

Neuropatia de fibras finas na doença de Wilson: revisão de literatura

Small fiber neuropathy in Wilson's disease: literature review

Jéssica Queiroz de Sousa Sobrinho¹, José Lopes Tabatinga Neto¹, Antônio Miguel Furtado Leitão¹, Francisco de Assis Aquino Gondim¹

Resumo

Introdução: A neuropatia periférica é um distúrbio neurológico bastante comum e vem aumentando sua prevalência devido ao processo de envelhecimento da população e aumento de comorbidades como diabetes e obesidade. A neuropatia periférica de fibras finas (NFF) é considerada uma síndrome que apresenta manifestações sensitivas isoladas, ou a combinação de manifestações sensitivas e autonômicas. A doença de Wilson (DW) é um transtorno autossômico recessivo causado por deficiência na metabolização do cobre decorrente de mutações no gene ATP7B. Entre as alterações neurológicas apresentadas pelos pacientes com DW está a neuropatia periférica. **Objetivo:** Revisar a literatura acerca da neuropatia de fibras finas na Doença de Wilson aumentando a compreensão dessa disfunção sobre suas causas e tipos de abordagens apresentadas na literatura. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica a partir do levantamento de dados presente nas bases de dados Scielo e PUBMED no período de janeiro a junho de 2021, utilizando os descritores: "Small Fiber Neuropathy", "Wilson's Disease", "Peripheral Neuropathy". **Resultados:** Foram selecionados 29 artigos, cujos originais foram utilizados para composição deste estudo. Para melhor compreensão, os resultados encontrados no levantamento bibliográfico foram divididos em tópicos. Dos 29 artigos recrutados 15 foram excluídos, pois apresentavam outras doenças de base que pudessem justificar a presença de neuropatia além da doença de Wilson. Dos 14 artigos incluídos na pesquisa: 3 descreveram a presença

de neuropatia de fibras finas na DW, 4 artigos destacaram a presença de leve polineuropatia sensitivo motora axonal na DW, 7 artigos mostraram evidência de neuropatia autonômica, sendo 2 com disfunção predominantemente simpática e 1 parassimpática. **Conclusão:** Neuropatia de fibras finas permanece como um diagnóstico desafiador na literatura, podendo estar presente em formas leves, mesmo em doenças com envolvimento predominante do SNC. Na DW também há relatos desse acometimento neurológico periférico, com predomínio de envolvimento de fibras finas autonômicas de repercussões ainda não completamente compreendidas. A compreensão dessa disfunção ainda não está totalmente esclarecida e ainda há muitas coisas a serem compreendidas sobre a doença de Wilson, portanto faz-se necessário mais estudo sobre essa temática uma vez que ainda é escasso na literatura estudos que abordem esse assunto mesmo havendo aumento do número de casos diagnosticados com doença de Wilson e que apresentam queixas sensitivas associadas.

Palavras chave: Neuropatia de fibras finas, Doença de Wilson, Doenças do sistema nervoso periférico, Neuropatias periféricas

Abstract

Introduction: Peripheral neuropathy is a very common neurological disorder and its prevalence is increasing due to the aging process of the population and the increase in comorbidities such as diabetes and obesity. Fine fiber peripheral neuropathy (NFF) is considered a syndrome that presents isolated sensory manifestations, or a combination of sensory and autonomic manifestations. Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive disorder caused by impaired copper metabolism due to mutations in the ATP7B gene. Among the neurological alterations presented by patients with WD is peripheral neuropathy. **Objective:** To review the literature about thin fiber neuropathy in Wilson's Disease, increasing the understanding of this dysfunction about its causes and types of approaches presented in the literature. **Methods:** A literature review was carried out based on the data survey present in the Scielo and PUBMED databases from January to June 2021, using the descriptors:

1. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Fortaleza – CE - Brasil

Trabalho realizado: Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Fortaleza – CE - Brasil

* O presente estudo fez parte das atividades da Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais (Mestrado) da Universidade Federal do Ceará da primeira autora

Endereço para correspondência: Francisco de Assis Aquino Gondim. Departamento de Clínica Médica, Divisão de Neurologia, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608 – 60430-140 - Fortaleza – CE – Brasil. Telefone: 55 (85) 3366-8052. E-mail: gondimfranc@gmail.com.

