido fólico, vitamina B1, vitamina B6	Déficit vitamínico
Estudio hormonal	Hormonas tiroideas	Hipotiroidismo e hipertiroidismo
Hemograma	Recuento celular completo	Múltiples
	VSG	
Tipo de estudio	Estudios secundarios (casos seleccionados)	Diagnóstico etiológico
Bioquímica - estudios funcionales	Prueba de sobrecarga oral de glucosa	DM e ITG
Estudios de autoinmunidad	Anticuerpos antitransglutaminasa y antigliadina	Enfermedad celíaca
	Anticuerpos onconeuronales	Síndrome paraneoplásico
	Anticuerpos antigangliosidos	Síndrome de Guillain-Barré
	FR, ANAs, ANCA	Enfermedad autoinmune
	Anti-Ro y anti-La	Síndrome de Sjögren
	Crioglobulinas	Crioglobulinemia
Proteínas específicas	Inmunofijación y electroforesis de proteínas en sangre y orina	Gammapatía monoclonal
	ECA	Sarcoidosis
	Porfirinas	Porfiria
Serología	VIH, VHB, VHC, Borrelia burgdorferi	Infecciones
Gota seca	Actividad alfa-galactosidasa	Enfermedad de Fabry
Estudio genético	GLA	
	SCN9A, SCN10A, SCN11A	Canalopatías
	TTR	Amiloidosis familiar por transtirretina
Prueba de Imagen	Radiografía de tórax	Sarcoidosis
Punción Lumbar y análisis de LCR	Recuento celular Proteínas Glucosa Presión de apertura	Infecciones, enfermedades autoinmunes y síndrome paraneoplásico
Biopsia	Labio	Síndrome de Sjögren
	Grasa abdominal	Amiloidosis primaria

### 1.7. TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

No existen terapias neuroprotectoras que permitan prevenir o remediar la degeneración de fibras nerviosas en la NFF (2), por lo que los objetivos fundamentales de su tratamiento son:

- En aquellos casos en los que se haya conseguido identificar una causa subyacente potencialmente tratable, el tratamiento etiológico es clave en la mejoría o remisión de la clínica, así como en la prevención y enlentecimiento de la progresión de la neuropatía. Además, en algunas patologías el tratamiento etiológico puede lograr una regeneración de las FNIE. Algunas de las causas de NFF que se benefician de un tratamiento dirigido son la diabetes mellitus, la intolerancia a la glucosa (12), el hipotiroidismo, la enfermedad de Fabry (54) y los pacientes con enfermedades inmunológicas (55).

<sup>7</sup> (2,4,5,15,16,45,35)

- El alivio de los síntomas, como la disfunción autonómica y el dolor neuropático. El tratamiento de la disfunción autonómica es complicado, pero puede responder a intervenciones específicas (2). El dolor puede ser muy incapacitante y conducir a depresión, por lo que en muchas ocasiones requiere un abordaje multidisciplinar en el que el apoyo psicológico es fundamental (15). Por desgracia, los fármacos disponibles en la actualidad con frecuencia proporcionan solamente un alivio parcial de los síntomas (45).
  - Se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (2,15,35,56):
    - Los anticonvulsivantes análogos del ácido  $\gamma$ -aminobutírico: gabapentina y pregabalina.
    - Los antidepresivos tricíclicos: amitriptilina y nortriptilina. Generalmente las dosis utilizadas en tratamiento del dolor neuropático crónico son menores que las utilizadas con fines antidepresivos.
    - Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, como la duloxetina o la venlafaxina. En este caso, las dosis suelen ser mayores a las utilizadas con propósito antidepresivo.
    - La utilización de estos fármacos requiere una subida progresiva de la dosis y una buena sincronización para mitigar los efectos secundarios sedantes o estimulantes, que pueden limitar su uso en muchos pacientes y/o impedir una adecuada escalada de la dosis (2,35).
  - Los opioides, dado su potencial adictivo, deberían reservarse para casos refractarios y exacerbaciones (15). Además, su utilización en pacientes con disfunción autonómica puede ser problemática, ya que pueden empeorar la función intestinal (35).
  - Los tratamientos tópicos, como los parches de lidocaína al 5% o de capsaicina, son especialmente útiles para aliviar el dolor focal. Pueden ser utilizados solos o en combinación con otras terapias (15,35,56).
  - Los AINEs generalmente son menos efectivos que los fármacos anteriores (15).
  - Es necesario un mayor conocimiento de la fisiopatología del dolor neuropático para contribuir al desarrollo de fármacos más efectivos. Actualmente se está impulsando el desarrollo de bloqueantes específicos de canales de Nav1.7, algunos de ellos están ya en ensayo clínico (24,45).

Una vez concluida la investigación de la causa subyacente y establecido con éxito un tratamiento, se recomienda continuar el seguimiento de los pacientes durante, por lo menos, 1 año (2). Hay pocos estudios sobre la historia natural de la enfermedad, pero se cree que en la mayor parte de los pacientes la neuropatía se mantiene o sigue un curso lentamente progresivo, aunque existen casos en los que se produce una resolución espontánea (2,15,10,38).

## 2. OBJETIVOS

Los objetivos del trabajo son:

- Analizar el perfil demográfico, clínico y la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas de una serie de pacientes diagnosticados de neuropatía de fibra fina mediante biopsia cutánea evaluados en la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Clínico de Santiago de Compostela.
- Estudiar las posibles causas o existencia de entidades asociadas relevantes en un grupo de pacientes con neuropatía de fibra fina.
- Buscar posibles asociaciones con las diversas variables analizadas en los distintos subgrupos de pacientes en cuanto a etiología (idiopática/secundaria), patrón de neuropatía (longitud-dependiente/no longitud-dependiente), y en pacientes con un diagnóstico previo de fibromialgia.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, de una serie de 18 pacientes con neuropatía de fibra fina confirmada mediante la objetivación de una reducción de los valores de densidad de FNIE obtenidos en la biopsia cutánea. Los pacientes proceden de diferentes áreas sanitarias del Sistema Público de Salud de Galicia (A Coruña, Ferrol, Orense, Pontevedra, Santiago y Vigo) y son seguidos en las consultas externas de neurología de sus respectivos hospitales de referencia, en donde se estableció el diagnóstico clínico de sospecha. Las biopsias cutáneas se realizaron entre los años 2017 y 2019 en la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Clínico de Santiago de Compostela y las muestras se enviaron al Laboratorio de Neurociencia del Servicio de Neurología del Hospital de la Fe de Valencia para su procesamiento y conteo de FNIE. Una vez confirmado el diagnóstico, los pacientes procedentes de otras áreas sanitarias fueron remitidos de nuevo a su hospital de referencia, en donde se solicitaron los estudios pertinentes para la investigación de la causa subyacente.

