



La fibromialgia: posible enfermedad autoinmune

Fibromyalgia: possible autoimmune disease

J. Vidal Fuentes

Unidad de Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara, España

El síndrome de fibromialgia (FM) es una enfermedad caracterizada por dolor generalizado intenso, acompañado de astenia, trastornos del sueño, alteraciones cognitivas y emocionales, y está muy relacionada con el estrés y los acontecimientos vitales estresantes [1]. Su repercusión clínica es superior a cualquier otra enfermedad reumática en términos de intensidad del dolor, función, calidad de vida, estado emocional y catastrofismo [2]. La intensidad media del dolor en pacientes con fibromialgia es de 7 en la escala numérica, frente al 5 en el resto de enfermedades reumáticas. Su etiopatogenia es desconocida, aunque se han descrito diversas alteraciones en neurotransmisores del sistema nervioso, fenómenos de sensibilización central y periférica, y pérdida de mecanismos inhibitorios del dolor [3]. Su prevalencia además es elevada, afectando al 3-4 % de la población, en el 90 % de los casos mujeres. Su evolución es crónica, con gran repercusión sociolaboral [4], y los tratamientos disponibles tienen un beneficio limitado. Todo ello hace que esta enfermedad, o síndrome, sea un reto a la inteligencia y al conocimiento científico.

Goebel y cols. han publicado recientemente los resultados de un estudio experimental en ratones hembra, a los que administraron IgG de pacientes con FM, y de controles sanos [5]. Los ratones tratados con IgG de pacientes con FM mostraron una hiperalgesia a la estimulación mecánica y fría nociva, y las fibras nociceptivas, en las preparaciones de los nervios de la piel de ratones tratados con IgG de FM, mostraron una mayor capacidad de respuesta a los estímulos mecánicos y al frío. Estos ratones también mostraron una actividad locomotora reducida, una disminución de la fuerza de agarre de la pata y una pérdida de inervación intraepidérmica. Por el contrario, la transferencia de suero depleccionado de IgG de pacientes con FM o la IgG de controles sanos no tuvo ningún efecto. La IgG de pacientes no activó directamente las neuronas sensoriales nativas. Se identificaron depósitos de IgG de FM en células gliales satélite en neuronas *in vivo* e *in vitro*, así como en tractos de fibras mielinizadas y en una pequeña cantidad de macrófagos y células endoteliales en los ganglios de la raíz dorsal del ratón (DRG), pero no en células en la médula espinal. Además, la IgG de FM se unió al DRG humano.

Estos resultados demuestran que la IgG de los pacientes con FM produce hiperalgesia sensorial al sensibilizar las aferencias nociceptivas periféricas y sugieren que las terapias que reducen los títulos de IgG del paciente pueden ser efectivas para la fibromialgia.

Estos hallazgos evidencian mecanismos de autoinmunidad mediada por autoanticuerpos, con especificidad todavía no determinada, pero en gran medida dirigida contra proteínas neuronales. En este sentido cobra protagonismo la controvertida presencia de neuropatía de fibra fina presente en pacientes con FM, y su mejoría histológica y clínica tras tratamiento con IgGs, aunque esto pueda ser solo un epifenómeno [6]. Otro dato a favor de la autoinmunidad es la asociación con otras enfermedades autoinmunes, con una prevalencia aumentada de FM, presente en el 20 % de los pacientes con artritis reumatoide, el 30 % de lupus eritematoso sistémico, el 50 % de síndrome de Sjögren y el 13-18 % de espondiloartritis [7].

Con estos nuevos datos, el rompecabezas de la etiopatogenia de la FM puede hacer plausible su interpretación. En este sentido, Martínez Lanvin, uno de los grandes expertos en FM, ya apunta que el GRD puede ser un centro neuronal de la fibromialgia donde diferentes factores estresantes pueden transformarse en dolor neuropático, en parte con los datos de neuropatía de fibra fina identificada en la córnea de pacientes con FM [8,9].

