

■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

Dolor neuropático, pensemos en Enfermedad de Fabry

Neuropathic pain, let's think of Fabry disease

*Manuel Codas¹, *Guido Haurón¹, *Fernando Usher¹, **Marco Antonio Pescador Ruschel²,
**Marcelo Sebriano², **Luz Bóveda², **Jorge Cabral²

¹Hospital Regional de Encarnación, Servicio de Clínica Médica. Encarnación, Paraguay

²Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina. Encarnación, Paraguay.

RESUMEN

El dolor es la razón más común de consulta y de búsqueda de atención médica, y el que presenta una mayor dificultad al recibir un paciente es el dolor neuropático. Una de las neuropatías de fibras finas por excelencia es la enfermedad de Fabry, un desorden poco conocido. El objetivo de esta revisión fue cotejar la bibliografía disponible para determinar los puntos clave en el manejo de esta enfermedad, usando herramientas de búsqueda como *Up To Date*, *Pubmed* y *Google Scholar*. Luego de la revisión de más de 30 artículos científicos se pudo concluir que el característico dolor y la hiposensibilidad térmica se deben al acúmulo de glicolípidos que producen una neuropatía de fibras finas. Esto se asocia a un cuadro de dolores quemantes en manos y pies que puede presentar gran dificultad al momento del diagnóstico y tratamiento. De este modo, sospechar el diagnóstico conlleva una serie de pasos desde la historia clínica y examen físico, que son de gran importancia, hasta la determinación bioquímica porcentual de la ausencia de actividad de la alfa-galactosidasa A hasta los exámenes neurológicos e histológicos. Se llegó a la conclusión de que las características clínicas de esta enfermedad pueden ser típicas en la mayoría de los pacientes, sin embargo se debería conocer la fisiopatología subyacente al problema y diferenciar el manejo de un dolor crónico con el de las crisis de dolor. Esto es imperioso debido a la importancia de instaurar la terapia específica lo antes posible.

Palabras claves: enfermedad de Fabry, parestesias, neuralgia, analgésicos, diagnóstico, terapia de reemplazo enzimático, sistema nervioso periférico, neuropatía de fibras finas, neuropatías dolorosas, herencia ligada al cromosoma x.

ABSTRACT

Pain is the most common reason for consulting and seeking medical attention, and the one that presents the greatest difficulty in receiving a patient is neuropathic pain. One of the neuropathies of small fibers par excellence is Fabry Disease, a little known disorder. The objective of this review was to

*Especialista en Medicina Interna

**Residente del Postgrado en Medicina Interna

Autor correspondiente:


Dr. Manuel Codas

Teléfono: +595.991454517

Dirección: Hospital Regional de Encarnación. Encarnación – Itapúa, Paraguay

Correo electrónico: manuco@gmail.com

Artículo recibido: 4 diciembre 2018 **Artículo aceptado:** 01 agosto 2019

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

collate the available bibliography to determine the key points in the management of this disease, using search tools such as Up To Date, Pubmed and Google Scholar. After reviewing more than 30 scientific articles, it was concluded that the characteristic pain and thermal hyposensitivity are due to the accumulation of glycolipids that produce a neuropathy of small fibers. This is associated with a picture of burning pains in the hands and feet that can present great difficulty at the time of diagnosis and treatment. Thus, suspecting the diagnosis involves a series of steps from the clinical history and physical examination, which are of great importance, to the percentage biochemical determination of the absence of activity of alpha-galactosidase A until neurological and histological examinations. It was concluded that the clinical characteristics of this disease may be typical in most patients, however, the pathophysiology underlying the problem should be known and the management of chronic pain should be differentiated from that of pain crises. This is imperative because of the importance of establishing the specific therapy as soon as possible.

Keywords: Fabry disease, neuropathic pain, painkillers, diagnosis, enzyme replacement therapy, peripheral nervous system, small fiber neuropathy.