Este estudio se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Los datos clínicos y estudios complementarios llevados a cabo se realizaron en un contexto de práctica clínica habitual. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado para el registro, de forma anonimizada, de los datos clínicos y diagnóstico en la base de datos de enfermedades neuromusculares, contando con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica de Galicia. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la realización de la biopsia cutánea.

#### 3.1.CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos  $\geq 18$  años.
- Pacientes con un cuadro clínico compatible con una posible NFF (dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, disautonomía), con exploración neurológica y ENMG normales.
- Reducción en la densidad de FNIE en la biopsia cutánea.
- Pacientes pertenecientes al área sanitaria de Santiago de Compostela o de otras áreas sanitarias de Galicia remitidos para la realización de la biopsia cutánea.

#### 3.2.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con signos o síntomas sugestivos de una polineuropatía sensitiva y/o motora con afectación de fibra gruesa.
- Hallazgos en la ENMG compatibles con un daño en las fibras nerviosas de mayor calibre.
- Trombopenia o cualquier otra contraindicación para la realización de la biopsia cutánea.
- Densidad de FNIE normal, según edad y sexo, en la biopsia cutánea.



### **3.3.RECOGIDA DE DATOS. VARIABLES**

Evaluamos datos sociodemográficos (sexo, edad, edad de inicio de los síntomas, tiempo de evolución), antecedentes de interés y datos sobre la enfermedad (antecedentes personales y familiares, exposición a sustancias neurotóxicas, síntomas y signos), pruebas complementarias realizadas y tratamientos prescritos para el control del dolor neuropático. La biopsia cutánea realizada en extremidades inferiores, por ser el lugar que cuenta con valores de normalidad establecidos (EFNS 2010) (39), permitió cuantificar la densidad de FNIE, ajustada por edad y sexo del paciente; clasificando los casos como una NFF con un patrón LD o un patrón NLD.

### **3.4.ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

En el análisis descriptivo se emplearon parámetros de media o mediana, desviación estándar (DS), máximo y mínimo para las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron en número absoluto y porcentaje.

La comparación entre grupos en el caso de las variables cuantitativas se realizó mediante comparación de medianas utilizando los test estadísticos no paramétricos U-Mann-Whitney y Kruskal-Wallis y en el caso de las variables cualitativas mediante comparación de proporciones utilizando Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ), estableciendo el nivel de significación estadística del análisis de las tablas de contingencia mediante la prueba exacta de Fisher.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con  $p < 0.05$ .

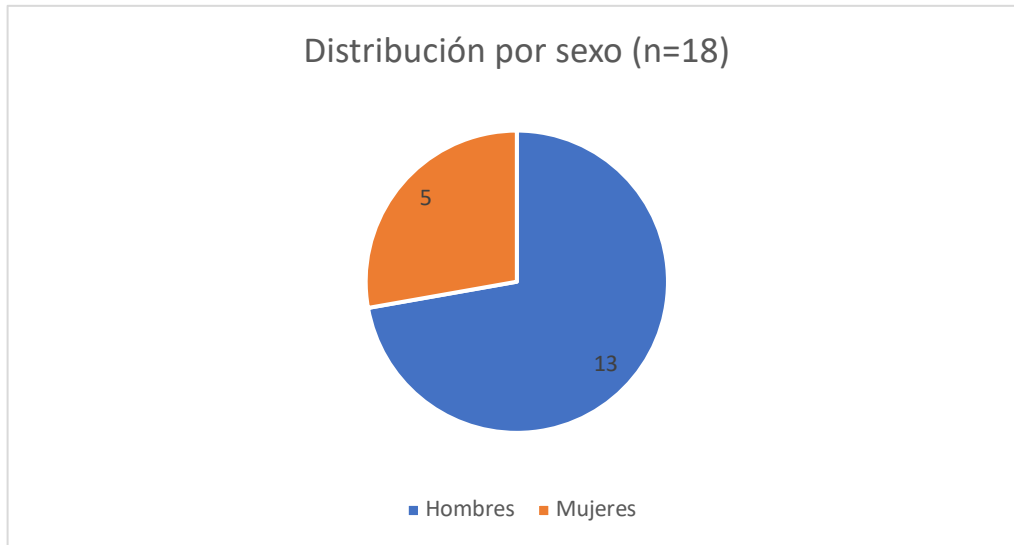
## 4. RESULTADOS

### 4.1 PERFIL DEMOGRÁFICO Y CLÍNICO

#### 4.1.1. Distribución por sexo y edad

En el periodo de 2017 a 2019 se analizó a un total de 18 pacientes con neuropatía de fibra fina confirmada mediante biopsia cutánea.

