

## REVISIÓN

# Neuropatía de fibras pequeñas: una revisión

C. Contijoch Roqueta\*, M.F. Izquierdo y L. Arrabal Solano



Medicina Familiar y Comunitaria, Area Básica de Salud Poblenou, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

Recibido el 28 de abril de 2019; aceptado el 10 de noviembre de 2019

Disponible en Internet el 30 de diciembre de 2019

### PALABRAS CLAVE

Neuropatía de fibras pequeñas;  
Dolor neuropático;  
Dolor crónico;  
Atención primaria

**Resumen** La neuropatía de fibras pequeñas es una afectación del sistema nervioso periférico cuya principal manifestación es un cuadro de dolor neuropático crónico, acompañado generalmente de alteraciones del sistema nervioso autónomo. Esta enfermedad afecta a fibras nerviosas mielinizadas (A $\delta$ ) y no mielinizadas (C), de pequeño calibre. Sus causas pueden ser primarias o secundarias a trastornos del metabolismo, infecciones, enfermedades autoinmunes, neurológicas o tóxicos. Los estudios neurofisiológicos habituales suelen ser negativos. El diagnóstico puede realizarse con exploraciones complementarias de difícil acceso desde la atención primaria, como la microneurografía, test con estímulos sensitivos y otras, aunque la prueba más utilizada es la biopsia cutánea. El tratamiento debe dirigirse a las causas y/o a los síntomas neurológicos.

Dada la variabilidad de síntomas con los que puede iniciarse, creemos que es importante conocer esta entidad para aumentar la sospecha clínica, orientar el diagnóstico y poder ofrecer la posibilidad de tratamiento.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Small fibre neuropathy;  
Neuropathic pain;  
Chronic pain;  
Primary care

### Small fibre neuropathy: A review

**Abstract** Small fibre neuropathy is a disorder of the peripheral nervous system for which main clinical manifestation is chronic neuropathic pain, often accompanied by alterations of the autonomic nervous system. This disease affects the small diameter myelinated (A $\delta$ ) and non-myelinated nerve fibres (C). Its causes are primary or secondary, such as metabolism defects, infection, and autoimmune, neurological or toxic diseases, among others. Routine neurophysiological tests are usually negative. Diagnosis can be made with complementary tests which are difficult to access from Primary Health Care. These include microneurography, and the sensory stimulation test; but the most used technique is the skin biopsy. Treatment is directed at the causes and the neurological symptoms.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ccontijoch.bcn.ics@gencat.cat](mailto:ccontijoch.bcn.ics@gencat.cat) (C. Contijoch Roqueta).

Due to the variability of symptoms that can be presented, the importance of being aware of this condition is emphasised in order to reach a diagnosis and offer the appropriate treatment. © 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La neuropatía de fibras pequeñas (NFP) es una enfermedad aún no del todo conocida, que se enmarca dentro del capítulo de los síndromes dolorosos crónicos<sup>1</sup>, que está adquiriendo cada vez más relevancia debido a la repercusión en la calidad de vida de los pacientes que la padecen<sup>2</sup>. Se trata de una entidad en la cual se ve afectada la función de las pequeñas fibras aferentes mielinizadas A $\delta$  y las fibras no mielinizadas C<sup>3,4</sup>, siendo la causa más frecuente la diabetes mellitus<sup>2,4,5</sup> y la segunda causa más descrita la idiopática. También existen muchas otras etiologías entre las cuales destacan enfermedades metabólicas, infecciosas, autoinmunitarias, e incluso recientemente se han descrito mutaciones en los canales de sodio de las fibras nerviosas afectadas<sup>6</sup>. Existen 2 formas de presentación clínica: la de polineuropatía de distribución simétrica longitud-dependiente, que característicamente afecta a las extremidades de inicio distal a proximal; es la más conocida, se da en un tercio de los casos y la forma de distribución es no longitud-dependiente, neuropatía mono o multifocal, que muestra un patrón de afectación discontinuo<sup>3</sup>. Los síntomas más frecuentes son alteraciones sensitivas en la percepción de la temperatura y nocicepción, y pueden asociarse múltiples síntomas autonómicos<sup>3</sup>. Aunque no existe una prueba de diagnóstico *gold-standard* se ha determinado que las herramientas más útiles para la el diagnóstico de la NFP son la clínica, la biopsia cutánea, el test cuantitativo sensorial (QST), el test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor y la microneurografía<sup>1,3</sup>. Asimismo, disponemos de algunos algoritmos de aproximación diagnóstica de la NFP que nos pueden resultar de gran ayuda<sup>5</sup>. Con respecto al tratamiento, hasta nuestros días no existe una terapia específica para la NFP. Es por eso que su manejo principal se basa en el control de los síntomas<sup>5</sup>.

