

## **Investigando el dolor, tocar, y las sensaciones de temperatura:**

### **Una pequeña fibra sensorial y parte automática de la neuropatía del síndrome?**

Por Carsten G. Bönnemann, M.D.,

Departamento de Neurología, Hospital de niños de Philadelphia  
y miembro del equipo de consulta clínico de la fundación de CdLS..

Muchos padres y familias de niños y adultos con el síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) han experimentado y observado un similar fenómeno: El individuo afectado parece tener una aparente indiferencia al dolor o un alto aguante al dolor, o vice versa pueden haber ataques inexplicados de dolor o malestar que son difíciles de localizar. O la piel en las extremidades tiene muchas erupciones y puede haber anormalidades al sudar. Y entonces esta el problema común del gastro-esofágico (GE) reflujo. Que podría ser subyacente en todo esto? Algunas de estas características son sugestivas de los síntomas vistos en los desórdenes que involucran los nervios de pequeño diámetro que están implicados en la percepción del dolor y de la temperatura así como en la regulación de funciones nerviosas (vegetativas) autonómicas del sistema.

**Cuales son estas pequeñas fibras nerviosas, cuales son sus roles, y que pasa si hay algún problema con estos nervios?**

Los nervios que transmiten la información sensorial de nuevo al cerebro humano tienen diversos tamaños y se especializan en tomar diversas clases de información sensorial. Las fibras grandes del nervio tienen capas gruesas de aislamiento alrededor de ellos (la capa de melina) que da a ellos la capacidad de conducir impulsos nerviosos muy rápidamente. Estas fibras gruesas transmiten información sensorial tal como la percepción de leve contacto en la piel y el sentido de conocimiento de donde los miembros están en el espacio (proporción). En contraste, las fibras pequeñas conducen información mas lentamente porque tienen solamente capas muy finas de Melina o todavía no tiene ninguna capa. Estas fibras transmiten diferentes tipos de información sensorial incluyendo el dolor, la capacidad de percibir altas o baja temperaturas, y profundas presiones aplicadas. Esta lentitud de la conducción es la razón por la que aparece a menudo ser un rato de retraso entre el tacto de una superficie caliente y cuando percibimos realmente el calor. Las fibras con poca Melina son llamadas “fibras delta A.” Estas son responsables por la transmisión de la percepción del frío y la sensación del dolor en la piel. Las fibras sin Melina se llaman “fibras C” y transmiten la sensación de calor como de presión. Las de pequeño diámetro con melina (aisladas) y fibras sin melina (no aisladas) también usadas por el sistemas nervioso vegetativo o automático. El sistema nervioso autonómico está implicado en todas las funciones viscerales, desde el control de la presión de la sangre y el ritmo del corazón hasta la regulación de los músculos del aparato digestivo y vejiga así como la producción de sudor y la sangre en la difusión de la piel. En una enfermedad con nervios de pequeño diámetro una o todas de estas funciones pueden ser afectadas; en consecuencia, la colección típica de síntomas que se observan a menudo en estos desordenes.

Un síntoma frecuente en neuropatías sensoriales de fibra pequeña esporádica es el dolor espontáneo ([dolor neuropático](#)) que se percibe a menudo como “quemándose”. Además, los individuos suelen sentir desagradables sensaciones por ejemplo zumbido y “hormigueo” a menudo conduciendo a un impulso de mover la extremidad o de sacudirla y de hacerse dar masajes. Sin embargo, un subconjunto de pacientes experimenta indeseables sensaciones evocadas incluso tocando ligeramente su piel, dando otra vez lugar a la sensación de ardor y dolor (referido como distesia). Vice versa, ellas pueden también disminuir la percepción del dolor, disminuir la percepción de la temperatura, auto mutilación, ulceraciones y otras lesiones sin dolor. Problemas con el sistema nervioso autónomo puede conducir a la dificultad de mantener la presión arterial estando parados ([hipotensión ortostática](#)), síncope, disminución en la producción de lágrimas, disminución en la producción del sudor (anhidrosis), y problemas con el movimiento intestinal (el pasaje de los alimentos a través de el estomago y los intestinos).

