

SINDROMI DOLOROSE EPISODICHE FAMILIARI (FEPS)

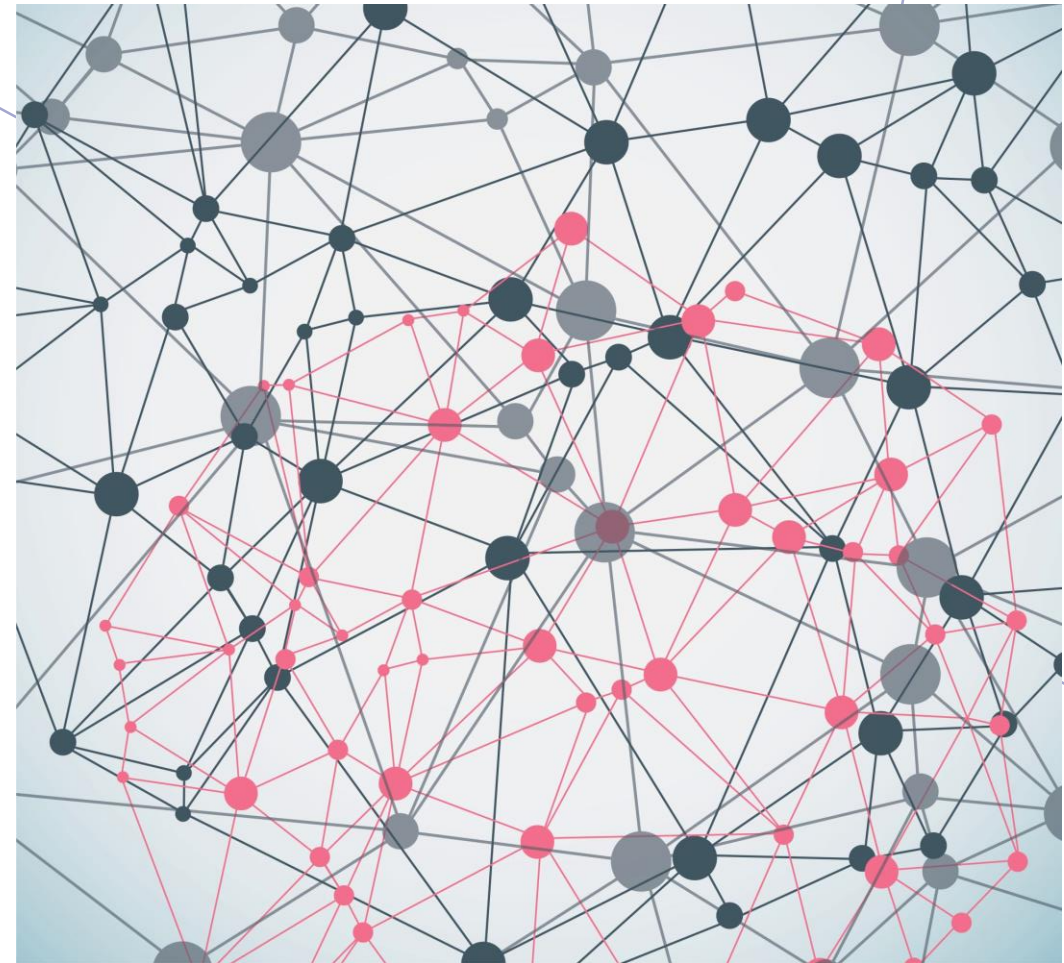


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia

Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova
Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia
Dipartimento Materno Infantile
Neuropsichiatria Infantile
Il Direttore DOTT. CARLO FUSCO



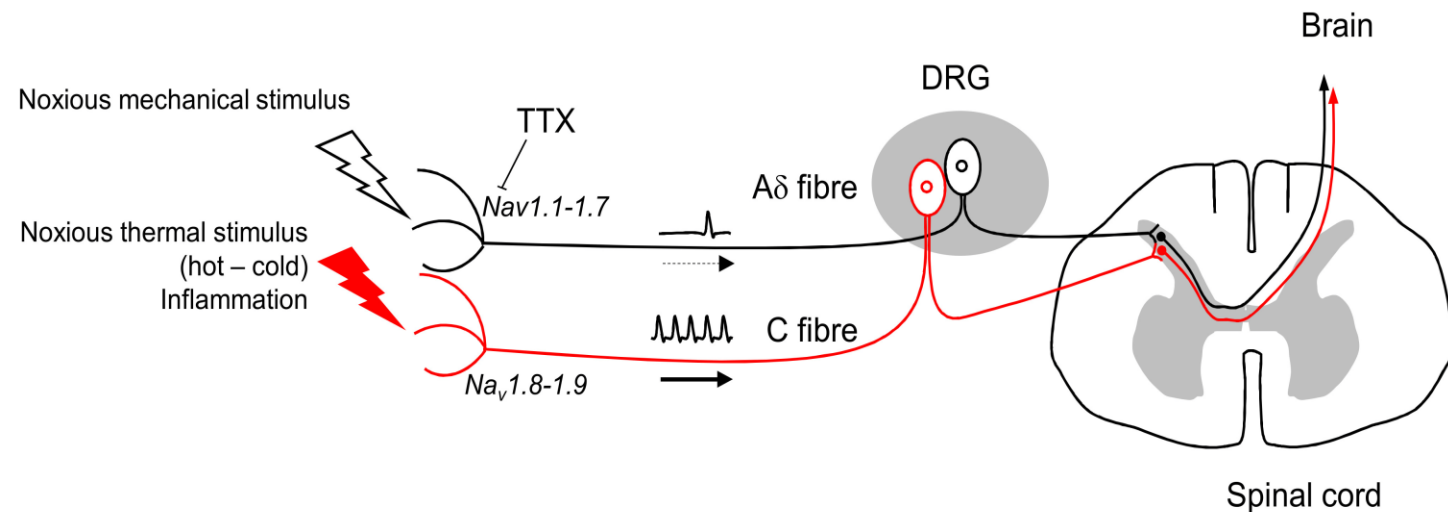
Dott.ssa Chiara Brugnoli
Medico in Formazione Specialistica Scuola di
Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile
Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

IL DOLORE

- Il dolore è un sistema di difesa intrinseco presente nel nostro organismo.
- Gli stimoli dolorifici agiscono sui recettori nocicettivi innescando così la depolarizzazione delle membrane recettoriali e la trasmissione dell'informazione dalla periferia al centro.
- I neuroni sensoriali dei gangli della radice dorsale (DRG) svolgono il ruolo principale nella trasmissione e nell'integrazione del segnale doloroso.

IL DOLORE

- Stati di infiammazione o lesioni portano alla sensibilizzazione dei neuroni DRG con l'iperattivazione dei canali del sodio voltage dipendenti (VGSC).
- Tra i VGSC espressi ricordiamo Nav1.1, Nav1.3, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9, che sono essenziali per la loro capacità di attivare potenziali d'azione.



