

Caracterización neurofisiológica de la función de fibra pequeña en mujeres heterocigotas con enfermedad de Fabry

Neurophysiologic characterization of small fiber function in heterozygous women with Fabry disease

Sandra Milena Castellar-Leones (1,2,3,4), Jorge Arturo Díaz-Ruiz (1,2,3), Fernando Ortiz-Corredor (1,2,3,4), Edicson Ruiz-Ospina (1,2,3,4)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad genética, causada por el déficit de la enzima alfa galactosidasa A (α -Gal A), lo que provoca la acumulación de glicosfingolípidos en los tejidos. Sus manifestaciones clínicas son variables. Estudios en mujeres heterocigotas reportan la existencia de dolor neuropático como manifestación de neuropatía de fibra pequeña.

OBJETIVO: determinar la presencia de neuropatía de fibra pequeña en mujeres heterocigotas para la EF, mediante la prueba cuantitativa sensorial.

MATERIALES Y MÉTODOS: se evaluaron 33 mujeres heterocigotas para EF y 33 mujeres sanas, con características demográficas similares. A todas se les aplicó la prueba cuantitativa sensorial (*Quantitative Sensory Testing*) por medio de la detección de umbrales de frío (*Cold Detection Threshold*), calor (*Warm Detection Threshold*), dolor inducido por calor (*Heat-pain Detection Thresholds*) y vibración (*Vibratory Detection Threshold*) en los miembros superior e inferior, utilizando un sistema asistido por computador versión IV (CASE IV, WR Medical Electronics Co., Stillwater, MN). Adicionalmente, al grupo de mujeres heterocigotas para EF, se le evaluó la percepción subjetiva de dolor neuropático mediante el cuestionario de síntomas sensitivos neuropáticos positivos (*Positive Neuropathic Sensory Symptom*). Los resultados de la prueba cuantitativa sensorial se compararon entre los grupos. También se estableció la correlación entre la prueba cuantitativa sensorial y los resultados del cuestionario de síntomas sensitivos neuropáticos positivos.

RESULTADOS: se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las pruebas de vibración ($p = 0,008$), calor ($p = 0,017$) y dolor inducido por calor ($p = 0,04$) en el miembro inferior en las mujeres heterocigotas para EF, comparado con el grupo control. Se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa entre la intensidad del dolor quemante y el dolor inducido por calor en el miembro inferior ($p = 0,018$, $r = -0,48$) y entre la intensidad del dolor al ser rozado o tocado y el dolor inducido por calor en el miembro inferior ($p = 0,006$, $r = -0,49$).

CONCLUSIÓN: en las mujeres heterocigotas para EF, las pruebas objetivas para establecer la presencia de neuropatía de fibra pequeña son anormales en miembros inferiores y se correlacionan con los síntomas sensitivos.

PALABRAS CLAVE: Dimensión del dolor; Neuralgia; Enfermedad de Fabry; Neuropatía de fibras pequeñas; Umbral sensorial; terapia de reemplazo enzimático (DeCS).

(1) Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Bogotá, Colombia.

(2) Profesor del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación de Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

(3) Centro de Investigación en Fisiología y Electrodiagnóstico, CIFE. Bogotá, Colombia.

(4) Junta de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Roosevelt. Bogotá, Colombia.

Contribución de los autores: SMCL: Recolección de datos, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito. JADR: Revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito. FOC: Análisis estadístico, redacción y corrección del manuscrito. ERO: Recolección de datos, revisión de la literatura y corrección del manuscrito.

SUMMARY

INTRODUCTION: Fabry disease is a genetic condition caused by alpha-galactosidase A deficiency triggering glycosphingolipid accumulation in tissues. Clinical manifestations are variable. Studies in heterozygous females report the existence of neuropathic pain as manifestation of small fiber neuropathy.

OBJECTIVE: To determine presence of small fiber neuropathy in heterozygous females with Fabry disease through Quantitative Sensory Testing (QST).

