

Il dolore nella Malattia di Fabry

di Walter Borsini

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche
2018, Vol. 30(2) 153-157

© The Author(s) 2018

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0394936218790755

journals.sagepub.com/home/gtn



Abstract

Pain in Fabry's Disease

The pain of the extremities is a very frequent and early symptom, in males, and also in women, with a classic picture of Fabry's disease, although it is often underestimated or misdiagnosed. It is characterized by attacks of burning pain, of variable intensity and frequency, which affect the extremities of the limbs. Young patients report recurrent episodes of exacerbation of pain attacks. Fever, heat and / or cold intolerance, reduced or absent sweating and gastrointestinal disorders can be associated with the pain of the extremities. These characteristics are indicative of the neuropathic nature of the pain, due to the selective involvement of small-caliber nerve fibers in the peripheral nerves and their ganglia (selective neuropathy of small fibers). The involved small nerve fibers mediate the pain, cold and heat perception, as well as the autonomic nervous system functions. In conclusion, because the selective neuropathy of small fibers is caused by some common disease, such as diabetes mellitus, but also by Fabry disease, it is appropriate that this last is also considered in differential diagnosis of pain of extremities in Youngs. This is because, in the case of M. of Fabry, the correct interpretation of the nature of painful symptomatology can contribute to a timely and reliable diagnosis of the disease itself, as well as to the choice of the most appropriate treatment.

Key Words

Anderson-Fabry, Pain, Neuropathy, Small fibers



Il dolore nella malattia di Fabry: descrizione

Il dolore rappresenta una delle manifestazioni più precoci nella Malattia di Fabry, riportato in un'elevata percentuale di pazienti – oltre il 70% in un mio precedente studio condotto a Firenze.¹

Nei maschi con quadro classico di Malattia di Fabry, e spesso anche nelle donne, questo sintomo si presenta precocemente, nella prima/seconda decade di vita, e ha un importante valore per una diagnosi precoce e tempestiva: la sua gestione richiede la partecipazione del medico di base e/o del pediatra.²

Il dolore, definito anche impropriamente “acroparestesie dolorose”, è caratterizzato da dolori accessuali, spesso urenti, di intensità variabile, che interessano le estremità degli arti. Le parestesie (punture di spillo, formicolii) si associano

raramente al dolore, in circa il 10% dei casi. I pazienti definiscono il dolore come urente, lancinante e/o straziante, con interessamento delle estremità superiori e inferiori, e maggiore coinvolgimento del palmo della mano e della pianta del piede in maniera simmetrica.³ I giovani pazienti riferiscono anche ricorrenti episodi, di durata variabile, da alcuni minuti a diversi giorni.⁴ Sintomi sistemici, quali ad esempio febbre, intolleranza al caldo e/o al freddo, ridotta o assente sudorazione e disturbi gastrointestinali, accompagnano talvolta il quadro neurologico. La febbre, la temperatura esterna elevata e l'esercizio fisico rappresentano tutti stimoli di scatenamento del dolore, che si accompagna a debolezza ed a malessere generale. Nei casi più gravi, la qualità di vita di questi pazienti è severamente compromessa.³

Le caratteristiche di intensità e temporali del dolore sono state studiate approfonditamente in uno studio retrospettivo su 132 pazienti, focalizzato sulle caratteristiche del dolore prima dell'inizio del trattamento enzimatico sostitutivo:⁵

- *Esordio precoce* (picco a 3-5 anni)
- *Permanenza nell'età adulta* in 2/3 maschi e 1/4 donne
- *Varie tipologie*: dolore evocato, di solito dallo sforzo, sbalzi termici e febbre; attacchi spontanei della durata

Neurologo, Firenze

Corrispondenza:

di Walter Borsini, Neurologo, Firenze.