IL DOLORE

- Varianti genetiche in Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9 sono state associate a disturbi correlati al dolore umano, tra cui :

Le sindromi dolorose episodiche familiari (FEPS).

La neuropatia delle piccole fibre (SFN).

La sindrome del dolore parossistico estremo (PEPD).

L'eritromelalgia primaria (PEM).

L'insensibilità congenita al dolore (CIP).

LE FEPS

- Gruppo di sindromi dolorose parossistiche non infiammatorie a trasmissione autosomica dominante.

CARATTERISTICHE DEL DOLORE

- Insorgenza precoce.
- Episodico, ricorrente, stereotipato e intenso.
- Prevalentemente agli arti inferiori a livello distale, talvolta colpisce la parte superiore del corpo.
- In più membri della stessa famiglia.
- Può essere scatenato o esacerbato da affaticamento, esposizione al freddo, digiuno, cambiamenti climatici e/o stress fisico o sforzo.
- In associazione si possono presentare sudorazione, tachicardia, difficoltà respiratorie e pallore generalizzato.
- Tende ad attenuarsi o diminuire con l'età.
- Risponde alla terapia antiinfiammatoria.

LE FEPS

SOTTOTIPI

- Dal punto di vista fenotipico e genetico possiamo distinguere almeno quattro sottotipi di FEPS, FEPS1, FEPS2, FEPS3 e FEPS4, causati rispettivamente da mutazioni nei geni *TRPA1*, *SCN10A*, *SCN11A* e *SCN9A*.
- Da studi funzionali sappiamo che tutte le mutazioni missenso in questi geni sono strettamente associate al guadagno di funzione dei canali cationici.

LE FEPS

SOTTOTIPI

	FEPS1	FEPS2	FEPS3	FEPS4
Gene causativo	<i>TRPA1</i>	<i>SCN10A</i> (Nav1.8)	<i>SCN11A</i> (Nav1.9)	<i>SCN9A</i> (Nav1.7)
Età di insorgenza	Infanzia	Tarda età adulta	Prima infanzia	Infanzia
Localizzazione del dolore	Braccia, spalla, torace	Piedi e mani	Articolazioni distali, occasionalmente arti prossimali e collo	Ginocchio
Fattori scatenanti il dolore	Digiuno, freddo, affaticamento	ND	Pioggia, freddo, affaticamento, fame	Stanchezza e cambiamenti climatici
Frequenza del dolore	Una volta a settimana	ND	Più volte al mese	Più volte all'anno
Durata del dolore	1,5 ore	ND	Decine di minuti	Da diverse ore a giorni

LE FEPS

SOTTOTIPI

	FEPS1	FEPS2	FEPS3	FEPS4
Sintomi concomitanti	Difficoltà respiratorie, iperidrosi, pallore generalizzato, tachicardia	Nessuno	Iperidrosi, spasmo intestinale, stanchezza	Nevralgia del trigemino
Sollievo con l'aumentare dell'età	Si	No	Si	Si
Risposta ai FANS	No	ND	Nella maggior parte dei pazienti	Si
Conduzione nervosa all'ENG standard	ND	Normale	ND	ND
Biopsia cutanea	Normale	Perdita di densità delle fibre nervose epidermiche	Riduzione di densità delle fibre nervose epidermiche, degenerazione degli assoni non mielinizzanti	ND

LE FEPS

SOTTOTIPI

CARATTERISTICHE COMUNI MAGGIORI

- Dolore episodico
- Insorgenza improvvisa
- Tendenza ad attenuazione o diminuzione con l'età
- Localizzazione prevalente agli arti
- Assenza di segni di infiammazione
- Può essere innescato da cambiamenti climatici o eventi stressanti e alleviato con il calore
- La conduzione nervosa all'ENG standard è normale
- Alla biopsia cutanea riscontro di variabile riduzione della densità delle fibre nervose intraepidermiche e degenerazione degli assoni non mielinizzanti

LE FEPS

SOTTOTIPI

DIFFERENZE

ESORDIO:

- FEPS 1/3/4: infantile
- FEPS 2: tarda età adulta

LOCALIZZAZIONE DOLORE:

- FEPS 2/3/4: articolazioni distali
- FEPS 1: braccia, spalle e torace

CLINICA DEL DOLORE:

- FEPS 2: Intenso bruciore, prurito e dolore lancinante

ATTENUAZIONE CON L'ETÀ

- FEPS2 : non si verifica

FREQUENZA E DURATA

- Da una volta a settimana ad alcune volte all'anno
- Da alcuni minuti a qualche ora o giorni

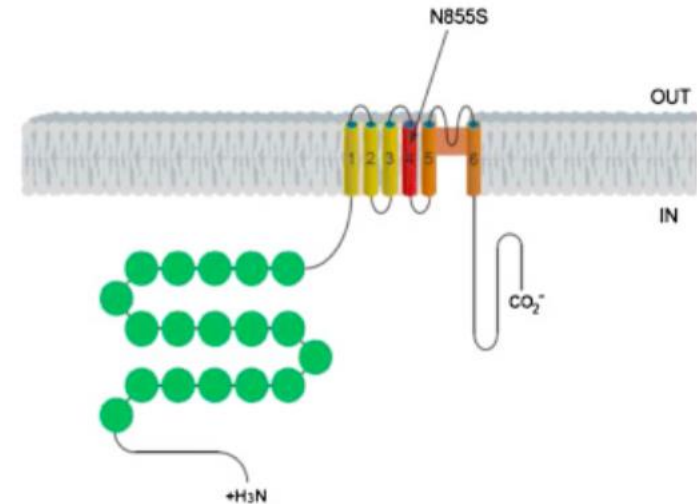
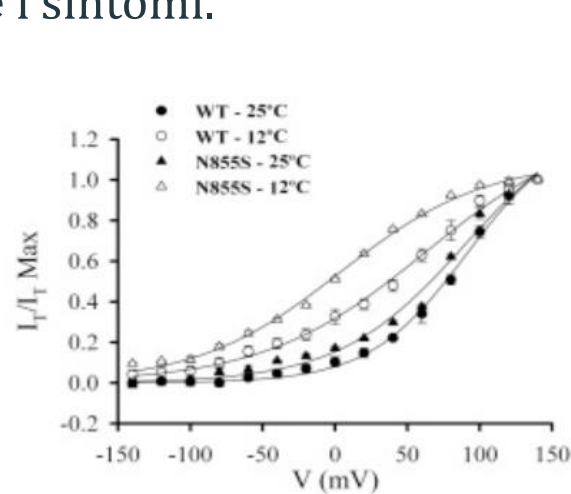
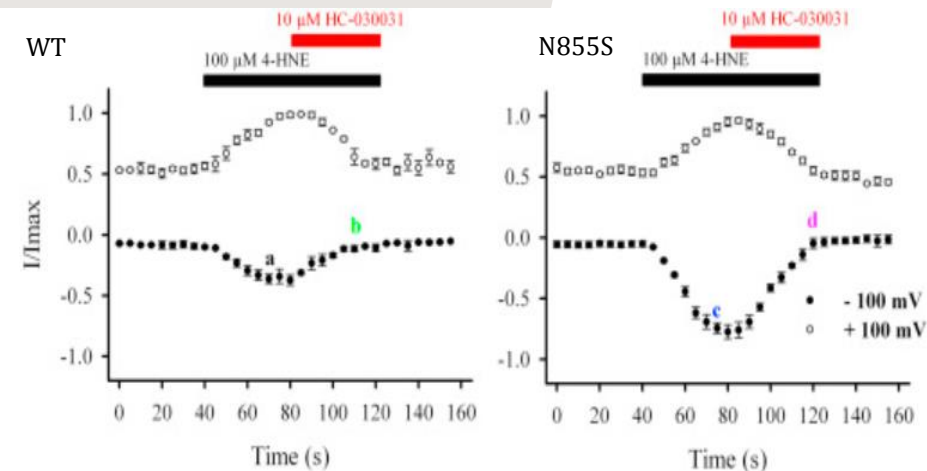
SINTOMATOLOGIA ASSOCIATA