INTRODUCCIÓN

El dolor es la razón más común de consulta y de búsqueda de atención médica⁽¹⁾. Uno de los dolores que presenta mayor dificultad en el manejo al momento de la consulta es el dolor neuropático, probablemente debido a la problemática de cómo definirlo y valorarlo. La prevalencia del dolor neuropático se estima entre 7 y 10% de la población general y en 35% de los pacientes diabéticos a nivel mundial⁽²⁾.

La IASP (*International Association for the Study of Pain*) definió en el 2018 al dolor neuropático como un "dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial"⁽³⁾. En el sistema nervioso periférico se sabe que algunas enfermedades pueden afectar todos los tipos de nervios, pero algunos pueden estar confinados a sólo la mielina o el axón. De esta manera, una enfermedad que podría beneficiarse de una determinación específica de los aspectos fenotípicos clínicos para permitir un diagnóstico más preciso y una mejoría potencial en la condición del paciente es la neuropatía de fibras finas⁽⁴⁾.

Una de las neuropatías de fibras finas por excelencia es la enfermedad de Fabry (EF), la enfermedad de depósito lisosomal más prevalente, con un rango de aparición en varones de 1:8454 a 1:117000 de cualquier raza y etnia⁽⁵⁾. Un error innato de la vía metabólica de los glicosfingolípidos, la deficiencia de la hidrolasa lisosomal alfa-galactosidasa-A ligado al cromosoma X, que resulta en la acumulación lisosomal de globotriaosilceramida (Gb3) en varios tipos celulares determinando un efecto profibrótico, proinflamatorio y citotóxico de su derivado hidrofílico deacilado (globotriaosilesfingocina o lyso-Gb3)⁽⁶⁾. La acumulación de la Gb3 en los ganglios autonómicos y en los ganglios de la raíz dorsal deriva en un tipo de dolor pobremente diagnosticado y erróneamente tratado. Por este motivo, hemos procedido a hacer una revisión evaluativa de la bibliografía actualizada en internet para determinar las características de esta enfermedad y los puntos claves en el diagnóstico y tratamiento.

MÉTODOS

Se utilizaron herramientas de búsqueda como Up To Date, Pubmed y Google Scholar para hallar literatura actualizada que brinde un contenido científico fiable, especialmente ensayos clínicos y revisiones. Se empleó el inglés en casi toda la búsqueda, con palabras claves como: "small-fiber neuropathy", "Fabry Disease neuropathy", "pain in Fabry Disease".

RESULTADOS

La EF genera una deposición excesiva de glicosfingolípidos neutrales en el endotelio vascular de varios órganos, en las células musculares lisas y epiteliales⁽⁷⁾. De esta manera, la acumulación progresiva es la responsable de las anormalidades clínicas asociadas^(8,9).

La presentación inicial típica de un paciente con EF incluye angioqueratomas y neuropatía de fibras finas⁽¹⁰⁾, el 80% de los pacientes con esta última reportan dolor^(11,12). Clásicamente es un dolor quemante o fulgurante en manos y pies pero puede ser mal diagnosticado en la primera consulta como artritis o más aún como un dolor de origen psicogénico, debido a que los pacientes son generalmente jóvenes^(8,13).

El paciente acude a la consulta generalmente por dolor crónico con un impacto ya significativo en su calidad de vida. Por esto, cualquier reducción del dolor resulta en una mejoría de ésta. Sin embargo, un diagnóstico y tratamiento oportunos son la piedra angular de la terapia del dolor por EF⁽¹⁴⁾.

La fisiopatología del dolor se basa en: neuropatía de fibras finas, pérdida de pequeñas fibras mielinizadas y no mielinizadas, acúmulo de glicolípidos en los ganglios de la raíz dorsal, descargas ectópicas debido a la "up-regulation" de los canales de Na⁺ y degeneración axonal secundaria a isquemia por acúmulo masivo de glicolípidos en el endotelio microvascular^(15,16). La hiposensibilidad térmica y el dolor basado en la patología de las fibras nerviosas pequeñas son síntomas neurológicos cardinales de la EF.

