

# Caso clínico

## Neuropatía autonómica sensorial hereditaria

### (Hereditary sensory and autonomic neuropathy)

Alejandra Acosta-Gualandri<sup>1</sup> y Sixto Bogantes-Ledezma<sup>2</sup>

#### Resumen

La insensibilidad congénita al dolor es una patología infantil poco frecuente. Existen cinco diferentes tipos de neuropatía sensorial y autonómica descritas hasta la fecha, cada una de ellas con hallazgos clínicos diversos.

A continuación se reporta el caso de un niño de 10 años, con el diagnóstico de neuropatía autonómica sensorial hereditaria tipo IV, condición que presenta una herencia autosómica recesiva. Esta patología se caracteriza por la pérdida de la sensibilidad al dolor y temperatura, anhidrosis, automutilación y retardo mental. La anhidrosis lleva a trastornos de la termorregulación, que pueden causar episodios de fiebre y la pérdida de sensibilidad, se asocia con fracturas y traumas articulares recurrentes.

**Descriptor:** neuropatía autonómica, anhidrosis, automutilación, insensibilidad al dolor.

#### Abstract

Congenital insensitivity to pain is a rare childhood disorder. Five different types of hereditary sensory and autonomic neuropathy have been identified to date, each one with diverse clinical features.

We report the clinical case of a 10-year-old boy, diagnosed with hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV, an autosomal recessive condition. This disease is characterized by insensitivity to pain and temperature, anhidrosis, self-mutilation and mental

retardation. Anhidrosis leads to thermoregulation disorders, which might cause episodes of fever and insensitivity to pain associated with recurring fractures and joint damage.

**Keywords:** autonomic neuropathy, anhidrosis, self-mutilation, insensitivity to pain.

**Fecha recibido:** 5 de febrero de 2014 **Fecha aceptado:** 20 de febrero de 2014

La neuropatía autonómica sensorial hereditaria tipo IV, se caracteriza por la ausencia congénita de la percepción al dolor y a la temperatura, con anhidrosis. Los pacientes presentan automutilación, traumas, fracturas recurrentes y problemas de termorregulación. Se debe a la mutación del gen *NTRK1*, cuya herencia es de tipo autosómico recesiva.<sup>1</sup>

#### Presentación del caso

Masculino de 10 años de edad, hijo de padres consanguíneos. Historia clínica de retraso psicomotor, agresividad y conductas de automutilación (lesiones de piel hasta presentar sangrado, mordeduras, fracturas, infecciones óseas, ausencia de dolor al realizarle procedimientos médicos y autoamputación de múltiples falanges). Antecedentes personales de epilepsia, anemia y fiebres recurrentes. Antecedentes familiares de un hermano menor con las mismas conductas y sintomatología.

Se documentó bajo peso y talla, lenguaje no verbal, irritabilidad y agresividad; oligodoncia, ausencia de la punta de la lengua, ulceraciones múltiples de mucosa oral y labios; extremidades largas y adelgazadas; a nivel del codo derecho y tobillo izquierdo presentaba deformidad, calor, rubor y edema; ausencia de falanges distales, tanto de la mano derecha como de la izquierda; limitación para la bipedestación y marcha; piel seca con hiperqueratosis de predominio en palmas y plantas, con múltiples cicatrices y úlceras generalizadas; cabello seco y frágil. Al examen neurológico, con ausencia de respuesta a las pruebas de temperatura y a los estímulos dolorosos; propiocepción y vibración conservada, reflejos osteotendinosos normales; ausencia de reflejo corneal (figuras 1, 2 y 3).

El ultrasonido de tejidos blandos arrojó datos de osteomielitis crónica y de destrucción de la articulación del codo y húmero. Las radiografías de codo y tobillo evidenciaron datos de osteomielitis y destrucción severa de las articulaciones.

La neurografía motora y sensitiva fue normal. La biopsia de piel axilar indicó presencia de glándulas sudoríparas de

Trabajo realizado en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"  
**Afiliación de los autores:** <sup>1</sup>Servicio de Genética Médica y Metabolismo.  
<sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera  
✉aleacosta\_g@yahoo.com  
Fuentes de Apoyo: ninguna.

ISSN 0001-6012/2014/56/2/81-84  
Acta Médica Costarricense, © 2014  
Colegio de Médicos y Cirujanos  
de Costa Rica



**Figura 1. Amputación de las falanges distales del 1° y 2° dedo de la mano izquierda, además de cicatrices secundarias a mordeduras autoinflingidas**



**Figura 2. Deformidad no dolorosa de la articulación húmero-radio-cubital derecha**

adecuada cantidad y morfología. la prueba cutánea con histamina resultó no reactiva, y el test de pilocarpina señaló ausencia de sudoración.