- FEPS 1/3: sintomi di disfunzione autonoma

LE FEPS

FEPS 1 e TRPA1

- TRP è una componente esclusiva nella trasmissione del dolore. TRPA1 è espressa nei mammiferi nelle fibre C o A δ di piccolo diametro dei gangli sensoriali, tra cui DRG e gangli del trigemino.
- Studi su TRPA1 wild type e TRPA1 mutato (p.N855S) in vitro hanno dimostrato una maggiore attivazione del canale mutato da parte dei mediatori endogeni che spiega la sindrome dolorosa in questi pazienti.
- Inoltre è stato visto che il raffreddamento sia maggiormente in grado di attivare il canale mutato inducendo così un maggiore spostamento di corrente verso l'interno rispetto alla temperatura fisiologica, questo spiegherebbe perché il calore possa invece alleviare i sintomi.

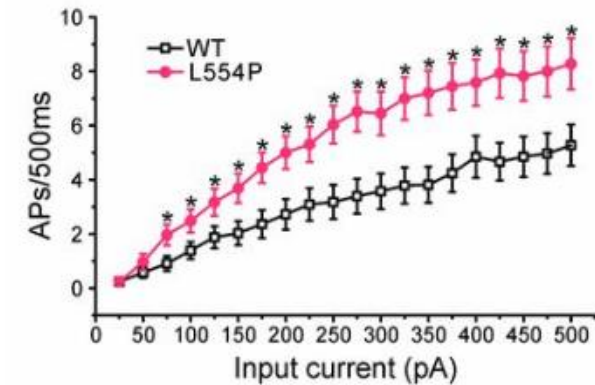
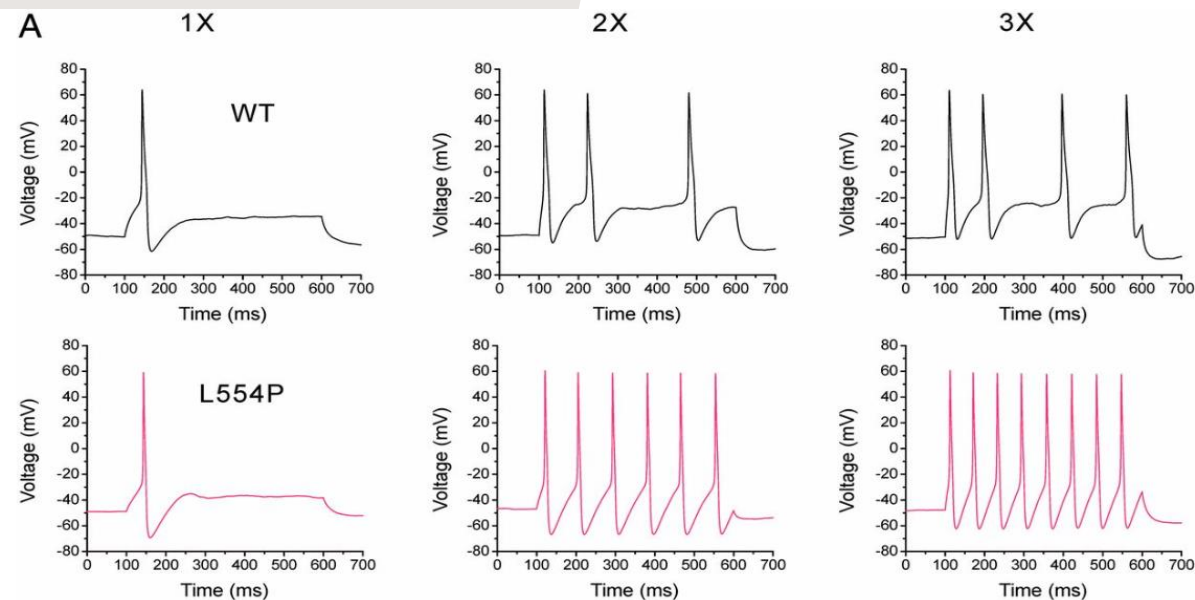


Il raffreddamento ha attivato sia i canali WT che quelli mutati con un aumento delle correnti verso l'interno associate alla variante N855S. Si ha uno spostamento verso sinistra della curva di attivazione con il canale mutato che mostra uno spostamento maggiore rispetto al canale WT

LE FEPS

FEPS 2 e Nav1.8

- Nav1.8 è responsabile della maggior parte del flusso di sodio verso l'interno della cellula ed è essenziale nella depolarizzazione.
- Sono state studiate in vitro due mutazioni di Nav1.8 (p.L554P e p.A1304T) nei neuroni DRG. In entrambe le mutazioni è stato identificato un recupero di potenziale più rapido e un maggior potenziale d'azione, entrambe queste due condizioni spiegano il dolore episodico che si verifica in questi pazienti.