“Small Fiber Neuropathy”, “Wilson’s Disease”, “Peripheral Neuropathy”. **Results:** 29 articles were selected, whose For a better understanding, the results found in the literature review were divided into topics. From 29 recruited articles, 15 were excluded, as they had other underlying diseases that could justify the presence of neuropathy in addition to Wilson’s disease. Of the 14 articles included in the research: 3 described the presence of fine fiber neuropathy in WD, 4 articles highlighted the presence of mild axonal sensory motor polyneuropathy in WD, 7 articles showed evidence of autonomic neuropathy, 2 with predominantly sympathetic dysfunction and 1 parasympathetic. **Conclusion:** Fine fiber neuropathy remains a challenging diagnosis in the field. and may be present in mild forms, even in diseases with predominant involvement of the CNS. In WD there are also reports of this peripheral neurological involvement, with a predominance of involvement of thin autonomic fibers with repercussions that are not yet completely understood. The understanding of this dysfunction is still not fully clarified and there are still many things to be understood about Wilson’s disease, so further study on this topic is necessary since studies addressing this issue are still scarce in the literature, even with an increase in number of cases diagnosed with Wilson’s disease and presenting associated sensory complaints.

Keywords: Small fiber neuropathy, Wilson disease, Peripheral nervous system diseases, Peripheral neuropathies

Introdução

Diversos mecanismos como os distúrbios metabólicos, infecciosos, nutricionais, genéticos e autoimunes podem danificar a integridade de nervos periféricos, causando neuropatia periférica⁽¹⁾. A neuropatia periférica é um distúrbio neurológico bastante comum e que vem aumentando sua prevalência cada vez mais devido ao processo de envelhecimento da população e ao aumento de comorbidades como diabetes, distúrbios do controle glicêmico e obesidade. Esse distúrbio é uma causa importante de redução da qualidade de vida devido à dor, alteração da marcha e quadros depressivos⁽²⁾.

As neuropatias podem ser classificadas como: mononeuropatias quando acometem um nervo isoladamente; mononeuropatias múltiplas quando ocorre comprometimento sucessivo de vários nervos; e polineuropatias quando vários nervos são afetados simetricamente e de forma difusa. Em relação à duração, podem ser aguda (até um mês), subaguda (meses) e crônica (anos). Além disso, podem ser classificadas como sensitivas, motoras, sensitivo-motoras ou autonômicas; ou ainda, levando-se em conta o envolvimento exclusivo de fibras grossas versus de fibras finas⁽³⁾.

Objetivo

Revisar a literatura a cerca da neuropatia de fibras finas na Doença de Wilson aumentando a compreensão dessa disfunção sobre suas causas e tipos de abordagens apresentadas na literatura.

Métodos

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre neuropatias periféricas na Doença de Wilson. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Scielo e PubMed, assim como uma busca adicional nas referências citadas pelos artigos coletados. Foram utilizados os seguintes descritores: “Small Fiber Neuropathy”, “Wilson’s Disease”, “Peripheral Neuropathy”.

Observou-se escassez de literatura relacionada ao tema, que vem sendo objeto de estudo dos autores há vários anos, além de ausência de estudos acerca deste assunto em trabalhos publicados em português, tornando-se assim a motivação para a escrita desta revisão, pois tem sido observado o crescente aumento de casos diagnosticados com doença de Wilson que apresentam no curso da doença a presença de neuropatia periférica.

Foram analisados os títulos e resumos dos artigos durante o levantamento bibliográfico. Aqueles cujo conteúdo mais se aproximasse do objetivo do estudo foram lidos na íntegra e determinados aqueles que permaneceriam e os que seriam excluídos. Nos artigos que apresentavam casos clínicos com outras doenças de base que pudessem estar associadas ao surgimento da neuropatia além da doença de Wilson foram excluídos da pesquisa.

Resultados

Por meio da revisão de literatura, foram selecionados 29 artigos originais utilizados para composição deste estudo. Para melhor compreensão do assunto abordado, Os resultados encontrados no levantamento bibliográfico foram divididos em tópicos. Desses 29 artigos, 14 permaneceram na pesquisa, pois apresentaram apenas a doença de Wilson como doença de base que pudesse justificar o aparecimento da neuropatia periférica. De acordo com os achados da pesquisa apresentamos abaixo em tópicos os resultados encontrados a cerca dessa temática compreendendo desde a explicação de definição da neuropatia de fibras finas até os tipos de tratamentos propostos na literatura.

Neuropatia de fibras finas

As fibras finas do sistema nervoso periférico podem ser pouco mielinizadas ou amielínicas (maioria).

