소섬유신경병증의 진단: 피부생검의 유용성

김수영, 손은희

충남대학교병원 신경과

Diagnosis of Small Fiber Neuropathy: Usefulness of Skin Biopsy

Sooyoung Kim, Eun Hee Sohn

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

Small fiber neuropathy (SFN) mainly affects thinly myelinated A δ -fibers and unmyelinated C-fibers presented with neuropathic pain like burning feet or numbness. Many conditions are known as a causes of SFN, metabolic derangement, especially glucose intolerance, is the most frequent cause of SFN. It has been hard to diagnose SFN because there has been lack of specialized test for small nerve fiber. Quantification of intraepidermal nerve fiber density using skin biopsy is promising method to diagnose SFN. A skin biopsy also could give helps to research pathophysiology of SFN by specialized stain method.

Key Words: small fiber neuropathy, skin, biopsy, epidermis

서론

소섬유신경병증(small fiber neuropathy, SFN)은 얇게 수초화 되어 있는 A δ -신경섬유나 수초화 되어 있지 않은 C-신경섬유처럼 작은 직경의 소신경섬유(small nerve fiber)가 선택적으로 침범되는 말초신경병증이다.¹ 대부분의 말초신경병증은 소신경섬유와 큰신경섬유(large nerve fiber)가 같이 침범되는 혼합된 형태로 알려졌으나, 네덜란드의 SFN에 관한 역학연구에서 100,000명당 12명의 발생률과 100,000명당 53명의 유병률을 보고하여 SFN이 알려진 것 보다 흔할

것이라고 예상된다.²

소신경섬유는 통각, 온도감각과 자율신경자극을 전달하는 것이 주 역할이고, 말초신경병증 진단의 최적표준(gold standard)으로 알려진 신경전도검사(Nerve Conduction Study, NCS)로는 기능을 평가할 수 없기 때문에 SFN을 진단하는 것은 어려웠다. 최근 피부조직검사로 얻은 피부내 신경섬유를 정량화하는 분석법이 개발되면서 SFN 진단이 증가하고 있다.^{3,4} 본 글에서는 SFN의 정의와 진단법을 알아보고 피부조직검사에 대해 설명하고자 한다.

본론

1) SFN의 정의

SFN은 말초신경 중 얇게 수초화 되어 있는 A δ -신경섬유와 수초화 되어 있지 않은 C-신경섬유를 주로 침범하는 말초신경병증이다. 소신경섬유의 기능은 체성감각

Received May 19, 2018

Revised August 7, 2018

Accepted August 14, 2018

Corresponding Author: Eun Hee Sohn

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, 282 Moonhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea

Tel: 82-42-280-7882, Fax: 82-42-252-8654, E-mail: seh337@daum.net

(somatosensory) 중 통각과 온도감각을 전달하고, 땀 분비, 온도조절, 심혈관, 위장관과 비뇨생식기 등의 자율신경자극 전달을 담당한다. 따라서 SFN은 신경병통증(neuropathic pain)이나 통각과 온도감각의 저하와 함께 자율신경기능저하 증상이 나타날 수 있다. 그러나 일반적으로 일컫는 SFN은 체성감각 기능저하가 주 증상이며, 동반되는 자율신경계 증상의 정도도 체성감각 증상의 정도와 일치하지는 않는다.^{4,5} 따라서 자율신경기능 평가는 자율신경 기능저하가 동반된 SFN 진단에 도움이 되며, SFN 진단에 보조적 역할을 한다.

SFN은 길이가 긴 신경부터 양쪽이 대칭적으로 침범되는 다발말초신경병증(polyneuropathy) 형태가 가장 흔하며, 비대칭적으로 침범되는 단일신경병증(mononeuropathy), 다초점신경병증(multifocal neuropathy)이나 신경절병증(ganglionopathy) 형태로 나타날 수도 있다.

