



Estudio y manejo de las neuropatías de fibra fina

Study and management of small fiber neuropathies

Juan Carlos Gómez Esteban^{1,2,3}, Beatriz Tijero Merino^{1,3}, Sara Teijeira-Portas¹ y Naiara Azkue¹

¹Área de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Investigación Biocruces, Barakaldo;

²Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco (UPV/EHU);

³Unidad de disautonomía, Neurotek, Hospital San Juan de Dios Santurce, Bizkaia, España

Resumen

La neuropatía de fibra fina es una entidad frecuentemente infradiagnosticada que puede deberse a numerosas causas. La sintomatología más habitual la conforman alteraciones de la sensibilidad y el dolor, síntomas disautonómicos como la taquicardia ortostática postural (acrónimo en inglés: POTS), alteraciones de la sudoración, hipotensión arterial neurogénica y síntomas más imprecisos como la fatiga. El diagnóstico no se realiza por los métodos neurofisiológicos convencionales y hay que utilizar exploraciones más complejas como el microrregistro, los potenciales evocados térmicos o por láser, las técnicas de electroconductancia o el test axonal reflejo cuantitativo para medir el sudor, y los test disautonómicos. La prueba *gold standard* sigue siendo la biopsia cutánea con técnicas inmunohistoquímicas especiales como la PGP 9.5 para cuantificar la densidad celular. Sin embargo, en los últimos años ha tomado relevancia la microscopia confocal de la córnea, un subrogado de la biopsia cuyas ventajas son su menor invasividad y la posibilidad de analizar *in vivo* las fibras nerviosas.

Palabras clave: Neuropatía de fibra fina. Disautonomía. Dolor. QST. Potenciales evocados. QSART.

Abstract

Small fiber neuropathy is a frequently underdiagnosed entity that affects patients with different pathologies. The most usual symptoms are changes in sensitivity and pain, dysautonomic symptoms such as postural orthostatic tachycardia (POTS), changes in sweating or neurogenic arterial hypotension, and more varied symptoms such as fatigue. Diagnosis is not made by conventional neurophysiological methods and more complex examinations must be used, such as microregistration, thermal or laser evoked potentials, electroconductance techniques or quantitative axonal reflex testing to measure sweat and dysautonomic tests. The gold standard test remains skin biopsy with special immunohistochemical techniques such as PGP 9.5 to quantify cell density. However, in recent years confocal microscopy of the cornea has gained relevance, a subrogate for biopsy with advantages such as less invasiveness and the possibility of analyzing nerve fibers in vivo.

Keywords: Small fiber neuropathy. Dysautonomia. Pain. QST. Evoked potentials. QSART.

Autor de correspondencia:

Juan Carlos Gómez Esteban
E-mail: juancarlos.gomezesteban
@osakidetza.eus

Fecha de recepción: 10-09-2022
Fecha de aceptación: 21-09-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000041

Disponible en internet: 29-10-2022
Kranion. 2022;17:112-9
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

Clásicamente, las pequeñas fibras nerviosas se han clasificado en función del grado de mielinización y sus terminales: aferentes (sensitivas) y eferentes (fibras motoras y autonómicas). Morfológicamente, las fibras nerviosas amielínicas se denominan tipo C y se caracterizan por vehicular señales sobre todo nociceptivas, térmicas (especialmente el calor) y, de manera eferente, funciones vegetativas. La velocidad de conducción de estas fibras es muy baja, en torno a 0,5 y 3 m/s. Las fibras A delta son fibras muy poco mielinizadas y conducen sensibilidad térmica, especialmente al frío, y el dolor. Las fibras mielinizadas A beta son importantes en la propiocepción y la sensibilidad vibratoria. El soma de estas neuronas se encuentra en los ganglios de la raíz dorsal y en el ganglio del trigémino. Estas fibras alcanzan el núcleo ventral posterolateral del tálamo a través del tracto espinotalámico y de ahí ascienden al córtex parietal y límbico. Ramas colaterales simpáticas hacen sinapsis con esta vía ascendente con la función del modular el dolor. Estructuras anatómicas como la sustancia gris periacueductal, el córtex cingular y núcleos del rafe y la amígdala regulan también esta vía, modulando la intensidad y la frecuencia del dolor.

Ardem Patapoutian (Beirut, 1967) centró su investigación en los receptores sensibles a la presión piezo 1 y piezo¹. David Julius (Nueva York, 1955) identificó el canal TRPV1 como receptor neuronal de estímulos nociceptivos estudiando la capsaicina². El trabajo de ambos ha sido meritorio de Premio Nobel del año 2022. Estas señales se vehiculan mediante estas fibras nerviosas no mielinizadas o poco mielinizadas y dan información no solo sobre el dolor, sino también sobre el frío, el calor, la sensibilidad visceral y los barorreceptores.

Conocer la función de estas fibras, su clasificación morfológica y sus diferencias bioquímicas es crucial para entender las manifestaciones clínicas y los hallazgos exploratorios fuera de las técnicas convencionales de la electrofisiología clásica, que a menudo no detectan estos trastornos.