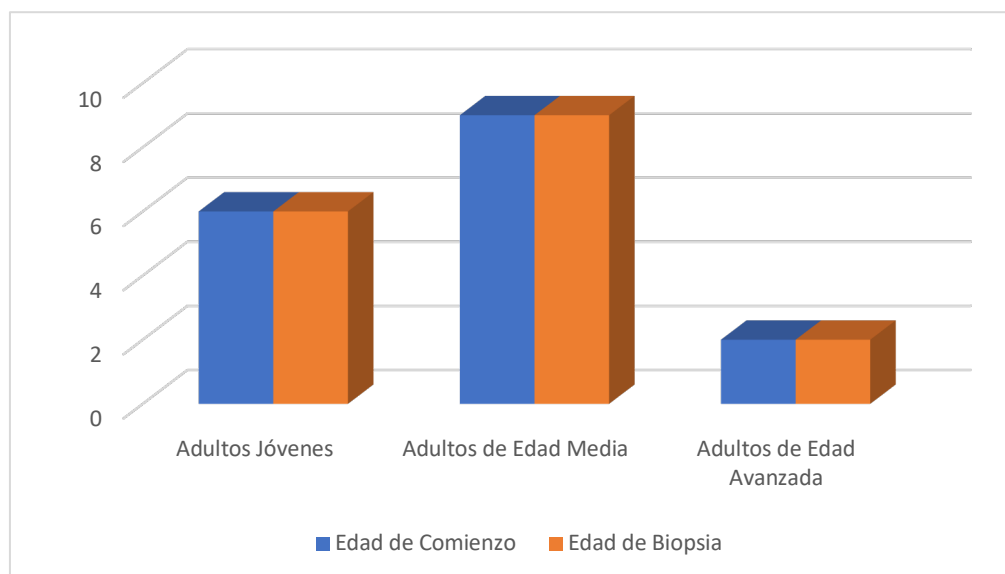
Figura 5 Distribución por sexo



De los 18 pacientes (Figura 5), 13 eran hombres (72.2%) y 5 mujeres (27.8%) con unas edades en el momento de la biopsia comprendidas entre los 35-73 años en el caso de los hombres y los 29-60 años en el caso de las mujeres. La edad media de la muestra fue de 50.5 años (40-58), con un rango de edad de 30 a 73 años. El grupo de edad más numeroso fue el de adultos de edad media (45-65 años), el 50% de los pacientes pertenecían a esta categoría, mientras que un tercio tenían menos de 45 años y solamente 2 pacientes superaban los 65.

El comienzo de los síntomas tuvo lugar entre los 20 y los 72 años, con una media de  $43 \pm 14.25$  años. La distribución de los pacientes en los grupos según la edad de comienzo fue idéntica a la de la edad en el momento de la biopsia (Figura 6). Desde el debut de la enfermedad hasta el establecimiento del diagnóstico clínico de sospecha transcurrió una cantidad de tiempo muy variable de entre 1 y 15 años, con una media de  $4.63 \pm 3.96$  años.

Figura 6 Distribución por grupos de edad



#### 4.1.2. Antecedentes personales y familiares

En cuanto a los antecedentes personales de interés, se recogieron alteraciones en las siguientes variables:

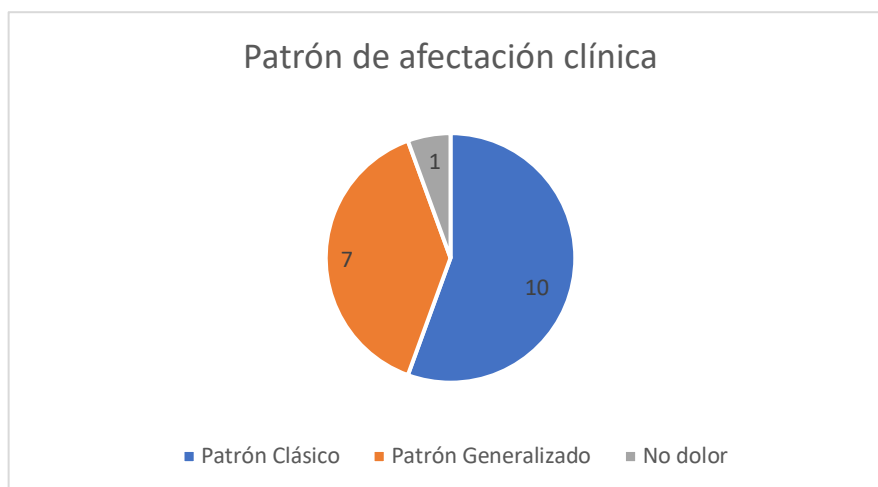
- Exposición a neurotóxicos: 4 pacientes refirieron consumo de alcohol, de los cuales solamente 1 presentaba un consumo perjudicial; 3 pacientes habían recibido tratamiento con estatinas y 3 pacientes achacaron los síntomas a efectos secundarios de otros fármacos (ketoconazol, prednisona y tamsulosina).
- Alteraciones metabólicas: 1 paciente presentaba diabetes mellitus tipo II, 8 pacientes dislipemia, 6 pacientes HTA, 2 pacientes hiperuricemia y 2 pacientes hipotiroidismo.
- Enfermedades inmunológicas: un total de 3 pacientes tenían diagnosticada alguna enfermedad de origen inmunológico (dermatitis atópica, gastroenteritis eosinofílica y síndrome antifosfolípido).
- Procesos tumorales malignos: 2 pacientes tenían antecedentes de cáncer, pero en ambos casos se encontraban libres de enfermedad en el momento de la recogida de datos.
- Además, 1 paciente tenía antecedentes de sarcoidosis, 4 pacientes estaban diagnosticados de fibromialgia y un paciente presentaba una enfermedad de Fabry confirmada por estudio genético.

Entre los antecedentes familiares, destacaron las enfermedades autoinmunes (n=3), la enfermedad de Fabry (n=1) y los trastornos neurodegenerativos (ELA) (n=1).

#### 4.1.3 Síntomas y signos

Todos los casos presentaron síntomas de dolor neuropático, salvo el paciente con enfermedad de Fabry, en el que el diagnóstico se hizo como despistaje debido a la elevada frecuencia de NFF en esta enfermedad. El dolor presentaba un patrón en guantes y calcetín en un 55.6% de los casos, mientras que un 38.9% de los pacientes la distribución del dolor era generalizada (Figura 7).

Figura 7 Prevalencia según patrón de afectación clínica



Los síntomas referidos con mayor frecuencia fueron ardor (83.3%), parestesias (77.8%), dolor de tipo muscular (50%), descargas eléctricas (44.4%) y pinchazos (44.4%), mientras que otros síntomas como sensación de frío doloroso, opresión, fatiga, entumecimiento, prurito o escozor, fueron comentados por 6 pacientes o menos.

