



COMUNICACIÓN CORTA

Uso de lidocaína en neuropatía localizada de fibras finas asociada a líquen simple crónico

Lidocaine use in localized thin fiber neuropathy associated with lichen simplex chronicus

Mauricio Sandoval^a, Maximiliano Curi^b, Marco Solís-Avaca^b, Fernanda Espinoza^c, Paula Almeida Vergara^b, y Calvo^c.

^a Departamento de Dermatología, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

^b Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^c Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^d Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 09 12 2022
Aceptado: 06 03 2023

Key words:

Lichen Simplex Chronicus; Pain Assessment; Pruritus.

Palabras clave:

Líquén Simple; Neuropatía de Fibras Finas; Evaluación del Dolor; Prurito

RESUMEN

El líquen simple crónico (LSC) es una condición común cuya fisiopatología es conocida parcialmente. La inervación sensorial de la piel, consiste de un plexo dermal formado por fibras mielinizadas y no mielinizadas. La epidermis solo contiene fibras no mielinizadas, las cuales indican temperatura, dolor y/o prurito. Hasta ahora no se había estudiado la presencia de neuropatía de fibra fina en el LSC y no se sabía el rol que pueden presentar en esta enfermedad, por tanto no había terapéutica documentada para tratar esta enfermedad con el conocimiento de su presencia. Se presenta una cohorte de 33 pacientes con LSC a quienes se les estudió la presencia de neuropatía de fibra fina y la alteración en su función. De acuerdo a los hallazgos encontrados se les realizó una prueba de concepto de una terapia, no descrita hasta ahora, con parches de lidocaína, demostró ser eficaz.

ABSTRACT

Lichen simplex chronicus (LSC) is a common condition whose pathophysiology is partially known. The sensory innervation of the skin consists of a dermal plexus made up of myelinated and unmyelinated fibers. The epidermis only contains unmyelinated fibers, which indicate temperature, pain, and/or itching. Until now, the presence of small-fiber neuropathy in LSC had not been studied and its role in this disease was not known. Therefore, there was no documented therapy to treat this disease with the knowledge of its presence in it. A cohort of 33 patients with LSC who underwent study for the presence of fine fiber neuropathy and alteration in its function is presented. According to the results, a concept test of a novel therapy with lidocaine patches was carried out, proving to be effective.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: msandoval2345@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2023.03.004>
e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2023 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El líquen simple crónico (LSC) es una enfermedad cuya fisiopatología es solo parcialmente conocida. Se caracteriza por un ciclo de rasquido y prurito en una o más zonas de la piel, generando una liquenificación y un círculo vicioso de difícil manejo¹.

La inervación sensorial de la piel consiste en un plexo dermal formado por fibras mielinizadas y no mielinizadas. La epidermis solo contiene fibras no mielinizadas (fibras intraepidérmicas), las cuales indican temperatura, dolor y/o prurito¹.

Las fibras intraepidérmicas pueden ser visualizadas usando un marcador como el producto génico de proteína 9.5. PGP 9.5 es un miembro de la familia de la hidroxilasa C-terminal de ubiquitina y se ubica dentro de los cuerpos de inclusión, lo que sugiere que tales estructuras pueden ser regiones metabólicamente activas de las células nerviosas². Estudios asociados con prurito crónico, han reportado aumento o decremento de la densidad de las fibras intraepidérmicas³⁻⁵. La retracción de las fibras intraepidérmicas, debido a la degeneración axonal después de una lesión, puede llevar a un prurito neuropático como consecuencia de actividad espontánea en las fibras lesionadas⁶.

En este estudio, se indaga si el prurito en LSC puede ser secundario al daño de fibras sensoriales intraepidérmicas y si se podría tratar, bloqueando la actividad eléctrica en estas fibras al utilizar lidocaína tópica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Treinta y tres pacientes fueron reclutados de la clínica ambulatoria de la Red Salud UC Christus (Santiago, Chile). Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años que padecieran de LSC por al menos 6 meses. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad neurológica (del sistema nervioso central o periférico), enfermedad dermatológica que seguramente provoque liquenificación crónica (del tipo alopecia, líquen plano, dermatitis de contacto, etc.), diabetes mellitus o presentar alergia a parches de lidocaína o similares. Además, no debían tener tratamiento tópico o sistémico para LSC en el último mes.