NEUROPATÍAS DE FIBRA FINA: VISIÓN GENERAL

Las neuropatías de fibra fina (NFF) son a menudo infradiagnosticadas. Están causadas por un número creciente de enfermedades, algunas de ellas de carácter progresivo y degenerativo como la enfermedad de Fabry, la amiloidosis sistémica por transtirretina (TTR) o formas congénitas catalogadas como «raras»³⁻⁶ (Tabla 1). Estas enfermedades afectan estructuralmente a las fibras nerviosas no mielinizadas (tipo C) o poco mielinizadas (tipo A delta) que regulan funciones como la sensibilidad térmica, la nociceptiva o la función autonómica⁷. Las manifestaciones clínicas incluyen síndromes dolorosos de carácter neuropático, con todas

TABLA 1. Causas de neuropatía de fibra fina

Grupo	Etiología
Metabolopatías	<ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad de Fabry – Amiloidosis TTR – Diabetes mellitus – Déficit de vitamina B12 – Hipotiroidismo – Tiroiditis autoinmune – Enfermedad de Tangier
Paraneoplásicas	<ul style="list-style-type: none"> – Anti-Hu – Anti-Yo – Anti-MAG – Anti-CRV2/CRMP5 – Anti-amfifisina
Autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> – Anti TS-HDS IgM – Anti FGFR3 – Anti-nicotínicos alfa-3 – Anticuerpos contra receptores acoplados a proteína G
Inflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> – Sarcoidosis – Sjögren – Artritis reumatoide – Enfermedad mixta del tejido conectivo – Lupus eritematoso – Gammopatía monoclonal – Enfermedad celiaca
Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> – Disautonomía familiar (Riley-Day) – Canalopatías del sodio <ul style="list-style-type: none"> • NaV1.7 • NaV1.8 • NaV1.9 – Enfermedad de Allgrove
Infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> – Neuroborreliosis – SARS-CoV-2 – VIH – Lepra
Farmacológicas/tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> – Vincristina – Vinblastina – Abuso de alcohol – Cisplatino

FGFR3: receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos.

las características de este tipo de dolor como parestias, alodinia, hiperpatía y poca respuesta a antiinflamatorios no esteroideos^{8,9}. Esta dolencia se caracteriza también por producir síntomas de la esfera del sistema nervioso autónomo como hipotensión ortostática neurogénica, hiposudoración, alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca o alteraciones del ritmo intestinal, entre otros¹⁰⁻¹². Publicaciones recientes señalan que aproximadamente la mitad de los pacientes con taquicardia ortostática postural (en inglés: POTS), una variante de disautonomía que aparece en pacientes jóvenes, padece una NFF^{13,14}. También la infección por SARS-CoV-2 puede dejar de manera residual una afectación de estas fibras nerviosas puesta de manifiesto

por episodios de dolor neuropático, disautonomía y fatiga que son frecuentes en el cuadro denominado COVID persistente¹⁵⁻¹⁷. En otras entidades donde predomina el dolor crónico, como el espectro de la fibromialgia, es frecuente encontrar alteraciones periféricas que involucran a las fibras amielínicas e interactúan con mecanismos de sensibilización central. El estudio de las NFF puede ayudar a una mejor caracterización de este cuadro clínico¹⁸⁻²⁰.

El diagnóstico precoz de estas dolencias tiene implicaciones terapéuticas y de mejoría del pronóstico^{21,22}. Por ejemplo, en el caso de enfermedades raras como la amiloidosis sistémica por TTR, el diagnóstico precoz supone el acceso a nuevos tratamientos que modifican el curso evolutivo de esta enfermedad que, en su historia natural, tiene un pronóstico sombrío^{23,24}. La enfermedad de Fabry también es una enfermedad rara genéticamente determinada que produce afectación de estas fibras y particularmente se manifiesta inicialmente como cuadros dolorosos que progresan a una disminución de la sensibilidad²⁵. Mutaciones en el gen *SCN9A*, un canal del sodio, produce una neuropatía de estas características que se ha encontrado hasta en el 30% de los casos idiopáticos de NFF²⁶. Recientemente, se han descrito la presencia a títulos elevados de autoanticuerpos TS-HDS y FGFR3 en pacientes con NFF en las que predomina el dolor como síntoma principal; algunos de estos pacientes cumplirían criterios de fibromialgia y responderían al tratamiento inmunomodulador²⁷.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Hay numerosas técnicas funcionales que ayudan al diagnóstico de estas neuropatías que a menudo no se detectan con las técnicas neurofisiológicas convencionales. Se trata de los potenciales evocados térmicos (Figs. 1 y 2), el microrregistro neurofisiológico, el *Quantitative Sensory Test* (QST) (Fig. 3), la electroconductancia cutánea y el test axonal reflejo cuantitativo para valorar la sudoración, o los test hemodinámicos no invasivos²⁸. El *gold standard* de las técnicas diagnósticas es la biopsia cutánea con el recuento de fibras intraepidérmicas (Fig. 4)²⁹⁻³¹. Las técnicas inmunohistoquímicas especiales, como la PGP 9.5, permiten cuantificar la densidad axonal en la epidermis y corroborar el diagnóstico³². Sin embargo, tiene varias desventajas, pues se trata de un método invasivo, requiere realizarse en varias metámeras diferenciadas y precisa de patólogos experimentados en este campo. La microscopia confocal corneal (Fig. 5) ha mostrado ser un buen «subrogado» de la biopsia cutánea con buenas correlaciones tanto patológicas como con test funcionales^{30,33}. Es un test rápido, analiza *in vivo* la densidad, ramificaciones y longitud de las diferentes fibras nerviosas del plexo subbasal de la córnea y tiene un buen correlato con los estudios morfológicos de la piel³⁴. Hay pocos estudios con esta nueva técnica, pero

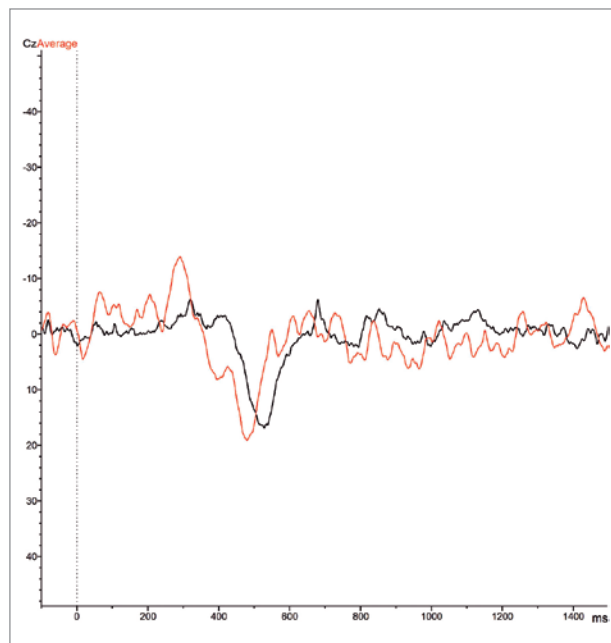


FIGURA 1. Potenciales evocados térmicos (CHEPS) con frío entre 0 °C y 10 °C. Se observan dos líneas rojas en un control donde se identifica la señal del potencial evocado aproximadamente a 400 ms con una amplitud correcta. Se fusionan con una línea en negro que corresponde a potenciales evocados térmicos (frío) promediados en un paciente con neuropatía de fibra fina.