MATERIALS AND METHODS: 33 heterozygous females with fabry disease and 33 healthy females with similar demographic characteristics were evaluated. QST was performed to every female evaluating Cold detection Threshold (CDT), Warm Detection Threshold (WDT), Heat-pain Detection Threshold (HPDT) and Vibratory Detection Threshold (VDT) in upper and lower limbs through Computer Assisted Sensory Examination software (CASE IV, WR Medical Electronics Co., Stillwater, MN). Subjective perception of neuropathic pain was measured through Positive Neuropathic Sensory Symptom questionnaire (P-NSS) in heterozygous females with Fabry disease. QST results were compared between groups. Correlations between QST and P-NSS were established.

RESULTS: Statistically significant differences were observed in VDT ($p=0,008$), WDT ($p=0,017$) and HPDT ($p=0,04$) in lower limbs of heterozygous females with Fabry disease compared with control group. Negative correlation was found among burning pain intensity and HPDT at lower limbs ($p=0,018$, $r=-0,48$) and among pain intensity to light touch and HPDT in lower limbs ($p=0,006$, $r=-0,49$).

CONCLUSIONS: Objective tests to establish presence of small fiber neuropathy in heterozygous females with Fabry disease are abnormal at lower limbs and correlate with sensory symptoms.

KEYWORDS: Pain Measurement; Neuralgia; Fabry Disease; Small Fiber Neuropathy; Sensory Thresholds; Enzyme Replacement Therapy (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno hereditario del catabolismo de los glicosfingolípidos. Fue descrita en 1898, de forma independiente, por los dermatólogos Johannes Fabry en Alemania y William Anderson en Inglaterra, quienes observaron la presencia de angioqueratomas asociados con una enfermedad sistémica (1). La EF es causada por el déficit de la enzima alfa galactosidasa A (α -Gal A), con un consecuente almacenamiento lisosomal de globotriaosilceramida (GL-3) (2). El déficit enzimático se debe a una mutación del gen GLA localizado en Xq.22.1 (3). El almacenamiento de GL-3 se produce en varios tejidos: vasos sanguíneos, riñones, miocardio, sistema nervioso, entre otros (4). El tipo de herencia de la enfermedad es recesivo, ligado al cromosoma X, por lo cual los individuos heterocigotos tienen un estado de portador. De esta forma, los hombres presentarán la enfermedad, ya que cuentan con un solo cromosoma X, y las mujeres serán portadoras (5).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables y dependen del órgano en el que se presenta la acumulación de glicosfingolípidos. Sin embargo, se ha descrito que la sintomatología neurológica es la más frecuente (6). La manifestación neurológica característica es el dolor neuropático que afecta principalmente la punta de los dedos, las plantas y las palmas, aunque puede presentarse en cualquier parte del cuerpo (3). Existe evidencia creciente de que un porcentaje de mujeres heterocigotas para EF presentan déficits enzimáticos parciales, debido a

la inactivación aleatoria de un cromosoma X (efecto Lyon), lo que genera sintomatología clínica (7,8). Según lo anterior, el dolor neuropático puede observarse tanto en hombres enfermos como en mujeres heterocigotas para EF (3).

En un estudio realizado por Üçeyler y colaboradores, los autores reportaron que 19 de 77 mujeres heterocigotas (25%) presentaron dolor neuropático desde la infancia (9). En una publicación diferente, en el 2014, Üçeyler y colaboradores desarrollaron y validaron el primer cuestionario que evalúa dolor neuropático en EF en pacientes adultos (Fabry Pain Questionnaire, FPQ) (10). Se ha descrito que este tipo de dolor en individuos con EF se relaciona con la lesión de fibras nerviosas amielínicas de pequeño calibre (11).

Entre los estudios que permiten la evaluación de fibras nerviosas amielínicas se encuentra la prueba cuantitativa sensorial (*Quantitative Sensory Testing*, QST) (12). El QST es un método psicofísico diseñado para detectar los umbrales de sensaciones cutáneas de tacto, vibración, dolor mecánico y estímulos térmicos de frío y calor para el diagnóstico de la neuropatía periférica de fibra pequeña (13).