Se le pidió a los pacientes que calificaran su prurito y dolor en la zona de lesión durante el último mes en una escala numérica de 0 (siendo nada de dolor o prurito) a 10 (el peor dolor o prurito) y asistir a una cita en la cual un examinador entrenado realizaría testeos sensoriales cuantitativos (QST) y biopsias de piel con punch de 3 mm en la zona de lesión con LSC y punch de 3 mm de piel de zona contralateral sana del mismo paciente. Estas muestras fueron estudiadas con hematoxilina-eosina y estudio inmunohistoquímico para PGP 9.5, a modo de cuantificar las fibras nerviosas intraepidérmicas².

Test sensorial cuantitativo en dolor o quantitative sensory test (QST)

Los perfiles sensoriales fueron determinados de acuerdo con el protocolo de La Red Alemana de Investigación del Dolor Neuropático (protocolo DFNS)⁷. Este protocolo DFNS estandarizado brinda un perfil completo para una determinada región, permite aplicar y analizar QST y realizar comparaciones entre grupos. Con esto se logra medir en la piel los límites de tibio y frío, así como también los límites para el dolor de caliente y frío, y el límite de prurito sensorial. Éstos fueron establecidos usando el estimulador térmico sensorial avanzado TSA2 con termodo de 30x30 mm (Medoc, Ramat Yishai, Israel). Se cuantificó la sensibilidad mecánica usando filamentos de fibra óptica de vidrio von Frey (FupptHair2 Marsden, Matest, Marburg, Germany). Los límites del dolor mecánico, la sensibilidad del dolor mecánico y el *windup* (WDR), fueron medidos utilizando estimuladores PinPrick (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Alemania). Los límites de dolor por presión fueron medidos usando un algómetro de prueba de dolor (FPK10, Wagner Instruments, Riverside, CT, EE.UU.), y el límite de detección de vibraciones fue medido usando un diapasón graduado Rydel-Seiffer (64Hz, escala 8,0) (NR Instruments, Manchester, Reino Unido). Los participantes fueron familiarizados con el procedimiento de testeo en el dorso del brazo antes de que todos los parámetros fueran medidos en la zona de lesión y en la zona contralateral. Los datos QST fueron ingresados a un sistema de análisis de datos (Equista) de base Excel (Equista 2007; Microsoft, Redmond, WA) provisto por la DFNS. Sobre la base de un registro transformado de valores brutos para cada ítem QST, se calculó un puntaje-Z de perfil sensorial: puntaje-Z = (valor del tema - valor medio de los temas de control) / desviación estándar de temas de control. Puntajes-Z positivos representan una ganancia en la función, mientras puntajes-Z negativos denotan una pérdida de la función. Para análisis individuales, los valores fueron comparados con datos de referencia publicados⁸. Para análisis de grupos, los datos de pacientes de la zona de lesión fueron comparados con aquellos de la zona contralateral.

Cuantificación de densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas e inervación dérmica

Las biopsias de piel fueron tomadas utilizando un punch de 3 mm, bajo técnica estéril, luego de aplicar anestesia local con lidocaína en la zona de lesión y la zona contralateral de piel sana, siguiendo los lineamientos publicados⁹. Las biopsias fueron fijadas en paraformaldehído al 4% (fresco) por 2-4 horas, y posteriormente lavadas en tampón fosfato salino al 0,1M y guardado por 2-3 días en sacarosa al 20% preparado en 0,1M de tampón de fosfato. Después se preservó el tejido con OCT (del inglés, *Optimal Cutting Temperature*), se congeló y se almacenó a -80°C. Mediante criótato se hicieron cortes de 50µm de grosor. La inmunohistoquímica se realizó utilizando anticuerpo contra PGP 9.5 (RA95101, 1:1000, UltraClone Ltd, Cambridge Histon, Reino Unido) y anti-conejo Cy3, (1:1000); Stratech, Ely, Reino Unido) ambos incubados a 4°C por 12-14 horas cada anticuerpo. Mediante micros-