**Piel descolorida: Es el fenómeno de Raynaud?**

El manchado de la piel (marca - como decoloración de la piel) es diferente del bien conocido [fenómeno de Raynaud](#). En el fenómeno de Raynaud es una reacción excesiva de los vasos sanguíneos de la piel cuando se exponen a un ambiente frío. La típica secuencia de este evento es que los dedos de la mano o los dedos de los pies se vuelven blancos con la exposición al frío, seguido por un azul y finalmente por una decoloración roja. La blancura resulta de una carencia de fluidez de sangre hacia los dedos, el azul de la carencia relativa de oxígeno en los dedos y el rojo señala el fin del episodio cuando a incrementado la fluidez de la sangre a los dedos otra vez, volviéndose rojos y calientes. La causa para el fenómeno de Raynaud no es todavía conocida. Puede ocurrir en aislamiento, como puede ser también una señal de inflamación de los vasos sanguíneos como puede ser visto en algunas condiciones reumáticas. Neuropatías (desorden primario de los nervios) no es una causa típica para el verdadero Raynaud, y muy a menudo es una exagerada rareza y no el verdadero fenómeno Raynaud que es visto en neuropatías que afectan especialmente las fibras pequeñas.

**Que puede causar la enfermedad del pequeño diámetro de las fibras nerviosas?**

Mayormente, neuropatías de fibras pequeñas aparecen en adultos sin causas aparentes, también estas son una importante complicación para la diabetes. Una neuropatía de fibras pequeñas puede también ocurrir como un fenómeno auto inmune o como resultado de exposición a ciertas medicinas y toxinas. Hay algunas conocidas entidades genéticas en la cual las neuropatías de fibras pequeñas son una parte importante del cuadro, los cuales todos son muy raros. Uno de ellos es el síndrome Riley-Day, también conocido como [Disautonomía Familiar](#), la cuál se asocia a la regulación deteriorada de la presión arterial, una producción limitada de lágrimas, reducida sensación de dolor, sudor preservado, y ausencia de [papilas fungiformes](#) en la lengua. También hay otra forma de Familiar, paciente en el cual no se produce sudor y también tiene una

insensibilidad congénita al dolor con mutilaciones propias, así como a menudo un cierto grado de retraso mental, las causas de esto no son todavía claras.

### Hay también una neuropatía de fibras pequeñas en CDLS?

Según lo observado al inicio, algunos de estos síntomas parecen recordarnos de que se ve a veces en personas con CdLS. El Dr. Anthonie Kline y el Dr. Laird Jackson tomaron esta observación y trataron de verificar esto en un gran grupo de pacientes enviando un cuestionario a las familias CdLS. El resultado fue bastante sugestivo: 90% respondió que el individuo con CdLS en su familia parecen reaccionar en forma diferente al dolor, 60% observo erupción de la piel, 57% y 56% parecían reaccionar diferentemente al frío y al calor respectivamente, 52% había disminuido la producción de lagrimas, mientras el 11% no tenían producción de lagrimas.

Esto sugeriría que tal vez que hay de hecho una neuropatía de fibras pequeñas que son parte de muchos síntomas que pueden ocurrir en CdLS. Como se podría estudiar en profundidad para hacer objetivos los resultados preliminares? Estudios regulares de la velocidad de la conducción del nervio hechos en la práctica neurológica a menudo no serán útiles así como están midiendo las fibras grandes y de rápida conducción solamente y falta la contribución de as fibras pequeñas. Sin embargo, seria un merito comenzar con esta prueba fácilmente disponible, porque si las anormalidades fueron encontradas en este test, ciertamente eso sería absolutamente sugestivo de problemas con los nervios periféricos en general. Sin embargo, una de las mejores maneras de conseguir una mirada en la función de los nervios pequeños de la fibra es mirar en la manera que las glándulas sudoríparas en la piel reaccionan en los estímulos nerviosos porque este efecto es mediado por las fibras pequeñas del sistema nervioso autonómico. Esto puede, por ejemplo, ser hecho aplicando un producto químico a través de la piel que fije las señales en esos nervios pequeños, y entonces midiendo si las glándulas del sudor están activas como resultado. Este tipo de pruebas requiere instrumentos específicos que no están comúnmente disponibles.

En la prueba de inyección intradérmica de histamina *un producto químico es inyectado en la piel superficial* y un rubor local es notado producido por los nervios pequeños locales. Esta prueba tiene la ventaja de ser fácilmente realizable, pero desafortunadamente no es muy sensible. Otros métodos de prueba serian menos prácticos para pacientes con CdLS mientras se espera en la cooperación de los individuos que están siendo testeados, por ejemplo la determinación de indicios sensoriales a la temperatura o a los estímulos dolorosos. Además, uno puede también medir otros aspectos del sistema nervioso autonómico, por ejemplo mirar cómo el ritmo cardíaco se comporta durante un periodo de tiempo. Finalmente, ahora es posible dar una mirada directa a las terminales de los nervios pequeños en la piel realizando una biopsia de una porción de piel y examinando la piel debajo del microscopio usando manchas especiales. Estamos actualmente planeando de realizar algunas de estas pruebas en individuos seleccionados con CdLS para ver si la idea de que puede haber una neuropatía de fibras pequeñas esperando en CdLS.