2) SFN의 임상 양상

(1) SFN의 증상

통각과 온도감각이 침범되는 경우 신경병통증이 주요 증

상이며, 통각과 온도감각의 저하로 인한 증상이 나타날 수 있다. 신경병통증은 외부 자극과 관계없이 지속되는 통증이나 이상감각, 외부 자극에 의해 유발되는 통증과 이질통(allodynia) 등으로 표현할 수 있으며, 가려움이나⁶ 하지불안 증후군과 유사한 증상을 호소하기도 한다(Table 1).^{7,8} 자율신경 증상 중에는 자세나 온도에 따라 피부색이 변화는 혈관운동(vasomotor)신경의 이상이 가장 흔하고, 땀 분비 이상, 위장관과 비뇨생식기 이상, 실신, 부정맥 등이 있을 수 있다.

(2) 말초신경병증 유형

SFN은 침범되는 부위에 따라 다발말초신경병증과 비대칭 신경병증으로 나눌 수 있다. 다발말초신경병증은 길이가 긴 신경부터 침범되어 발의 통증이나 통각 저하로 시작한다. 이후 무릎이나 양팔로 증상이 진행되는 경우는 당뇨병이나 포도당불내성(glucose intolerance)이 가장 흔한 원인이며,⁹ 특발성 SFN은 일반적으로 발에만 증상이 국한된다.¹⁰

신경의 길이에 관계없이 비대칭적으로 발생하는 경우는 신생물발암(paraneoplastic), 면역반응매개(immune-mediated)와 특발성이 원인으로 보고되었다.^{11,12} 단일신경병증이나 신경절병증은 신체 여러 곳에 군데군데 감각 이상

Table 1. Symptoms of Small Fiber Neuropathy, Fibromyalgia, and Peripheral Large Fiber Neuropathy⁸

	SFN	Fibromyalgia	LF Polyneuropathy*
Neuropathic pain	+	+	+
Paresthesia	+	+	+
Allodynia	+	+	+
Restless legs	+	+	+
Abnormal warm and cold sensation thresholds	+	-	+
Weakness	-	-	+
Impaired balance	-	-	+
Autonomic dysfunction			
Hypohidrosis or hyperhidrosis	+	-	-
Defecation disturbance	+	+	-
Gastroparesis	+	-	-
Micturition disturbances	+	+	-
Sicca symptoms (dry eyes and/or dry mouth)	+	+	-
Blurry vision; accommodation problems	+	-	-
Hot flushes	+	-	-
Orthostatic dizziness	+	+	-
Sexual dysfunction	+	+	-
Palpitation/(pre)syncope	+	+	-
General			
Fatigue	+	+	+
Waking up unrefreshed	-	+	-
Cognitive disturbances	-	+	-
Widespread musculoskeletal pain	-	+	-
Headache	-	+	-
Temporomandibular disorder	-	+	-

SFN: small fiber neuropathy, LF: large fiber

*Polyneuropathy often involves large and small fibers leading to combination of symptoms

이 발생한다. 특히 신경절병증은 다른 말초신경병증과 달리 근위부(proximal)에 감각 이상이 국한되어 있을 수 있고, 몸이나 얼굴만 침범하는 경우도 있다. 단일말초신경병증 또는 부분만 침범하는 SFN에는 혀와 입의 작열하는 통증이 주 증상인 작열입증후군(burning mouth syndrome)과¹³ 외측대퇴피부신경병증(meralgia paresthetica) 등이 있다.¹⁴

전신의 통증을 호소하는 질환인 섬유근육통 환자에서도 피부조직검사를 이용하여 소신경섬유의 이상이 있음을 보고하였으며,^{15,16} 운동신경원질환이나¹⁷ 파킨슨병에서도¹⁸ 피부조직검사서 소신경섬유의 이상이 있음이 밝혀졌다. 그러나 이들은 SFN에서 보이는 전형적인 통각과 온도감각 이상 증상이 없어서, 아직 SFN으로 진단하기에는 이견이 많다.

3) SFN의 원인

다양한 원인이 SFN을 유발할 수 있지만(Table 2),⁸ 30~50%의 SFN은 원인이 밝혀지지 않는다.³ 다발말초신경병증 형태의 SFN은 대사적 이상이 가장 주요한 원인이며, 특히 당뇨병이 전체 SFN의 1/3 정도를 차지할 것으로 추측하고 있다.¹⁹ 포도당불내성이나 대사증후군(metabolic syndrome)에서도 나타날 수 있으므로, 다발말초신경병증 형태의 SFN 진단 시 이들 질환을 항상 염두에 두어야 한다.