copía de fluorescencia (Zeiss LSM Pascal 5. Carl Zeiss, Thornwood, NY, EE.UU.) conectado a un microscopio invertido (Axiovert 2000) utilizando un objetivo x40 se determinó la densidad de las fibras intraepidérmicas. Se contaron las fibras epidérmicas que cruzaron la unión dermoepidérmica, mientras que ramas secundarias y fragmentos fueron excluidos de la cuantificación. El largo de la superficie epidérmica fue medida utilizando ImageJ (<http://imagej.nih.gov>, National Institutes of Health, Bethesda, MD, EE.UU.), y la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas fue expresada por número de fibras por mm² de epidermis. En cuanto a la inervación dérmica, la dermis entera fue examinada en busca de paquetes nerviosos que tuvieran al menos cinco axones inmunoreactivos PGP 9.5, excluyendo nervios del plexo subepidérmico. Los resultados son expresados como fibras nerviosas por mm².

La cuantificación del grosor epidérmico fue realizada utilizando ImageJ. Una microfotografía (objetivo x10) de una muestra de 7,5 mm de largo que fue utilizada para medir la zona epidérmica. Las muestras fueron teñidas usando DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) que es un marcador fluorescente que se une fuertemente a regiones enriquecidas en adenina y timina en secuencias de ADN y por lo tanto sirve para teñir núcleos, lo que nos permite determinar el límite entre dermis y epidermis.

BLOQUEO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DE LAS FIBRAS FINAS

Para evaluar el bloqueo temporal de la actividad eléctrica de las fibras finas en las lesiones activas de pacientes con LSC, aleatoriamente a la mitad de ellos se les asignó recibir un parche de lidocaína al 5% y a los otros, un parche de gel de silicona (parche de control), debido a que la oclusión por sí podría producir alivio. Ambos tipos de parches se utilizaron para cubrir la lesión por 12 horas al día durante 1 mes.

Tratamiento con parche de lidocaína

Utilizamos parches de 10x14 cm de hidrogel con un contenido de 700 mg de lidocaína, equivalente al 5% p/p (Versatis, Grunenthal, Stokenchurch, Reino Unido). Se entregó a los pacientes suficientes parches para cubrir la zona de lesión completa por 12 horas cada día por 30 días. Para esto, ellos podían cortar el parche al tamaño de su lesión. El máximo permitido fueron dos parches enteros de 10x14 cm. Se les indicó a los pacientes no cubrir heridas abiertas con los parches. Los pacientes podían escoger la hora del día en el cual usar los parches.

Tratamiento placebo de parches

Como tratamiento de control (solo oclusión, sin lidocaína), se utilizaron parches de gel de silicona (Silipiel, MedStyle dermatology, Santiago, Chile). Se les entregó a los pacientes suficientes parches para cubrir la zona de lesión completa por 12 horas cada día por 30 días. Para esto, ellos podían cortar los parches al tamaño de su

lesión. El máximo permitido fueron dos parches enteros de 10x14 cm. Se les indicó a los pacientes no cubrir heridas abiertas con los parches. Los pacientes podían escoger la hora del día en el cual usar los parches.

Al completar el mes de uso de parche de lidocaína o parche placebo, se evaluó sólo la zona de lesión (zona de tratamiento).

RESULTADOS

El 64% de los pacientes fueron hombres y la edad promedio fue de 46,1 ±14 años. La duración promedio del prurito fue de 6,7 ±7 años.

El lugar más común de la lesión era la pierna (75%) seguida por los brazos (12%) y el torso (12%). En la figura 1 se muestra una fotografía de un paciente representativa donde se observa el sitio de lesión y el sitio sano contralateral.

Al momento de la evaluación, la intensidad media del prurito a lo largo del último mes fue 6,1 ±2,5 (escala de ranking numérico 0-10). El dolor es no presente en el 44% de los pacientes con una intensidad media de 4,6 ±1,6 a lo largo del último mes.

Los resultados del QST mostraron sensibilidad reducida al estímulo térmico y frío, así como también aumento del umbral sensorial térmico en la zona de la lesión, comparado con el de la zona contralateral sana (p=0,001, figura 1b). No hubo cambios en la sensibilidad mecánica (Figura 1b).