Email: walterborsini@gmail.com

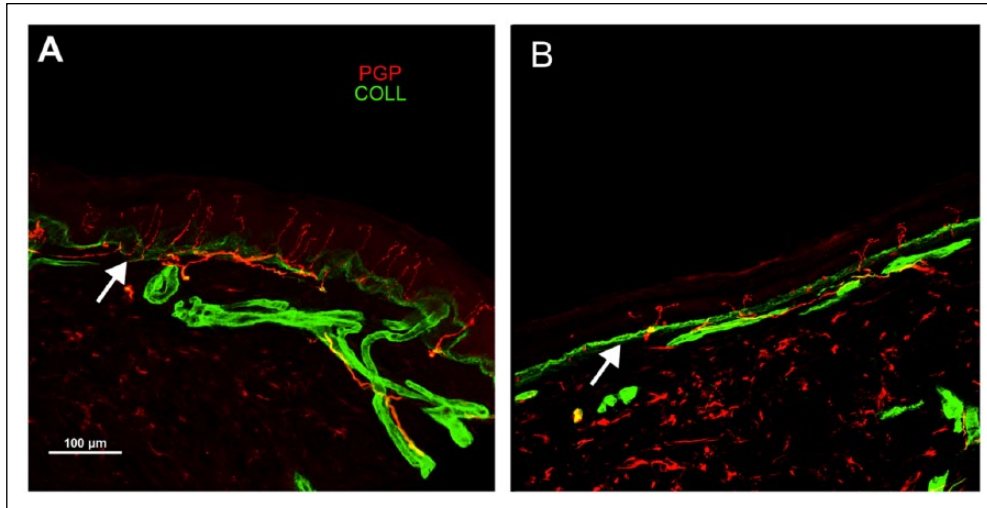


Figure 1. Biopsia cutanea per lo studio della innervazione intraepidermica.

La freccia bianca indica la giunzione dermi-epidermica, marcata dal collagene (in verde). In rosso le terminazioni libere intraepidermiche, nocicettive che appaiono decisamente ridotte nel soggetto con M. di Fabry e neuropatia delle piccole fibre (B), rispetto al controllo sano (A)⁸.

di ore; “crisi” particolarmente violente e persistenti anche per settimane; dolore cronico permanente

- *Frequenza del dolore:* più volte alla settimana o più volte al mese, più di rado permanente.

In una recente indagine su 70 pazienti adulti del Centro Fabry di Firenze (AOU Careggi) il dolore tipico che abbiamo descritto era presente nel 60% dei maschi e nel 53% delle donne, essendo leggermente più frequente sia dell’angiocheratoma che della cornea verticillata (comunicazione personale).

La sintomatologia gastrointestinale⁶ talvolta associata si caratterizza per la presenza di qualsiasi combinazione dei seguenti sintomi: dolore intestinale, diarrea, nausea, meteorismo o, raramente, stipsi. Nelle donne tali dolori addominali possono essere sospettati essere di origine ginecologica. In alcuni pazienti, specie più giovani, i sintomi gastrointestinali, e particolarmente i dolori, possono essere predominanti. Il dolore gastrointestinale è stato rilevato in 1/3 dei pazienti. I pazienti descrivono crampi addominali, che peggiorano con i pasti e lo stress. La diarrea è stata descritta nel 20% dei pazienti, spesso scatenata dal pasto e associata a talora imbarazzante urgenza. Non è presente sangue nelle feci. Il quadro clinico assomiglia a quello del colon irritabile. I disturbi gastrici sono più rari, e sembrerebbero associati a ritardo nello svuotamento gastrico. Dimagrimento e malnutrizione comunque sono eccezionali nella Malattia di Fabry.

La neuropatia isolata delle piccole fibre nella malattia di Fabry

E’ oggi riconosciuto che il dolore della Malattia di Fabry è di natura neuropatica e rispecchia il coinvolgimento dei nervi periferici e dei loro gangli, coinvolgimento che è limitato esclusivamente alle fibre di piccolo calibro, così che si parla di neuropatia delle piccole fibre, e più

precisamente di *neuropatia isolata delle piccole fibre*. Sono interessate sia le piccole fibre con sottile guaina mielinica, o ipomieliniche (A- δ), che mediano il cosiddetto dolore da punture di spillo e la percezione del freddo, sia le fibre amieliniche (C) che mediano il dolore e la percezione del calore.⁷ Le fibre nervose di maggior diametro, che conducono l’impulso motorio e la sensibilità somatica tattile e di posizione sono conservate e normalmente funzionanti nella Malattia di Fabry. L’intolleranza al caldo e al freddo, la ridotta o assente sudorazione, e le manifestazioni gastrointestinali sono espressione del concomitante coinvolgimento del sistema nervoso autonomo.