La NFP es una enfermedad probablemente infradiagnosticada, debido al escaso nivel de sospecha clínica, así como a la dificultad en la confirmación de su diagnóstico, especialmente en las formas que no siguen el patrón de distribución longitud-dependiente. Además, en ocasiones la NFP es susceptible de ser confundida con otras afecciones, como la fibromialgia o las neuropatías de fibras gruesas, debido a que puede compartir algunas manifestaciones clínicas con estas entidades<sup>4</sup>. Es por esta razón que resulta importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial. El objetivo principal de esta revisión es profundizar en la NFP de una forma sintética y práctica, para facilitar su identificación y conocer los avances y estudios de investigación sobre la NFP que se han realizado hasta el momento.

## Etiopatogenia

Las fibras nerviosas pequeñas, fibras aferentes escasamente mielinizadas A $\delta$  y no mielinizadas C, del sistema nervioso periférico son sensitivas, las responsables de la transmisión de la temperatura, dolor y prurito a nivel somatosensorial, y en el sistema nervioso autonómico intervienen en las funciones de termorregulación (sudoración), en el sistema cardiovascular, gastrointestinal y genitourinario.

La NFP se caracteriza por la degeneración de las terminaciones nerviosas de estas fibras, aunque también puede haber clínica debido a hiperexcitabilidad, sin encontrarse degeneración a este nivel<sup>3</sup>.

Los mecanismos por los que las fibras A $\delta$  y C son afectadas no están del todo claros. Pueden ser diversos, de origen metabólico, infeccioso, nutricional, vascular, autoinmune y genético. En el 30-50% de los casos<sup>8</sup> no puede identificarse la causa de la NFP, se considera idiopática. En el resto de los casos las NFP asociadas a alteraciones metabólicas son las más frecuentes.

Los nociceptores (mecanorreceptores, termorreceptores en el caso de fibras A $\delta$ , multimodales en el caso de fibras C) se componen de diferentes canales iónicos, entre ellos de canales de Na voltaje dependientes, cuya activación (por frío, calor, modificación de pH, etc.) provoca un potencial de acción. Alteraciones a nivel del microambiente de los nociceptores pueden alterar la activación neuronal. La presencia de moléculas diversas, como la histamina, prostaglandinas, interleucinas, TNF- $\alpha$ , producidas en procesos inflamatorios, etc., u otras condiciones, como la hipoxia a nivel de los nociceptores pueden provocar una hiperexcitabilidad de los mismos, con afectación de los canales iónicos, y favorecer la aparición de fenómenos dolorosos, como la alodinia o hiperalgesia<sup>1,3</sup>.

Como ya se ha dicho, la causa identificable más frecuente es la diabetes mellitus (30%), cuya conocida complicación neurológica, la polineuropatía diabética, que afecta a fibras mielinizadas de grueso calibre, puede ser precedida por la aparición de NFP. Es conocido el hecho de que el tratamiento hipoglucemiante intensivo e instaurado rápidamente, tanto con hipoglucemiantes orales como con insulina, puede desencadenar una NFP dolorosa<sup>8</sup>. Otras alteraciones metabólicas que pueden acompañarse de NFP son el hipotiroidismo, la insuficiencia renal crónica avanzada, el síndrome metabólico y la hipertrigliceridemia severa. También se ha descrito NFP en relación con el déficit de vitamina B<sub>12</sub>. La neuropatía amiloidea, ya sea hereditaria o adquirida, puede presentarse como NFP pura, y afectar en su

progresión a fibras neuronales gruesas, así como a diferentes órganos<sup>3</sup>.