4) SFN의 진단방법

SFN은 신경학적진찰 시 증상이 있는 부위에서 통각과 온도감각이 감소하지만 운동과 진동감각, 위치감각을 전달하는 큰신경섬유는 침범되지 않으므로 근력과 심부건반사는 정상이다. 또한 말초신경병증 진단 시 최적표준이라고 알려진 NCS에서도 정상이므로 이를 진단하기는 매우 어려웠다. 최근 소신경섬유의 기능을 측정하는 검사법들이 개발되면서 SFN의 진단률이 높아지고 있다.

(1) 설문 조사

소신경섬유가 침범된 증상을 병력으로 확인하여 SFN을 선별하는 설문조사가 개발되고 있다. Small Fiber Neuropathy and Symptoms Inventory Questionnaire는 땀 분비 변화, 설사, 변비, 배뇨장애, 건성안(dry eye), 입안 건조(dry mouth), 기립시 어지럼, 두근거림, 안면홍조(hot flashes), 민감한 피부, 화끈거리는 발(burning feet), 열 불내성(heat intolerance), 하지불안(restless leg)의 13가지 증상에 대해 얼마나 자주 증상이 있는지 구별하여 점수화하도록 한 설문조사이다.²⁰ 사르코이드증(sarcoidosis) 환자에

서 SFN을 진단하기 위해 사용한 Small Fiber Neuropathy Screening List는 신경병통증과 자율신경 증상에 대한 21가지 질문으로 구성되어 있고, 약물 효과를 보는 임상 연구에서 판단기준으로 사용되었다.²¹ 그 외에도 자율신경증상에 대한 질문으로 구성된 Autonomic Symptom Profile and Composite Autonomic Symptom Score-31 (COMPASS-31)은 내적타당성(internal validity)이 좋고, 재평가 시 높은 일치도를 보이는 설문조사로 SFN이 있는 환자와 없는 환자를 비교한 연구에서 신뢰도가 입증되었다.²²

(2) 신체 진찰

피부색의 변화, 건조함, 발의 영양장애(dystrophy) 등을 눈으로 관찰 후 열감을 주는 자극, 냉감을 주는 자극과 통증을 주는 자극을 이용하여 신체 진찰을 시행한다. 각 자극에 대해 감각저하(hypesthesia), 통각과민증(hyperalgesia)과 이질통증(allodynia)이 있는지 확인한다. 한 연구에서 진찰만 했을 때 진단 정확도는 54.6%, 민감도는 62.6%로 보고하였다.²³

Table 2. Causes of Small Fiber Neuropathy³

Metabolic causes
Diabetes, impaired glucose tolerance
Hypothyroidism
Hypertriglyceridemia
Uremia
Vitamin deficiency
Vitamin B12
Neurotoxic exposure or vitamin intoxication
Alcohol
Antiretroviral agents
Chemotherapeutic agents
Organic solvents
Vitamin B6 intoxication (pyridoxine)
Statin
Anecdotal cases: antiarrhythmic drugs (flecainide), antibiotics (metronidazole, nitrofurantoin, linezolid, ciprofloxacin), heavy metals (thallium, lead)
Infections
Hepatitis C
HIV
Immunological causes
Autoimmune autonomic ganglionopathy
Guillain-Barre syndrome, monoclonal gammopathy, primary amyloidosis (immunoglobulin light chain associated)
Paraneoplastic syndrome
Sarcoidosis
Sjogren syndrome, SLE, Vasculitis
Hereditary causes
Familial amyloid polyneuropathy
Hereditary sensory and autonomic neuropathies
Fabry disease
Idiopathic small fiber neuropathy

(3) 정량적감각검사

정량적감각검사(Quantitative Sensory Testing, QST)는 통각과 온도감각을 전달하는 소신경섬유와 진동감각과 위치감각을 전달하는 큰신경섬유의 기능을 측정할 수 있다. 비침습적 방법으로 각각의 자극을 주면서 자극을 감지하는 역치(threshold)를 구하여 그 신경의 기능을 예측한다. 그러나 QST는 말단에서 준 자극을 뇌에서 감지하는 정도를 측정하므로 감각신경의 기능과 별개로 심리나 정신상태에 영향을 받을 수 있고, QST 이상이 신경계 중 어느 부분의 이상인지 결정하기 어려우며, 검사 시간이 긴 단점이 있다.³