Essas fibras (fibras C e A delta) são responsáveis pela condução de estímulos como temperatura e sensação dolorosa, após estímulo mecânico ou térmico na pele. Devido ao envolvimento das fibras C na função autonômica, a sua degeneração pode se refletir em disfunções autonômicas puras no indivíduo⁽⁴⁾.

Chama-se de neuropatia periférica de fibras finas (NFF) uma síndrome que apresenta manifestações sensitivas isoladas ou a combinação de manifestações sensitivas e autonômicas, com o exame neurológico (em geral) quase normal. Esse grupo de doenças em geral acomete as terminações distais dos nervos, o que desencadeia disfunção. As queixas relatadas interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes⁽¹⁾.

Classificação

A neuropatia periférica pode apresentar-se com queixas somáticas, sendo as mais comuns a queimação nos pés, alteração da sensibilidade térmica e dolorosa, que podem seguir um padrão comprimento dependente, ou seja, a distribuição da neuropatia depende do comprimento do nervo. Geralmente ela é simétrica, tem início com envolvimento distal de mãos e pés (padrão em bota ou em luva) e vai ascendendo, no caso dos membros inferiores até o tornozelo ou joelhos⁽⁵⁾.

Nas neuropatias não comprimento-dependente, as queixas podem ser focais ou multifocais, podendo apresentar topografia bizarra, como no caso da síndrome da ardência bucal. Além de queixas somáticas, pode haver comprometimento autonômico mediado por fibras colinérgicas e vasomotoras que desencadeiam os seguintes sintomas: disfunção pupilar, taquicardia, intolerância ao exercício físico, hipotensão ortostática, anidrose, intolerância ao calor, pele seca, dismotilidade esofágica, gastroparesia, diarreia, constipação, disfunção erétil, bexiga neurogênica e ejaculação retrógrada^(3,6).

Causas

Atualmente vários fatores estão relacionados ao desenvolvimento de NFF, entre eles estão:

- Disfunções metabólicas: diabetes, intolerância à glicose, hipotireoidismo e deficiência de vitamina B12;
- Doenças infecciosas: influenza, HIV, hanseníase e hepatite C;
- Drogas e substâncias tóxicas: medicamentos anti-retrovirais, metronidazol, nitrofurantoína, abuso crônico de álcool, tálio, arsênico, estatinas;
- Doenças imunomediadas: doença celíaca, sarcoidose, síndrome Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença do tecido conjuntivo, doença inflamatória intestinal;

- Alterações genéticas: doença de Fabry, hemocromatose, mutação dos canais de sódio, doença de Tangier, amiloidose;
- Neuropatia associada a neoplasias: síndrome paraneoplásica;
- Neurodegenerativas: doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica;
- Causas idiopáticas

Entre todos esses fatores apresentados acima, a causa mais comum de NFF é o diabetes. A prevalência desse tipo de neuropatia no diabetes é maior que a neuropatia de fibras grossas^(6,4,7,1).

Manifestações clínicas

Os sintomas da NFF variam muito, entre os indivíduos, em relação à gravidade, distribuição e progressão, podendo estar associadas a queixas somáticas, autonômicas ou mistas. Geralmente a NFF é comprimento-dependente, apresentando as alterações inicialmente nas extremidades dos membros inferiores. Todavia, há relatos de casos não comprimento dependentes, sendo as alterações distribuídas de formas irregulares nas extremidades superiores, face, tronco e outras regiões focais, condições estas mais relacionadas às doenças inflamatórias e imunomediadas⁽⁸⁾.

Os sintomas relatados são: sensação de queimação, alodínia, dor generalizada, câibras, dores musculares, sensação de choque elétrico, dor evocada, parestesia, dormência, discriminação diminuída, quadros dolorosos relacionados ao aumento da temperatura ou ao exercício físico, dor neuropática paroxística, podendo haver componente pruriginoso associado. Outros sintomas também relatados incluem cefaleia, fadiga, síndrome do intestino irritável, disfunção cognitiva e distúrbio do sono. Os sintomas autonômicos citados por esses pacientes são: náuseas, vômitos, hipotensão postural, disfunção sexual, desregulação vasomotora com descoloração roxa ou azul flutuante em mãos e pés, sudorese anormal, arritmias, pré-síncope e queixas urinárias⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Neuropatia periférica de fibras finas na doença de Wilson

A doença de Wilson (DW) é um transtorno autossômico recessivo causado por deficiência na metabolização do cobre decorrente de mutações no gene ATP7B. Esse gene é responsável pela decodificação da proteína ATP7B, principal transportadora da excreção biliar de cobre. O metabolismo deficiente de cobre gera acúmulo desse metal no organismo e ocasiona posteriormente o aparecimento de manifestações clínicas decorrentes dessa intoxicação, entre as quais se encontram as alterações neurológicas. As

manifestações neurológicas correspondem a 60% da apresentação inicial dos pacientes na terceira e quarta década de vida com DW⁽¹¹⁻¹²⁾.