Si ciertamente es una neuropatía de nervios de pequeño diámetro en CdLS, como podría ser afectado por un tratamiento?

Desafortunadamente no existe actualmente un tratamiento que fije esos nervios pequeños y los haga trabajar nuevamente. Todo tratamiento disponible es sintomático. Para los pacientes con tipo de neuropatía de dolor (esos pacientes que no son insensibles al dolor, pero que sufren de dolor espontáneo o que tiene sensaciones espontáneas de irritación), ahora hay medicaciones absolutamente eficaces por ejemplo: Gabapentin (Neurontin), Topiramate (Topamax), Carbamazepine (Tegretol), Amitriptylene y otros. Gabapentin, Topiramate y Carbamazepine se usan generalmente para el control de ataques, pero son asombrosamente eficaces en el contexto del dolor neuropático también. Ésa es probablemente una reflexión de su capacidad de estabilizar la excitabilidad de las células del nervio en un sentido más general. Si uno sabía que este tipo de dolor puede ocurrir en pacientes con CdLS, el médico prescribiría probablemente estas medicaciones más fácilmente en las situaciones donde aparece malestar o dolor inexplicado.

Es enteramente concebible que ciertos comportamientos que pueden ocurrir en pacientes con CdLS tal como irritabilidad y agresión pueden ser, si no esta causado por, entonces quizás agravado por sensaciones dolorosas desconocidas. Si esto es verdad, tratamientos efectivos del dolor neuropático debería mejorar también la conducta. Por supuesto, Es de vital importancia investigar por otras causas del malestar primero,

Como el reflujo GE (gastro-esofágico). Los pacientes con amplia fluctuación en la presión sanguínea desmayos periódicos debido a una bajada en la presión de la sangre cuando suceden pueden ser tratados con medicación efectiva.

Los insensibles al dolor visto en algunas formas de neuropatía no pueden ser tratados con eficacia por la medicación. En casos severos de esta insensibilidad hay un riesgo de sostener lesiones inadvertidas en particular a los dedos o a los dedos del pie así como una tendencia a la auto mutilación. Tales heridas pueden curar muy lentamente porque las fibras de diámetro pequeño del nervio están implicadas en este proceso curativo también.

Uno puede intentar prevenir esto cerciorándose de que los zapatos no sean guarnición demasiado apretada para evitar dolores de la presión.

La cuestión de una neuropatía de fibra pequeña en CdLS autoriza claramente la investigación adicional mientras que ésta encontrada puede ayudar a destacar los nuevos tratamientos que todavía no se han explorado.

Glosario:

Neuropatías : Es un término colectivo para un síndrome neurológico que incluye todas las enfermedades inflamatorias y degenerativas que afectan al sistema nervioso periférico. Los rasgos principales de presentación incluyen alteraciones motoras y

sensitivas diseminadas de los nervios periféricos. Esta patología se observa usualmente en jóvenes o adultos de mediana edad, presentándose más en hombres que en mujeres.

Disautonomía familiar (*Dysautonomia, familiar*) : La disautonomía familiar, también denominada síndrome de Riley-Day, es un trastorno caracterizado por depleción del factor de crecimiento nervioso (NGF) sensible a las neuronas sensoriales y simpáticas. Se ha demostrado que el NGF obtenido de fibroblastos de pacientes con disautonomía familiar posee una actividad anormalmente baja. Esta enfermedad familiar se hereda con un patrón autosómico recesivo, en el que existen ascendientes judíos de origen asquenazí, y se caracteriza por un bloqueo en el desarrollo de los sistemas nervioso autónomo y sensorial. En la actualidad se puede realizar una prueba genética precisa en las familias y en los portadores de este trastorno a partir de marcadores próximos, con la posibilidad de identificar mediante su haplotipo a más del 98% de los cromosomas. La disautonomía familiar se caracteriza por alteraciones gustativas y olfativas, y algunos pacientes poseen un mayor riesgo de muerte súbita. Además, en algunos casos aislados puede aparecer atrofia óptica con pérdida visual.