Otro gran grupo de enfermedades que se asocian con la NFP es el de las inmunomediadas, como la sarcoidosis (asociación bien establecida con la NFP<sup>2</sup>), el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, las vasculitis autoinmunes y el síndrome de Raynaud primario, entre otras; y el grupo de las enfermedades infecciosas (VIH, hepatitis C, enfermedad de Chagas, enfermedad de Lyme e influenza). Asimismo, se han descrito cuadros de NFP en relación con agentes tóxicos, como antirretrovirales, quimioterápicos, alcohol e intoxicación por piridoxina.

Un capítulo aparte lo constituyen las NFP hereditarias, entidades muy poco frecuentes en las que han sido descritas mutaciones patogénicas en los genes que codifican los canales de Na (Nav 1.7, Nav 1.8 y Nav 1.9). Estos son los principales canales presentes en las fibras pequeñas del sistema nervioso periférico y del sistema vegetativo, en el axón y en el cuerpo celular, responsables de la transmisión de la información a este nivel. Varios estudios sugieren que son una de las principales estructuras implicadas en la NFP<sup>1</sup> y en neuropatías dolorosas periféricas. La presencia de estas mutaciones, que alteran la estructura de estos canales de sodio, pueden ser responsables de un aumento significativo de la sensibilidad a un estímulo. Estas mutaciones genéticas también se han encontrado en algunas de las NFP consideradas inicialmente de origen idiopático. En la [tabla 1](#) se exponen de forma resumida las causas de NFP ya descritas.

Es importante, una vez diagnosticada la presencia de NFP, identificar la posible causa subyacente, ya que el tratamiento de la enfermedad o alteración asociada podría mejorar los síntomas de la neuropatía.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la NFP pueden ser muy variados en intensidad y progresión<sup>6</sup>, y según el tipo de fibras que se afecten se dividen en neuropáticos y por disfunción autonómica.