Entre as alterações neurológicas apresentadas pelos pacientes com DW, está a neuropatia periférica. As descrições de neuropatias periféricas na doença de Wilson são limitadas. Há raros registros de neuropatias de fibras grossas na doença de Wilson, descritas na tabela 1. Nas neuropatias sensitivas, as queixas consistem em parestesias, formigamento, queimação, alteração de sensibilidade térmica e dolorosa³. A tabela 1 detalha todos os estudos relativos à literatura de fibras finas na DW descritos na literatura, assim como os raros casos de neuropatia de fibras grossas.

Os estudos de neuropatias de fibras finas na DW são raros (tabela 1). As neuropatias de fibras finas po-

dem ser sensitivas puras, autonômicas puras ou mistas (sensitivas+autonômicas). No estudo realizado por Gondim et al (2014) envolvendo quatro casos clínicos de pacientes com doença de Wilson com neuropatia de fibras finas, as principais queixas clínicas foram queimação e parestesia. As alterações relacionadas à disfunção de fibras autonômicas foram incontinência urinária e síncope. A tabela 1 descrita abaixo apresenta os estudos coletados nessa pesquisa que apresentaram neuropatia periférica associada à Doença de Wilson e seus respectivos achados de forma clara e detalhada.

O estudo realizado por Bhattacharya et al⁽¹⁵⁾ com 14 pacientes portadores de DW observou que quase um terço dos pesquisados apresentaram anormalidade nos testes autonômicos de função cardiovascular, com maior comprometimento da função parassimpática.

Tabela 1

Revisão bibliográfica de estudos inerentes à neuropatia periférica de fibras finas na DW, neuropatia de fibras grossas e autonômica na DW

<i>Autores</i>	<i>Tipo de neuropatia</i>	<i>Achados do estudo</i>
(Sturniolo et al, 2015) ¹⁴	Fibras finas	Investigaram as alterações da córnea e avaliou os parâmetros do plexo nervoso sub-basal da córnea em pacientes com DW por meio da microscopia confocal da córnea. A análise apresentou alterações significativas no plexo sub-basal da córnea e no epitélio corneano, apresentando neuropatia periférica de fibras finas nesses pacientes.
(Gondimet al, 2014) ¹³	Fibras finas	Relataram a evidência de alterações sensitivas de fibras finas em 2 pacientes, entre 4 dos indivíduos recrutados com DW utilizando o teste de enrugamento cutâneo (TEC) e evidências clínicas da disfunção autonômica.
(Junget al, 2005) ¹⁹	Fibras grossas	Descreveu um relato de caso de um paciente com DW que apresentava sinais de neuropatia periférica antes de ser submetido ao tratamento com penicilamina. A suspeita foi confirmada mediante a biópsia de nervo e eletroneuromiografia, uma neuropatia do tipo misto. Portanto, o estudo sugere que, embora incomum, a neuropatia periférica deve levantar suspeitas ao neurologista de DW em pacientes jovens.
(Miyakawa et al, 1973) ²¹	Fibras grossas	O relato de caso descreveu um jovem de 16 anos com DW que apresentou piora progressiva dos sintomas neurológicos. Foi submetido à biópsia de nervo. As alterações patológicas a nível microscópico das fibras nervosas consistiram em desmielinização primária e mudança secundária no formato dos axônios.
(Leven, Fasshauer, 1978) ²²	Fibras grossas	Realizaram estudos eletrodiagnósticos com 3 pacientes diagnosticados com DW. Os estudos apresentaram diminuição da velocidade de condução nervosa motora, porém não foi muito acentuada. A velocidade de condução sensitiva também foi baixa, os potenciais de ação sensorial mostraram baixas amplitudes e continham grandes quantidades de fases tardias. O eletromiografia de um paciente mostrou desnervação no início do tratamento.
(Samier et al, 2009) ²³	Fibras grossas	Descreveu o relato de caso de um paciente com DW que evidenciou em um estudo eletrofisiológico a presença de neuropatia periférica axonal sensitivo-motora dependente do comprimento.
(Giesen et al, 2003) ²⁰	Fibras autonômicas e finas	Descreveu o estudo com dezessete pacientes com DW submetidos a testes sensitivos e autonômicos. Os achados foram compatíveis com um potencial comprometimento das fibras C não mielinizadas na DW, sendo esta independente da disfunção motora predominante constatada nos núcleos da base.