Ci sono molte *evidenze istopatologiche e di imaging* che confermano la natura neuropatica del dolore nella Malattia di Fabry:

- Biopsie del nervo e dei gangli spinali, che hanno documentato depositi di Gb3 particolarmente nei gangli spinali dorsali;⁷
- Biopsie di cute, che hanno documentato la perdita delle piccole fibre nervose intraepidermiche, dell’innervazione adrenergica delle anastomosi artero-venose e del muscolo erettore del pelo, e della innervazione colinergica delle ghiandole sudoripare;⁸⁻⁹
- Risonanza Magnetica 3T dei gangli spinali, che ha documentato l’aumento di volume e la possibile ipoperfusione degli stessi;¹⁰
- Scintigrafia miocardica con 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG), che ha documentato una riduzione focale nella captazione di MIBG, e quindi nella innervazione simpatica; questa denervazione precede la fibrosi miocardica.^{11,12}

La biopsia di cute è un test minimamente invasivo. Un prelievo ad ago di 3 mm è fatto a livello della coscia e a livello del malleolo laterale. Con preparazioni e colorazioni

specifiche del tessuto si può studiare la densità delle fibre nervose intraepidermiche oltre che, nel derma, l'innervazione delle anastomosi artero-venose e degli annessi cutanei, come il muscolo erettore del pelo e le ghiandole sudoripare. In tutte le neuropatie delle piccole fibre, e quindi anche nella neuropatia dolorosa della malattia di Fabry, la biopsia cutanea dimostra perdita di assoni e anomalie morfologiche a livello delle piccole fibre cutanee (figura 1).

È un esame utile, da effettuare in casi selezionati, e che risulta essere positivo anche in casi avanzati di malattia, come ad esempio nelle donne che con il tempo riferiscono un attenuarsi della sintomatologia algica.² Questo test non è specifico per la malattia di Fabry, semplicemente documenta e conferma la presenza di una neuropatia delle piccole fibre.

Con la biopsia cutanea si può evidenziare anche la presenza di depositi di Gb3 contemporaneamente alla riduzione della piccole fibre nervose intraepidermiche. Interessantemente, i depositi di Gb3 sono trovati all'esterno degli assoni, presumibilmente suggerendo che il danno assonale non è direttamente dovuto agli accumuli stessi.⁸

Esistono alcune osservazioni sperimentali che il Lyso-Gb3, accumulato nella malattia di Fabry, aumenti l'influsso di Ca²⁺ nei neuroni peptidergici sensibili alla capsaicina del ganglio della radice dorsale nei topi, suggerendo quindi che questo importante marker della malattia possa giocare un ruolo anche nella patogenesi del dolore.¹³

Il quadro clinico della neuropatia isolata delle piccole fibre è un elemento chiave per la diagnosi tempestiva (e precoce) della malattia di Fabry

Il dolore nella malattia di Fabry, come abbiamo visto, può essere un sintomo molto precoce, addirittura di esordio, comparando nei primi anni di vita. Tuttavia, spesso, non viene correttamente diagnosticato, perché viene scambiato per un dolore di origine reumatica o psicogena, anche se in mani esperte la diagnosi differenziale tra questi tipi di dolore e il dolore caratteristico della malattia di Fabry è relativamente facile, ed è basato inizialmente solo sull'ascolto del paziente, delle caratteristiche soggettive del dolore, come sono state descritte sopra.

Trattandosi, come abbiamo detto, di una neuropatia isolata delle piccole fibre che risparmia le fibre di maggior diametro, possiamo capire perché, nei pazienti con malattia di Fabry, i riflessi osteo-tendinei sono normali, così come la sensibilità oggettiva tattile e di posizione. Inoltre l'EMG/ENG mostra normale conduzione motoria e sensitiva. Possiamo addirittura dire che l'alterazione dei riflessi o dei parametri dell'EMG/ENG può mettere in dubbio la diagnosi di malattia di Fabry o al più indicare complicanze tardive come la neuropatia del paziente con insufficienza renale severa o dializzato.