Una de las zonas del rompecabezas todavía no bien definida es el papel que juega el estrés emocional y los acontecimientos vitales estresantes (AVES) en la etiopatogenia de la FM y cómo encajar las piezas con la autoinmunidad. La evidencia identifica una asociación de los AVES con la FM [10]. Cada vez hay más datos de que el estrés emocional activa mecanismos inflamatorios en la médula espinal mediante la activación de la microglía y fenómenos de neuroinflamación [11,12]. Los estudios del grupo de la Universidad de Granada del Dr. Leza aportan un trabajo experimental clave, donde se demuestra que el estrés en ratas produce un aumento de permeabilidad intestinal, y que antígenos bacterianos dan lugar a la activación de receptores TLR 4 a nivel neuronal y mecanismos de neuroinflama-

ción y fenómenos de depresión e hiperalgesia, y que el tratamiento antibiótico revierte estos fenómenos [13]. Es posible hipotetizar que la microbiota intestinal y la permeabilidad intestinal se altere en situaciones de estrés, y en sujetos predispuestos algún antígeno bacteriano desencadene una respuesta autoinmune que dé lugar a la producción de autoanticuerpos con reactividad cruzada frente a autoantígenos neuronales. Las expectativas sobre la etiopatogenia de la FM parecen estar mejorando de forma sustancial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-55. DOI: 10.1001/jama.2014.3266.
2. Plana-Veret C, Seoane-Mato D, Goicoechea García C, Vidal-Fuentes J; Grupo de Trabajo del Proyecto EVADOR. Pain assessment in Spanish rheumatology outpatient clinics: EVADOR Study. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(2):88-96.
3. Üçeyler N, Burgmer M, Friedel E, Greiner W, Petzke F, Sarholz M, et al. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017, overview of systematic review articles and overview of studies on small fiber neuropathy in FMS subgroups. *Schmerz*. 2017;31(3):239-45. DOI: 10.1007/s00482-017-0202-5.
4. Skaer TL. Fibromyalgia: disease synopsis, medication cost effectiveness and economic burden. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(5):457-66. DOI: 10.1007/s40273-014-0137-y.
5. Goebel A, Krock E, Gentry C, Israel MR, Jurczak A, Urbina CM, et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e144201. DOI: 10.1172/JCI144201.
6. Metyas S, Chen C, Quismorio A, Abdo N, Kamel K. Improvement of Nerve Fiber Density in Fibromyalgia Patients Treated with IVg. *Curr Rheumatol Rev*. 2020;16(4):280-4. DOI: 10.2174/1573397115666191106120622.
7. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):165-71. DOI: 10.1016/j.berh.2010.01.011.
8. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia in women: somatisation or stress-evoked, sex-dimorphic neuropathic pain? *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):422-5.
9. Martínez-Lavín M. Dorsal root ganglia: fibromyalgia pain factory? *Clin Rheumatol*. 2021;40(2):783-7. DOI: 10.1007/s10067-020-05528-z.
10. Yavne Y, Amital D, Watad A, Tiosano S, Amital H. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):121-33. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.011.
11. Sawicki CM, Kim JK, Weber MD, Faw TD, McKim DB, Madalena KM, et al. Microglia Promote Increased Pain Behavior through Enhanced Inflammation in the Spinal Cord during Repeated Social Defeat Stress. *J Neurosci*. 2019;39(7):1139-49. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2785-18.2018.
12. Grippo AJ, Scotti MA. Stress and neuroinflammation. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2013;28:20-32.
13. Gárate I, García-Bueno B, Madrigal JL, Bravo L, Berrocoso E, Caso JR, et al. Origin and consequences of brain Toll-like receptor 4 pathway stimulation in an experimental model of depression. *J Neuroinflammation*. 2011;8:151. DOI: 10.1186/1742-2094-8-151.