Tabela 1

Revisão bibliográfica de estudos inerentes à neuropatia periférica de fibras finas na DW, neuropatia de fibras grossas e autonômica na DW

<i>Autores</i>	<i>Tipo de neuropatia</i>	<i>Achados do estudo</i>
(Bhattacharya et al, 2002) ¹⁵	Fibras autonômicas	Realizaram um estudo utilizando testes de funções autonômicas em quatorze pacientes que tinham diagnóstico de DW. O estudo concluiu que um terço dos pacientes com DW apresentaram disfunção autonômica com maior comprometimento da função parassimpática e que o envolvimento dos neurônios centrais está relacionado à disfunção autonômica da função cardíaca.
(Quick et al, 2019) ¹⁶	Fibras autonômicas	Realizaram um estudo prospectivo com 122 pessoas, divididos igualmente em grupo controle e grupo de pessoas com DW. O objetivo do estudo foi determinar se os pacientes com DW mostravam sinais de comprometimento cardíaco, doença cardíaca estrutural ou disfunção autonômica. O estudo demonstrou que o envolvimento cardíaco e a disfunção autonômica na DW são possíveis, todavia a causa subjacente ainda é desconhecida.
(Chuet al, 1997) ¹⁷	Fibras autonômicas	Avaliaram o envolvimento do sistema nervoso autônomo na Doença de Wilson em 25 pacientes através da resposta simpática da pele e a variação do intervalo RR, em seguida comparados ao grupo controle. Os achados desse estudo sugeriram que a disfunção autonômica pode ocorrer na DW e que a função simpática é mais comprometida, principalmente devido ao envolvimento central.
(Liet al, 2017) ¹⁸	Fibras autonômicas	Realizaram um estudo prospectivo de pacientes com DW para observar se apresentavam disfunções e deficiências autonômicas após 3 anos de acompanhamento adequado. O estudo revelou disfunção autonômica cardiovascular envolvendo os ramos simpáticos e parassimpáticos nos pacientes com DW. A função autonômica se torna geralmente estável após o início do tratamento.
(Soni et al, 2009) ²⁴	Fibras autonômicas	Avaliaram os reflexos autonômicos cardiovasculares clínico e eletrofisiologicamente em 30 pacientes e em seguida comparado ao grupo controle. Os autores concluíram que a disfunção autonômica ocorre na DW e afeta mais as funções parassimpáticas do que as simpáticas.
(Meenakshi-Sundaram et al, 2002) ²⁵	Fibras autonômicas	Avaliaram 50 pacientes com DW, que tinham duração e gravidade variável da doença, usando resposta simpática da pele e variabilidade do intervalo RR na respiração profunda. Concluíram nesse estudo que a disautonomia, frequentemente subclínica, é comum na DW e provavelmente de origem central. É mais frequente naqueles que apresentam manifestações neurológicas. As funções simpáticas e parassimpáticas são igualmente afetadas.

Devido à disfunção autonômica cardiovascular ter sido mais comum em pacientes com alterações graves no sistema nervoso central, os autores concluíram que essa disfunção autonômica está relacionada ao comprometimento dos neurônios autonômicos centrais. Entretanto não houve confirmação da ausência de envolvimento autonômico de fibras finas⁽¹⁵⁾.

Outro estudo realizado por Quick et al⁽¹⁶⁾ identificaram os pacientes com acometimentos mais severos decorrentes da doença de Wilson apresentaram níveis mais elevados NT-proBNP, um preditor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. No exame Holter 24hs, 84% dos pacientes tiveram ritmos ectópicos supraventriculares. Os autores acreditam

que o aumento da troponina, em casos com maiores exacerbações, está relacionado a uma toxicidade e inflamação decorrentes do acúmulo de cobre no miocárdio⁽¹⁶⁾.

Chu et al⁽¹⁷⁾ recrutaram 25 pacientes com DW para verificar o envolvimento autonômico pela resposta simpática da pele e a variação do intervalo RR. Nesse estudo, os sinais e sintomas autonômicos mais comuns entre os pacientes foram: seborreia, salivação e boca seca. Os sintomas relacionados à transpiração também foram relativamente comuns: transpiração excessiva, transpiração diminuída, anidrose e pele seca. Quatro pacientes apresentaram intolerância ao calor e outros quatro relataram intolerância ao frio.