L'esame quantitativo delle sensibilità (QST, consistente in una batteria standardizzata di 7 test, che conferma l'innalzamento della soglia del freddo e del caldo, risultato della perdita di fibre A δ e C¹⁴) e i potenziali evocati laser (i cosiddetti *pain-related evoked potential*, che si evidenziano stimolando elettivamente le fibre ipomieliniche A δ) sono indagini neurologiche specifiche per la neuropatia delle piccole fibre, ma la loro sensibilità è bassa, e non sono esami che vengono usati nella routine clinica perché di difficile esecuzione.

La neuropatia isolata delle piccole fibre ha un ruolo nella diagnosi di certezza di malattia di Fabry con quadro classico

Come è noto, sul piano clinico è utile distinguere due forme di malattia: 1) classica; 2) late-onset o atipica.¹⁵⁻¹⁹

Nella forma classica, i quadri clinici si manifestano con un poliedrico spettro di sintomi, spesso severi, e specialmente nei maschi. I maschi emizigoti con la forma classica hanno tutti un'attività dell'enzima alfa-galattosidasi (α -Gal) assente o molto bassa. Tra le manifestazioni precoci di malattia annoveriamo il dolore neuropatico, l'ipoidrosi, l'angiocheratoma, la cornea verticillata e i disturbi gastrointestinali.

Nelle femmine con forma classica della malattia, il quadro clinico è generalmente più blando: gli angiocheratomi sono raramente presenti, le complicanze renali sono meno comuni che nei maschi, e quelle cardiovascolari e neurologiche sono usualmente più tardive. La prognosi è difficilmente stimabile.

Infine, è distinguibile sia nei maschi che nelle femmine una variante ad esordio tardivo o late-onset. Questa si caratterizza per la mancanza di segni precoci, quali ad esempio il dolore neuropatico, l'angiocheratoma e la cornea verticillata, oltre che per un esordio e complicazioni più tardive.

Le due forme di malattia hanno alla base *mutazioni più o meno severe*, con diverse conseguenze sulla sintesi dell' α -Gal A, che è sostanzialmente assente nei maschi con forma classica (non nelle donne con forma classica perché come è noto le donne sono eterozigoti per la mutazione), ed è invece presente con attività residua nei maschi e nelle femmine con forme cliniche atipiche o late-onset.

Le due forme cliniche di malattia si associano anche a livelli diversi di Lyso-Gb3 nel plasma. Questo metabolita presenta livelli plasmatici molto più elevati nella forma classica che in quella atipica o late-onset.²⁰

Le raccomandazioni del 2015 per la certezza della diagnosi di malattia di Fabry¹⁸ considerano che in presenza di una variante nel gene dell' α -Gal, la diagnosi sia definita nei maschi con l'assenza dell'enzima più una delle tre seguenti condizioni:

- Almeno uno dei tre segni/sintomi caratteristici (angiocheratoma, cornea verticillata, neuropatia delle piccole fibre)

- Aumento significativo del Lyso-Gb3
- Una diagnosi definita di malattia di Fabry in un altro membro della famiglia (con la stessa variante)

Nelle donne la diagnosi è definita indipendentemente dai vari livelli di attività enzimatica, in presenza anche di una sola delle condizioni sopradette.

In tutti gli altri casi, pur in presenza di variante genetica (maschi con attività residua, o donne senza i requisiti di cui sopra), sono necessari particolari approfondimenti clinico/biologici oppure ulteriori studi molecolari e biochimici per confermare la certezza della patogenicità della variante genica in questione.