Una buena parte de los pacientes admitieron la presencia de factores desencadenantes, agravantes o atenuantes. Los desencadenantes más frecuentes fueron la intolerancia al roce (10 pacientes) y el empeoramiento nocturno (9 pacientes), mientras que la adopción de determinadas posturas fue el agravante menos observado (3 pacientes). El ejercicio físico, el frío y el calor fueron referidos tanto en calidad de agravante como de atenuante en función del paciente, aunque predominó el efecto atenuante en el caso del primero y el agravante en el caso de los dos últimos. Además, 5 pacientes reconocieron sensación de inquietud en las piernas.

La clínica de disfunción autonómica, también muy característica de NFF, estaba presente en un total de 7 pacientes, de los cuales 4 manifestaron ortostatismo, 5 alteraciones en la sudoración (hiperhidrosis/anhidrosis), 4 alteraciones en el hábito intestinal (diarrea/estreñimiento), 2 sequedad de mucosas (xerostomía/xeroftalmía) y 2 disfunción sexual.

Otros síntomas menos específicos de NFF, pero que están presentes en un porcentaje importante de los pacientes, son los síntomas depresivos, el insomnio, las quejas cognitivas y la cefalea, que fueron relatados respectivamente por 6, 9, 4 y 5 pacientes.

En la exploración física, en un tercio de los pacientes se constató la presencia de hipoestesia táctil y/o termoalgésica y en 8 se comprobó la existencia de hiperalgesia y/o alodinia. El resto de la exploración neurológica fue rigurosamente normal en todos los pacientes, a excepción de 2 casos que presentaron una leve hipopalestesia. A la inspección de las regiones afectadas por la neuropatía se pudieron observar cambios cutáneos en 1/3 de los pacientes (6): 5 presentaron cambios de tipo inflamatorio, 2 decoloración, 1 descamación y 1 atrofia.

#### 4.1.4 Tratamiento

Los pacientes recibieron una media de  $8.63 \pm 6.18$  fármacos distintos para el manejo del dolor neuropático, sin diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. El mínimo de fármacos probados fue de 2 y el máximo de 26, aunque la mayor parte de los pacientes (50%) tomaban entre 5-11 fármacos.

#### 4.1.5 Estudio electroneuromiográfico

En los 18 pacientes, el estudio ENMG fue normal, no objetivándose afectación de fibra gruesa en ningún paciente. Además, en 5 pacientes se realizó una respuesta simpático-cutánea (RSC), que fue normal en 3 pacientes y mostró alteraciones en los otros 2.

### 4.1. HALLAZGOS EN LA BIOPSIA CUTÁNEA

En los 18 pacientes se llevó a cabo una biopsia cutánea a nivel distal y proximal de extremidades inferiores. Todos ellos mostraron reducción de FNIE en al menos una de las dos localizaciones, confirmando el diagnóstico de NFF. El patrón de afectación predominante fue el dependiente de longitud (67%, n=12), mientras que un tercio de los pacientes presentaron un patrón no dependiente de longitud (33%, n=6). La media de densidad de fibras de todos los pacientes a nivel proximal fue de  $5.69 \pm 2.24$  y a nivel distal de  $3.06 \pm 1.43$ , teniendo en cuenta que los valores de corte, aunque varían en función de sexo y edad, se sitúan en torno a 8 y 4.5, respectivamente. En 11 de los 12 casos con un patrón LD, se confirmó una reducción en la densidad de FNIE tanto a nivel proximal como a nivel distal en extremidades inferiores.

### 4.2. ETIOLOGÍA

Una vez confirmado el diagnóstico, se llevó a cabo un estudio etiológico con el objetivo de identificar causas subyacentes. Los parámetros más básicos fueron recogidos en todos los pacientes, mientras que las determinaciones más específicas fueron solicitadas en pacientes seleccionados en función de la sospecha clínica. Las principales alteraciones encontradas están recogidas en la Tabla 4.

Tabla 4 Diagnóstico etiológico de la NFF

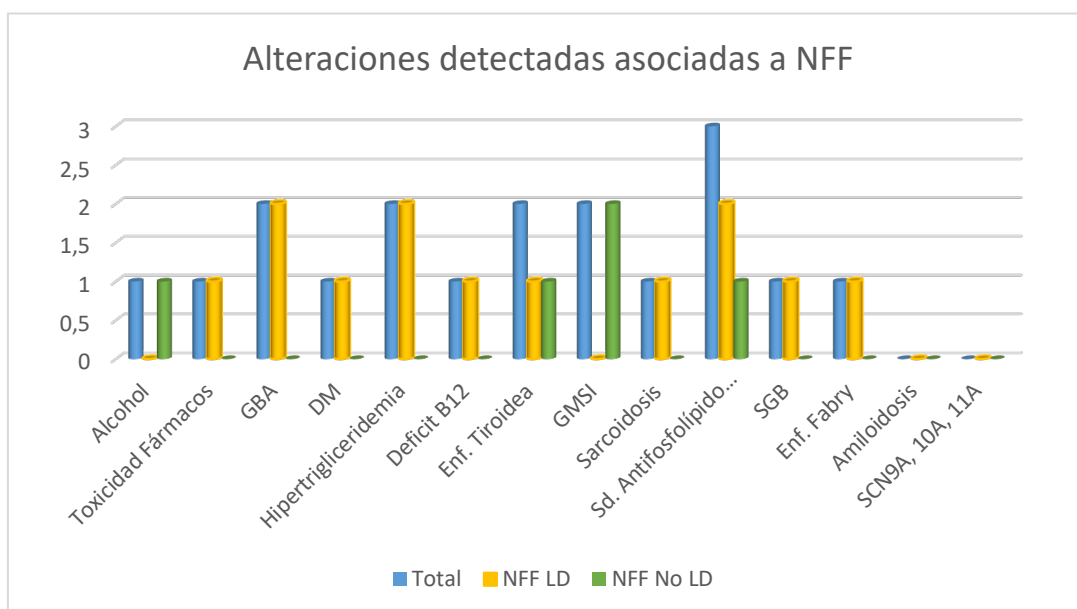
ANTECEDENTES PERSONALES	
Tóxicos (alcohol, fármacos)	2
Metabólicos (DM tipo II)	1
Enfermedades autoinmunes (enfermedad tiroidea)	1
Enfermedades hereditarias	1
Fibromialgia	4
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO	
Tóxicos	2 (exposición al alcohol, fármacos)
Alteraciones metabólicas	1 (DM)
Enfermedades autoinmunes	3 (sarcoidosis, SGB, tiroiditis)
Enfermedades hereditarias	1 (Fabry)
ALTERACIONES ANALÍTICAS ASOCIADAS	
Metabólicas	Glucemia basal alterada (2) Hipertrigliceridemia (2) Déficit B12 (1)
Autoinmunes	Enfermedad tiroidea (1) Gammapatía monoclonal de significado incierto (2) Síndrome antifosfolípido subclínico (3) Positividad de anticuerpos antigangliósidos (2)