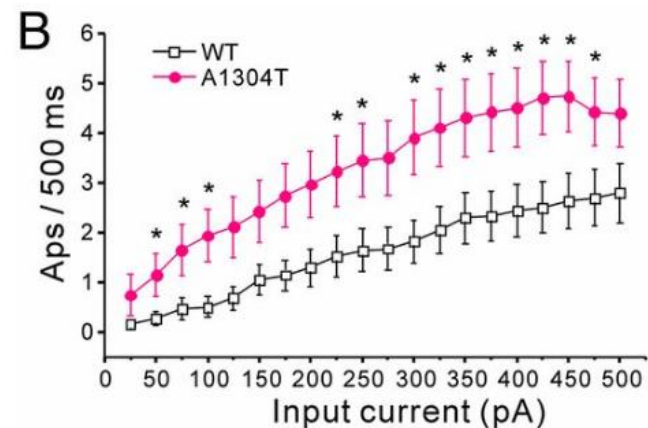
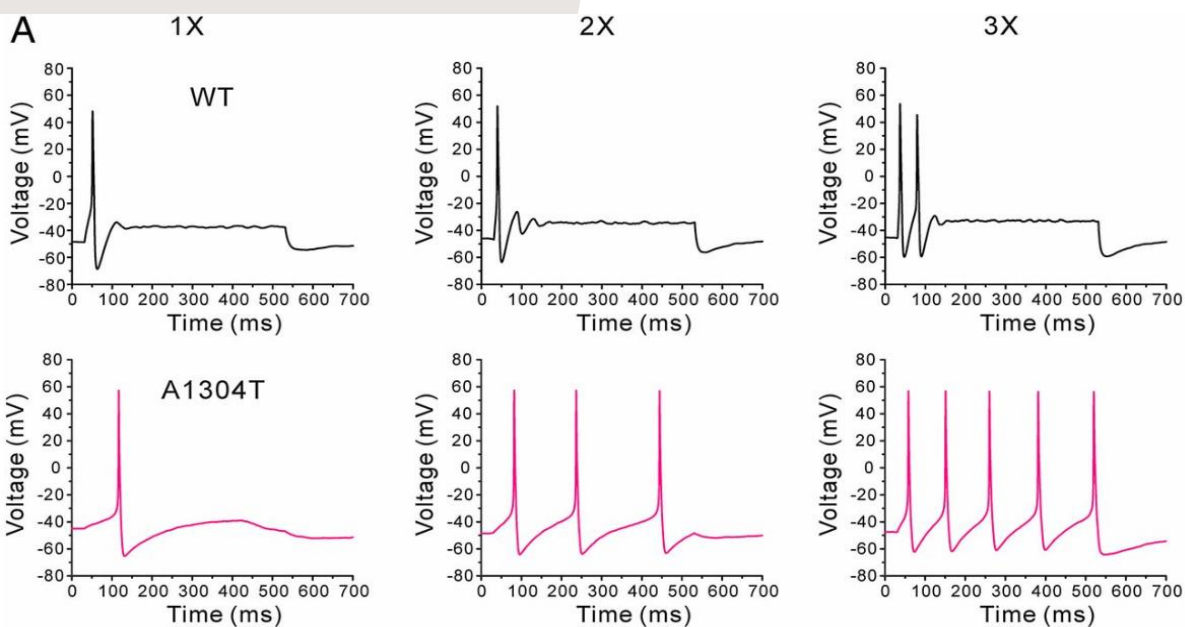
I neuroni DRG che esprimono L554P hanno attivato un numero significativamente maggiore di potenziali d'azione in una gamma di livelli di stimolazione.

Risposta delle cellule che esprimono i canali WT e L554P al passaggio di corrente depolarizzante di 500 ms a 1x, 2x e 3x. La mutazione L554P porta a un aumento di eccitabilità della cellula con maggior potenziale d'azione e un recupero più rapido.

LE FEPS

FEPS 2 e Nav1.8

- Nav1.8 è responsabile della maggior parte del flusso di sodio verso l'interno della cellula ed è essenziale nella depolarizzazione.
- Sono state studiate in vitro due mutazioni di Nav1.8 (p.L554P e p.A1304T) nei neuroni DRG. In entrambe le mutazioni è stato identificato un recupero di potenziale più rapido e un maggior potenziale d'azione, entrambe queste due condizioni spiegano il dolore episodico che si verifica in questi pazienti.



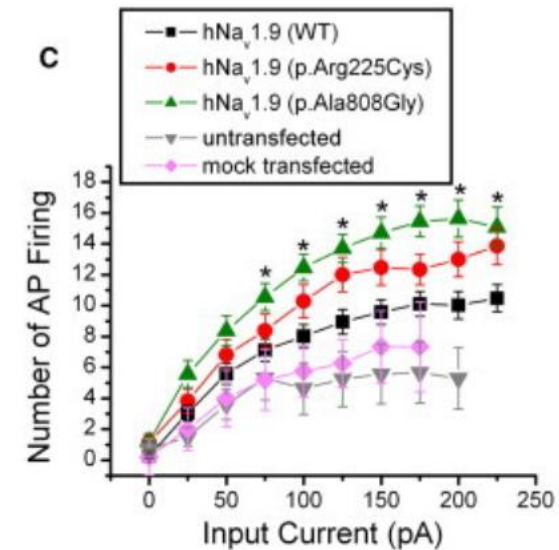
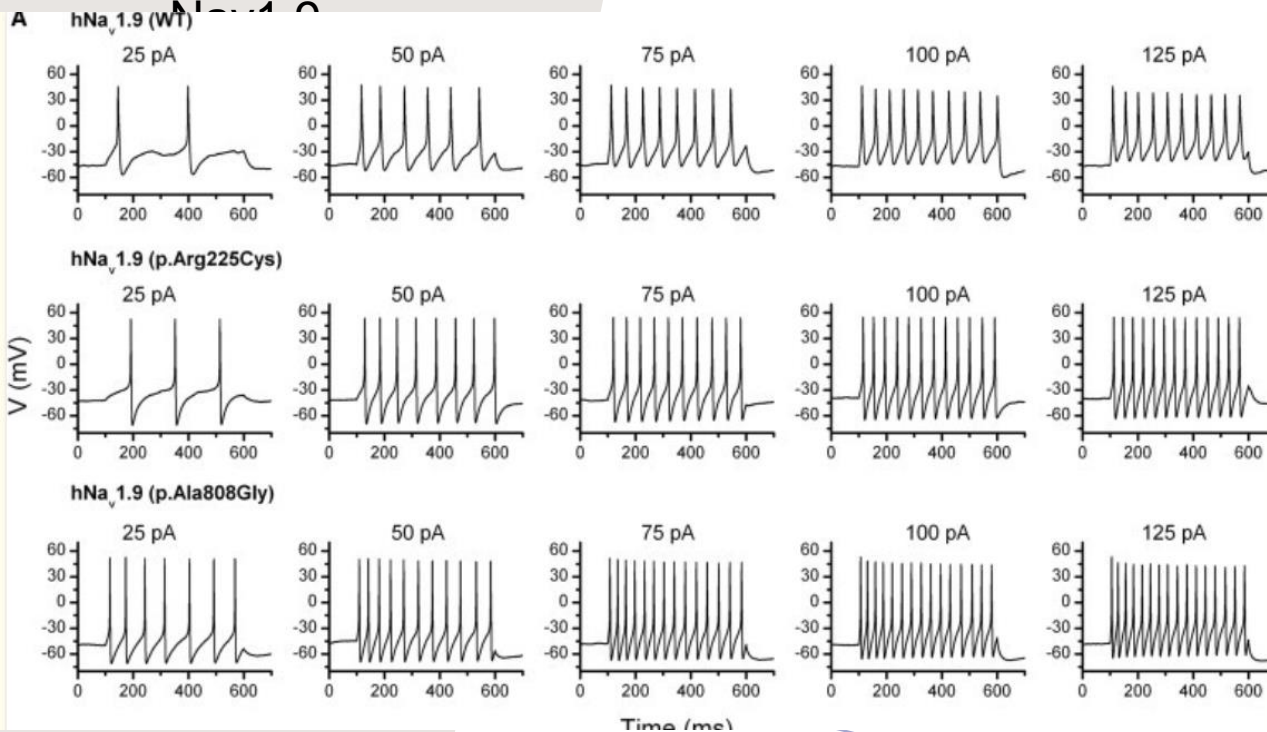
I neuroni DRG che esprimono A1304T hanno attivato un numero significativamente maggiore di potenziali d'azione in una gamma di livelli di stimolazione.