La diagnosi differenziale delle neuropatie isolate delle piccole fibre

Naturalmente, anche se il dolore urente delle estremità in un bambino è correttamente identificato come dolore attribuibile a neuropatia isolata delle piccole fibre, questo non ci autorizza immediatamente a dire che il bambino è affetto da malattia di Fabry. Questo perché le malattie che provocano neuropatia isolata delle piccole fibre sono molte, sia comuni come il diabete che rare come l'amiloidosi ereditaria. Nel suo complesso, la neuropatia isolata delle piccole fibre è molto più diffusa della malattia di Fabry. Ad oggi gli screening volti a determinare l'incidenza della malattia di Fabry nella popolazione a rischio con neuropatia isolata delle piccole fibre raramente portano alla luce nuove diagnosi di malattia di Fabry.²¹

Nella diagnosi differenziale delle neuropatie isolate delle piccole fibre dobbiamo considerare, tra l'altro, le seguenti condizioni:^{22,23}

1. Diabete mellito
2. Crioglobulinemia
3. Polineuropatia amiloide familiare
4. Malattia di Pompe
5. Vasculiti (Sjogren)
6. Chemioterapia (Bortezomib)
7. Forme idiopatiche
8. Fibromialgia

oltre alle Canalopatie Dolorose, che sono riportate di seguito (in queste malattie la sintomatologia di dolore neuropatico non si associa a perdita ma solo a disfunzione dell'innervazione intraepidermica; in altre parole la biopsia cutanea per lo studio dell'innervazione intraepidermica risulta nella norma):

1. Eritromelalgia genetica (gene SCN9A per Na_v1.7)
2. Disordine di estremo dolore parossistico (gene SCN9A per Na_v1.7)
3. Sindrome del dolore episodico familiare (TRPA1 è un canale cationico non selettivo espresso da una sotto-popolazione di nocicettori)

La neuropatia isolata delle piccole fibre nella malattia di Fabry: trattamento

Sebbene si sia osservato un miglioramento di lungo termine in trattamento enzimatico sostitutivo ev, il dolore neuropatico richiede trattamenti aggiuntivi in diversi pazienti.⁷ Ad esempio, in una casistica del Centro Fabry di Firenze (AOUCareggi) il 40% dei maschi e il 21% delle femmine con neuropatia delle piccole fibre richiedevano trattamento aggiuntivo con farmaci per il dolore neuropatico (comunicazione personale).

I farmaci più usati per tali casi sono:²⁴

- Carbamazepina 200-600 mg/di in 2-3 somministrazioni (interferisce con inibitori della vitamina K; titolazione graduale)
- Pregabalin 75-150 mg/di in 1-2 somministrazioni (cautela nell'insufficienza renale; titolazione graduale)
- Gabapentin 600-900 mg/di usualmente in 2-3 somministrazioni (cautela nell'insufficienza renale; titolazione graduale)
- Duloxetina 30 mg/di in 1 somministrazione
- Ibuprofen o FANS; in considerazione della possibile associazione di una componente infiammatoria
- Oxycodone 20 mg/12h o tramadolo 50-100 mg/di; solo in casi selettivi, possibilmente per periodi di tempo limitati e sotto monitoraggio; nel trattamento cronico è elevato il rischio di dipendenza.

IN SINTESI

Il dolore neuropatico della malattia di Anderson-Fabry è caratterizzato da dolori accessuali, spesso a carattere urente, che interessano le estremità, in particolare il palmo della mano e la pianta del piede, in maniera simmetrica.

Nei maschi con quadro classico di malattia di Anderson-Fabry, e spesso anche nelle donne, il dolore neuropatico compare precocemente, nell'età infantile o adolescenziale, ed è spesso associato a intolleranza al caldo e al freddo, ridotta o assente sudorazione, febbre, e spesso anche disturbi gastrointestinali. Può mancare nei maschi con decorso atipico o tardivo, e in circa il 50% delle donne.

La presenza di indici di flogosi aumentati (VES in particolare) non esclude la malattia di Fabry.

Le parestesie in senso stretto (formicolio) sono osservate solo nel 10% dei pazienti con malattia di Anderson-Fabry.

Il dolore neuropatico con le caratteristiche che abbiamo descritto, in presenza di normalità dell'esame neurologico obiettivo (riflessi osteotendinei conservati, sensibilità conservate) e dell'ENG/EMG, è indicativo di *neuropatia isolata delle piccole fibre*.

La presenza di neuropatia delle piccole fibre si può dimostrare con la biopsia cutanea per lo studio dell'innervazione intraepidermica. Il dolore neuropatico può attenuarsi nel tempo, in particolare nelle donne; tuttavia, anche in questi casi la biopsia cutanea mostra il permanere del danno dell'innervazione intraepidermica.