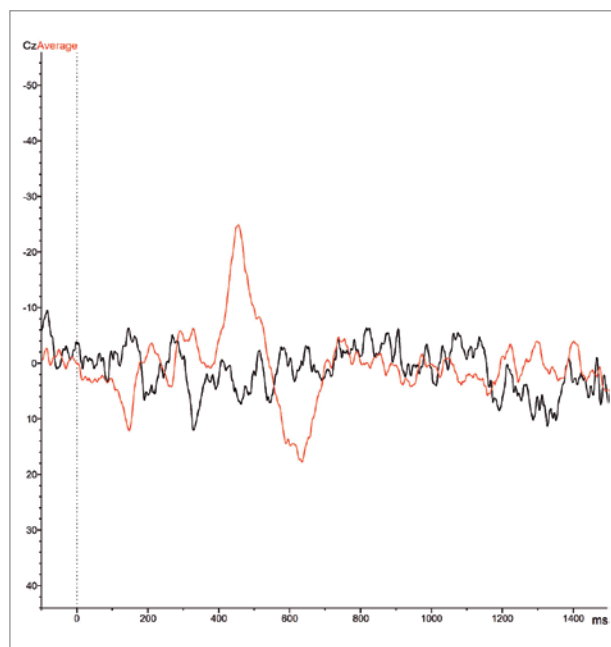


FIGURA 2. Potenciales evocados térmicos (CHEPS) con calor entre 50 °C y 55 °C. Se observan dos líneas rojas en un control donde se identifica la señal del potencial evocado aproximadamente a 500 ms con una amplitud correcta. Se fusionan con una línea en negro que corresponde a potenciales evocados térmicos (calor) promediados en un paciente con neuropatía de fibra fina.



FIGURA 3. Quantitative Sensory Test (QST) explorado en la metámera C7 de un paciente control (izquierda) y un paciente con neuropatía de fibra fina (derecha) donde se observa un aumento de los umbrales en la sensibilidad al frío y al calor y a los estímulos dolorosos térmicos.

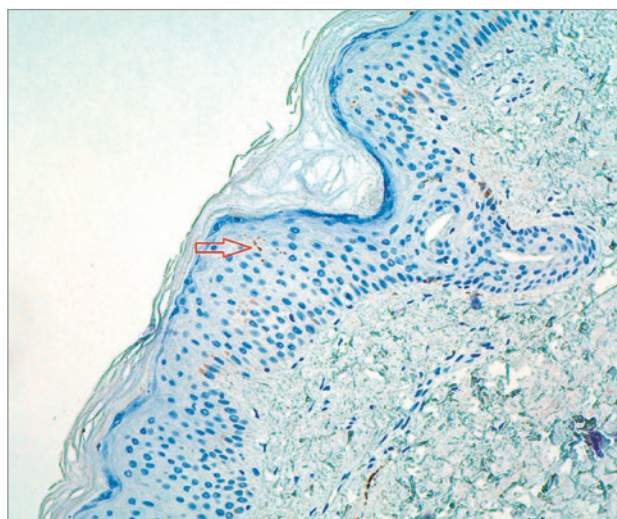


FIGURA 4. Hallazgos histológicos en la epidermis de un paciente con neuropatía de fibra fina de origen autoinmune. Se realiza inmunohistoquímica con PGP 9.5. Obsérvese que apenas se aprecian pequeñas fibras nerviosas en la epidermis (flecha), confirmando el diagnóstico.

los primeros resultados empiezan a registrar un buen correlato entre la densidad neuronal en el plexo sub-basal de la córnea, los síntomas disautonómicos y las características del dolor en pacientes con fibromialgia³⁵. Ya existen estudios en diabetes *mellitus*³⁰, enfermedades neuropáticas genéticamente determinadas como el Charcot-Marie-Tooth³⁶, la esclerosis lateral amiotrófica³⁷, la enfermedad de Wilson³⁸ o la enfermedad de Parkinson³⁹, por poner algunos ejemplos.

DIABETES MELLITUS COMO PARADIGMA DE LA NFF

La polineuropatía es una complicación grave de la diabetes *mellitus* que deriva en úlceras tórpidas, disautonomía y dolor de intensidad grave. Se relaciona con un aumento de la morbilidad⁴⁰. La detección de NFF permite de una manera precoz detectar las primeras complicaciones de la diabetes y tomar medidas terapéuticas que frenen o reviertan esta situación. Hoy en día, la diabetes sigue siendo la primera causa de NFF en el mundo desarrollado⁶. La progresión de la neuropatía es más rápida en pacientes con diabetes tipo 2 y se acompaña de alteraciones funcionales cuantificables como disminución de la sudoración distal, alteración de los umbrales de la sensibilidad térmica, especialmente al frío, y alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca^{41,42}. Estas neuropatías son dependientes de la longitud y afectan inicialmente a extremidades inferiores. En estudios de biopsias cutáneas, es a partir del quinto año cuando se empieza a objetivar de manera llamativa una pérdida progresiva de la densidad cutánea de fibras nerviosas⁴³. La evolución hacia una cardiopatía diabética o una neuropatía con úlceras tórpidas y artropatía son dos de los ejemplos de mala evolución de esta enfermedad. El uso de nuevas técnicas de imagen, como la termografía cutánea o el análisis espectral combinado con estudios de electroconductancia cutánea para cuantificar la sudoración, ayudan a una detección precoz del problema⁴⁴. La microscopia confocal corneal con análisis del plexo subbasal permite una monitorización *in vivo* de la neuropatía⁴⁵.