(4) 통증유발전위

말초신경병증을 진단하기 위해 흔히 쓰이는 NCS나 체성감각유발전위(somatosensory evoked potential)는 소신경섬유의 기능을 측정할 수 없다. 따라서 레이저(laser-evoked potential, LEP)나 열 자극(contact-heat-evoked potential, CHEP)으로 통증을 유발하여 두피에서 전위를 기록하는 유발전위검사법이 개발되었다. LEP와 CHEP는 선택적으로 Aδ-신경섬유나 C-신경섬유를 자극하여 전위를 기록하며, 전위의 진폭의 크기는 통증 강도와 연관성이 있음이 밝혀졌다.^{24,25} LEP와 CHEP는 특수화된 장비가 필요하여 아직까지는 SFN 진단에 널리 이용되지 못하고 있다.

(5) 땀 분비 검사

땀샘은 콜린성(cholinergic) 교감신경에 의해 지배되므로 열이나 기타 자극에 대해 땀이 분비되는 정도를 측정하여 소신경섬유의 기능을 평가할 수 있다. 자극을 준 후 땀이 분비되는 정도를 측정하는 비침습적 방법이 여러가지 개발되었지만 가장 널리 사용되고 있는 것은 정량적발한 검사(quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)이다. QSART는 피부에 10% 아세틸콜린과 함께 전극자극을 준 후 분비된 땀의 양을 측정함으로써, 신경절이후(postganglionic) 콜린성 교감신경의 기능을 측정한다. 아래팔(forearm), 다리 근위부(proximal leg)와 원위부(distal leg), 발에서 땀이 분비되는 정도의 정상값이 알려져 있어서, 이를 기준으로 땀분비신경의 기능을 평가한다.²⁶ QSART는 검사를 위해 특수화된 장비가 필요하고, 검사 시간이 길며, 정확한 검사를 위해 검사실의 습도와 온도를 일정하게 유지해야 한다. QSART의 SFN의 진단 민감도는 50% 내외로 알려져 있다.²⁷

(6) 각막동일초점현미경

각막동일초점현미경(corneal confocal microscopy, CCM)방법은 각막에 있는 소신경섬유를 동일초점현미경을

이용하여 생체 내(in vivo)에 상태 그대로 신경의 밀도, 길이, 꼬인 정도(tortuosity) 등을 측정한다. 비침습적이고 빠르게 검사할 수 있으며 생체 내 상태를 반복적으로 검사할 수 있으므로 SFN의 진단 뿐만 아니라 약물 치료 후 추적 검사나 질환의 진행 정도를 추적 검사하는 데에도 유용하다.³ 한 연구에서는 CCM이 당뇨병성 말초신경병증의 진단에 민감도 91%와 특이도 93%를 가진다고 보고하였다.²⁸ 그러나 아직까지는 CCM은 당뇨병성 말초신경병증 진단에 주로 사용되어 왔고 다른 원인에 의한 SFN의 진단에 대한 연구는 없어서 이에 대한 추가 연구가 필요하다.³

(7) 혈액학적 검사

SFN의 원인이 될 수 있는 질환들에 대한 혈액학적 검사를 시행한다. SFN의 선별을 위해 일반적으로 전체혈구계산(complete blood count), 콩팥과 간기능 검사, 갑상선기능 검사와 함께 공복 시 혈당, 혈청 비타민 B12, 혈청 전기영동 검사를 시행한다.²⁹ 그 외에 환자의 증상과 상황에 따라 염증 관련 검사나 자가면역질환에 관한 검사, 가족력이 의심되는 경우는 유전자 검사를 추가 한다.

5) 피부조직검사

앞서 기술한 바와 같이 소신경섬유의 기능을 평가하고 SFN의 원인을 밝히는 여러가지 검사들이 개발되었지만, SFN의 진단을 위해서 가장 주요한 검사법으로 대두되고 있는 것은 피부조직검사를 이용한 표피내신경(Intraepidermal Nerve Fiber, IENF)을 정량화 하는 방법이다.