Tras realizar una amplia anamnesis y estudio etiológico, se estableció el diagnóstico de NFF idiopática en el 61% de los casos (n=11) y NFF secundaria en el 39% (n=7). En algunos pacientes se identificaron enfermedades en posible relación con síntomas neuropáticos; sin embargo, en ninguno de estos casos se observó mejoría neurológica tras realizar un adecuado tratamiento del proceso subyacente. Las causas de NFF identificadas fueron tóxicos (1 paciente con consumo perjudicial de alcohol y 1 a tratamiento con altas dosis de ketoconazol), enfermedades autoinmunes (sarcoidosis [n=1], tiroiditis autoinmune [n=1] y síndrome de Guillain-Barré (SGB) con afectación exclusiva de fibra fina [n=1]), DM (n=1) y enfermedad de Fabry (n=1).

Durante el proceso de diagnóstico etiológico, se detectaron diversas alteraciones analíticas no concluyentes (Figura 8): 1 paciente con una glucemia en rango de DM con HbA1 normal y elevación de enzimas hepáticas en el cual no se pudo concluir un diagnóstico etiológico, 1 caso de sarcoidosis en el que además la determinación de la glucemia se encontraba en rango de DM, 2 pacientes con una hipertrigliceridemia en los que no se comprobó remisión de la clínica tras el tratamiento hipolipemiante, 2 pacientes con una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), 1 paciente con enfermedad tiroidea autoinmune, 2 pacientes con positividad de anticuerpos antigangliósidos, 1 paciente con cifras elevadas de enzima convertidora de angiotensina (ECA) pero con estudios complementarios no compatibles con sarcoidosis y 6 casos con una alteración inespecífica de anticuerpos antinucleares (ANAs). El estudio genético no reveló ningún caso de amiloidosis familiar (10/18 analizados) ni de mutaciones asociadas a canalopatías del sodio (12/18 analizados).

4 pacientes tenían un diagnóstico previo de fibromialgia (2 hombres y 2 mujeres), con una edad media de 41.7 años y una edad media de inicio de 32.7 años.

Figura 8 Alteraciones detectadas en pacientes con neuropatía de fibra fina



### 4.3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES EN LOS DISTINTOS SUBGRUPOS DE PACIENTES

#### 4.4.1. Análisis según la etiología de la neuropatía (idiopática o secundaria)

En 11 pacientes (7 hombres, 4 mujeres) se estableció el diagnóstico de NFF idiopática y en 7 casos (6 hombres, 1 mujer) de neuropatía secundaria. La edad de los pacientes, edad de inicio y tiempo de evolución de la neuropatía fue similar en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el patrón de dolor neuropático ni en el perfil de síntomas referidos. Únicamente la sensación de dolor de tipo quemante presentó una mayor frecuencia en el grupo de pacientes con neuropatía idiopática (100%) frente a los pacientes con neuropatía secundaria (50%) ( $P=0.025$ ), que describieron el dolor con diferentes características.

El manejo del dolor neuropático en ambos casos fue similar, empleando una media de  $9\pm 6.4$  fármacos en pacientes con neuropatía idiopática ( $n=11$ ) y  $7.8\pm 6.2$  fármacos en pacientes con neuropatía secundaria ( $n=5$ ) ( $P=0.73$ ).

La densidad de FNIE en ambos grupos de pacientes fue similar tanto a nivel proximal como a nivel distal. En el 63% de los casos ( $n=7$ ) de NFF idiopática y en el 86% de los pacientes ( $n=6$ ) con NFF secundaria se objetivó un patrón LD. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la densidad de fibras a nivel proximal ( $P=0.54$ ) ni a nivel distal ( $P=0.43$ ) entre ambos grupos (Tabla 5).

Tabla 5 Características demográficas y DFNIE según clasificación etiológica

	NFF IDIOPÁTICA	NFF SECUNDARIA
Nº	11 (7 hombres, 4 mujeres)	7 (6 hombres, 1 mujer)
EDAD (AÑOS)	$49.7\pm 12.3$	$50.3\pm 12.8$
EDAD DE INICIO (AÑOS)	$44.7\pm 12.8$	$45.7\pm 15.7$
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (AÑOS)	$5.0\pm 4.0$	$3.3\pm 3.0$
DENSIDAD DE FNIE		
Proximal	$5.9\pm 2.5$	$5.3\pm 1.9$
Distal	$3.3\pm 1.2$	$2.7\pm 1.8$

#### 4.4.2. Análisis según el patrón de neuropatía (longitud-dependiente o no longitud-dependiente)

La biopsia cutánea permitió determinar un patrón LD en 13 pacientes (10 hombres, 3 mujeres) y un patrón NLD en los otros 5 (3 hombres, 2 mujeres). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes, en la edad de inicio o en el tiempo de evolución de los síntomas (Tabla 6).