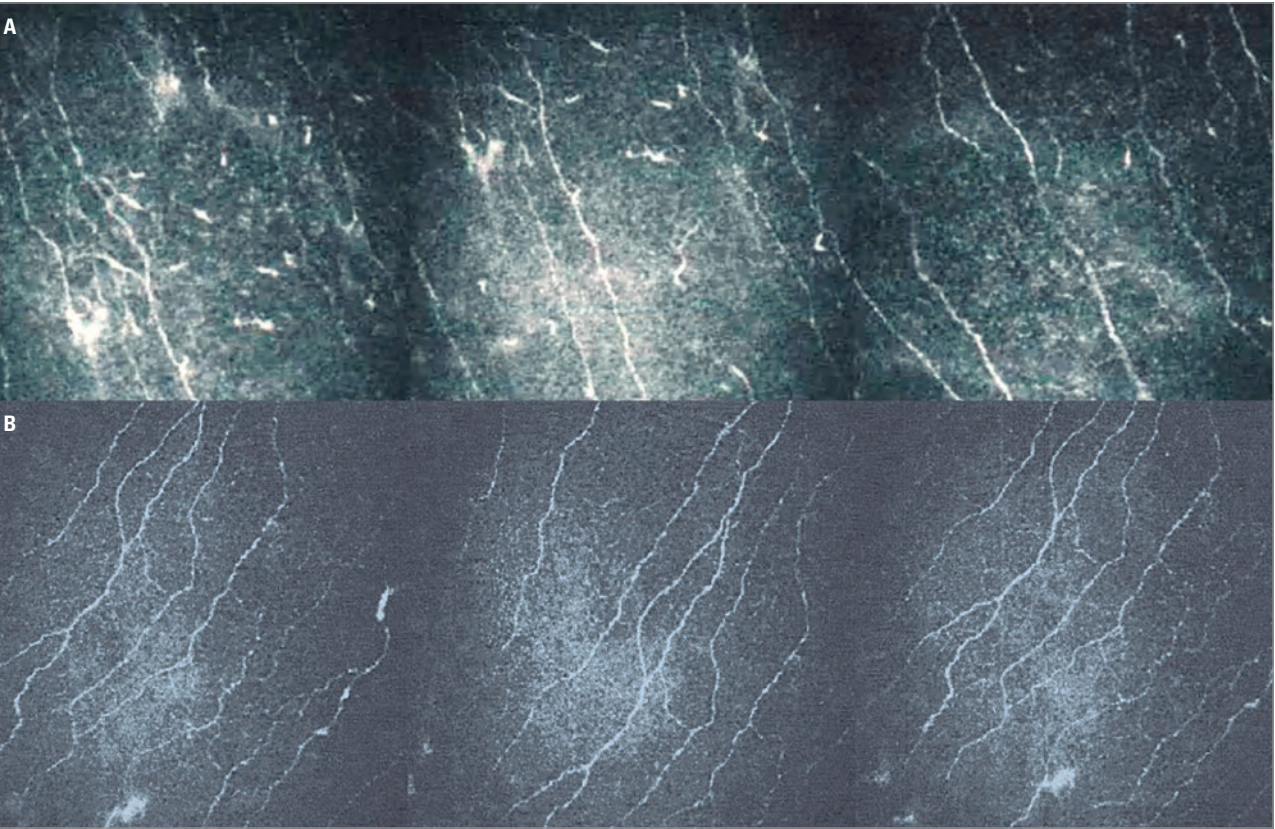


FIGURA 5. Microscopia confocal corneal de una paciente con neuropatía de fibra fina y anticuerpos anti TS-HDS IgM. **A:** en situación basal (pretratamiento) se observa una baja densidad de fibras nerviosas en el plexo subepitelial y gran número de células inflamatorias (dendríticas). **B:** tras un año de tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (5 ciclos), se observa una desaparición de las células dendríticas y regeneración de las fibras nerviosas de plexo subepitelial, aún de diámetro delgado. La paciente mejoró completamente de la sintomatología (disautonomía y dolor neuropático).

NEUROPATÍA AMILOIDÓTICA POR TTR Y OTRAS NFF METABÓLICAS-DEGENERATIVAS

La TTR es una proteína producida por el hígado que es capaz de transportar la hormona tiroidea T4 y el retinol. El hígado secreta la proteína al plasma y los plexos coroides al líquido cefalorraquídeo. Se sabe que el mal plegamiento y la agregación de la TTR se asocian con enfermedades por depósito llamadas amiloidosis, donde se incluyen la amiloidosis hereditaria por TTR, la polineuropatía amiloidótica familiar y la miocardiopatía amiloidótica familiar. Esta enfermedad está catalogada como rara por su baja prevalencia y es de carácter genético, habiéndose descrito más de 100 mutaciones patógenas en este gen (18.q12.1).

La prevalencia de la miocardiopatía amiloidótica familiar varía entre el 1,4-5 por 100.000 habitantes en los países nórdicos⁴⁶. El pronóstico es infausto y viene definido por la insuficiencia cardíaca y problemas de conducción en un alto porcentaje de pacientes⁴⁷. Las mutaciones más frecuentes son Val50Met (67,7%) y Val142Ile (12,4%). Los síntomas extracardíacos (69%), principalmente los neurológicos, son el principal motivo de consulta⁴⁷.

Las nuevas terapias que actúan en el genoma⁴⁸, bien con oligonucleótidos antisentido, bien otras terapias basadas en edición génica^{49,50}, han demostrado disminuir la producción de TTR y estabilizar ciertos cuadros clínicos, particularmente la cardiomiopatía. El patisirán y el oligonucleótido antisentido inotersén⁴⁸ están aprobados para dicho tratamiento, en particular en las formas neuropáticas, y es fundamental la administración precoz para enlentecer el curso evolutivo de la enfermedad. Otras terapias más antiguas como el tafamidis ya habían demostrado que su administración precoz disminuía la mortalidad y alargaba la supervivencia de los pacientes⁵¹.