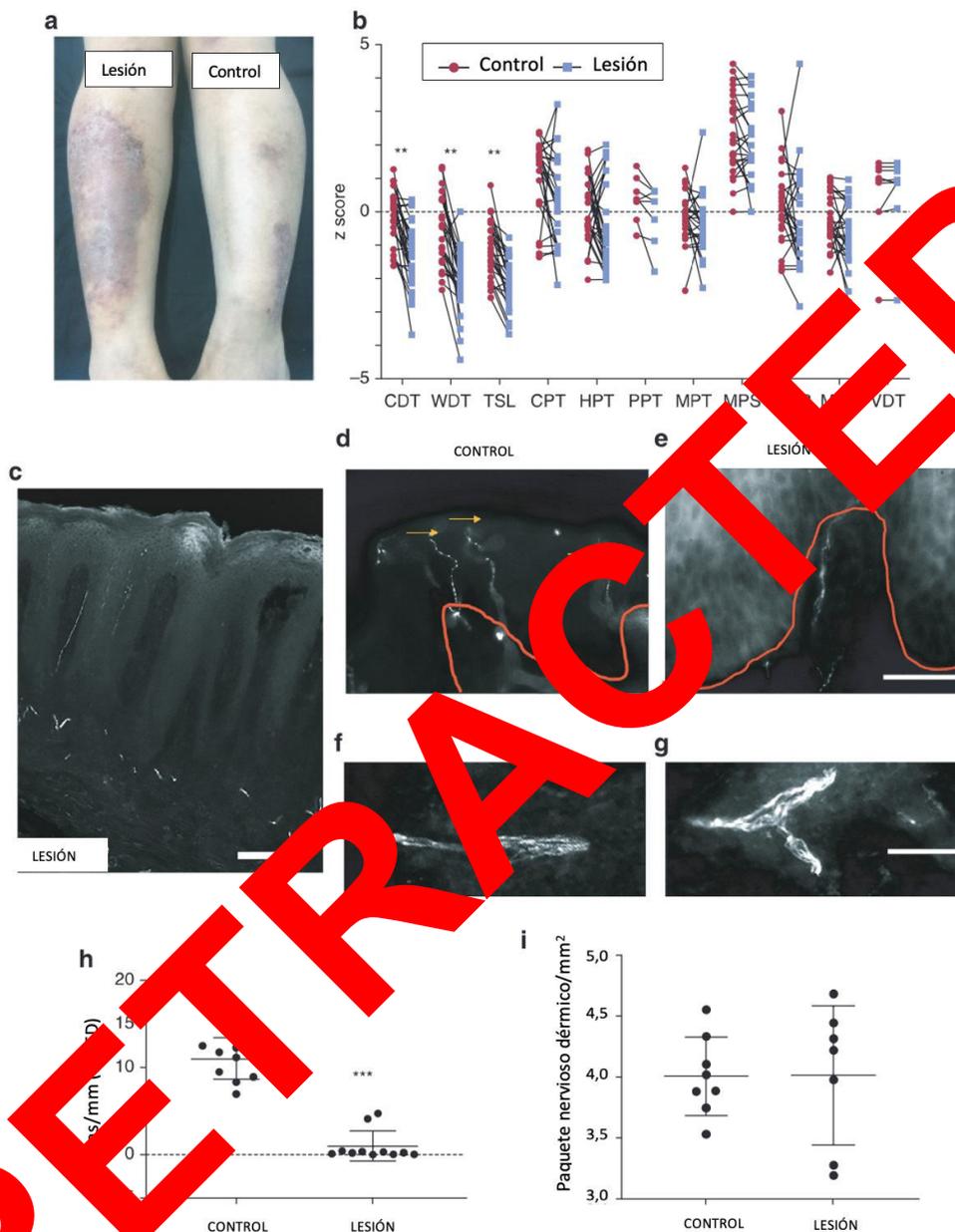
En general, el fenotipo somato sensorial de la lesión LSC reflejó un funcionamiento defectuoso de pequeñas fibras sensoriales.