Es de gran importancia documentar la presencia de neuropatía de fibra pequeña en mujeres heterocigotas para EF. Las guías de tratamiento recomiendan iniciar manejo con terapia de reemplazo enzimático a las mujeres heterocigotas en las que se evidencie lesión de un órgano susceptible, por ejemplo, el sistema nervioso periférico (14). Esta terapia se asocia con mejores resultados clínicos y disminuye la morbilidad y la mortalidad en estas mujeres

(3). Los estudios sobre neuropatía de fibra pequeña en mujeres heterocigotas para EF son limitados. La mayoría de los estudios publicados evalúan hombres sintomáticos, y no está claro el comportamiento de la fibra pequeña en las mujeres heterocigotas para EF.

MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo de esta investigación fue determinar la presencia de neuropatía de fibra pequeña en una muestra de mujeres heterocigotas para EF por medio del QST. Un objetivo secundario fue establecer la relación del QST con los síntomas de dolor neuropático. Para ello, se realizó un estudio analítico, descriptivo, de tipo casos y controles.

Población

Se realizó un muestreo por conveniencia, en el que los sujetos se clasificaron en dos grupos de individuos con características demográficas similares: 1) el grupo control, conformado por mujeres sanas en función de su historia clínica, sin antecedentes familiares de neuropatía, y 2) el grupo de casos, conformado por mujeres con análisis genético molecular por secuenciación del gen GLA que confirma su estado de heterocigotas para la EF. Para el estudio genético se realizó extracción de ADN proveniente de células sanguíneas del individuo, a través de la toma de sangre total en tubo con EDTA; posteriormente, se amplificaron los exones y los límites exón-intrón del gen GLA. El producto amplificado fue secuenciado por tecnología Sanger (técnica estándar de oro para secuenciación). Los casos fueron pacientes tomadas de las bases de datos sobre enfermedades de depósito lisosomal en Colombia. Se contactó a las mujeres candidatas para el estudio quienes se citaron para evaluación en el Centro de Investigación en Fisiología y Electrodiagnóstico (CIFEL) en Bogotá, Colombia.

Previamente al ingreso al estudio, todos los individuos firmaron consentimiento informado. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Evaluación clínica

Con anterioridad a la toma del QST, todas las mujeres heterocigotas para EF diligenciaron el cuestionario autosuministrado de síntomas sensitivos neuropáticos positivos (*Positive Neuropathic Sensory Symptoms*, PNSS) (15), el cual consta de cinco preguntas que evalúan la presencia, el tipo, la intensidad, la frecuencia y la localización del dolor neuropático (15,16). Adicionalmente, se registró la función renal mediante la tasa de filtración glomerular (TFG) de las mujeres heterocigotas para EF. Se definió función renal normal como $TFG \geq 90$ ml/min/1,73 m².

Examen cuantitativo

A los individuos de ambos grupos se les realizó la prueba cuantitativa sensorial. Se evaluó la percepción sensorial de umbrales de vibración (*Vibratory Detection Threshold*, VDT), térmico de frío (*Cold Detection Threshold*, CDT), de calor (*Warm Detection Threshold*, WDT), y de dolor por calor (*Heat-Pain Detection Thresholds*, HPDT), este último discriminando las categorías HPDT 0,5 y HPDT 5,0. Se utilizó un sistema asistido por computador versión IV (CASE IV, WR Medical Electronics Co., Stillwater, MN). Los estímulos térmicos de frío, calor y dolor por calor se aplicaron en la piel del dorso de la mano y del pie izquierdo. El estímulo de vibración se aplicó en el dorso del grueso artejo izquierdo y del segundo dedo de la mano izquierda. El equipo permite aplicar 25 intensidades de estímulo, y el protocolo para aplicar los estímulos fue el 4,2,1 con estímulo nulo (17). La medición de los umbrales se realizó en JND (*Just Noticeable Differences*), que representa el nivel mínimo de estimulación que una persona puede detectar el 50% de las veces. Los individuos fueron instruidos para presionar un dispositivo conectado al computador con dos opciones de respuesta: “SÍ” o “NO”, según percibieran o no el estímulo suministrado. El tiempo de realización de la prueba fue de aproximadamente 60 minutos por individuo. Los valores de la prueba se compararon con el grupo de mujeres sanas.