Sospechar el diagnóstico de una neuropatía de fibras finas debida a una EF requiere una valoración cuidadosa, empezando por una historia clínica detallada, un examen físico exhaustivo y una evaluación comprensiva del dolor, el cual se presenta la mayoría de los pacientes. La historia clínica debería incluir a los antecedentes familiares, el curso temporal del dolor, los detalles de cualquier síntoma autonómico y el uso de cualquier medicación actual o previa. En la tabla 1 se describe el enfoque recomendado para evaluar el sistema nervioso periférico de los pacientes con EF. Preguntas típicas deberían ser las siguientes⁽¹⁶⁾:

- ¿El paciente tiene dolor en crisis?

Las crisis son una bandera roja diagnóstica que debería iniciar la sospecha de una EF u otra causa de neuropatía de fibras finas.

- ¿El paciente tiene o recuerda haber tenido una sensación de quemadura en las manos o pies?

- ¿Hay algún deterioro o extensión de la distribución del dolor con la exposición al calor o al frío, esfuerzo físico, estrés o fiebre?

- ¿El dolor impide que el paciente haga deportes?

- ¿El paciente suda menos que otros durante un esfuerzo físico o en un día caluroso?

- ¿Hay algún miembro de la familia que haya tenido quejas similares?

Además, demostrar la actividad ausente de la α -galactosidasa-A, en porcentajes, es crucial⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Por otro lado, para el diagnóstico de una neuropatía de fibras finas se puede usar el test cuantitativo sensorial y biopsias de piel con una eficiencia diagnóstica respectiva de 47 y 88%⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Tabla 1. Recomendaciones para la valoración del sistema nervioso periférico de un paciente con enfermedad de Fabry⁽¹⁶⁾.

	Evaluación neurológica	Evaluación del especialista
Evaluaciones generales y del dolor	<ul style="list-style-type: none"> - Historia clínica (enfatar en los antecedentes familiares). - Examen físico: altura, peso, frecuencia cardíaca, presión arterial, examen de piel (en búsqueda de angioqueratomas). - Evaluación del dolor: curso temporal, localización, características, cuantificación del dolor usando escalas generales (<i>Brief Pain inventory, Short-Form McGill Pain Questionnaire, y FabryScan</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuestionario del dolor de la EF de Würzburg. - Score total de síntomas. - Cuestionario de dolor y salud pediátrica específico para la EF.
Evaluación somatosensorial	<ul style="list-style-type: none"> - Tests de percepción termal (discos termales, tubos de agua caliente, tibia, fría). - Tests de percepción de frío (test del balde de hielo, tubos de agua fría). - Test de percepción del alfiler. - Percepción del tacto (test del cepillado de la piel). - Percepción de la vibración (con el diapason graduado de Rydel-Seiffer, usado en FabryScan) 	<ul style="list-style-type: none"> - Test sensorial cuantitativo, potenciales evocados nociceptivos, análisis de biopsias de piel (densidad de la fibra nerviosa intraepidérmica).

Adaptado de Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2016;22(7):568-576.

Los pacientes pueden sufrir crisis de dolor provocadas por fiebre, ejercicio y/o cambios de temperatura^(15,16). El dolor agudo es poco diagnosticado y difícilmente se puede ofrecer algún tratamiento eficaz en el momento. Las crisis agudas son severas, comienzan en manos y pies, se propagan por todo el cuerpo, pueden durar horas y días, impedir el movimiento y son generalmente resistentes al tratamiento analgésico convencional. La intensidad del dolor en las crisis se reporta desde 8,5 a 10 en una escala numérica^(15,25).

Lo ideal, una vez diagnosticada la EF, es evitar las causas de las crisis con modificaciones en el estilo de vida (evitar temperaturas extremas y la fiebre con paracetamol, mantener una hidratación apropiada y realizar actividades físicas adecuadas como la natación)⁽²⁶⁾, prevenirlas con

carbamazepina y/o gabapentina y/o pregabalina⁽²⁶⁻²⁸⁾, y tratarlas con lidocaína, tramadol, morfina, oxicodona, ibuprofeno y diclofenac^(15,16,29).