Los estudios de laboratorio evidenciaron anemia hipocrómica, microcítica, con actividad de TP en un 54% y actividad del factor VII en un 57%. Los niveles de ácido úrico fueron normales.

El paciente requirió amputación del tobillo izquierdo y del brazo derecho, por la no resolución de osteomielitis crónica de más de 6 meses de evolución. Falleció por choque séptico.

## Discusión

La neuropatía autonómica sensorial hereditaria tipo IV es la segunda forma más común de neuropatía sensorial de inicio en la infancia. Hasta la fecha se han descrito 5 tipos de insensibilidad congénita al dolor.<sup>1,2</sup> La mayoría de los casos reportados son en la población japonesa y en beduinos, debido a un efecto fundador.<sup>1</sup>

La neuropatía autonómica sensorial hereditaria tipo IV, se caracteriza por la pérdida profunda de la percepción al dolor y a la temperatura, con ausencia de sudoración. Debido a la insensibilidad al dolor, los pacientes pueden incurrir en la automutilación, y sufrir traumas y fracturas sin referir dolor.<sup>1-4</sup> La anhidrosis resulta en problemas de termorregulación, por lo cual pueden presentar episodios de fiebre, sin foco aparente.<sup>1-4</sup> En la mayoría de las ocasiones el neurodesarrollo es normal, sin embargo, existen casos con retraso del desarrollo psicomotor y cognitivo severo. Es común la hiperactividad y la labilidad emocional.<sup>2,3</sup>

El niño no responde como es de esperar a los estímulos dolorosos. Se automutila, presentando lesiones en cavidad oral

y en otras áreas del cuerpo, sobre todo en dedos y manos.<sup>1</sup> La disminución al dolor puede llegar a afectar pares craneales y la sensibilidad visceral. Disminuye la percepción del calor y el frío, lo cual se puede determinar por medio de pruebas térmicas de percepción o a través de la historia de ausencia de dolor a las quemaduras.

A nivel ocular, puede presentar pobre producción de lágrimas y ausencia de reflejo corneal, lo cual predispone a úlceras e infecciones oftálmicas. La piel es seca, hiperqueratósica, con úlceras y lesiones, que la vuelve más susceptible a infecciones.<sup>1,2,4</sup>

Las radiografías de huesos largos evidencian fracturas recurrentes, callos óseos, deformidades óseas, luxaciones,



**Figura 3. Osteomielitis crónica de pie izquierdo. Pérdida de lechos y cuerpos ungueales de 2o y 5o orfejos, por automutilación**

necrosis avascular, osteomielitis y acroosteolisis.<sup>1,2,4</sup> Generalmente, la recuperación de una fractura es lenta, y las articulaciones mayores presentan artropatía neuropática, debido al trauma repetitivo.<sup>2</sup>

La hipotonía temprana es frecuente, pero mejora con la edad. Los reflejos osteotendinosos son normales. La mayoría de los pacientes presenta problemas de aprendizaje: hiperactivos, con labilidad emocional y conductas agresivas hasta en el 50% de los casos.<sup>2</sup>

Los estudios de neurofisiología, como la velocidad de conducción motora y sensorial, sea por estimulación eléctrica o mecánica, y los potenciales somato sensoriales visuales y de tallo cerebral, son normales. Sin embargo, la neurografía no muestra actividad de las fibras simpáticas C de dolor.<sup>2</sup> La estimulación eléctrica intraneural que normalmente produce dolor, no evoca sensación dolorosa en estos pacientes.

Los estudios histológicos demuestran una disminución en el número de fibras no mielinizadas de los nervios sensoriales.<sup>2</sup> Los estudios de piel señalan glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos normales, mientras que la microscopia electrónica, revela pérdida de la inervación de las glándulas ecrinas con ausencia de las fibras no mielinizadas.<sup>2</sup> La inmunohistoquímica demuestra ausencia de inervación de piel y glándulas sudoríparas.<sup>2</sup>

La alteración en las vías colinérgicas postgangliónicas que regulan la sudoración, se puede determinar por medio de iontoforesis con pilocarpina al 0,4% en piel, utilizando una corriente menor a 5 mA, por 3 minutos. No se logra inducir la sudoración por las glándulas sudoríparas ecrinas, ni la activación de los axones postganglionares simpáticos.<sup>1</sup>