Análisis estadístico

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. El análisis de las variables cualitativas se realizó por medio de frecuencias y porcentajes. Se hicieron pruebas de bondad de ajuste normal ($p = 0,05$) (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk). Para comparar las variables cuantitativas con distribución normal se utilizó la prueba t de student, y para las que tengan distribución no normal se empleó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se determinó la correlación de PNSS y QST por medio del coeficiente Rho de Spearman. Se consideró significativa una $p < 0,05$, y para el análisis de los resultados se utilizó el *software* SPSS para Windows versión 23.0.

RESULTADOS

Se evaluaron 33 mujeres heterocigotas para EF y 33 mujeres sanas. El promedio de edad fue de 30 años en el grupo control y 31 años en el grupo de EF. Las características demográficas de los individuos de ambos grupos se presentan en la tabla 1. Todas las mujeres portadoras de la EF tenían TFG normal ($TFG \geq 90$ ml/min/1,73 m²). Los resultados de la prueba cuantitativa sensorial se presentan en la tabla 2.

Tabla 1. Características demográficas de la población del estudio

	Grupo control (N = 33) Promedio (rango)	Portadoras de EF (N = 33) Promedio (rango)	Valor p
Edad (años)	30,2 (18-52)	31,0 (18-56)	0,6
Estatura (cm)	159,5 (152-170)	158,8 (152-173)	0,5
Peso (kg)	60,1 (48,2-74,9)	59,8 (48,7-71,7)	0,7
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23,6 (19,2-30,4)	23,7 (19,5-29,7)	0,9

Tabla 2. Resultados de la prueba cuantitativa sensorial

	Grupo control (N=33) SD (IQR)	Portadoras de EF (N=33) SD (IQR)	Valor P
Miembro inferior			
VDT	8,0 ± 1,5 (5,5-10,4)	9,4 ± 2,5 (3,4-16)	0,008
CDT	7,3 ± 1,7 (4,2-10,3)	7,8 ± 2,1 (4,3-12,4)	0,29
WDT	7,8 ± 1,3 (5,6-10,6)	9,6 ± 3,9 (1-19,5)	0,017
HPDT 5,0	22,8 ± 0,9 (21,0-24,6)	21,5 ± 2,6 (19,7-25,6)	0,37
HPDT 0,5	17,8 ± 1,7 (15,5-21,2)	18,3 ± 2,5 (12,4-24,3)	0,04
Miembro superior			
VDT	9,1 ± 1,7 (5,3-12,3)	8,9 ± 2,3 (4,4-13,9)	0,53
CDT	8,0 ± 1,8 (4,5-10,8)	7,3 ± 2,9 (3,4-14,1)	0,30
WDT	9,1 ± 4,6 (6,4-12,8)	9,9 ± 4,2 (5,4-13,4)	0,34
HPDT 5,0	22,7 ± 1,0 (20,5-24,6)	21,7 ± 2,6 (18,4-24)	0,51
HPDT 0,5	18,5 ± 1,5 (15-21,2)	18,7 ± 2,8 (13,1-23,2)	0,64

Los datos se presentan en promedios, desviación estándar y rangos. Las unidades se presentan en JND (*Just Noticeable Differences*). VDT: *Vibratory Detection Threshold*, CDT: *Cold Detection Threshold*, WDT: *Warm Detection Threshold*, HPDT: *Heat-pain Detection Thresholds*.

Se evidenció que existe diferencia estadísticamente significativa en los resultados de las pruebas de vibración ($p = 0,008$), calor ($p = 0,017$) y dolor inducido por calor en la categoría HPDT 0,5 ($p = 0,04$) en el miembro inferior entre los dos grupos.