A metade dos pacientes teve a resposta simpática da pele anormal e três tiveram anormalidade na variação do intervalo RR. Esses dados sugerem que o sistema nervoso simpático é mais afetado na DW, todavia há também acometimento do sistema nervoso parassimpático⁽¹⁷⁾.

Li et al⁽¹⁸⁾, em seu estudo longitudinal acerca de disfunção autonômica na DW empregando sensibilidade barorreflexa e análise espectral, obtiveram os seguintes resultados: a frequência cardíaca tendeu a ser mais elevada; os parâmetros parassimpáticos, especialmente a razão Valsalva, foram reduzidos; o aumento da frequência cardíaca durante a apreensão manual isométrica era menor, implicando em disfunção simpática; a sensibilidade barorreflexa esteve diminuída sob múltiplas condições; a disfunção autonômica foi mais grave no subgrupo com disfunções neurológicas e o UPDRS foi correlacionado a diversas disfunções autonômicas⁽¹⁸⁾.

Diagnóstico

O diagnóstico de neuropatia de fibras finas não é fácil, principalmente em pacientes com outras queixas neurológicas mais intensas, como por exemplo, as queixas extra-piramidais na doença de Wilson. O relato de sintomas característicos de alteração nervosa é fundamental para se levantar alguma suspeita de neuropatia periférica. Por esse motivo devem ser enfatizadas, durante o processo de estabelecimento do diagnóstico, as características neurofisiológicas, histológicas e investigações morfológicas dos nervos periféricos. O diagnóstico definitivo de neuropatia periférica de fibras finas só pode ser realizado mediante a comprovação comprometimento das fibras A delta e C. Vale ressaltar que é muito comum a descrição de queixa sensitiva compatível como acometimento do comprimento dependente do nervo na neuropatia de fibras finas^(27,8).

Os estudos de condução nervosa e eletroneuromiografia comuns são ineficazes nessa condição patológica para estabelecer o seu diagnóstico, pois não conseguem avaliar esses tipos de fibras nervosas (Fibras C e A delta). Portanto são necessários testes especializados que foram desenvolvidos para avaliação da função das fibras sensitivas amielínicas e autonômicas. Eles podem ser divididos em testes para avaliação de fibras finas somáticas e teste para avaliação das fibras autonômicas. A tabela 2 abaixo descreve esses tipos de testes⁽¹⁾.

O teste termorregulador de suor permite avaliar as fibras finas, as fibras simpáticas pré-ganglionares e as vias autonômicas do sistema nervoso central. O teste da quantificação sensitiva (QST) avalia os limites de percepção das sensações referentes a estímulos de temperatura, sensibilidade vibratória e dolorosa. Os testes eletrofisiológicos específicos incluem potenciais evocados de laser, medição do limiar de detecção da temperatura e testes de função autonômica, tornando-se assim eficazes para a o diagnóstico de NFF. O uso dos potenciais evocados por laser permite a investigação das fibras A e possivelmente das fibras C, periféricamente, e o trato espinotalâmico, centralmente. O estímulo causado por esse dispositivo permite adquirir respostas reproduzíveis e quantificáveis especificamente das fibras finas sensitivas e do trato espinotalâmico. Sua sensibilidade para NFF varia de 70% a 80%^(1,28).

O teste QSART permite avaliar a função sudomotora pré-ganglionar por meio de iontoforese induzida com acetilcolina na pele. É sensível e reproduzível, todavia requer equipamentos específicos tornando sua disponibilidade limitada. O teste de enrugamento da pele consiste na avaliação de uma resposta simpática das fibras finas presentes nas polpas digitais a partir do contato da pele com uma substância estimuladora, geralmente é utilizado o creme vasoconstritor EMLA. A resposta simpática reflexada pele é avaliada a partir

Tabela 2

Testes específicos para avaliação de neuropatia de fibras finas

<i>Testes de avaliação de fibras finas somáticas</i>	<i>Testes de avaliação das fibras finas autonômicas</i>	<i>Teste para avaliação de fibras autonômicas e somáticas</i>
Teste termorregulador de suor	Teste quantitativo de reflexo axonal sudomotor (QSART)	Biópsia de pele
Teste da quantificação sensitiva (QST)	Teste de enrugamento da pele	Microscopia confocal <i>in vivo</i>
Potenciais evocados por calor de contato	Respostas simpáticas da pele	Escala de classificação de certeza para o diagnóstico de pequenas neuropatias de fibra
	Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda e teste de Valsalva (testes de função cardiovascular)	Testes para confirmar a etiologia de neuropatias de fibra finas

de potenciais elétricos obtidos na pele decorrentes de estímulos enviados por eletrodos posicionados nas mãos e nos pés que desencadeiam alteração da resposta sudomotora. O teste de medição da variação do intervalo R-R é amplamente utilizado para avaliar o suprimento de nervo autonômico ao coração, todavia há outros testes que avaliam simultaneamente a pressão arterial e a frequência cardíaca em resposta a manobras dinâmicas, como manobra de Valsalva, teste de inclinação e preensão manual^(27-28,6).