En los pacientes con neuropatía autonómica sensorial hereditaria tipo IV, no se observa la respuesta esperada de llamarada, luego de la prueba intradérmica con histamina. Normalmente, el área de inyección es dolorosa, eritematosa, de bordes irregulares y elevados, mientras que en los individuos con insensibilidad congénita, la reacción es indolora, de bordes circunscritos y bien definidos.<sup>1,3,5</sup>

Se pueden realizar análisis moleculares por neuropatía autonómica, secuenciando la región codificante del gen *NTRK1*. El gen se localiza en el cromosoma 1q21-22.<sup>6,7</sup> El *NTRK1* codifica por un receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento de nervios.<sup>4</sup> Los defectos en la señal de transducción del receptor llevan a fallas en la sobrevida de los ganglios neuronales simpáticos y de las neuronas sensoriales nociceptivas derivadas de la cresta neural.<sup>2,3,6,7</sup> Debido a la presencia de múltiples mutaciones, los análisis de ADN no se utilizan de rutina para confirmar el diagnóstico.<sup>2,5</sup>

El diagnóstico requiere 3 criterios clínicos: anhidrosis, percepción reducida del dolor y déficit intelectual, y se confirma mediante ensayos farmacológicos y hallazgos neuropatológicos.<sup>2,5</sup> Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras formas de insensibilidad congénita al dolor y con el síndrome de Lesch-Nyhan.

El manejo médico es de soporte y debe ser orientado a la prevención de la automutilación, control de la hipertermia y de los problemas ortopédicos, que generalmente son los causantes de la mayoría de las discapacidades.<sup>2</sup> Además, es preciso ayudar a la familia con los problemas de conducta, por lo que los pacientes pueden requerir el uso de antipsicóticos o medicación para el tratamiento del déficit atencional e hiperactividad, aunados a terapia conductual.<sup>2</sup>

La valoración diaria por lesiones no evidentes es de suma importancia, al igual que la extracción profiláctica de piezas dentales o la eliminación de las superficies filosas de estas, para prevenir lesiones por mordeduras.<sup>2,8</sup>

Puesto que aproximadamente el 20% de los pacientes con neuropatía autonómica y sensorial tipo IV mueren por hipertermia, existen consideraciones anestésicas específicas para prevenir la hipertemia postoperatoria: manejar la ansiolisis preoperatoria con benzodiazepinas y apoyo familiar; proveer analgesia postoperatoria, sea con fentanil o paracetamol; monitorear de manera estricta la temperatura corporal peri y transoperatoriamente. También se debe evitar el bloqueo muscular despolarizante y utilizar con precaución los alcaloides de belladona.<sup>9</sup>

Es fundamental la asesoría genética de las familias con hijos con insensibilidad congénita al dolor tipo IV, ya que esta patología presenta una herencia autosómica recesiva.<sup>2,8</sup> A los padres, se les puede ofrecer estudios de portadores y análisis prenatales, una vez que se conoce la mutación en dicha familia.

No existe un tratamiento específico para las diferentes formas de neuropatía autonómica sensorial. Sin embargo, se debe realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno, así como una adecuada vigilancia clínica, por potenciales complicaciones. El pronóstico es variable, y depende de la capacidad de controlar los problemas de salud que se manifiesten.

**Conflicto de interés:** ninguno.

---

## Referencias

---

1. Bar-On E, Weigl D, Parvari R, Katz K, Weitz R, Steinberg T. Congenital insensitivity to pain. Orthopaedic manifestations. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:252-257.
2. Axelrod FB, Gold-von Simson G. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:39.
3. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain* 2003;101:213-219.
4. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis, HSAN type IV. Recuperado el 20 noviembre del 2013 En: <http://www.lmdatabases.com>.
5. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T, *et al*. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 1996;13:485-488.

6. Indo Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): Mutations and polymorphisms in *TRKA (NTRK1)* gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum. Mutat* 2001;18:462–471.
7. Prashanth GP, Kamate M. A case of hereditary sensory autonomic neuropathy type IV. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15:134–136.
8. Sezgin Bolgul B, Hamanci N, Agackiran E, Celenk S, Ayna B. Congenital Insensitivity to Pain: A case Report with Dental Implications. *HK J Paediatr* 2010;15:234-237.
9. Ku AS, Rodrigo CR, To PC. Anesthetic management of a child with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63:848-851.