En el estudio inmunohistoquímico se encontró una reducción significativa en la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en la zona de lesión, zona de lesión: 1,8 ±2,3 fibras por mm vs zona de control 11 ±2,4 fibras por mm, p<0,0001; (Figura 1c-h).

En contraste, la inervación de la dermis permaneció sin cambios (4 ±0,1 y 4 ±0,2 PGP 9.5 positivo paquetes por mm² respectivamente; p=0,7) (Figura 1 f,g,i).

En cuanto a la prueba de concepto, el prurito se redujo significativamente en el grupo de lidocaína (desde 6,1 ±2,5 a 1,8 ±2, n=18) pero no en el grupo placebo (desde 6,8 ±2,6 a 4,5 ±2,8, n=9), (p=0,03 entre grupos lidocaína y placebo); (Figura 2b). El dolor no fue significativamente reducido en ninguno de los grupos (Figura 2c). La función sensorial térmica, es medida por testeo sensorial cuantitativo (umbral detección de frío, umbral detección de calor y umbral sensorial térmico) el cual fue mejorado significativamente en el grupo lidocaína, pero no en el placebo (p=0,008, p=0,003, p=0,002, respectivamente; figura 2d-f).

Figura 1. Sensibilidad térmica y densidad de fibra nerviosa intraepidérmica (IENFD) reducidas en la piel afectada en comparación con la piel sana contralateral