Las características del dolor neuropático fueron similares en ambos grupos de pacientes, mientras que la distribución fue generalizada con mayor frecuencia en los pacientes con neuropatía NLD ( $P=0.022$ ).

Aquellos pacientes con una neuropatía NLD, presentaron una mayor dificultad para el control del dolor, requiriendo de media  $11\pm 9$  fármacos, mientras que el número de fármacos prescritos en los pacientes con neuropatía LD fue de  $7\pm 5$  ( $P=0.276$ ).

Tabla 6 Características demográficas y DFNIE según patrón de neuropatía

	NFF LD	NFF NLD
Nº	13 (10 hombres, 3 mujeres)	5 (3 hombres, 2 mujeres)
EDAD (AÑOS)	49.3±11.5	51.6±14.8
EDAD DE INICIO (AÑOS)	44.0±13.9	47.6±13.2
EVOLUCIÓN (AÑOS)	4.5±4.2	4.0±3.6
DENSIDAD DE FNIE		
Proximal	6.1±2.3	4.6±1.7
Distal	2.6±1.4	4.1±1.1

#### 4.4.3. Análisis según la existencia o no de fibromialgia

Los 4 pacientes con diagnóstico previo de fibromialgia (2 hombres, 2 mujeres) referían un dolor mixto con características neuropáticas de distribución generalizada que no seguía un patrón específico en comparación con los pacientes sin diagnóstico previo de fibromialgia. La edad de estos pacientes no difería de la del resto de pacientes, pero los síntomas comenzaron a una edad más temprana y el tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico fue superior al resto de pacientes.

No se observaron diferencias significativas en las características del dolor relatadas por el grupo de pacientes con fibromialgia. La fatiga muscular y las alteraciones cognitivas subjetivas, en cambio, sí fueron más frecuentes en este subgrupo de pacientes ( $P=0.01$  y  $P=0.02$ ). La biopsia cutánea demostró una NFF LD en el 50% ( $n=2$ ) (Tabla7). Un caso presentaba antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune y en los 3 casos restantes se identificaron alteraciones analíticas correspondientes con sarcoidosis ( $n=1$ ), GMSI ( $n=1$ ) y déficit de B12 ( $n=1$ ).

Tabla 7 Características demográficas y DFNIE en pacientes con fibromialgia

	NFF Y AP FIBROMIALGIA	NFF SIN AP FIBROMIALGIA	P<0.05
Nº	4 (2 hombres, 2 mujeres)	14 (11 hombres, 3 mujeres)	
EDAD (AÑOS)	41.7±10.7	52.3±11.8	0.13
EDAD DE INICIO (AÑOS)	32.7±9.0	48.9±12.3	<b>0.03</b>
TIEMPO EVOLUCIÓN (AÑOS)	9.0±5.8	2.9±1.7	<b>0.004</b>
NFF IDIOPÁTICA	3	8	0.48
DENSIDAD DE FNIE			
Proximal	6.4±1.7	5.5±2.4	0.49
Distal	3.9±0.6	2.8±1.5	0.15



## 5. DISCUSIÓN

De los pacientes evaluados en la Unidad de Enfermedades Neuromusculares, se han podido analizar un total de 18 pacientes con el diagnóstico de neuropatía de fibra fina confirmado mediante realización de biopsia cutánea. Esta técnica fue implementada recientemente en la unidad de enfermedades neuromusculares de nuestro centro y es el único centro en Galicia donde se realiza, lo que explica el reducido número de casos evaluados. Además, nos consta que una elevada proporción de pacientes con antecedentes de exposición a neurotóxicos o enfermedades causantes de polineuropatía que desarrollan clínica compatible con una NFF no se remiten para confirmación diagnóstica.

En la serie estudiada, hay un predominio de varones (72%), con una edad media de 56.9 años y un rango de afectación predominante entre los 45 y 65 años, lo que coincide con el estudio epidemiológico publicado en los Países Bajos (3). Nuestros pacientes presentaron un retraso diagnóstico de unos 4.63 años, que puede estar en relación con la tardanza en disponer de unos criterios diagnósticos definidos y la implantación de la biopsia cutánea como *gold standard* del diagnóstico de NFF.

La gran mayoría de pacientes con NFF presenta dolor de características neuropáticas (2). Todos los pacientes de nuestra serie salvo uno (el paciente con enfermedad de Fabry) presentaron dolor. Los síntomas referidos por la mayoría de los pacientes fueron dolor quemante o ardor (83,3%) y parestesias (77.8%), como está descrito en la mayoría de los estudios (2, 15). Un 39% de los pacientes asociaron síntomas autonómicos, siendo los más frecuentes las alteraciones en la sudoración. Es interesante destacar que también estaban presentes otros síntomas inespecíficos, como depresión, insomnio, quejas cognitivas y cefalea, a los que cada vez se les da más relevancia (3). Como era de esperar, la mayoría de los pacientes presentaron una exploración física normal y cerca de un 50% presentaron datos de dolor neuropático evocado (hiperalgesia y/o alodinia). En cuanto a la distribución topográfica de los síntomas, el patrón LD fue el más frecuente (55.6%), mientras que el patrón generalizado (NLD) estaba presente en un 38.9%, lo que coincide con lo descrito en la literatura (2, 12, 15).

En cuanto al tratamiento, cabe destacar la elevada cantidad de fármacos que tomaban estos pacientes (media de 8.6), lo cual está en consonancia con otros estudios (2, 15, 35, 55).