(1) 피부의 정상 해부

피부는 기저막(basement membrane)을 경계로 표피(epidermis)와 진피(dermis)로 나뉜다. 표피 내에 있는 신경섬유는 표층 진피의 표피하신경열기(sub-epidermal neural plexus)로부터 표피 면에 수직으로 뻗어 기저막을 뚫고 표피로 들어간다. 표피에는 체성감각을 담당하는 C-신경섬유만 있고, 표층 진피에서는 Aδ-신경섬유와 C-신경섬유가 있으며 이들도 주로 체성감각을 전달한다.³⁰ 진피에는 혈관, 모낭(hair follicle), 털운동근육(arrector pili muscle), 땀샘(sweat gland)이 있으며, 이들은 자율신경섬유인 Aδ-신경섬유 또는 C-신경섬유에 의해 지배 받는다(Fig. 1).

(2) 피부 신경 염색과 이용

1990년대 말부터 모든 신경섬유의 축삭(axon)에 결합하는 항Protein Gene Product (PGP) 9.5를 이용하여 피부에 존재하는 모든 종류의 신경을 관찰하기 시작했다.³¹ 조

Fig. 1. Epidermal and dermal structures. Epidermal C-fibers project to the epidermal surface from the subepidermal neural plexus. They are located at the superficial dermal and epidermal area. Hair follicles usually are located in the deep dermal area and travel to the epidermal surface and are surrounded by arrector pili muscles. Sweat glands are located the deep dermal area and innervated densely (anti-PGP 9.5 anti-body for nerve fibers (green) and anti-CD31 antibody for endothelia (red)).

직검사는 검사부위를 국소마취 후 3 mm 펀치를 이용하여 시행한다. 합병증은 없으나, 출혈이나 감염이 발생할 수 있어 항응고제 복용 등 출혈성 경향이 있는 경우 주의를 요한다. 상처는 대부분의 경우 7~10일 이내에 호전된다. 다발성 말초신경병증이나 SFN과 같이 길이가 긴 신경이 먼저 침범되는 경우는 원위부만을 검사해도 충분하지만, 비대칭적이면서 길이에 따른 차이가 없을 경우 원위부와 근위부를 모두 검사해야 한다. 원위부 검사 부위는 가쪽 복사뼈(lateral malleolus)로부터 상방으로 10 cm 부위를, 근위부 검사 부위는 전장골가시(anterior iliac spine)로부터 하방으로 20 cm의 허벅지 부위를 검사할 것을 권고하고 있다.^{32,33}

항 PGP 9.5 항체 외에 여러가지 신경전달물질에 대한 항체를 이용하여 신경의 기능에 따라 신경을 구별할 수도 있다. 혈관과 털운동근육은 주로 아드레날린성 교감신경에 의해 지배되며, 이 신경섬유를 확인하기 위해 tyrosine hydroxylase와 dopamine β -hydroxylase를 사용한다.^{34,35} 땀샘을 지배하는 신경은 콜린성 교감신경이므로 vasointestinal peptide를 이용하여 검사한다.³⁵

(3) IENF 정량화

IENTF가 감소한 것은 SFN의 주요 병리학적 소견이며, 전체 SFN 환자의 85% 정도에서 관찰된다.³⁶ IENF 감소 정도를 정량화하는 방법으로 IENF밀도분석법이 있다. IENF밀도는 표피에 있는 신경섬유 중 기저막을 통과하여 표피로 들어간 신경섬유의 개수를 세어 전체 조직의 길이로 나누어 계산한다.^{32,33} IENF밀도의 정상 범위는 광학현미경과 형광현미경을 이용한 방법 모두에서 보고되어 있고, 정상 범위보다 감소한 경우 SFN로 진단한다.^{37,38}

피부조직검사 후 IENF밀도 분석법은 SFN진단에 가장 중요한 검사법이고 높은 진단 정확도를 보인다. 최소한의 침습적 처치이므로 후유증이 거의 없으며, 양쪽에 차이가 없고 시간이 흐른 후에도 차이가 없으므로 반복 검사하여 질환 진행 정도와 약물 효과를 보기 위해 사용할 수 있다.³⁹