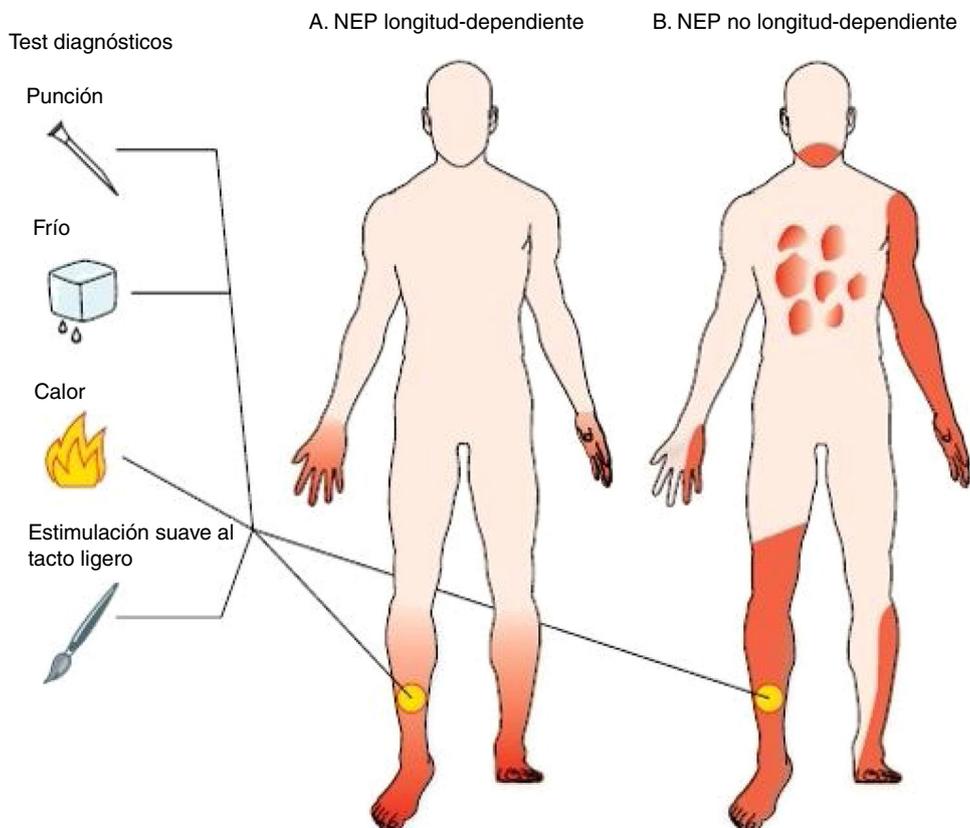
## Síntomas neuropáticos

Generalmente la sospecha de esta entidad debe aparecer frente a un cuadro de dolor neuropático, con distribución denominada longitud dependiente, de inicio en las extremidades inferiores, descrito como «quemazón», «pinchazos», «descargas eléctricas» o prurito<sup>6</sup>, sin desencadenante claro, aunque puede empeorar con el reposo nocturno (lo que recuerda al síndrome de piernas inquietas). Suele progresar proximalmente con patrón de afectación «en guante y calcetín». Pueden aparecer parestesias, disestesias, así como alodinia e hiperalgesia (dolor que empeora con el roce de las sábanas en la cama). Hay estudios que sugieren que el dolor puede seguir un ritmo circadiano, empeorando por la noche<sup>7</sup>, o con el reposo, pudiendo interferir en la calidad del sueño<sup>9</sup>. También pueden desencadenarse crisis de dolor al aumentar la temperatura o con el ejercicio (sugiere canalopatías por mutaciones en canales de sodio)<sup>6</sup>. Este es el patrón habitual, neuropatía distal ascendente, pero también existe otro patrón neuropático, no longitud dependiente, en el que la sintomatología se distribuye como

**Tabla 1** Causas de neuropatía de fibras pequeñas

<b>Primarias</b>
<i>Idiopáticas</i>
Neuropatía de fibras pequeñas idiopática
Síndrome de la boca ardiente
<i>Hereditarias</i>
Canalopatías (Mutaciones Nav 1.7, Nav 1.8, Nav 1.9)
Enfermedad de Fabry
Enfermedad de Tangier
<b>Secundarias</b>
<i>Metabólicas</i>
Diabetes mellitus/tolerancia alterada a la glucosa
Déficit de vitamina B <sub>12</sub>
Hipotiroidismo/hipertiroidismo
Dislipidemia
Insuficiencia renal crónica
<i>Infecciosas</i>
Virus de la inmunodeficiencia humana
Hepatitis C
Influenza
Lepra
Enfermedad de Chagas
<i>Fármacos</i>
Antirretrovirales
Quimioterápicos
Metronidazol
Nitrofurantoína
Flecainida
Estatinas
Vitamina B <sub>6</sub>
<i>Tóxicos</i>
Alcohol
Arsénico
Talio
<i>Amiloidosis</i>
Sistémica
Familiar (polineuropatía amiloidótica familiar)
<i>Inmunomediadas</i>
Enfermedad de Sjögren
Enfermedad celíaca
Sarcoidosis
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Vasculitis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Gammopatía monoclonal
Síndrome paraneoplásico (n. pulmón)
<i>Neurodegenerativas</i>
Enfermedad de Parkinson
Esclerosis lateral amiotrófica

«en parches» en zonas, en las extremidades superiores, el tronco y la cabeza. Podemos observar las diferencias en la distribución anatómica entre las 2 formas de presentación longitud-dependiente y no longitud dependiente en la [figura 1](#). Esta última presentación suele darse más en neuropatía de fibras pequeñas asociadas a



**Figura 1** Diferencias de distribución anatómica entre la neuropatía de fibras pequeñas longitud-dependiente y no longitud-dependiente.

Tomada de Tekelsen et al.<sup>3</sup>.

enfermedades autoinmunes o inflamatorias. La alteración de la marcha, así como la debilidad en las extremidades inferiores, pueden indicar afectación añadida de fibras nerviosas largas, mielinizadas. Típicamente, en la exploración neurológica no se detectan disminución de la fuerza, alteraciones de los reflejos osteotendinosos ni de la coordinación motora, ya que la sensibilidad táctil, vibratoria y la propiocepción son normales<sup>6</sup>. Puede detectarse una pérdida de la sensibilidad al pinchazo, o de la sensibilidad térmica a nivel distal, así como alodinia, dolor provocado frente a un estímulo poco intenso (roce con cepillo suave).