Adicionalmente, se encontró una correlación inversa entre la intensidad del dolor quemante manifestado por el paciente y el umbral sensitivo de dolor por calor en miembro inferior ($p = 0,018$, $r = -0,48$), como también entre la intensidad del dolor al ser rozado o tocado, manifestado por el paciente, y el umbral sensitivo de dolor por calor en miembro inferior ($p = 0,006$, $r = -0,49$).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio, mostró que las mujeres heterocigotas para EF presentan pruebas cuantitativas sensoriales anor-

males (vibración, calor y dolor inducido por calor 0,5) en miembros inferiores. Estos resultados se correlacionan con los síntomas medidos por el PNSS en miembros inferiores. En miembros superiores los síntomas fueron menos frecuentes y el resultado de la QST fue similar al grupo control.

Estos hallazgos sugieren que en las mujeres heterocigotas para EF se presenta una neuropatía de fibra pequeña, longitud dependiente, que puede ser detectada mediante la prueba cuantitativa sensorial, ya que el compromiso de las fibras nerviosas parece iniciar en miembros inferiores. Este resultado, si bien es similar al reportado por otros autores en pacientes con EF, amplía el conocimiento sobre los hallazgos en mujeres portadoras sintomáticas, que no estaban documentados con anterioridad (9). En un estudio realizado por Luciano y colaboradores, los autores reportaron que los umbrales de detección de calor y frío

fueron significativamente mayores en individuos con EF, en comparación con individuos sanos, tanto en la mano como en el pie (18). En nuestro estudio se encontraron diferencias entre los grupos para los umbrales térmicos de calor medidos en el pie, y no se encontraron diferencias en los umbrales térmicos para frío.

En nuestro estudio, los umbrales de detección de dolor por calor 0,5 (*Heat-pain Detection Thresholds* 0,5) también se encontraron alterados en las mujeres heterocigotas para EF, en comparación con los controles. Dütsch y colaboradores reportaron este hallazgo en 25 de 30 pacientes con EF, siendo esta la alteración sensitiva más frecuente en el grupo enfermo (11). No encontramos diferencias en la percepción de los umbrales de detección de dolor por calor 5,0 (*Heat-pain Detection Thresholds* 5,0) entre los dos grupos, que habían reportado Dütsch y colaboradores (11). La HPDT 5,0 evalúa la percepción de niveles intermedios de dolor.

Llama la atención la anomalía en los umbrales de detección de vibración (*Vibratory Detection Threshold*) del miembro inferior, ya que esta prueba evalúa las fibras de conducción rápida mielinizadas A β y receptores intradérmicos. En el 2004, Hilz y colaboradores reportaron resultados anormales en la prueba de vibración en miembros inferiores en individuos con EF. En ese mismo estudio, mediante el QST, se determinaron los efectos terapéuticos de la terapia de reemplazo enzimático y se encontró que después de 18 a 23 meses de tratamiento mejoró el valor promedio del umbral vibratorio. En ese momento, los valores de vibración de los pacientes ya no diferían de los valores de vibración de los sujetos control (19).

Según Hilz, la alteración en la sensación vibratoria podría explicarse por el almacenamiento de glicosfingolípidos en las células de Schwann, responsables de la producción de las vainas de mielina. La conducción de los estímulos vibratorios depende de la transmisión altamente sincronizada de descargas de impulsos a lo largo de los internodos del nervio. Según el mismo autor, no solo el daño de la estructura de la vaina de mielina y de los internodos es responsable de la alteración de la sensación vibratoria, sino también el daño de la terminación nerviosa muy distal no mielinizada o de los mecanorreceptores intradérmicos. De esta manera, la alteración de la sensación vibratoria podría ser un indicador temprano y sutil de neuropatía para estos pacientes (19). La anomalía en la vibración también podría explicarse por una reducción en el número de fibras mielinizadas en individuos con EF. Este hallazgo ha sido documentado en algunos estudios histopatológicos de biopsia de nervio periférico en individuos homocigotos y heterocigotos (20).

En nuestro estudio, se encontró que 7 de 33 mujeres heterocigotas para EF (21 %) manifestaron dolor neuropático, hallazgo similar al del estudio realizado por Üçeyler et al., quienes reportaron dolor neuropático desde la infancia en 19 de 77 mujeres (25 %) con EF (9). Se desconoce qué pueda suceder en el futuro con esta alteración del nervio periférico, y por ello que las mujeres portadoras para EF deberían tener evaluaciones clínicas rigurosas de estas complicaciones. Se sugiere el seguimiento de estos individuos con el QST.