(4) 피부조직검사의 다른 적용

진피 내 땀샘과 털운동근육의 신경 분포 정도를 정량화하여 자율신경병을 확인할 수 있다.^{40,41} 특히 땀샘 신경분포의 정량화 방법은 당뇨병성 SFN의 진단을 위해 새롭게 사용할 방법으로 제시되었다.⁴²

그 외에도 파킨슨병 환자의 피부부를 α -synuclein으로 염색하여 말초신경에 파킨슨병 병리가 존재함을 보고하였고,^{43,44} 통증이 심한 SFN 환자에서 대식세포(macrophage), CD68이나 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene-related peptide)로 염색해서 SFN의 병태생리를 밝히고자 하는 연구도 진행되고 있다.³

결론

소신경섬유만을 침범하는 SFN은 체성감각을 담당하는 신경을 주로 침범하므로 신경병통증이 주요 증상이며, 자율신경이 같이 침범되는 경우 자율신경증상이 나타날 수 있다. SFN에는 다양한 원인과 다양한 질환이 포함되어 있다. 당뇨병과 포도당불내성이 주요 원인 중 하나이지만 원인이 밝혀지지 않은 경우가 50%까지 보고되기도 한다.³

피부조직검사를 이용하여 시행하는 표피내신경밀도 분석법은 SFN 진단에 중요한 역할을 한다. SFN을 진단하기 위해

서는 표피내신경밀도 분석법과 함께 신체검진, QST를 같이 사용하도록 권유하고 있다.³ 또한 피부조직검사는 피부에 존재하는 다양한 신경을 기능에 따라 관찰하고, 병인과 관련된 항체를 이용하여 SFN의 단계에 따른 병리학적 변화를 관찰함으로써 SFN의 병인을 밝히는 연구에 도움이 될 것이다.

References

- Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DL: The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Practical neurology* 2014; 14: 368-379
- Dyck PJ: Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology* 2014; 82: 1385
- Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS: The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *The Lancet Neurology* 2017; 16: 934-944
- Sohn EH, Song KS, Lee JY, Lee AY: Comparison of Somatic and Sudomotor Nerve Fibers in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 2017; 13: 366-370
- Thaisethawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN: Autonomic evaluation is independent of somatic evaluation for small fiber neuropathy. *Journal of the neurological sciences* 2014; 344: 51-54
- Brenaut E, Marcorelles P, Genestet S, Menard D, Misery L: Pruritus: an underrecognized symptom of small-fiber neuropathies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015; 72: 328-332
- Lauria G, Lombardi R: Small fiber neuropathy: is skin biopsy the holy grail? *Current diabetes reports* 2012; 12: 384-392
- Voortman M, Fritz D, Vogels OJM, Eftimov F, van de Beek D, Brouwer MC, et al: Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. *Current opinion in pulmonary medicine* 2017; 23: 447-457
- Bansal N: Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World journal of diabetes* 2015; 6: 296-303
- Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, Lees JG, Selvarajah D, Orengo C, et al: The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain* 2016; 157: 1132-1145
- Khoshnoodi MA, Truelove S, Burakgazi A, Hoke A, Mammen AL, Polydefkis M: Longitudinal Assessment of Small Fiber Neuropathy: Evidence of a Non-Length-Dependent Distal Axonopathy. *JAMA neurology* 2016; 73: 684-690
- Waheed W, Boyd J, Khan F, Mount SL, Borden NM, Tandan R: Double trouble: para-neoplastic anti-PCA-2 and CRMP-5-mediated small fibre neuropathy followed by chorea associated with small cell lung cancer and evolving radiological features. *BMJ case reports* 2016: 2016
- Puhakka A, Forssell H, Soinila S, Virtanen A, Roytta M, Laine M, et al: Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome--results of a pilot study. *Oral diseases* 2016; 22: 338-344
- Lauria G, Lombardi R: Skin biopsy: a new tool for diagnosing peripheral neuropathy. *BMJ (Clinical research ed)* 2007; 334: 1159-1162
- Doppler K, Rittner HL, Deckart M, Sommer C: Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain* 2015; 156: 2319-2325
- Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, Avoni P, Liguori R: Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle & nerve* 2014; 49: 757-759
- Dalla Bella E, Lombardi R, Porretta-Serapiglia C, Ciano C, Gellera C, Pensato V, et al: Amyotrophic lateral sclerosis causes small fiber pathology. *European journal of neurology* 2016; 23: 416-420
- de Araujo DF, de Melo Neto AP, Oliveira IS, Brito BS, de Araujo IT, Barros IS, et al: Small (autonomic) and large fiber neuropathy in Parkinson disease and parkinsonism. *BMC neurology* 2016; 16: 139
- Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H, Asghar O, Green P, Poniakakis G, et al: Corneal nerve loss detected with corneal confocal microscopy is symmetrical and related to the severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes care* 2013; 36: 3646-3651
- Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, et al: Gain of function Nanu1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Annals of neurology* 2012; 71: 26-39
- Heij L, Niesters M, Swartjes M, Hoitsma E, Drent M, Dunne A, et al: Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)* 2012; 18: 1430-1436
- Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL: Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *European journal of neurology* 2015; 22: 1124-1130
- Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, Zhan M, Russell JW: Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Journal of diabetes and its complications* 2015; 29: 372-377