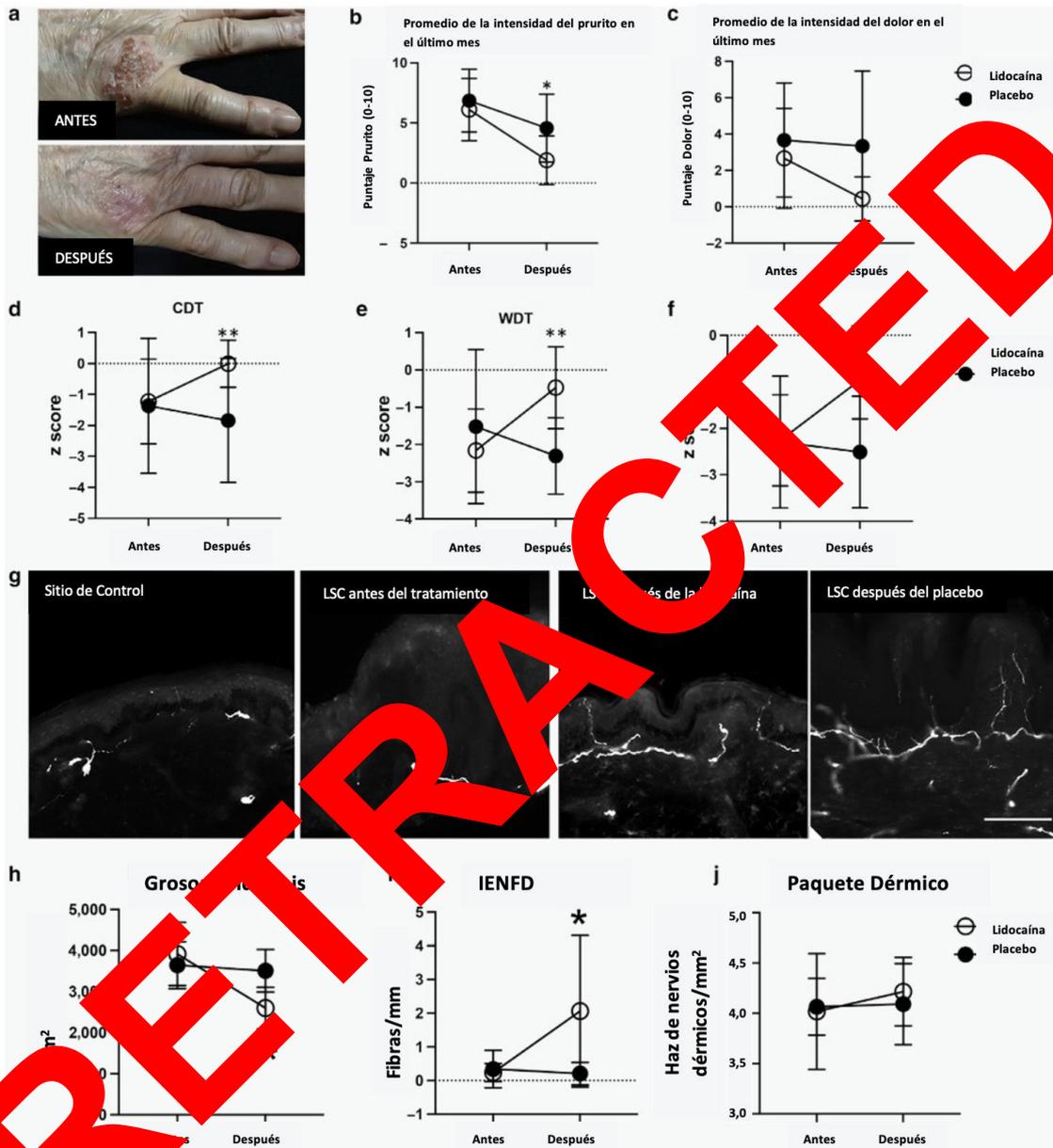


(a) Fotografía de un paciente representativo que muestra el sitio de su lesión y el sitio contralateral. **(b)** Pruebas sensoriales cuantitativas sobre el sitio de la lesión y el sitio de la lesión en comparación con aquellos en el sitio contralateral, así como aumento del umbral TSL (*thermal sensory limen*)(CDT: $p < 0,001$, WDT: $p < 0,001$ y TSL: $p < 0,001$, análisis de efectos mixtos, prueba de Sidak). No se observaron cambios en los umbrales de dolor en sitio de la lesión en comparación con el del sitio contralateral (HPT: $p = 0,18$, CPT: $p = 0,19$, WUR: $p = 0,9$, MPT: $p = 0,48$, PPT: $p = 0,37$, MPS: $p = 0,9$). **(c-e)** Biopsias de piel para cuantificar la densidad de fibra nerviosa intraepidérmica (IENFD) se obtuvieron del sitio de la lesión y del sitio contralateral y se realizó inmunohistoquímica con PGP 9.5. La línea roja indica el límite entre la dermis y la epidermis. En el sitio de control, hay varias fibras delgadas que cruzan el borde dermoepidérmico (flechas amarillas). **(c)** Barra=100 μm **(d,e)** Barra=25 μm . **(f,g)** La inervación de la dermis se cuantificó como paquetes dérmicos (con cinco o más fibras PGP 9.5 positivo) por mm^2 . Barra=10 μm . **(h)** La cuantificación de las fibras que cruzan el borde dermoepidérmico mostró una reducción significativa de la IENFD en el sitio de la lesión en comparación con el sitio contralateral ($1,8 \pm 2,3$ fibras por mm^2 y $11 \pm 2,4$ fibras por mm^2 , respectivamente, $p < 0,0001$, prueba t pareada), lo que implica una pérdida severa de fibras nerviosas pequeñas. **(i)** Cuantificación de los haces dérmicos no mostraron diferencias entre los sitios contralateral y lesionado ($4 \pm 0,1$ y $4 \pm 0,2$ haces por mm^2 , respectivamente, $p = 0,7$, prueba t pareada).

*** $p < 0,005$.

LSC, líquen simple crónico; CDT, umbral de detección de frío; WDT, umbral de detección de calor; TSL, umbral sensorial térmico; CPT, umbral de dolor por frío; HPT, umbral de dolor por calor; PPT, umbral de dolor a la presión; MPT, umbral de dolor mecánico; MPS, sensibilidad mecánica al dolor; WUR, wind-up ratio (razón de intensidad de dolor 10/1); MDT, umbral mecánico de detección; VDT, umbral de detección de vibraciones; IENFD: densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas.