### Síntomas de disfunción autonómica

El síntoma más frecuente de este grupo suele ser la disregulación vasomotora, con cambios de coloración azul/púrpura en manos y pies. Otros síntomas pueden ser alteraciones digestivas (diarrea, estreñimiento, gastroparesia) y urinarias (dificultad de vaciar la vejiga o incontinencia), disfunción eréctil, diaforesis, sofocos y síndrome seco. La disregulación neurogénica de los microvasos puede causar taquicardias en reposo, hipotensión postural y síncope, así como fatiga e incluso alteraciones cognitivas.

Los síntomas en la fibromialgia (FM) pueden ser parcialmente superponibles a los de la NFP. Se han hecho estudios en pacientes diagnosticados de FM y se ha detectado déficit en el funcionamiento de las fibras nerviosas pequeñas, lo que sugiere una asociación, asumiendo que la FM no sea una

afectación exclusiva del sistema nervioso central por sensibilización, sino que puede tener asimismo afectación del sistema nervioso periférico<sup>6</sup>.

### Diagnóstico

Además de la clínica y la exploración física se deben realizar análisis completos para descartar enfermedades causantes como: diabetes mellitus, déficit de vitamina B<sub>12</sub> y folatos, alteraciones tiroideas, neoplasias, hepatitis C, VIH, enfermedades reumáticas y gammopatías monoclonales.

### Exploraciones neurofisiológicas

Se pueden realizar exploraciones electrofisiológicas, pero de la que disponemos habitualmente (electromiografía) no es adecuada para diagnosticar esta enfermedad, ya que evalúa solo el funcionamiento de las fibras gruesas. Suele ser útil para descartar la afectación de este tipo de fibras.

- *Microneurografía:* se basa en el registro de potenciales de acción en nervios periféricos, mediante inserción intraneural de microelectrodos en las fibras pequeñas, detectando la funcionalidad de las mismas. Es una técnica que no es de fácil acceso en la práctica clínica, y debe realizarse por personal experto.

- *Potenciales evocados. Láser*: para detectar anomalías en el funcionamiento de las fibras pequeñas se utilizan los potenciales evocados mediante radiaciones láser, que provocan un estímulo calórico localizado, que excita las fibras nerviosas pequeñas, y registran a nivel central las respuestas inducidas, aunque no diferencian una afectación central de una periférica.
- *QST*: miden la respuesta a estímulos térmicos y mecánicos, detectando umbrales de percepción de calor y frío, que se afectan según patrones específicos en la neuropatía de fibras pequeñas. Detectan, asimismo, hiperalgesia en respuesta a estímulos mecánicos o térmicos no intensos. Es un método no invasivo, pero laborioso<sup>6</sup>. No diferencia entre afectación al nivel del sistema nervioso central o periférico.

### Exploraciones del sistema neurovegetativo

Para valorar la función sudomotora se dispone de diferentes test, entre ellos:

- *Quantitative sudomotor axon reflex test*: mide mediante un sudorímetro el volumen de sudor tras la estimulación cutánea por iontoforesis<sup>3</sup>.
- *Sudoscán*: es un método cuantitativo que permite evaluar con rapidez la funcionalidad de las glándulas sudoríparas, por reacción electroquímica entre iones cloro presentes en el sudor y electrodos colocados en las palmas y las plantas.

La prueba más utilizada para realizar el diagnóstico es la biopsia cutánea<sup>6,8</sup>. Se ha estandarizado la zona para realizarla: en la pierna, a 10 cm por encima del maléolo lateral. En caso de que la clínica sea unilateral puede tomarse una muestra de la extremidad contralateral para utilizarla como control. La muestra se tiñe con un marcador axonal y se establece un conteo para determinar la densidad de la fibra nerviosa. Una disminución de la densidad de fibras nerviosas epidérmicas apoya al diagnóstico.

Se puede realizar también la biopsia en la planta del pie, sobre todo cuando la clínica se presenta solo en esta zona.