El diagnóstico precoz es fundamental de cara a plantear el trasplante hepático o terapias que estabilicen la enfermedad. Desde este punto de vista, el diagnóstico precoz de una NFF asociada puede cambiar el pronóstico a medio y largo plazo⁵². Las diferentes técnicas diagnósticas y escalas clínicas⁵³ en el laboratorio de disautonomía pueden contribuir a detectar precozmente los primeros cambios, por ejemplo en la función sudomotora^{52,54,55} o en la función autonómica cardíaca⁵⁶. Algunos de los síntomas disautonómicos, como la hipo-

tensión ortostática neurogénica o la diarrea, son frecuentes y aparecen en fases más evolucionadas de la enfermedad⁵⁷⁻⁵⁹.

El diagnóstico morfológico se fundamenta en el recuento de fibras amielínicas que inervan la epidermis (fibras intraepidérmicas)⁶⁰, estudiando su densidad y morfología con técnicas inmunohistoquímicas específicas⁶¹. El estudio histológico se complementa con la biopsia grasa en busca del amiloide-TTR. Sin embargo, dicho estudio no deja de ser invasivo, multifocal (hay que hacer biopsias en diferentes territorios al ser una polineuropatía), teniendo en cuenta que a veces debe repetirse para monitorizar la respuesta al tratamiento.

El estudio oftalmológico ofrece una oportunidad única para detectar los primeros cambios de la enfermedad. La retinopatía o las opacidades corneales pueden observarse con relativa frecuencia en la amiloidosis por TTR⁶². El estudio de la inervación del plexo subepitelial corneal mediante microscopía confocal de la córnea permite de una manera no invasiva y directa estudiar el grado de afectación de las fibras amielínicas que la inervan⁶³.

NEUROPATÍAS AUTONÓMICAS AUTOINMUNES

Tienen una etiología muy variada y en ocasiones asocian síntomas sensitivos, dolor o déficit motor. De particular interés es la ganglioneuropatía autonómica autoinmune⁶⁴, que produce un fallo autonómico difuso. En el 50% de los casos los pacientes presentan anticuerpos contra la subunidad alfa 3 del receptor nicotínico en ganglios simpáticos y parasimpáticos⁶⁵. Los pacientes manifiestan hipotensión ortostática, anhidrosis generalizada y fallo colinérgico con problemas urinarios e hipomotilidad intestinal.

Las NFF asociadas a la presencia de autoanticuerpos anti TS-HDS IgM o FGFR5²⁷ cursan a menudo con dolor de características neuropáticas y disautonomía. Es importante conocer que los nervios se dañan con un patrón no dependiente de la longitud⁶⁶.

Aproximadamente la mitad de los pacientes que tienen POTS podrían presentar una neuropatía de estas características¹⁴. Se ha descrito que hasta un 89% de pacientes con POTS presentan anticuerpos contra receptores acoplados a proteína G a títulos elevados: anticuerpos antirreceptor alfa-1 adrenérgico, beta-1 y beta-2 adrenérgico, y antirreceptor muscarínico M 1,2,3,4 y 5. Es especialmente frecuente el anticuerpo contra el receptor alfa-1 adrenérgico, seguido del muscarínico M4⁶⁷. Sin embargo, la especificidad de detección de estos anticuerpos por medios convencionales (ELISA) está en entredicho debido a la frecuencia de falsos positivos en pacientes controles⁶⁸.

Enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Sjögren, la tiroiditis, el lupus eritematoso sistémico, las enfermedades mixtas del tejido conectivo, la artritis reu-

matoide y la enfermedad celíaca están a menudo ligadas a NFF y muchos de los síntomas pasan inadvertidos.

Los ensayos con tratamiento inmunomodulador han sido controvertidos, ya que no se han seleccionado casos en función de la determinación de anticuerpos o el perfil autoinmune⁶⁹. Sin embargo, cuando por ejemplo se seleccionan pacientes con neuropatías autoinmunes específicas, como las ligadas a los anticuerpos TS-HDS IgM, FGFR3 o nicotínicos alfa-3 la respuesta es clara^{65,66,70-72}. Por eso, a la hora de plantear ensayos clínicos en esta indicación hay que estratificar bien a los pacientes en función del autoanticuerpo presente y el tiempo de evolución de la enfermedad ya que, posiblemente, en pacientes crónicos hagan falta varios ciclos de tratamiento para alcanzar respuestas óptimas.

Hasta el 3% de los casos de NFF pueden englobarse dentro de síndromes paraneoplásicos⁷³. La afectación tanto del ganglio autonómico⁷⁴ como del ganglio sensitivo⁷⁵ puede ser de origen paraneoplásico y hay que estar atento a este posible diagnóstico por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que tiene. Una de las principales características de estos cuadros es la afectación del tracto gastrointestinal⁷⁶. En estos pacientes, además de los estudios dirigidos al diagnóstico de la NFF o la ganglioneuropatía, habrá que solicitar anticuerpos onconeuronales, así como marcadores para detectar posibles tumores primarios.

NFF ASOCIADAS A TRASTORNOS GENÉTICOS

Al margen de las mutaciones genéticas asociadas a enfermedades metabólicas como la amiloidosis por TTR o la enfermedad de Fabry, existen causas primarias a menudo relacionadas con mutaciones en proteínas ligadas a canales del sodio, fundamentalmente SCN-9A y SCN-10A²⁶. Se han identificado mutaciones en el canal del sodio Nav1.7 (que aumentan la excitabilidad de las neuronas situadas en el ganglio de la raíz dorsal) hasta en el 10% de los pacientes con NFF idiopáticas⁷⁷. Se recomienda sospechar esta mutación en pacientes con cuadros de NFF dolorosa y alteraciones de la motilidad intestinal de origen no filiado.