Altri test come l'esame quantitativo delle sensibilità (QST) o i potenziali evocati laser non sono applicabili nella routine clinica.

Nei bambini e giovani con dolori riconoscere le caratteristiche del dolore neuropatico può aiutare per una diagnosi tempestiva di malattia di Fabry.

La neuropatia delle piccole fibre è considerata uno dei parametri utili per la diagnosi di certezza di malattia di Fabry, nei maschi con mutazioni severe (con assenza di attività enzimatica nei leucociti) e nelle femmine, con mutazione così detta classica, indipendentemente dai livelli di alfa-galattosidasi A nei leucociti.

La neuropatia delle piccole fibre non è sinonimo di malattia di Fabry, in quanto può essere causata da molte malattie, comuni o rare, ed è nell'insieme molto più frequente della malattia di Fabry.

Spesso, nonostante il trattamento enzimatico sostitutivo, i pazienti con neuropatie delle piccole fibre richiedono trattamenti aggiuntivi con farmaci specifici per il dolore neuropatico, come carbamazepina.

Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

- Buechner S, Moretti M, Burlina AP, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(11):1249-54.
- Salviati A, Burlina AP and Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci* 2010; 31(3):299-306.
- Burlina AP, Sims KB, Politei JM, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011; 11:61.
- Laaksonen SM, Røytä M, Jääskeläinen SK, Kantola I, Penttinen M and Falck B. Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol* 2008;119(6):1365-72.
- Üçeyler N1, Ganendiran S, Kramer D and Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain* 2014; 30(10):915-20.
- Zar-Kessler C, Karaa A, Sims KB, Clarke V and Kuo B. Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9(4):626-34.
- Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22(7):568-76.
- Liguori R, Incensi A, de Pasqua S, et al. Skin globotriaosylceramide 3 deposits are specific to Fabry disease with classical mutations and associated with small fibre neuropathy. *PLoS One* 2017; 12(7)
- Liguori, Di Stasi V, Bugiardini E, et al. Small fiber neuropathy in female patients with fabry disease. *Muscle Nerve* 2010; 41(3):409-12.
- Godel T, Bäumer P, Pham M, et al. Human dorsal root ganglion in vivo morphometry and perfusion in Fabry painful neuropathy. *Neurology* 2017; 89(12):1274-1282.
- Yamamoto S1, Suzuki H, Sugimura K, et al. Uptake in Patients With Anderson-Fabry Disease. *Circ J*. 2016; 80(12): 2550-2551.
- Imbriaco M, Pellegrino T, Piscopo V, et al. Cardiac sympathetic neuronal damage precedes myocardial fibrosis in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; doi: 10.1007/s00259-017-3778-1. [Epub ahead of print]
- Choi L, Vernon J, Kopach O, et al. The Fabry disease-associated lipid Lyso-Gb3 enhances voltage-gated calcium currents in sensory neurons and causes pain. *Neurosci Lett* 2015; 594:163-8.
- Üçeyler N, Kahn AK, Kramer D, et al. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol* 2013; PMID: 23705943
- Hollak CE and Weinreb NJ. The attenuated/late onset lysosomal storage disorders: Therapeutic goals and indications for enzyme replacement treatment in Gaucher and Fabry disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29(2):205-18.
- Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014; 177(2):400-8.
- van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab* 2015; 114(2):242-7.
- Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:36.
- Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(5):1631-1641.
- Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, Gawinecka J, Theswet E, Hilz MJ and Kasper DC. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2017; doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.002. [Epub ahead of print]
- Samuelsson K, Kostulas K, Vrethem M, Rolfs A and Press R. Idiopathic small fiber neuropathy: phenotype, etiologies, and the search for fabry disease. *J Clin Neurol* 2014; 10(2):108-18.
- Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB and Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017; 16(11):934-944.
- Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J and Bennett DL. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol* 2014; 14(6):368-79.
- Schuller Y, Linthorst GE2, Hollak CE, Van Schaik IN and Biegstraaten M. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease—a systematic review. *BMC Neurol* 2016; 16:25.