Risposta delle cellule che esprimono i canali WT e A1304T al passaggio di corrente depolarizzante di 500 ms a 1x, 2x e 3x. La mutazione A1304T porta a un aumento di eccitabilità della cellula con maggior potenziale d'azione e un recupero più rapido.

LE FEPS

FEPS 3 e

- Il canale Nav1.9 è espresso preferenzialmente a livello dei neuroni DRG, nei gangli del trigemino e nel plesso mienterico.
- Il fenotipo FEPS3 è stato associato a nove mutazioni eterogenee in *SCN11A*, si ritiene che queste mutazioni alterino le proprietà di gating del canale mutato e abbassino la soglia per i potenziali d'azione giustificando così la sintomatologia espressa.



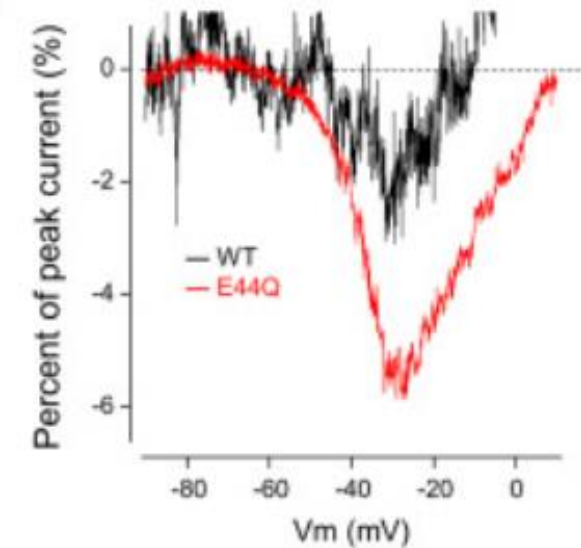
I neuroni DRG che esprimono p.Arg225Cys e p.Ala808Gly hanno attivato un numero significativamente maggiore di potenziali d'azione in una gamma di livelli di stimolazione.

Risposta delle cellule che esprimono i canali WT e p.Arg225Cys e p.Ala808Gly al passaggio di corrente depolarizzante di 500 ms. Entrambe le alterazioni p.Arg225Cys e p.Ala808Gly aumentano l'eccitabilità dei neuroni DRG.

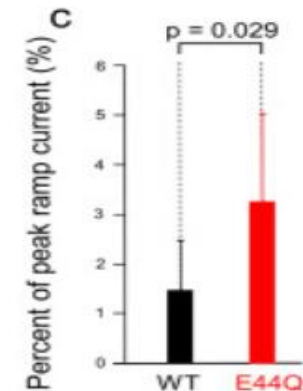
LE FEPS

FEPS 4 e
Nav1.7

- Nav1.7 è altamente espresso nei neuroni DRG e suoi difetti sono stati associati a vari disturbi dolorosi che hanno origine dalla disfunzione del suo ruolo nell'elaborazione nocicettiva.
- Attualmente, solo una variante (p.E44Q) è associata a FEPS4.
- Il canale WT e il canale Nav1.7 con p.E44Q non presentano differenze nella soglia di attivazione, inattivazione e depolarizzazione. Tuttavia, l'ampiezza della corrente causata dalla depolarizzazione lenta nel canale mutato è significativamente maggiore di quella del WT. Anche la percentuale di correnti di picco associate alle depolarizzazioni delle correnti lente è più del doppio del WT. Si ritiene che p.E44Q influenzi la curva e il picco della depolarizzazione del canale e che l'eccitabilità aumentata sia correlata al dolore episodico.



Tracce rappresentative della peak current di wild-type (WT) (linea nera) e E44Q (linea rossa) indotte da depolarizzazioni a pendenza lenta. L'ampiezza della corrente suscitata dalle depolarizzazioni a pendenza lenta per E44Q è significativamente maggiore di quella per WT.



La percentuale di corrente di picco indotta dalle depolarizzazioni a pendenza lenta è significativamente maggiore per E44Q rispetto a WT

LE FEPS

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

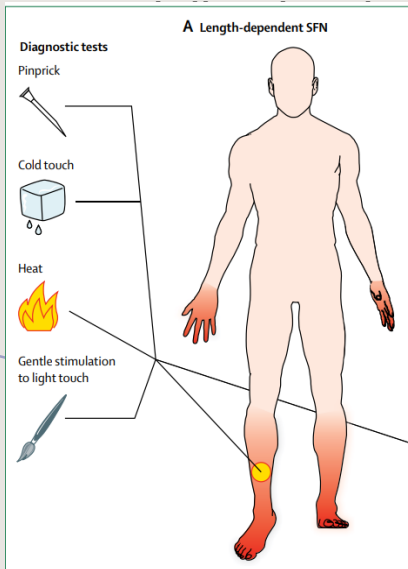
:
La neuropatia
delle piccole
fibre (SFN).

- La neuropatia delle piccole fibre è una neuropatia periferica che colpisce le piccole fibre A δ mielinizzate e le fibre C non mielinizzate manifestandosi tipicamente con dolore, bruciore, intorpidimento e formicolio, spesso con una distribuzione a calza o guanto, con sintomi che iniziano tipicamente a livello dei piedi per poi salire.

	FEPS	SFN
Geni causativi	<i>TRPA1, SCN10A, SCN11A, SCN9A</i>	<i>SCN9A, SCN10A</i> nelle forme ereditarie
Altre cause	/	Metaboliche, immunomediate, ereditarie, infettive, idiopatiche, tossiche.
Età di insorgenza	Nella maggior parte dei casi durante l'infanzia	Età adulta
Clinica	Dolore episodico ricorrente, stereotipato e intenso	Dolore persistente, bruciore, iperestesia, spesso dolore parossistico

LE FEPS

DIAGNOSI
DIFFERENZIALI
:
La neuropatia



Paziente con polineuropatia
tipica lunghezza dipendente.

Localizzazione

Durata del dolore

Sintomi concomitanti

Terapia

FEPS

Prevalentemente alle
estremità

Da pochi minuti a diverse
ore o giorni

Difficoltà respiratorie,
iperidrosi, pallore
generalizzato, tachicardia

FANS

SFN

Distribuzione a calza o a
guanto, inizia tipicamente
all'estremità degli arti
inferiori per poi risalire

Persistente

Iperidrosi, vampate di
calore, cambiamenti di
colore della pelle,
xerostomia e
xeroftalmia, impotenza e,
meno comunemente,
stitichezza o diarrea, e
ipotensione ortostatica

Lacosamide parziale
beneficio, terapie causa-
dipendenti

LE FEPS

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

:
La sindrome del
dolore
parossistico



Localizzazione del dolore
in caso di PEPD.