El diagnóstico de sospecha clínica de NFP debe hacerse frente a un cuadro de dolor neuropático distal o en patrones parcheados, acompañado de disfunciones autonómicas, que siempre deben formar parte de la anamnesis.

Debemos aclarar que en la mayoría de los pacientes solo con la clínica y exploración física puede ser suficiente para realizar el diagnóstico, y no siempre es necesaria la biopsia cutánea para confirmación. En esta línea algunos autores han clasificado el diagnóstico de la NFP en 3 grados de certeza según la clínica y hallazgos de las exploraciones complementarias en posible, probable y definitivo (fig. 2).

- *Posible*: presencia de síntomas (dolor, quemazón, disestesias, entre otros), siguiendo el patrón longitud-dependiente y/o mínimas anomalías en la exploración física, exceptuando alteraciones en la sensibilidad termoalérgica.
- *Probable*: presencia de síntomas siguiendo el patrón longitud-dependiente y/o mínimas anomalías en la exploración física, con electromiograma normal.

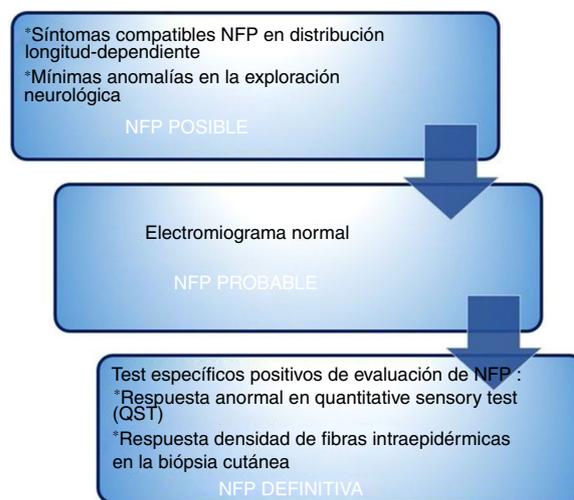


Figura 2 [CS1]Algoritmo de los grados de certeza de NFP atendiendo a la clínica y las exploraciones complementarias.

Fuente: Gondim et al.<sup>7</sup>.

- *Definitivo*: presencia de síntomas siguiendo el patrón longitud-dependiente y/o mínimas anomalías en la exploración física, electromiograma normal y reducción de la densidad de fibras intraepidérmicas en la biopsia cutánea y/o respuesta anormal en el QST<sup>7</sup>.

### Tratamiento

Hay 2 pilares fundamentales en el tratamiento: tratar las causas y los síntomas. Se ha visto que en la neuropatía secundaria a causas inmunomediadas puede haber mejoría clínica de los síntomas tras el tratamiento con glucocorticoides. En algún caso específico de pacientes con celiaquía o síndrome seco se ha objetivado mejoría tras la infusión endovenosa de inmunoglobulinas<sup>6</sup>. En cuanto a los pacientes diabéticos, al igual que para prevenir otro tipo de complicaciones, el control glucémico es esencial. Se deben reponer todos los déficits vitamínicos objetivados en controles periódicos e intentar deshabituamiento de tóxicos. En pacientes que presentan mutación de canales del sodio se ha visto en algunos estudios que mediante el bloqueo de estos canales con fármacos antiarrítmicos (ej: mexiletina, del grupo Ib) puede mejorar los síntomas de la NFP, pero aún este uso no se encuentra especificado en la ficha técnica del fármaco. Asimismo, en pacientes con mutación en el gen Nav 1.7 algunos estudios han determinado una disminución del dolor en la NFP y mejoría de la calidad del sueño con el uso de lacosamida<sup>4</sup>.