Los resultados beneficiosos del reemplazo enzimático (RE) sobre el dolor crónico de estos pacientes son mayores en comparación a la terapia convencional: los pacientes reducen sus medicaciones antineuropáticas, y el daño estructural y funcional parece ser reversible con el RE. Este efecto resulta por el aclaramiento de glicosfingolípidos de las células nerviosas o de vasos que irrigan los nervios⁽²²⁻²⁴⁾. De esta manera, es crucial que cada paciente con el diagnóstico de EF sea categorizado como corresponde para determinar si es un buen candidato al RE⁽¹⁵⁾.

Considerando que el daño a las fibras nerviosas finas ocurre tempranamente, el tratamiento precoz es muy importante para limitar el daño al sistema nervioso periférico ya que, como fue mencionado anteriormente, mayores niveles de la lyso-Gb3 se asocian directamente con el dolor en la EF y, por ende, la iniciación temprana del RE a las dosis adecuadas es la clave en la estrategia de la reducción del dolor^(30,32).

Por otro lado, la evidencia clínica indica que el inicio temprano del RE también se asocia con mejores resultados clínicos en cuanto a la reducción del desarrollo de un daño irreversible a los riñones y al corazón⁽³²⁻³⁴⁾. Se ha demostrado también que pacientes con EF tratados con alfa-agalsidasa o beta-agalsidasa a dosis autorizadas no presentan diferencia alguna en cuanto a la tasa de aparición de eventos clínicos. Sin embargo, el tratamiento con la beta-agalsidasa resulta en una mayor disminución de las concentraciones de la lyso-Gb3 en comparación con alfa-agalsidasa. De igual modo, el tratamiento con la beta-agalsidasa tiene un mejor efecto en la masa del ventrículo izquierdo de pacientes con un índice de la masa ventricular $<75 \text{ g/m}^2$. Una menor cantidad de pacientes han tenido una respuesta inmunológica a la alfa-agalsidasa en comparación con la beta-agalsidasa⁽³⁵⁾.

En conclusión, el dolor en la EF tiene características típicas en la mayoría de los pacientes, por lo que debería instar al facultativo que tenga la oportunidad de recibir alguno de estos pacientes a pensar en una neuropatía de fibras finas y por ende en una EF. Desde ahí: buscar síntomas y signos clásicos, investigar antecedentes familiares con síntomas y signos similares, analizar el sedimento urinario y la función renal, pesquisar hipertrofia ventricular izquierda (especialmente con resonancia magnética y electrocardiograma) y establecer el diagnóstico con la analítica de la alfa-galactosidasa-A, la cual de ser negativa plantearía la posibilidad de una biopsia de tejidos afectados. Luego del diagnóstico, considerar que la terapia enzimática puede llegar a ser el tratamiento más adecuado para los pacientes que clasifiquen a los criterios (especialmente varones con manifestaciones clásicas) y tomar en consideración que los antiinflamatorios no esteroideos deberían ser evitados en lo posible, dada su ineffectividad y la toxicidad renal que puedan causar. Se debe diferenciar el tratamiento del dolor crónico con el del dolor agudo, especialmente en un paciente conocido, y se debe conocer la fisiopatología que presenta este tipo de neuropatía.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salter MW. Deepening understanding of the neural substrates of chronic pain. *Brain*. 2014; 137(Pt 3):651-3. doi:10.1093/brain/awu028.
2. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014; 155(4):654-62. doi:10.1016/j.pain.2013.11.013.