La biopsia cutánea ha confirmado en todos los casos la existencia de una NFF. El patrón dominante fue el LD (67%) y un 33% mostró un patrón NLD. El dolor neuropático mostraba una distribución generalizada en estos últimos casos y los pacientes solían requerir mayor toma de fármacos, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En nuestra serie, el porcentaje de casos con NFF idiopática (61%) es superior al descrito en la literatura (sobre un 50%), posiblemente debido a la ausencia de un protocolo estándar de estudio diagnóstico en los pacientes referidos a nuestra unidad para la realización de biopsia cutánea. La diabetes mellitus, el consumo perjudicial de alcohol y la exposición a altas dosis de fármacos antifúngicos fueron las principales causas tóxico-metabólicas identificadas en nuestra muestra. La diabetes mellitus es una de las principales causas de polineuropatía descritas (hasta un 30%) (1, 11-12). En nuestra serie identificamos un único paciente con diabetes mellitus con mal control metabólico y NFF LD, en el cual, además, identificamos un síndrome antifosfolípido subclínico y una hipertrigliceridemia. Detectamos 2 casos con una glucemia basal alterada en los que no se llegó a confirmar un diagnóstico de diabetes mellitus y no podemos, por lo tanto, concluir que esta sea la causa de los síntomas referidos por los pacientes. Uno de ellos se ha clasificado como NFF idiopática y el segundo como una NFF secundaria a una sarcoidosis. Llama la atención el reducido número de pacientes diabéticos, posiblemente debido a que la inmensa mayoría de pacientes con síntomas de dolor neuropático y diabetes no

se remiten para estudio. El alcohol es una de las principales causas de polineuropatía dolorosa, sin embargo, solamente identificamos a un paciente con consumo perjudicial de alcohol como causa potencial de NFF, con un patrón NLD. Este paciente, además, presentaba un antecedente de epilepsia, por lo que se decidió completar el estudio de mutaciones en los canales del sodio, con un especial interés en el gen SCN9A, asociado a NFF NLD, pero no se encontraron mutaciones. La existencia de fármacos con efecto neurotóxico es ampliamente reconocida, siendo los agentes quimioterápicos los principales responsables de toxicidad en el sistema nervioso periférico (16, 19). Otros fármacos causantes de NFF son algunos antibióticos o antiparasitarios. En nuestro caso, identificamos un paciente con NFF LD con dolor neuropático claramente relacionado con exposición a dosis altas de ketoconazol, empleado en el tratamiento de un síndrome de Cushing.

Las enfermedades autoinmunes pueden presentarse con síntomas sistémicos o con síntomas limitados al sistema nervioso periférico. Existen diversas enfermedades inmunológicas relacionadas con NFF (4). En nuestra muestra identificamos a un paciente con antecedentes de fibromialgia en el que la biopsia cutánea mostró una NFF LD y, tras completar el estudio etiológico, se concluyó que el paciente presentaba una sarcoidosis como potencial causa de neuropatía y, además, una glucemia basal alterada, posiblemente sin relevancia clínica. La segunda entidad de perfil inmunológico detectada en este estudio fue una neuropatía de inicio agudo con un patrón LD, con anticuerpos antigangliósidos positivos, que nos llevó a establecer un diagnóstico de SGB con afectación exclusiva de fibras finas. En la literatura el fenotipo clásico de SGB es una polineuropatía sensitiva y motora desmielinizante aguda; sin embargo, se reconoce que existen diversos fenotipos clínicos de presentación, desde formas sensitivas puras a variantes axonales. El tercer caso de enfermedad inmunológica fue un paciente con una NFF LD, en el cual el estudio etiológico únicamente reveló una tiroiditis autoinmune.

Además de las entidades descritas previamente, encontramos diferentes alteraciones analíticas que no podemos concluir que sean la causa de los síntomas de nuestros pacientes. Tal y como describimos en los resultados, las alteraciones analíticas encontradas fueron la hipertrigliceridemia, el déficit de vitamina B12, la alteración de la función tiroidea, la GMSI, el síndrome antifosfolípido subclínico y la positividad de los ANAs. En ninguno de estos casos hemos podido establecer una clara asociación con los síntomas de dolor neuropático, por lo que los hemos considerado procesos asociados a la neuropatía más que procesos causales.

Al realizar el estudio comparativo entre los diversos subgrupos analizados, hemos objetivado que el dolor de tipo quemante estaba presente con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con NFF idiopática, lo que podría sugerir una mayor afectación de fibras amielínicas en estos pacientes.

En el grupo de pacientes previamente diagnosticados de fibromialgia, hemos encontrado que los síntomas de dolor neuropático comienzan a una edad más temprana, y que el retraso diagnóstico es mayor, probablemente relacionado con la descripción reciente de la afectación de fibra fina en este grupo de pacientes (32-34). La fatiga muscular, la cefalea y las quejas cognitivas también fueron más frecuentes en los pacientes con NFF asociada a fibromialgia. Varios estudios señalan que entre un 36 y un 50% de los pacientes con fibromialgia tienen una NFF, lo cual tiene implicaciones terapéuticas (32-34). La relación entre ambas entidades no se conoce con exactitud y las cualidades del dolor no ayudan a diferenciarlas. Serán necesarios más estudios para explicar los mecanismos implicados en la asociación entre ambas entidades.