- La sindrome del dolore parossistico estremo (PEPD) è una rara malattia ereditaria autosomica dominante, caratterizzata da attacchi di dolore urente, nelle regioni prossimali del corpo. La PEPD è una malattia causata da varianti del gene *SCN9A*.

	FEPS	PEPD
Geni causativi	<i>TRPA1, SCN10A, SCN11A, SCN9A</i>	<i>SCN9A</i>
Età di insorgenza	Nella maggior parte dei casi durante l'infanzia	Nel periodo neonatale (probabilmente in utero)
Clinica	Dolore episodico ricorrente, stereotipato e intenso	Attacchi di dolore urente
Localizzazione	Prevalentemente alle estremità	Nelle regioni prossimali del corpo in particolare aree rettale, pubica e facciale

LE FEPS

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

:
La sindrome del
dolore
parossistico
estremo (PEPD).

Fattori scatenanti il
dolore

Durata del dolore

Sintomi concomitanti

Terapia

FEPS

Affaticamento,
esposizione al freddo,
digiuno, cambiamenti
climatici e/o stress fisico
o sforzo.

Da pochi minuti a diverse
ore o giorni

Difficoltà respiratorie,
iperidrosi, pallore
generalizzato, tachicardia

FANS

PEPD

Defecazione,
alimentazione, minzione,
esame ginecologico o
rettale e persino dal tatto.

Da pochi secondi a
diverse ore

Disfunzione autonoma,
tra cui cambiamenti di
colore arlecchino e
anomalie pupillari. Alcuni
pazienti hanno episodi
parossistici non epilettici
o disfunzioni
cardiopulmonari come
apnea, ipertensione e
asistolia.

Parziale risposta a
Carbamazepina

LE FEPS

DIAGNOSI
DIFFERENZIALI
:
L'eritromelalgia
primaria (PEM)



Eritema delle estremità.

- L'eritromelalgia primaria (PEM) è una malattia genetica rara altamente invalidante, caratterizzata da forte dolore, bruciore intermittente ed eritema alle estremità. La PEM è causata da mutazioni con guadagno di funzione in *SCN9A*, che portano all'iperattivazione dei canali del sodio Nav1.7.

	FEPS	PEM
Geni causativi	<i>TRPA1, SCN10A, SCN11A, SCN9A</i>	<i>SCN9A</i>
Età di insorgenza	Nella maggior parte dei casi durante l'infanzia	Infanzia o adolescenza
Clinica	Dolore episodico ricorrente, stereotipato e intenso	Dolore intenso, bruciore ed eritema
Localizzazione	Prevalentemente alle estremità	Estremità
Segni di infiammazione	Assenti	Rossore, calore e occasionalmente gonfiore della porzione interessata

LE FEPS

DIAGNOSI
DIFFERENZIALI
:
L'eritromelalgia
primaria (PEM)

Fattori scatenanti il dolore

FEPS

Affaticamento, esposizione al freddo, digiuno, cambiamenti climatici e/o stress fisico o sforzo.

PEM

Mantenimento della posizione eretta, esercizio fisico, esposizione locale al calore.

Fattori che alleviano il dolore

Il caldo

Il freddo

Sollievo con l'aumentare dell'età

Nella maggior parte dei casi sì

I sintomi tendono a progredire e diventare costanti

Biopsia cutanea

Variabile riduzione di densità delle fibre nervose epidermiche e degenerazione degli assoni non mielinizzanti

Ridotta densità dei plessi nervosi autonomi cutanei, ispessimento aspecifico della membrana basale dei vasi, edema perivascolare, infiltrato mononucleato

Terapia

FANS

Mexiletina, Lidocaina e Carbamazepina

LE FEPS

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

:
Altre condizioni
da prendere in
considerazione

- Malattie trombotiche
- Malattie immunomEDIATE (Ab anti sulfatidi, Ab anti complesso PF4/Eparina, MGUS, S. di Guillain Barrè, celiachia, S. di Sjogren, vasculiti, sarcoidosi, LES, amiloidosi sistemica, neuropatie paraneoplastiche)
- Cause metaboliche (diabete, iperlipidemia, intolleranza glucidica)
- Da farmaci o sostanze tossiche (agenti antiretrovirali, antineoplastici, statine, metronidazolo, abuso di alcool, agenti tossici)
- Malattie infettive (HIV, EBV, Difterite, Lebbra, Malattia di Chagas, Botulismo)
- Ereditarie (malattia di Fabry, S. di Tangier, amiloidosi familiare, S. familiare dei piedi brucianti, neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, Charcot-Marie-Tooth tipo 2B, anidrosi generalizzata)
- Idiopatiche

LE FEPS

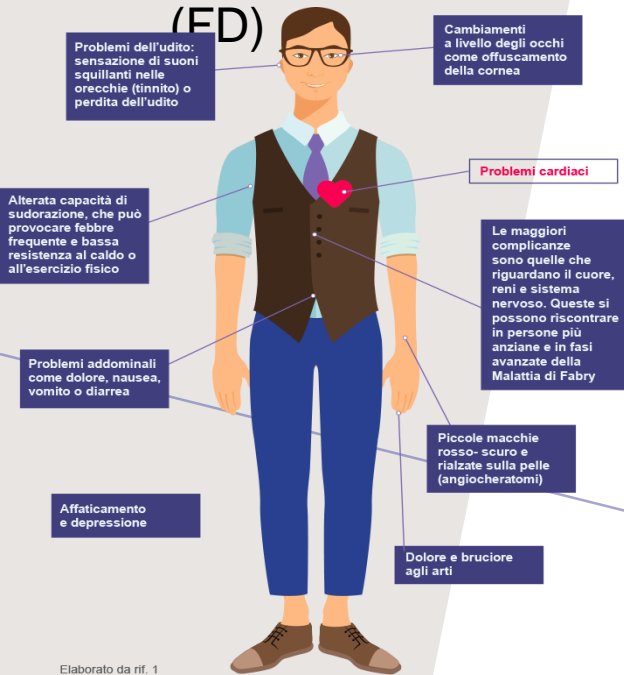
DIAGNOSI
DIFFERENZIALI
:
Malattia di Fabry
(FD)

- La malattia di Fabry (FD) è un disturbo da accumulo lisosomiale (LSD) legato all'X caratterizzato dal deficit di α -galattosidasi A (α -GalA) e dal conseguente accumulo di metaboliti tossici come la globotriaosilceramide (Gb3) e la globotriaosilsfingosina (lysoGb3).