24. Katsarava Z, Yaldizli O, Voulkoudis C, Diener HC, Kaube H, Maschke M: Pain related potentials by electrical stimulation of skin for detection of small-fiber neuropathy in HIV. *Journal of neurology* 2006; 253: 1581-1584
25. Mueller D, Obermann M, Koeppen S, Kavuk I, Yoon MS, Sack F, et al: Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *European journal of neurology* 2010; 17: 834-841
26. Thaisetthawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN: Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle & nerve* 2013; 48: 883-888
27. Blackmore D, Siddiqi ZA: Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. *Journal of clinical neuromuscular disease* 2017; 18: 125-131
28. Ahmed A, Bril V, Orszag A, Paulson J, Yeung E, Ngo M, et al: Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes care* 2012; 35: 821-828
29. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al: Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuro-muscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009; 72: 185-192
30. Wang N, Gibbons CH: Skin biopsies in the assessment of the autonomic nervous system. *Handbook of clinical neurology* 2013; 117: 371-378
31. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegleb-Edstrom D, Johansson O: Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell and tissue research* 1990; 261: 25-33
32. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, et al: EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2005; 12: 747-758
33. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2010; 17: 903-912, e944-909
34. Mellgren SI, Nolano M, Sommer C: The cutaneous nerve biopsy: technical aspects, indications, and contribution. *Handbook of clinical neurology* 2013; 115: 171-188
35. Wang N, Gibbons CH, Freeman R: Novel immunohistochemical techniques using discrete signal amplification systems for human cutaneous peripheral nerve fiber imaging. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 2011; 59: 382-390
36. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al: The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain : a journal of neurology* 2008; 131: 1912-1925
37. 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. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS* 2010; 15: 202-207
38. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, Donadio V, Vitale DF, Stancanelli A, et al: A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2016; 23: 333-338
39. Lauria G, Dacci P, Lombardi R, Cazzato D, Porretta-Serapi-glia C, Taiana M, et al: Side and time variability of intraepi-dermal nerve fiber density. *Neurology* 2015; 84: 2368-2371
40. Gibbons CH, Illigens BM, Wang N, Freeman R: Quantifica-tion of sudomotor innervation: a comparison of three meth-ods. *Muscle & nerve* 2010; 42: 112-119
41. Nolano M, Provitera V, Caporaso G, Stancanelli A, Vitale DF, Santoro L: Quantification of pilomotor nerves: a new tool to evaluate autonomic involvement in diabetes. *Neurology* 2010; 75: 1089-1097
42. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al: Diabetic neuropathies: update on defini-tions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treat-ments. *Diabetes care* 2010; 33: 2285-2293
43. Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman R: alpha-Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology* 2013; 81: 1604-1610
44. Schneider SA, Boettner M, Alexoudi A, Zorenkov D, Deuschl G, Wedel T: Can we use peripheral tissue biopsies to diag-nose Parkinson's disease? A review of the literature. *Europe-an journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2016; 23: 247-261