Las guías de manejo recomiendan la administración de la enzima exógena agalsidasa en mujeres heterocigotas para EF con alteración neurológica (14). El diagnóstico de neuropatía de fibra pequeña con los métodos cuantitativos sensoriales permite el inicio de la administración de la enzima, lo que repercute en menores complicaciones por la enfermedad en estos individuos.

Nuestro estudio tiene limitaciones, como es el hecho de que se haya realizado una única prueba cuantitativa sensorial. Desconocemos la reproducibilidad de la prueba. Por otra parte, no se llevaron a cabo pruebas de conducción nerviosa suplementarias, teniendo en cuenta que algunos autores han reportado una leve alteración en las neuroconducciones sensitivas y motoras convencionales en pacientes con EF (11). Por último, no se utilizó un cuestionario de medición de síntomas sensitivos específico para EF.

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio muestra que las mujeres heterocigotas para EF presentan pruebas cuantitativas sensoriales anormales en los miembros inferiores que se correlacionan con los síntomas sensitivos. Esto sugiere la presencia de neuropatía de fibras pequeña longitud dependiente, ya que el compromiso de las fibras nerviosas parece iniciar en miembros inferiores.

Comité de ética y consentimiento informado

Los autores declaran que el presente estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, mediante el Acta 003-018-15, y todos los individuos que participaron firmaron consentimiento informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés en la realización y publicación de este estudio.

REFERENCIAS

1. Fabry H. An historical overview of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:3-7.
2. Üçeyler N, Schröter N, Kafke W, Kramer D, Wanner C, Weidemann F, Sommer C. Skin globotriaosylceramide 3 load is increased in men with advanced Fabry disease. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166484.
3. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero-Sola A, Hilz MJ, et al. Pain in Fabry disease: Practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(7):568-76.
4. Kaneski CR, Brady RO, Hanover JA, Schueler UH. Development of a model system for neuronal dysfunction in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):144-50.
5. Gutiérrez-Amavizca BE, Orozco-Castellanos R, Padilla-Gutiérrez J, Valle Y, Figuera LE. Pedigree analysis of Mexican families with Fabry disease as a powerful tool for identification of heterozygous females. *Genet Mol Res.* 2014;13(3):6752-8.
6. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain.* 2007;23(6):535-42.
7. Herrero Calvo JA. Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. *Nefrología.* 2008;28(1):13-9.
8. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 1961;190:372-3.
9. Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain.* 2014;30(10):915-20.
10. Üçeyler N, Magg B, Thomas P, Wiedmann S, Heuschmann P, Sommer C. A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. *Pain.* 2014;155(11):2301-5.
11. Dütsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 2002;19(6):575-86.
12. Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain.* 2013;154(9):1807-19.
13. Dimova V, Oertel BG, Lötsch. Using a standardized clinical quantitative sensory testing battery to judge the clinical relevance of sensory differences between adjacent body areas. *Clin J Pain.* 2017;33(1):37-43.
14. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006;8(9):539-48.
15. Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PC, Swanson CJ. Neuropathy symptom profile in health, motor neuron disease, diabetic neuropathy, and amyloidosis. *Neurology* 1986;36(10):1300-8.
16. Dyck PJ. *Peripheral neuropathy.* Elsevier; 2005.
17. Dyck PJ, O'Brien PC, Kosanke JL, Gillen DA, Karnes JL. A 4, 2, and 1 stepping algorithm for quick and accurate estimation of cutaneous sensation threshold. *Neurology.* 1993;43(8):1508-12.
18. Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, Quirk JM, Scott LJ, Dambrosia JM, et al. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve.* 2002;26(5):622-9.
19. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004;62(7):1066-72.
20. Toyooka K, Said G. Nerve biopsy findings in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *J Neurol.* 1997;244(7):464-8.