A biópsia de pele usada para medir a densidade das fibras nervosas epidérmicas é considerada padrão-ouro para avaliação da função das fibras finas, e é associada à imunohistoquímica que é utilizada para marcação das fibras nervosas aumentando assim o seu valor diagnóstico. A microscopia confocal da córnea é um método não invasivo utilizado para avaliar a densidade das fibras finas tipo C originadas do nervo trigêmeo presente na córnea do olho⁽⁴⁾.

A Escala de classificação de certeza para o diagnóstico de neuropatias de fibras finas baseia-se nos sintomas clínicos, sinais e achados dos exames. Os testes para confirmar a etiologia de neuropatias de fibra finas consistem no rastreio da causa a partir da história da doença, histórico médico, histórico familiar e exame clínico. Caso essas informações sejam insuficientes, testes e exames podem ser solicitados para auxiliar na identificação da causa. Entre os exames solicitados para a identificação da etiologia da neuropatia, são solicitados inicialmente: teste de glicose em jejum; VDRL; TSH; vitamina B12 sérica; testes para níveis de colesterol total, LDL e triglicerídios. Em um segundo momento, podem ser solicitados: homocisteína e níveis de ácido metilmalônico; eletroforese de imunofixação; anticorpos antinucleares; níveis de ACE; anticorpos anti-endomísio (ou anti-glutamina-se); HIV; HTLV; e triagem de hepatite B e C. Podem ser solicitados testes adicionais de acordo com o gênero, estado nutricional e idade. Caso haja suspeita de distúrbios inflamatórios, autoimunes ou paraneoplásicos, a punção lombar deve ser solicitada^(1,5).

Tratamento

Torna-se fundamental no tratamento a identificação da causa subjacente (que seja tratável), eliminar os fatores de risco e controlar o quadro doloroso. A dor é a principal queixa na NFF, portanto o tratamento deverá ter como objetivo primário o controle do quadro algico. Os principais tipos de medicamentos utilizados para controlar a dor neuropática são os antidepressivos, anticonvulsivantes e os opióides⁽²⁸⁾.

A literatura recomenda como primeira linha de tratamento farmacológico no controle da dor as antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de

serotonina, pregabalina e gabapentina. Como segunda linha de tratamento estão os adesivos de lidocaína, adesivos de alta concentração de capsaicina e tramadol; a recomendação como terceira linha de tratamento são os opióides fortes e toxina botulínica⁽²⁷⁾.

A etiologia e a prevenção de novos danos devem ser consideradas durante o tratamento, assim como correções de deficiências dietéticas, remoção de compostos tóxicos ou medicamentos inapropriados e o controle de doenças imunomediadas que estejam associadas⁽⁴⁾.

A dor neuropática é uma condição patológica complexa que interfere bastante na qualidade de vida do indivíduo, desencadeando alteração de humor, depressão, distúrbios do sono e disfunção cognitiva leve. Portanto, a atuação multiprofissional deve ser recomendada, contando com profissionais como fisioterapeutas e psicólogos objetivando restaurar a funcionalidade e controle emocional⁽²⁸⁾.

Conclusão

A neuropatia na doença de Wilson é um diagnóstico desafiador tendo em vista o predomínio de queixas referentes ao envolvimento do sistema nervoso central. Apesar disso, destacam-se a presença de neuropatia de fibras finas, com envolvimento restrito autonômico ou sensitivo e autonômico. Por ser tratar de uma disfunção que não é tão explorada na literatura, este trabalho vem colaborar com a compreensão dessa temática, assim como reforçar a importância de se desenvolver mais estudos relacionados ao tema a fim de esclarecer pontos que ainda permanecem obscuros acerca da neuropatia de fibras finas na doença de Wilson.