## 6. CONCLUSIONES

- El perfil del paciente con neuropatía de fibra fina en nuestra serie muestra un claro predominio de varones (72%), con una edad media de 57 años, que debutan con dolor neuropático de tipo longitud-dependiente, con una exploración neurológica generalmente anodina, con normalidad del estudio electroneuromiográfico y con un cuadro crónico de dolor que requiere la toma de una media de 8.6 fármacos.
- Todos los pacientes presentaron una disminución de la densidad de fibras intraepidérmicas en la biopsia cutánea. El patrón longitud-dependiente fue el más frecuente (67%) y un 33% mostró un patrón no longitud-dependiente.
- Tras un estudio etiológico exhaustivo, en la mayoría de los pacientes (61%) se concluyó la existencia de una NFF idiopática y en el 39% logramos identificar una causa (tóxicos, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus y enfermedad de Fabry). El dolor de tipo quemante fue más frecuente en el grupo con NFF idiopática.
- La media del retraso diagnóstico en nuestra serie fue de 4.63 años.
- Un 22% de pacientes con NFF tenían un diagnóstico previo de fibromialgia. En estos casos, el dolor se iniciaba a edades más tempranas, tenían un mayor retraso diagnóstico y síntomas como la fatiga muscular o las alteraciones cognitivas subjetivas fueron más frecuentes en este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34(2): 148-159.
2. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DL. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol*. 2014;(14): 368 – 379.
3. Peters MJ, Bakkers M, Merkies IS, et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology*. 2013; 81(15): 1356 – 1360.
4. Oaklander AL, Nolano M. Scientific Advances in and Clinical Approaches to Small-Fiber Polyneuropathy: A Review. *JAMA Neurol*. 2019; 76(12): 1240-1251.
5. Cazzato D, Lauria G. Small fiber neuropathy. *Current opinion in Neurology*. 2017 Octubre; 30(5): 490-499.
6. Grayston R, Czanner G, Elhadd K et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 48(5): 933-940.
7. Branco JC, Bannwarth B, Failde I et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39(6): 448-453.
8. De Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Geerts M, Faber CG, Merkies ISJ. Associated conditions in small fiber neuropathy - a large cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol*. 2018; 25(2): 348-355.
9. Lang M, Treister R, Oaklander AL. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol*. 2016; 263(12): 2515-2527.
10. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008; 131(7): 1912–1925.
11. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003; 60(1): 108 – 111.
12. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: a review. *World J Diabetes*. 2015; 6(2): 296–303.
13. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015; 138(Pt 1): 43 – 52.
14. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014; 126: 63–79.
15. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: a burning problem. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(5): 297-305.
16. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations and causes. *Lancet Neurol*. 2017 Noviembre; 16(11): 934-944.
17. Shikuma CM, Bennett K, Ananworanich J, et al. Distal leg epidermal nerve fiber density as a surrogate marker of HIV-associated sensory neuropathy risk: risk factors and change following initial antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2015; 21(5): 525 – 534.
18. Mellion ML, Silbermann E, Gilchrist JM, et al. Small-fiber degeneration in alcohol-related peripheral neuropathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014; 38(7): 1965 –

- 1972.
19. Saad M, Tafani C, Psimaras D, Ricard D. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in the adult. *Curr Opin Oncol*. 2014; 26(6): 634–641.
  20. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011; 10(12): 1086 – 1097.
  21. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. European network for T-F: first European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016; 29(Suppl 1): 14–26.
  22. Rothier A, Baets J, Timmerman V, et al. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8(2): 73–85.
  23. Cregg R, Momin A, Rugiero F, Wood JN & Zhao J. Pain channelopathies. *J. Physiol*. 2010; 588(Pt 11): 1897–1904.
  24. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, et al. Gain of function Na(V) 1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol*. 2012; 71: 26 – 39.
  25. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(47): 19444 – 19449.
  26. Huang J, Han C, Estacion M, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy. *Brain*. 2014; 137(Pt 6): 1627 – 1642.
  27. Han C, Yang Y, de Greef BT, et al. The domain II S4-S5 linker in Nav1.9: a missense mutation enhances activation, impairs fast inactivation, and produces human painful neuropathy. *Neuromolecular Med*. 2015; 17(2): 158 – 169.
  28. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, et al. The Nav1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14: 49–62.
  29. Han C, Hoeijmakers JG, Liu S, et al. Functional profiles of SCN9A variants in dorsal root ganglion neurons and superior cervical ganglion neurons correlate with autonomic symptoms in small fibre neuropathy. *Brain*. 2012;(135): 2613 – 2628.
  30. Dalla Bella E, Lombardi R, Porretta-Serapiglia C, et al. Amyotrophic lateral & sclerosis causes small fiber pathology. *Eur J Neurol*. 2016; 23(2): 416 – 420.
  31. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson’s disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*. 2008; 131(Pt 7): 1903– 1911.
  32. Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013; 136(Pt 6): 1857 – 1867.
  33. Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, et al. Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle Nerve*. 2014; 49(5): 757 – 759.
  34. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain*. 2013; 154(11): 2310–2316.
  35. Levine TD. Small Fiber Neuropathy: Disease Classification Beyond Pain and Burning. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2018; 10.
  36. Tesfaye, S. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2285–2293.

37. Thaisetthawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2013; 48(6): 883–888.
38. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr. Opin. Neurol*. 2005; 18(5): 591–597.
39. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the EFNS and the PNS. *Eur J Neurol*. 2010; 17(7): 903-912.
40. Lauria G, Devigili G. Skin biopsy as a diagnostic tool in peripheral neuropathy. *Nat Clin Pr Neurol*. 2007; 3(10): 546–557.
41. Wilkinson KD, Lee KM, Deshpande S, Duerksen-Hughes P, Boss JM, Pohl J. The neuron-specific protein PGP 9.5 is a ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase. *Science*. 1989; 246(4930): 670-673.
42. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, et al. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *Eur J Neurol*. 2016; 23(2): 333-338.
43. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. American Academy of Neurology. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy, role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review): report of the AAN, AANEM and AAPM&R. *Neurology*. 2009; 72(2): 177-184.
44. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; 15(3): 202–207.
45. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, et al. Small-fibre neuropathies advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8(7): 369–79.
46. Lauria G, Dacci P, Lombardi R, et al. Side and time variability of intraepidermal nerve fiber density. *Neurology*. 2015; 84(23): 2368 – 2371.
47. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve*. 2004; 29(5): 734–747.
48. Backonja MM, Attal N, Baron R, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain*. 2013; 154(9): 1807–1819.
49. Lacomis D. Small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2002; 26(2): 173–188.
50. Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merkies ISJ, Lauria G, Waxman SG, Faber CG. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst*. 2019; 24(1): 19-33.
51. Hoitsma, E. et al. Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small-fiber neuropathy in sarcoidosis. *Clin. Neurophysiol*. 2003; 114(12): 2326–2333.
52. Castro J, Miranda B, de Carvalho M, Conceicao I. The diagnostic accuracy of sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2016; 17(5): 2222-2227.
53. Bednarik, J. et al. Etiology of small-fiber neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst*. 2009; 14(3): 177–183.
54. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2003;

- 28(6): 703–710.
55. Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol.* 2008; 15(12): 1300–1303.
56. Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113(37): 616–625.
57. Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 632-642.