La disautonomía familiar (síndrome de Riley Day) es una enfermedad rara de carácter autosómico recesivo que se produce por mutaciones en el gen *IKBKAP*⁷⁸. Los pacientes desarrollan trastornos sensitivos, problemas disautonómicos aferentes (*baroreflex failure*) con importantes fluctuaciones hemodinámicas, atrofia óptica y ataxia. El pronóstico es malo y los pacientes fallecen a menudo antes de la segunda década de la vida⁷⁸⁻⁸⁰.

El síndrome de la triple A o enfermedad de Allgrove^{81,82} produce una combinación de síntomas como insuficiencia suprarrenal (Addison), alacrimia (falta total o parcial de secreción lacrimal) y acalasia. Puede producir una NFF que evoluciona hacia una polineuropatía, afectándose sobre todo la sensibilidad y la función autonómica.

Es una enfermedad de carácter autosómico recesivo y afecta al gen *AAAS* (12q13), que codifica una proteína llamada Aladin que forma parte de complejos proteicos que conforman porosidades en los núcleos de las células eucariotas⁸³.

CONCLUSIONES

La presencia de trastornos sensitivos, autonómicos y/o dolor de características neuropáticas debe siempre alertarnos ante la presencia de una NFF. Las técnicas neurofisiológicas convencionales a menudo no detectan este cuadro clínico y el clínico debe familiarizarse con los estudios autonómicos y técnicas especiales como el QST, los potenciales evocados térmicos o las técnicas de microrregistro, entre otras. El *gold standard* sigue siendo la biopsia cutánea con cuantificación de la densidad neuronal intraepidérmica con técnicas inmunohistoquímicas especiales (PGP 9.5). Sin embargo, se dispone de nuevas técnicas como la microscopia confocal de la córnea que permite observar *in vivo* la densidad, ramificaciones, presencia de neuromas o de células inflamatorias en un estroma transparente.