	FEPS	FD
Geni causativi	<i>TRPA1, SCN10A, SCN11A, SCN9A</i>	<i>GLA</i> (Xq21.3-q22)
Età di insorgenza	Nella maggior parte dei casi durante l'infanzia	Infanzia con danno neuronale precoce
Clinica	Dolore episodico ricorrente, stereotipato e intenso	Dolore cronico caratterizzato da parestesia con bruciore e prurito e rare crisi episodiche caratterizzate da dolore acuto con senso di bruciore
Localizzazione	Prevalentemente alle estremità	Origina all'estremità per poi irradiarsi

LE FEPS

DIAGNOSI
DIFFERENZIALI
:
Malattia di Fabry
(FD)



Sintomi concomitanti

Sollievo con l'aumentare dell'età

Terapia

FEPS

Difficoltà respiratorie, iperidrosi, pallore generalizzato, tachicardia

Nella maggior parte dei casi sì

FANS

FD

Cutanei (angiocheratoma), renali (proteinuria, insufficienza renale), cardiovascolari (cardiomiopatia, aritmia), cocleo-vestibolari e cerebrovascolari (attacchi ischemici transitori, ictus)

Il dolore può risolversi in età adulta. Mentre le altre condizioni peggiorano.

Multidisciplinare. Carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentin, pregabalin fenitoina. Terapia enzimatica sostitutiva (α -galattosidasi A umana ricombinante)

LE FEPS

TERAPIA:
FANS

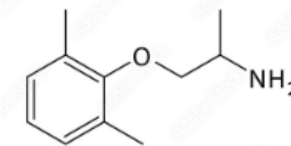
- Attualmente mancano trattamenti efficaci.
- In alcuni pazienti si riscontra una attenuazione della sintomatologia dolorosa e del numero di attacchi con l'aumentare dell'età. Nei pazienti FEPS 2 correlato a Nav 1.8 questo non sembra verificarsi.
- Diversi studi hanno dimostrato che i VGSC (Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9) sono coinvolti nello sviluppo del dolore infiammatorio, il rilascio locale di mediatori dell'infiammazione da parte delle cellule immunitarie danneggiate sensibilizza i neuroni DRG e questo contribuisce al fenotipo del dolore. È ragionevole che alcuni pazienti con FEPS correlato a Nav1.7 e Nav1.9 rispondano favorevolmente ai trattamenti con FANS.
- In particolare i pazienti con varianti su *SCN11A* rispondono bene alla terapia con Ibuprofene.

LE FEPS

TERAPIA:
Bloccanti non
selettivi del
canale del sodio

Attualmente sono utilizzati come analgesici anche i seguenti bloccanti non selettivi del canale del sodio:

- Mexiletina
- Lidocaina
- Carbamazepina

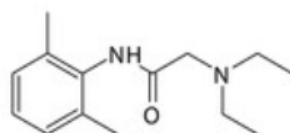


Mexiletine

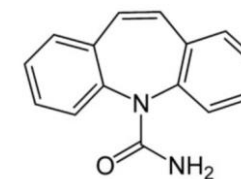
Terapia in uso anche nell'eritromelalgia primaria (PEM) e nella sindrome del dolore parossistico estremo (PEPD).

Tuttavia gli attuali bloccanti dei canali del sodio a piccole molecole mancano tutti di selettività di isoforma rendendoli pertanto non scevri da effetti collaterali cardiaci e sul SNC.

Sono già in corso studi sullo sviluppo di nuovi inibitori a piccole molecole dei canali del sodio o di altri approcci, tra cui tossine peptidiche, anticorpi monoclonali contro canali specifici e terapia genica con l'obiettivo di ottenere una terapia più mirata che ci permetta di trattare più efficacemente il dolore cronico.



Lidocaine



Carbamazepine

LE FEPS

TAKE HOME MESSAGE



Lo spettro clinico della FEPS è molto variabile ma bisogna sospettarla in caso di:

- Intenso dolore episodico, ricorrente, stereotipato
- Prevalente alle porzioni distali
- Nei soggetti giovani e ad esordio precoce
- Presente in più membri della stessa famiglia
- Riscontro di varianti sui geni *TRPA1*, *SCN10A*, *SCN11A* e *SCN9A* (*verosimilmente potrebbero essere coinvolti altri geni correlati al potenziale d'azione*) al NGS WES.
- Conduzione nervosa normale all'ENG standard.
- Alla biopsia cutanea riscontro di variabile riduzione della densità delle fibre nervose intraepidermiche e degenerazione degli assoni non mielinizzanti

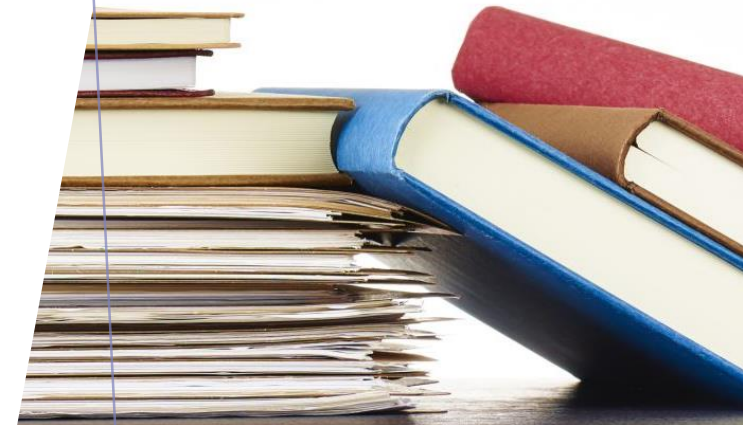
Tra i farmaci a nostra disposizione ricordiamo FANS, Mexiletina, Lidocaina e Carbamazepina, sono in corso studi per terapia mirate che ci permetteranno in futuro di essere in grado di trattare nello specifico il dolore.



GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE

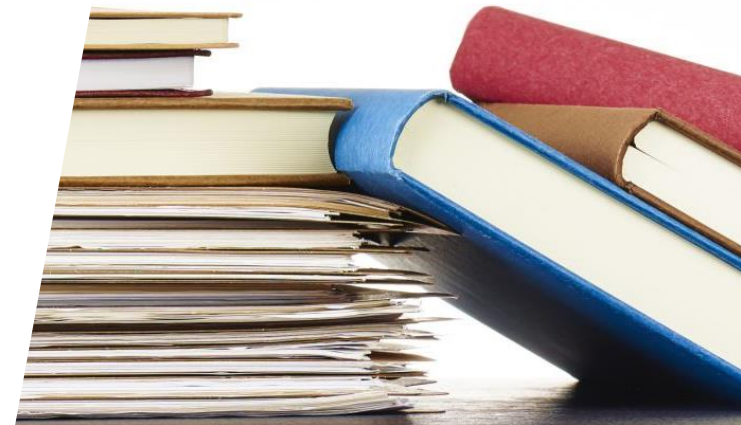
BIBLIOGRAFIA

1. Packiasabapathy S, Sadhasivam S. Gender, genetics, and analgesia: understanding the differences in response to pain relief. *J Pain Res* 2018;11:2729-39. doi: 10.2147/JPR.S94650
2. Cairns BE, Arendt-Nielsen L, Sacerdote P. Perspectives in pain research 2014: neuroinflammation and glial cell activation: the cause of transition from acute to chronic pain? *Scand J Pain*. 2015;6(1):3-6. doi: 10.1016/j.sjpain.2014.10.002
3. Berta T, Qadri Y, Tan PH, Ji RR. Targeting dorsal root ganglia and primary sensory neurons for the treatment of chronic pain. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(7):695-703. doi: 10.1080/14728222.2017.1328057
4. Hogan QH. Labat lecture: the primary sensory neuron: where it is, what it does, and why it matters. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 May-Jun;35(3):306-11.
5. Rush AM, Cummins TR, Waxman SG. Multiple sodium channels and their roles in electrogenesis within dorsal root ganglion neurons. *J Physiol*. 2007;579(Pt 1):1-14. doi: 10.1113/jphysiol.2006.121483
6. Goldin, A.L. Evolution of voltage-gated Na channels. *J. Exp. Biol*. 2002, 205, 575-584.
7. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in normal and pathological pain. *Annu Rev Neurosci*. 2010;33:325-347. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153234
8. Zhang XY, Wen J, Yang W, et al. Gain-of-function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. *Am J Hum Genet*. 2013;93(5):957-966. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.016
9. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18(5): 591-597. doi: 10.1097/01.wco.0000177330.35147.70



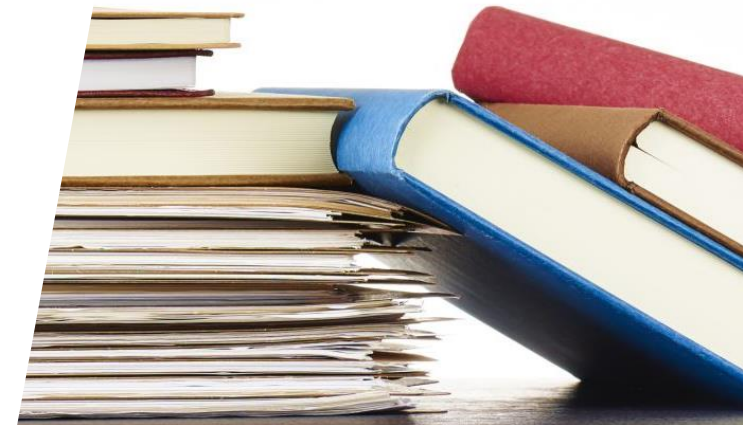
BIBLIOGRAFIA

10. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;**109**(47):19444–19449. doi: 10.1073/pnas.1216080109
11. Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. *J Med Genet*. 2004;**41**(3):171–174. doi: 10.1136/jmg.2003.012153
12. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006;**444**(7121):894–898. doi: 10.1038/nature05413
13. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 2010;66:671-80. 10.1016/j.neuron.2010.04.030
14. Leipold E, Hanson-Kahn A, Frick M, et al. Cold-aggravated pain in humans caused by a hyperactive NaV1.9 channel mutant. *Nat Commun* 2015;6:10049. 10.1038/ncomms10049
15. Okuda H, Noguchi A, Kobayashi H, et al. Infantile pain episodes associated with novel Nav1.9 mutations in familial episodic pain syndrome in Japanese families. *PLoS One*. 2016;**11**(5):e0154827. doi: 10.1371/journal.pone.0154827
16. Leng XR, Qi XH, Zhou YT, Wang YP. Gain-of-function mutation p.Arg225Cys in SCN11A causes familial episodic pain and contributes to essential tremor. *J Hum Genet*. 2017;**62**(6):641–646. doi: 10.1038/jhg.2017.21



BIBLIOGRAFIA

17. Han C, Yang Y, Te Morsche RH, et al. Familial gain-of-function Na(v)1.9 mutation in a painful channelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;**88**(3):233–240. doi: 10.1136/jnnp-2016-313804
18. Kabata R, Okuda H, Noguchi A, et al. Familial episodic limb pain in kindreds with novel Nav1.9 mutations. *PLoS One* 2018;13:e0208516. 10.1371/journal.pone.0208516
19. Castoro R, Simmons M, Ravi V, et al. SCN11A Arg225Cys mutation causes nociceptive pain without detectable peripheral nerve pathology. *Neurol Genet*. 2018;**4**(4):e255. doi: 10.1212/NXG.0000000000000255
20. Sambuughin N, Ren M, Capacchione JF, et al. Multifactorial origin of exertional rhabdomyolysis, recurrent hematuria, and episodic pain in a service member with sickle cell trait. *Case Rep Genet*. 2018;**2018**:6898546. doi: 10.1155/2018/6898546
21. Huang J, Estacion M, Zhao P, et al. A novel gain-of-function Nav1.9 mutation in a child with episodic pain. *Front Neurosci*. 2019;**13**:918. doi: 10.3389/fnins.2019.00918
22. Zhou BB, Zhu M, Hong DJ. Adolescent women with paroxysmal pain in extremities for 15 years-familial paroxysmal pain syndrome. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases* 2020;46:60-3.
23. Zhang P, Xiao F, Li X, Liang Y, Yi H, Hou M, Mou Y, Chen Z. Familial episodic pain syndrome: a case report and literature review. *Ann Transl Med*. 2022 Feb;10(4):238. doi: 10.21037/atm-22-102. PMID: 35280382; PMCID: PMC8908130.
24. Zheng Y, Huang P, Li S, et al. Pathological changes of the sural nerve in patients with familial episodic pain syndrome. *Neurol Sci*. 2022;**43**(9):5605–5614. doi: 10.1007/s10072-022-06107-7



BIBLIOGRAFIA

25. Takahashi K, Ohba T, Okamoto Y, et al. E44Q mutation in Na(V)1.7 in a patient with infantile paroxysmal knee pain: electrophysiological analysis of voltage-dependent sodium current. *Heliyon*. 2021;**7**(6):e07396. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07396
26. Shen Y, Zheng Y, Hong D. Familial Episodic Pain Syndromes. *J Pain Res*. 2022 Aug 26;**15**:2505-2515. doi: 10.2147/JPR.S375299. PMID: 36051609; PMCID: PMC9427007.
27. Wang H, Woolf CJ. Pain TRPs. *Neuron*. 2005;**46**(1):9–12. doi: 10.1016/j.neuron.2005.03.011
28. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell*. 2003;**112**(6):819–829. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00158-2
29. Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, Janssens A, Flockerzi V, Nilius B. The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels. *Nature*. 2004;**430**(7001):748–754. doi: 10.1038/nature02732
30. Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG. Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol*. 2001;**86**(2):629–640. doi: 10.1152/jn.2001.86.2.629
31. Zimmermann K, Leffler A, Babes A, et al. Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature*. 2007;**447**(7146):855–858. doi: 10.1038/nature05880
32. Fertleman CR, Ferrie CD. What's in a name – familial rectal pain syndrome becomes paroxysmal extreme pain disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;**77**(11):1294–1295. doi: 10.1136/jnnp.2006.089664
33. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov 22;**5**:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30. PMID: 21092187; PMCID: PMC3009617