Figura 2. El tratamiento durante 1 mes con un parche de lidocaína al 5% redujo el prurito y mejoró el perfil sensorial



(a) Fotografía de la mano de un paciente que muestra la lesión antes y después del tratamiento con parche de lidocaína durante 1 mes. **(b)** La intensidad promedio del prurito en el último mes se redujo con lidocaína, pero no con placebo ($p=0,03$ análisis de efectos mixtos, prueba de comparaciones múltiples de Sidak). **(c)** El promedio de la intensidad del dolor en el último mes no cambió ya sea con lidocaína o con placebo ($p=0,06$ análisis de efectos mixtos, prueba de comparaciones múltiples de Sidak). **(d-f)** QST antes y después del tratamiento con lidocaína o placebo durante 1 mes. CDT, WDT y TSL, que estaban alterados antes del tratamiento, volvieron a los valores normales con el tratamiento con lidocaína, pero no con el placebo (CDT: $p=0,008$; WDT: $p=0,003$; TSL: $p=0,002$, análisis de efectos mixtos, prueba de comparaciones múltiples de Sidak). Los otros parámetros QST no cambiaron significativamente (CPT: $p>0,9$; HPT: $p=0,1$; MDT: $p=0,2$; MPT: $p=0,8$; MPS: $p>0,9$; WUR: $p>0,9$; VDT: $p>0,9$, análisis de modelos mixtos, análisis de Sidak múltiple prueba de comparaciones). **(g-i)** Secciones de piel teñidas con PGP 9.5 (para etiquetar fibras nerviosas). Las imágenes muestran la piel contralateral (piel sana), el sitio de la lesión antes tratamiento y el sitio de la lesión después del tratamiento de pacientes representativos con lidocaína o placebo. **(g)** El espesor epidérmico se redujo con lidocaína, pero no con placebo ($p=0,01$ análisis de efectos mixtos, prueba de comparaciones múltiples de Sidak). **(i)** La IENFD aumentó con lidocaína, pero no con placebo ($p=0,03$ entre antes y después, ANOVA unidireccional de RM, prueba de comparación múltiple de Sidak). **(j)** La cuantificación de los paquetes dérmicos no mostró diferencias entre antes y después del tratamiento con lidocaína o placebo (ANOVA unidireccional de RM, prueba de comparación múltiple de Sidak, $p=0,8$). Barras = 100 y 25 μ m.

** $p<0,01$, CDT, umbral de detección de frío; WDT, umbral de detección de calor; TSL, umbral sensorial térmico; LSC, líquen simple crónico; IENFD: densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas.

Otras funciones medidas en el QST, no cambiaron ni en el grupo lidocaína ni en el grupo placebo ($p > 0,05$ para cada uno).

El grosor epidérmico fue reducido un 33% después de ocupar lidocaína, pero no en el grupo placebo (solo 3,7%) ($p = 0,01$; figura 2g,h). La inervación de la epidermis también mejoró en el grupo con lidocaína (antes: $0,2 \pm 0,2$ fibras por mm, después: $2 \pm 2,2$ fibras por mm; figura 2i), pero no en el grupo placebo (antes: $0,3 \pm 0,5$ fibras por mm; después $0,2 \pm 0,3$ fibras por mm, $n = 7$, $p = 0,01$; figura 2g,i). La inervación de la dermis permaneció sin cambios en todos los grupos ($p = 0,8$; figura j). En resumen, los pacientes tratados con parche de lidocaína mejoraron, pero no fueron completamente curados de la neuropatía de fibras finas.

DISCUSIÓN

El prurito neuropático es definido como "prurito debido a una lesión de neuronas del sistema nervioso periférico o central"¹⁰.

En este estudio se observa que los pacientes con LSC tienen una neuropatía de fibras finas localizadas, porque hay déficits en la función de pequeñas fibras (como temperatura) en testeos sensoriales cuantitativos (QST), y una disminución en la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, cumpliendo, por ende, el criterio de prurito neuropático^{11,12}.

Postulamos que las fibras lesionadas en la epidermis se vuelven anormalmente sensibles y desarrollan actividad patológica espontánea, que es percibida como prurito¹³, llevando a un ciclo cerrado

de retroalimentación positiva de prurito y rascado.

Aún más, el rascado repetitivo de la piel, puede exacerbar la deneración epidérmica. La reducción en la densidad nerviosa intraepidérmica puede deberse a la inflamación neurogénica (inflamación motivada por la activación de sensores terminales que liberan neuropéptidos)¹⁴.