En cuanto a los síntomas el dolor neuropático se suele tratar con las armas terapéuticas habituales que disponemos para el tratamiento de los dolores neuropáticos, aunque los resultados no son del todo satisfactorios<sup>9</sup>: se pueden utilizar antidepresivos tricíclicos, aunque hoy en día los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la duloxetina o la venlafaxina, son una opción más segura. Los antiépilépticos, como gabapentina y pregabalina pueden ayudar a disminuir el dolor y los síntomas neuropáticos (disestesias, alodinia, prurito, etc.). El uso de opiáceos (tramadol, oxicodona) puede ser útil en el tratamiento de

accesos de dolor agudo, así como tapentadol, un opioide agonista de receptor mu, que se utiliza en polineuropatía diabética, puede utilizarse en NFP<sup>8</sup>. Es muy importante que al pautar este tipo de tratamientos siempre se intente evitar la dependencia a los opiáceos, ya que se trata de un proceso de larga evolución. La capsaicina también puede ser útil como tratamiento tópico<sup>4,6</sup>, así como el parche de lidocaína al 5%<sup>6</sup> en dolores localizados (no indicado en ficha técnica).

En ocasiones, dada la falta de respuesta a los tratamientos farmacológicos, es preciso recurrir a terapias más agresivas, como bloqueos neurales, estimulación espinal, medicación intratecal o incluso intervenciones neuroquirúrgicas, que están fuera del ámbito de esta revisión.

La evolución de la NFP, una vez diagnosticada, es variable. En ocasiones progresa, pudiendo aparecer afectación de fibras largas mielinizadas, como en el caso de la polineuropatía diabética. También sucede en el caso de NFP idiopáticas que a lo largo de su evolución se manifiesten enfermedades subyacentes potencialmente tratables, que modificarán el pronóstico inicial de la NFP.

En algunos estudios de seguimiento de NFP idiopáticas, incluso en períodos de hasta 14 años, se informa de un 75% de pacientes que permanecen estables o mejoran, mientras que un 25% desarrollan neuropatía de fibras largas.

Dada la complejidad de la entidad es necesario un enfoque multidisciplinar del paciente, atendiendo a la gestión de los posibles factores agravantes del dolor (cambios de temperatura, esfuerzos físicos) y a la posible afectación psicológica, como ocurre en todos los cuadros de dolor crónico.

## Conclusiones

En atención primaria nos encontramos con motivos de consulta muy variados en el día a día y que no siempre son explícitos, o los pacientes no pueden describirlos correctamente. Tomarse el tiempo para realizar un correcto interrogatorio y una buena exploración física pueden ayudarnos a sospechar una neuropatía de fibras pequeñas en pacientes afectados de las enfermedades mencionadas en esta revisión. En la actualidad, la mayoría de las exploraciones complementarias que la confirman no están al alcance del médico de familia, por lo que muchas veces se necesita el trabajo en grupo de otros especialistas y agentes de salud.

Esta entidad puede llegar a afectar desfavorablemente la calidad de vida por la presencia de dolor crónico y las disfunciones del sistema nervioso autónomo. Es importante pensar en esta entidad frente a un cuadro de dolor

neuropático crónico, con síntomas de afectación del sistema autónomo, y con exploración neurológica y estudios electrofisiológicos estándar prácticamente normales.

Creemos que estar atentos a descubrir esta afección y a detectarla a tiempo puede llegar a proporcionar una mejor calidad de vida para el paciente, al ofrecerle la posibilidad de mejora de sus síntomas.

## Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Langlois V, Bedat Millet AL, Lebesnerais M, Miranda S, Marguet F, Benhamou Y, et al. La neuropathie des petites fibres. *Rev Med Interne*. 2018;39:99–106, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2017.03.013>
2. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: Quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2014;49:329–36, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23910>
3. Tekelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fiber neuropathy: Clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017;16:934–44, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30329-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30329-0)
4. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine*. 2018;85:553–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.11.002>
5. Chiang MC, Tseng MT, Pan CL, Chao CC, Hsieh ST. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:305–13, <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1013097>
6. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DL. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol*. 2014;14:368–79, <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2013-000758>
7. Gondim FAA, Barreira AA, Claudino R, Cruz MV, Bezerra de Cunha FM, Gomes de Freita MR, 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;76:189–97, <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282-x20180015>
8. Chan AC, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve*. 2016;53:671–82, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25082>
9. Brouwer BA, van Kuijk SMJ, Bouwhuis A, Faber CG, Van Kleef M, Merkies ISJ, et al. The pain dynamics of small fiber neuropathy. *J Pain*. 2018;piiS1526–5900:30929–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2018.11.009>