3. Murnion BP. Neuropathic pain: Current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr.* 2018; 41(3):60-3. doi:10.18773/austprescr.2018.022.
4. Levine TD. Small fiber neuropathy: Disease classification beyond pain and burning. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2018; 10:1-6. doi:10.1177/1179573518771703.
5. Houge G, Skarbøvik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005; 125(8):1004.
6. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: Implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(6):1797-802.
7. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006 Sep. 8(9):539-48. doi:10.109701.gim.0000237866.70357.c6.
8. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry outcome survey. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(3):236-42. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x.
9. Toyooka K. Fabry disease. *Handb Clin Neurol.* 2013; 115:629-42. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00037-0.
10. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci.* 2014 344(1-2): 5-19. doi:10.1016/j.jns.2014.06.029.
11. Biegstraaten M, Hollak CE, Bakkers M, Faber CG, Aerts JM, van Schaik IN. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(2):135-41. doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.010.
12. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr.* 2004; 144(5):S20-S6. doi:10.1016/j.jpeds.2004.01.051.
13. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, Pashos CL. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res.* 2002; 11(4):317-27.
14. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: A common and underdiagnosed problem. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(6):943-51. doi:10.1007/s10545-007-0708-6.
15. Politei JM, Aiziczon D, Aguilar M, Alberton V, Alonso S, Amoreo O, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de fabry en Argentina. *Revista Nefrología Argentina.* 2018; 16(2):1-29.
16. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero-Sola A, Hilz MJ, et al. Pain in Fabry disease: Practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2016; 22(7):568-76. doi:10.1111/cns.12542.
17. Biegstraaten M, Binder A, Maag R, Hollak CE, Baron R, van Schaik IN. The relation between small nerve fibre function, age, disease severity and pain in Fabry disease. *Eur J Pain.* 2011; 15(8):822-9. doi:10.1016/j.ejpain.2011.01.014.
18. Tanislav C, Kaps M, Rolfs A, Böttcher T, Lackner K, Paschke E, et al. Frequency of Fabry disease in patients with small-fibre neuropathy of unknown aetiology: A pilot study. *Eur J Neurol.* 2011; 18(4):631-6. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03227.x.
19. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(8):2812-7. doi:10.1073/pnas.0712309105.
20. Lauria G, Merkies IS, Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25(5):542-9. doi:10.1097/WCO.0b013e32835804c5.
21. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies--advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8(7):369-79. doi:10.1038/nrneurol.2012.97.
22. Schiffmann R, Moore DF. Neurological manifestations of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry disease: Perspectives from 5 Years of FOS /Internet/.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006. Chapter 22. /cited 2018 Jun 10/. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11602/>

23. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology*. 2004; 62(7):1066-72.
24. Hande T, Cetin K A, Ayse O B. Neuropathic pain in Fabry disease. *Open Access J Neurol Neurosurg*. 2017; 2(4):555593. doi:10.19080/OAJNN.2017.02.555593.
25. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et. al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018; 123(4):416-27. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
26. Lakomá J, Rimondini R, Donadio V, Liguori R, Caprini M. Pain related channels are differentially expressed in neuronal and non-neuronal cells of glabrous skin of fabry knockout male mice. *PLoS One*. 2014; 9(10):e108641. doi:10.1371/journal.pone.0108641.
27. Ries M, Mengel E, Kutschke G, Kim KS, Birklein F, Krummenauer F, et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26(4):413-4.
28. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. *BMC Neurol*. 2011; 11:61. doi:10.1186/1471-2377-11-61
29. García-Trabanino R, Badilla-Porras R, Carazo K, Courville K, de Luna E, Lemus P, et. al. Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Nefrol Latinoam*. 2017; 14(1):27-38. doi:10.1016/j.nefrol.2016.11.003.
30. Liguori R, Di Stasi V, Bugiardini E, Mignani R, Burlina A, Borsini W, et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2010; 41(3):409-412. doi:10.1002/mus.21606.
31. Choi L, Vernon J, Kopach O, Minett MS, Mills K, Clayton PT, et al. The Fabry disease-associated lipid Lyso-Gb3 enhances voltage-gated calcium currents in sensory neurons and causes pain. *Neurosci Lett*. 2015; 594:163-8. doi:10.1016/j.neulet.2015.01.084.
32. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2015; 52(5):353-8. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102797.
33. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(1):137-148. doi:10.1681/ASN.2012030316.
34. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-B: Data from the Fabry registry. *Genet Med*. 2013; 15(12):958-65. doi:10.1038/gim.2013.53.
35. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliot PM, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: An international cohort study. *J Med Genet*. 2018; 55(5):351-8. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104863.