Otra explicación puede ser que la lidocaína inhibe la transmisión de los potenciales de acción, por tanto reduciendo la neurotoxicidad, la que ha sido demostrada como agente de degeneración axonal de fibras nerviosas intraepidérmicas¹⁵.

CONCLUSIÓN

En conclusión, este trabajo muestra que el líquen simple crónico está asociado a neuropatía localizada de fibras nerviosas intraepidérmicas, evidenciada por la pérdida en la sensibilidad termal y una significativa disminución de éstas.

Tratando las fibras intraepidérmicas dañadas con parches de lidocaína, se llevó a cabo una mejoría parcial de la piel con líquen simple crónico tanto como la reinervación inicial, y la restitución de la sensibilidad térmica.

Los resultados proporcionan un motivo para profundizar en esta nueva modalidad de terapia para pacientes con líquen simple crónico, realizando un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo.

Consideraciones éticas:

El estudio fue aprobado por el comité ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile (número de referencia 16-287), y todos los participantes entregaron consentimiento informado escrito antes de participar. El estudio fue conducido en acuerdo a la declaración de Helsinki. Los pacientes cuyas fotos fueron incluidas en figuras 1 y 2, dieron su permiso para publicar las imágenes.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(7):535-547. doi: 10.1038/nrn1950.
- Lauria A, Tutone M, Ippolito M, Pantano L, Almerico AM. Molecular modeling approaches in the discovery of new drugs for anti-cancer therapy: the investigation of p53-MDM2 interaction and its inhibition by small molecules. *Curr Med Chem*. 2010;17(28):3142-3154. doi: 10.2174/092986710792232021.
- Johansson O, Liang Y, Marcusson JA, Reimert CM. Eosinophil cationic protein- and eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X-immunoreactive eosinophils in prurigo nodularis. *Arch Dermatol Res*. 2000;292(8):371-378. doi: 10.1007/s004030000142.
- Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, Phan NQ, Pappai D, Dangelmaier J, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):85-91. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10306.x.

5. von Bischhoffshausen S, Ivulic D, Alvarez P, Schuffeneger VC, Idiaquez J, Fuentes C, et al. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa results in painful small fibre neuropathy. *Brain*. 2017;140(5):1238-1251. doi: 10.1093/brain/awx069.
6. Oaklander AL. RSD/CRPS: the end of the beginning. *Pain*. 2008;139(2):239-240. doi: 10.1016/j.pain.2008.08.006.
7. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*. 2006;10(1):77-88. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.02.003.
8. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede -DR, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231-243. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.041. Erratum in: *Pain*. 2006 Nov;125(1-2):197.
9. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(3):202-207. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00271.x.
10. Ständer S. Chronischer Pruritus: Prinzipien der Diagnostik und Therapie [Chronic pruritus: principals of diagnostics and therapy]. *Hautarzt*. 2007;58(7):627-636; quiz 637. German. doi: 10.1007/s00105-007-1362-5.
11. Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, Cazzato D, Marchi M, Salvi E, et al. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain*. 2019;142(12):3728-3736. doi: 10.1093/brain/awz333.
12. Schmelz M, Hilliges M, Schmidt R, Ørstavik K, Vahlquist C, Weidner C, et al. Active "itch fibers" in chronic pruritus. *Neurology*. 2003;61(4):564-566. doi: 10.1212/01.wnl.0000078193.64949.08.
13. Brewer KL, Lee JW, Downs H, Oaklander AL, Yezierski RP. Dermatome scratching after intramedullary quisqualate injection: correlation with cutaneous denervation. *J Pain*. 2008;9(11):999-1005. doi: 10.1016/j.jpain.2008.05.010.
14. Rajan V, Abeyasundara SL, Harvey JG, Hollander AJ. Extremity burns in children. *Burns*. 2011;37(2):273-278. doi: 10.1016/j.burns.2010.09.008.
15. Harte SE, Clauw DJ, Hayes JM, Feldman EL, Somojai IC, Watson CJ. Reduced intraepidermal nerve fiber density in a sustained increase in insular glutamate: a proof-of-concept study examining the pathogenesis of small fiber neuropathy in fibromyalgia. *Pain Rep*. 2017;2(3):e590. doi: 10.1097/PR9.0000000000000590.

RETRACTED