Es importante que los neurólogos conozcan estas técnicas y sus indicaciones, aspectos clave para establecer un diagnóstico precoz de estas dolencias debido a sus implicaciones terapéuticas y pronósticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Coste B, Xiao B, Santos JS, Syeda R, Grandl J, Spencer KS, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature*. 2012;483:176-81.
- Cao E, Liao M, Cheng Y, Julius D. TRPV1 structures in distinct conformations reveal activation mechanisms. *Nature*. 2013;504:113-8.
- Zeidman LA. Advances in the management of small fiber neuropathy. *Neurol Clin*. 2021;39:113-31.
- Levine TD, Bland RJ. Incidence of nonamyloidogenic mutations in the transthyretin gene in patients with autonomic and small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57:140-2.
- Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, et al. Gain of function *Nano1.7* mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol*. 2012;71:26-39.
- Johnson SA, Shouman K, Shelly S, Sandroni P, Berini SE, Dyck PJB, et al. Small fiber neuropathy incidence, prevalence, longitudinal impairments, and disability. *Neurology*. 2021;97:e2236-e47.
- Basantsova NY, Starshinova AA, Dori A, Zinchenko YS, Yablonskiy PK, Shoenfeld Y. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. *Neurol Sci*. 2019;40:1343-50.
- Serra J, Sola R, Quiles C, Casanova-Molla J, Pascual V, Bostock H, et al. C-nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fiber neuropathy and cold allodynia. *Pain*. 2009;147:46-53.
- Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:193-200.
- Dabby R, Vaknine H, Gilad R, Djaldetti R, Sadeh M. Evaluation of cutaneous autonomic innervation in idiopathic sensory small-fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2007;12:98-101.
- Al-Shekhlee A, Chelmsky TC, Preston DC. Review: small-fiber neuropathy. *Neurologist*. 2002;8:237-53.
- Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve*. 1992;15:661-5.
- Goodman BP. Approach to the evaluation of small fiber peripheral neuropathy and disorders of orthostatic intolerance. *Semin Neurol*. 2007;27:347-55.
- Haensch CA, Tosch M, Katona I, Weis J, Isenmann S. Small-fiber neuropathy with cardiac denervation in postural tachycardia syndrome. *Muscle Nerve*. 2014;50:956-61.
- Gemignani F. Small fiber neuropathy and SARS-CoV-2 infection. Another piece in the long COVID puzzle? *Muscle Nerve*. 2022;65:369-70.
- Finsterer J. Small fiber neuropathy underlying dysautonomia in COVID-19 and in post-SARS-CoV-2 vaccination and long-COVID syndromes. *Muscle Nerve*. 2022;65:E31-E2.
- Barros A, Queiruga-Pineiro J, Lozano-Sanroma J, Alcalde I, Gallar J, Fernández-Vega Cueto L, et al. Small fiber neuropathy in the cornea of Covid-19 patients associated with the generation of ocular surface disease. *Ocul Surf*. 2022;23:40-8.
- de Tommaso M, Vecchio E, Nolano M. The puzzle of fibromyalgia between central sensitization syndrome and small fiber neuropathy: a narrative review on neurophysiological and morphological evidence. *Neurol Sci*. 2022;43:1667-84.
- Viceconti A, Geri T, De Luca S, Maselli F, Rossetti G, Sulli A, et al. Neuropathic pain and symptoms of potential small-fiber neuropathy in fibromyalgic patients: A national on-line survey. *Joint Bone Spine*. 2021;88:105153.
- Caro XJ, Winter EF. The role and importance of small fiber neuropathy in fibromyalgia pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19:55.
- Hilz MJ, Claus D, Neundorfer B. Early diagnosis of diabetic small fiber neuropathy by disturbed cold perception. *J Diabet Complications*. 1988;2:38-43.
- Finsterer J, Scorza FA. Small fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2022;145:493-503.
- Tschope C, Elsanhoury A. Treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy: The current options, the future, and the challenges. *J Clin Med*. 2022;11(8):2148.
- Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk JL, Plante-Bordeneuve V, Coelho T, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*. 2022;29(3):143-55.
- Liao MF, Hsu JL, Fung HC, Kuo HC, Chu CC, Chang HS, et al. The correlation of small fiber neuropathy with pain intensity and age in patients with Fabry's disease: A cross sectional study within a large Taiwanese family. *Biomed J*. 2022;45(2):406-13.
- Hoeijmakers JG, Merckies IS, Gerrits MM, Waxman SG, Faber CG. Genetic aspects of sodium channelopathy in small fiber neuropathy. *Clin Genet*. 2012;82:351-8.
- Trevino JA, Novak P. TS-HDS and FGFR3 antibodies in small fiber neuropathy and Dysautonomia. *Muscle Nerve*. 2021;64:70-6.
- Leflaucheur JP, Wahab A, Plante-Bordeneuve V, Sène D, Ménard-Leflaucheur I, Rouie D, et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin*. 2015;45:445-55.
- Fabry V, Gerdelat A, Acket B, Cintas P, Rousseau V, Uro-Coste E, et al. Which method for diagnosing small fiber neuropathy? *Front Neurol*. 2020;11:342.
- Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, Kallinikos P, Tesfaye S, Finnigan J, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2007;56:2148-54.
- Boruchow SA, Gibbons CH. Utility of skin biopsy in management of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2013;48:877-82.
- Koskinen M, Hietaharju A, Kylanen M, Peltola J, Rantala I, Udd B, et al. A quantitative method for the assessment of intraepidermal nerve fibers in small-fiber neuropathy. *J Neurol*. 2005;252:789-94.
- Kass-Iliyya L, Javed S, Gosal D, Kobylecki C, Marshall A, Petropoulos IN, et al. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:1454-60.
- Lukashenko MV, Gavrilova NY, Bregovskaya AV, Soprun LA, Churilov LP, Petropoulos IN, et al. Corneal confocal microscopy in the diagnosis of small fiber neuropathy: Faster, easier, and more efficient than skin biopsy? *Pathophysiology*. 2021;29:1-8.
- Ramírez M, Guerra-Juárez A, Miyake DY, Sebastian-Arellano C, Estrada-Mata AG, González-Moyotl NJ, et al. Correlation between corneal nerve density and symptoms of small fiber neuropathy in patients with fibromyalgia: The confounding role of severe anxiety or depression. *J Clin Rheumatol*. 2021;27:e606-e8.
- Tavakoli M, Marshall A, Banks S, Petropoulos IN, Fadavi H, Kingston H, et al. Corneal confocal microscopy detects small-fiber neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Muscle Nerve*. 2012;46:698-704.
- Ferrari G, Grisan E, Scarpa F, Fazio R, Comola M, Quattrini A, et al. Corneal confocal microscopy reveals trigeminal small sensory fiber neuropathy in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:278.
- Gondim Fde A, Holanda Filha JG. Small fiber neuropathy and Wilson Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:5330.
- Podgorny PJ, Suchowersky O, Romanchuk KG, Feasby TE. Evidence for small fiber neuropathy in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;28:94-9.
- Sharma S, Vas P, Rayman G. Small fiber neuropathy in diabetes polyneuropathy: Is it time to change? *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16:321-31.
- Loseth S, Stalberg EV, Lindal S, Olsen E, Jorde R, Mellgren SI. Small and large fiber neuropathy in those with type 1 and type 2 diabetes: a 5-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21:15-21.
- Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic criteria for small fiber neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2017;18:125-31.
- Pittenger GL, Ray M, Burcus NI, McNulty P, Basta B, Vinik AL. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27:1974-9.
- Sheen YJ, Sheu WH, Wang HC, Chen JP, Sun YH, Chen HM. Assessment of diabetic small-fiber neuropathy by using short-wave infrared hyperspectral imaging. *J Biophotonics*. 2022;15:e202100220.
- Jin Y, Wang W, Chen W, Guo S, Li C, Zhu D, et al. Corneal confocal microscopy: A useful tool for diagnosis of small fiber neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2021;12:2183-9.
- Laupe R, Liseth Hansen J, Fornwall A, Johansson K, Rozenbaum MH, Strand AM, et al. Prevalence, characteristics, and mortality of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in the Nordic countries. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4):2528-37.
- Álvarez Rubio J, Manóvil Sánchez AJ, González-Costello J, García-Pavía P, Limeres Freire J, García-Pinilla JM, et al. Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):488-95.
- Aimo A, Castiglione V, Rapezzi C, Franzini M, Panichella G, Vergaro G, et al. RNA-targeting and gene editing therapies for transthyretin amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(10):655-67.
- Maurer MS. Gene editing - A cure for transthyretin amyloidosis? *N Engl J Med*. 2021;385:558-9.

50. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med*. 2015;372:21-9.
51. Giblin GT, Cuddy SAM, González-López E, Sewell A, Murphy A, Dorbala S, et al. Effect of tafamidis on global longitudinal strain and myocardial work in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(8):1029-39.
52. Fortuna A, Salvalaggio A, Cipriani A, Cacciavillani M, De Conti G, Pilichou K, et al. Autonomic dysfunction as first presentation of Glu54Gln transthyretin amyloidosis. *J Neurol Sci*. 2022;437:120264.
53. Gonzalez-Duarte A. Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). *Clin Auton Res*. 2019;29:245-51.
54. Kharoubi M, Roche F, Bézard M, Hupin D, Silva S, Oghina S, et al. Prevalence and prognostic value of autonomic neuropathy assessed by Sudoscan(R) in transthyretin wild-type cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2021;8:1656-65.
55. Jonker DL, Hazenberg BPC, Nienhuis HLA, Slart R, Glaudemans A, Noordzij W. Imaging cardiac innervation in hereditary transthyretin (ATTRm) amyloidosis: A marker for neuropathy or cardiomyopathy in case of heart failure? *J Nucl Cardiol*. 2020;27:1774-84.
56. Gimelli A, Aimo A, Vergaro G, Genovesi D, Santonato V, Kusch A, et al. Cardiac sympathetic denervation in wild-type transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2020;27:237-43.
57. Jercan A, Ene A, Jurcut R, Draghici M, Badelita S, Dragomir M, et al. Clinical characteristics in patients with hereditary amyloidosis with Glu54Gln transthyretin identified in the Romanian population. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:34.
58. Gonzalez-Duarte A, Barroso F, Mundayat R, Shapiro B. Blood pressure and orthostatic hypotension as measures of autonomic dysfunction in patients from the transthyretin amyloidosis outcomes survey (THAOS). *Auton Neurosci*. 2019;222:102590.
59. Palma JA, Gonzalez-Duarte A, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res*. 2019;29:33-44.
60. Masuda T, Ueda M, Misumi Y, Nomura T, Inoue Y, Isoguchi A, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2019;26:79-80.
61. Leonardi L, Adam C, Beaudonnet G, Beauvais D, Cauquil C, Not A, et al. Skin amyloid deposits and nerve fiber loss as markers of neuropathy onset and progression in hereditary transthyretin amyloidosis. *Eur J Neurol*. 2022;29:1477-87.
62. Choi KJ, Son KY, Kang SW, Kim D, Choi JO, Jin KH, et al. Ocular manifestations of Asp38Ala and Thr59Iys familial transthyretin amyloidosis. *Retina*. 2022;42:396-403.
63. Zhang Y, Liu Z, Zhang Y, Wang H, Liu X, Zhang S, et al. Corneal sub-basal whorl-like nerve plexus: a landmark for early and follow-up evaluation in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2021;28:630-8.
64. Vernino S, Hopkins S, Wang Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. *Auton Neurosci*. 2009;146:3-7.
65. Tijero B, Del Pino R, Perez-Concha T, Acera MA, Gabilondo I, Berganzo K, et al. Seronegative and seropositive autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG): Same clinical picture, same response to immunotherapy. *J Neuroimmunol*. 2018;319:68-70.
66. Zeidman LA, Kubicki K. Clinical features and treatment response in immune-mediated small fiber neuropathy with trisulfated heparin disaccharide or fibroblast growth factor receptor 3 antibodies. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2021;22:192-9.
67. Gunning WT 3rd, Kvale H, Kramer PM, Karabin BL, Grubb BP. Postural orthostatic tachycardia syndrome is associated with elevated G-protein coupled receptor autoantibodies. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013602.
68. Hall J, Bourne KM, Vernino S, Hamrefors V, Kharraziha I, Nilsson J, et al. Detection of G protein-coupled receptor autoantibodies in postural orthostatic tachycardia syndrome using standard methodology. *Circulation*. 2022;146(8):613-22.
69. Gibbons CH, Klein C. IVIG and small fiber neuropathy: The ongoing search for evidence. *Neurology*. 2021;96:929-30.
70. Pindi Sala T, Villedieu M, Damian L, Crave JC, Pautot V, Stojanovich L, et al. Long-term efficacy of immunoglobulins in small fiber neuropathy related to Sjogren's syndrome. *J Neurol*. 2020;267:3499-507.
71. Nakane S, Mukaino A, Higuchi O, Watari M, Maeda Y, Yamakawa M, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:953-65.
72. Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, Sandroni P, Low PA. Immunotherapy for autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci*. 2009;146:22-5.
73. Pál E, Fülöp K, Tóth P, Deli G, Pfund Z, Janszky J, et al. Small fiber neuropathy: Clinicopathological correlations. *Behav Neurol*. 2020;2020:8796519.
74. de Rojas Leal C, Lage-Sánchez JM, Pinel-Rios J, León Plaza O, Hamad-Cueto O, Dawid de Vera MT, et al. Paraneoplastic autoimmune autonomic ganglionopathy as the first symptom of bladder cancer: a case report and review of literature. *Neurol Sci*. 2022;43:4841-5.
75. Amato AA, Ropper AH. Sensory ganglionopathy. *N Engl J Med*. 2020;383:1657-62.
76. Sakakibara R. Gastrointestinal dysfunction in neuroinflammatory diseases: Multiple sclerosis, neuromyelitis optica, acute autonomic ganglionopathy and related conditions. *Auton Neurosci*. 2021;232:102795.
77. Lee SI, Hoeijmakers JGJ, Faber CG, Merkies ISJ, Luria G, Waxman SG. The small fiber neuropathy Nav1.7 I228M mutation: impaired neurite integrity via bioenergetic and mitotoxic mechanisms, and protection by dextramipexole. *J Neurophysiol*. 2020;123:645-57.
78. Norcliffe-Kaufmann L, Slaugenhaupt SA, Kaufmann H. Familial dysautonomia: History, genotype, phenotype and translational research. *Prog Neurobiol*. 2017;152:131-48.
79. Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod F, Kaufmann H. Afferent baroreflex failure in familial dysautonomia. *Neurology*. 2010;75:1904-11.
80. Axelrod FB, Goldberg JD, Ye XY, Maayan C. Survival in familial dysautonomia: Impact of early intervention. *J Pediatr*. 2002;141:518-23.
81. Ismail EA, Tulliot-Pelet A, Mohsen AM, Al-Saleh Q. Allgrove syndrome with features of familial dysautonomia: a novel mutation in the AAAS gene. *Acta Paediatr*. 2006;95:1140-3.
82. Vallet AE, Verschueren A, Petiot P, Vandenberghen N, Nicolino M, Roman S, et al. Neurological features in adult Triple-A (Allgrove) syndrome. *J Neurol*. 2012;259:39-46.
83. Bitetto G, Ronchi D, Bonato S, Pittaro A, Compagnoni GM, Bordoni A, et al. Loss of the nucleoporin Aladin in central nervous system and fibroblasts of Allgrove Syndrome. *Hum Mol Genet*. 2019;28:3921-7.