Referências

1. Gondim FAA, Barreira AA, Claudino R, Cunha FMBD, Freitas MRG, França Jr MC, et al. Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. Arq Neuropsiquiatr. 2018; 76(3):200-8.
2. Barrel K, Smith G. Peripheral neuropathy. Med Clin North Am. 2019;103(2): 383-97.
3. Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatias periféricas dolorosas. Rev Bras Anestesiol. 2011; 61(5) 649-58.
4. Basantsova NY, Starshinova AA, Dori A, Zinchenko YS, Yablonskiy PK, Shoenfeld Y. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. NeurolSci. 2019; 40(7):1343-50.
5. 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; 16(11):934-44.
6. Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG. Small fibre neuropathy. Curr Opin Neurol. 2012; 25(5):542-9.
7. Chiang MC, Tseng MT, Pan CL, Chao CC, Hsieh ST. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. Expert Rev Neurother. 2015; 15(3):305-13.

8. Levine TD. Small fiber neuropathy: disease classification beyond pain and burning. *J Cent Nerv SystDis*. 2018; 10:1179573518771703.
9. Voortman M, Fritz D, Vogels OJM, Eftimov F, van de Beek D, Brouwer MC, et al. Small fiber neuropathy: a disabling e underrecognized syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23(5):447-57.
10. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DLH. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol*. 2014; 14(6): 368-79.
11. Mohr I, Weiss KH. Biochemical markers for the diagnosis and monitoring of Wilson disease. *Clin Biochem Rev*. 2019; 40(2):59-77.
12. Subramanian I, Vanek ZF, Bronstein JM. Diagnosis and treatment of Wilson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002; 2(4):317-23.
13. Gondim FAA, Araújo DF, Oliveira IS, Vale OC. Small fiber dysfunction in patients with Wilson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014; 72(8):592-5.
14. Sturniolo GC, Lazzarini D, Bartolo O, Berton M, Leonardi A, Fregona IA, et al. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(2):1390-5.
15. Bhattacharya K, Velickovic M, Schilsky M, Kaufmann H. Autonomic cardiovascular reflexes in Wilson's disease. *Clin Auton Res*. 2002; 12(3):90-192.
16. Quick S, Reuner U, Weidauer M, Hempel C, Heidrich FM, Mues C, et al. Cardiac and autonomic function in patients with Wilson's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):22.
17. Chu EC, Chu N-S, Huang C-C. Autonomic involvement in Wilson's disease: a study of sympathetic skin response and RR interval variation. *J Neurol Sci*. 1997; 149(2):131-7.
18. Li K, Lindauer C, Haase R, Rüdiger H, Reichmann H, Reuner U, et al. Autonomic Dysfunction in Wilson's Disease: a comprehensive evaluation during a 3-year follow up. *Front Physiol*. 2017; 8:778.
19. Jung HW, Ahn TB, Jeon, BS. Wilson disease with an initial manifestation of polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2005; 62(10):1628-31.
20. Giesen HJ, Weiss P, Arendt G, Hefter H. Potential c-fiber damage in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2003; 108(4):257-61.
21. Myiakawa T, Murayama E, Sumiyoshi S, Deshimaru M, Myiakawa K. A biopsy case of Wilson's disease pathological changes in peripheral nerves. *Acta Neuropath*. 1973; 24(2):174-7.
22. Leven B, Fasshauer K. Lesions of the peripheral nerves in Wilson's disease. Electrodiagnostic findings. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb*. 1978; 46(4):202-6.
23. Foubert-Samier A, Kazadi A, Rouanet M, Vital A, Lagueny A, Tison F, et al. Axonal sensory motor neuropathy in copper-deficient Wilson's disease. *Muscle Nerve*. 2009; 40(2):294-6
24. .Soni D, Shukla G, Singh S, Vinay G, Behari M. Cardiovascular and sudomotor autonomic dysfunction in Wilson's disease--limited correlation with clinical severity. *Auton Neurosci*. 2009; 151(2):154-8.
25. Meenakshi-Sundaram S, Taly AB, Kamath V, Arunodaya GR, Rao S, Swamy HS. Autonomic dysfunction in Wilson's disease --a clinical and electrophysiological study. *Clin Auton Res*. 2002; 12(3):185-9.
26. Sopacua M, Hoiejmakers JGJ, Merckies ISJ, Lauria G, Waxman SG, Faber CG. Small-fiber neuropathy: expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst*. 2019; 24(1):19-33.
27. Sène, D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint BoneSpine*. 2018; 85(5):553-9.
28. Cazzato D, Lauria G. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(5): 490-9.

Trabalho recebido: 27/05/2021

Trabalho aprovado: 26/10/2021

Trabalho publicado: 29/10/2021

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)