

# NEUROPATÍA HEREDITARIA SENSITIVA Y AUTONÓMICA: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Antonio J. Ortega Betancor, Héctor Almeida Merino, David García Padrón, Nerea Martínez Aragón, José Manuel García Castellano  
Servicio de Traumatología & Cirugía Ortopédica. Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria

## OBJETIVO

Este trabajo presenta una revisión de la patología CIPA/HSAN, un trastorno raro, con una prevalencia de 1/100000, que afecta las fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas, y que se caracteriza por la aparición de amputaciones, úlceras por presión, fracturas, osteomielitis y arreflexia. El diagnóstico se basa en estudios moleculares y electromiografía. El propósito de esta comunicación es presentar dos casos y actualizar la información relacionada con esta patología.

## MATERIAL & MÉTODOS

Se describen dos casos clínicos pediátricos diagnosticados en nuestro hospital, en los que se detallan las características clínicas y pruebas complementarias realizadas.

### CASO 1

#### Varón de 11 años

AP: estudiado por el Servicio de Neurología, desde el su primer año, por hipotonía muscular y retraso psicomotor y del desarrollo ponderal. Posteriormente desarrolla insensibilidad al dolor, escasa sudoración y episodios febriles no infecciosos, así como fracturas pobremente consolidadas amén de osteomielitis secundaria. El estudio genético puso de manifiesto un **polimorfismo heterocigótico del gen NTRK1** con un cambio IVS1512 C>A. Esta variante no había sido descrita previamente en la literatura.



Se presentan sendas radiografías realizadas merced a inflamación indolora del 1er dedo del pie derecho y deformidad asintomática del codo. Se diagnostica fractura intraarticular de la falange proximal del hallux y fractura de tercio distal del húmero.

## RESULTADOS

Se presenta el caso de un niño de 11 años con hipotonía muscular, y retraso en el desarrollo psicomotor y ponderal; acompañado de comportamiento autolesivo, insensibilidad al dolor, escasa sudoración, fracturas mal consolidadas y osteomielitis secundaria, dificultades de aprendizaje y retraso en el lenguaje. Se le diagnosticó de una neuropatía autonómica y sensorial hereditaria tipo IV debido a un polimorfismo heterocigoto del gen NTRK1 no descrito previamente (IVS1512 C>A). El paciente ha recibido tratamiento rehabilitador, psicológico y de logopedia durante todo el seguimiento. También se describe el caso de una niña de 14 meses con síntomas similares y un diagnóstico similar de portadora heterocigota del polimorfismo c.830\_831du (p.V278Lfs\*187) en el gen NTRK1 y una delección patogénica que involucra al menos los primeros 4 exones del gen NTRK1. La paciente ha recibido terapia física y ocupacional como parte de su tratamiento multidisciplinario.

## ACERCA DE LA ENFERMEDAD

La neuropatía sensitivo-autonómica de tipo IV o insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, se caracteriza por la presentación, en el período neonatal, de episodios febriles debidos a una mala regulación de la temperatura; así como insensibilidad al dolor. Es común la aparición de úlceras, mutilaciones y fracturas óseas, que comúnmente pasan inadvertidas.

La muerte por hiperpirexia se produce en los tres primeros años de vida en casi el 20% de los pacientes. También es frecuente la asociación de retraso cognitivo y del desarrollo.

La biopsia cutánea ha mostrado ausencia de innervación epidérmica y pérdida de la mayor parte de la innervación dérmica, junto con pérdida de fibras no mielinizadas y mielinizadas del nervio sural. Las glándulas sudoríparas no muestran innervación.

La enfermedad está causada por **mutaciones autosómicas recesivas y polimorfismos en el gen TRKA, cromosoma 1**, gen que regula un factor de crecimiento nervioso.

En ausencia de tratamiento etiológico, el tratamiento sintomático adquiere especial relevancia.

En las formas con afectación predominantemente sensitivo-autonómica, deben evitarse en lo posible los procesos de riesgo que puedan derivar en la producción de fracturas, las mordeduras, los roces, las infecciones y las mutilaciones.

#### Bibliografía al respecto:

- 1.- Rosenberg S, et al. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). *Pediatr Neurol* 1994; 11: 50-6.
- 2.- Nagasako EM, et al. Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain* 2003; 101: 213-9.
- 3.- Miranda C, et al. Novel pathogenic mechanisms of congenital insensitivity to pain with anhidrosis genetic disorder unveiled by functional analysis of neurotrophic tyrosine receptor Kinase type 1/nerve growth factor receptor mutations. *J Biol Chem* 2002; 277: 6455-62.
- 4.- Redouani L, et al. Difficulty in the management of congenital insensitivity to pain. *Arch Pediatr* 2002; 9: 701-4.
- 5.- Colomer-Oferil J. Aspectos clínicos y abordaje diagnóstico y terapéutico de las neuropatías hereditarias sensitivomotoras. *Rev Neurol* 2002; 35: 239-45.
- 6.- Szoke G, et al. Osteoarticular manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Int Orthop* 1996; 20: 107-10.
- 7.- Masri, A., Shboul, M., Khasawneh, A., Jadallah, R., AlMustafa, A., Escande-Beillard, N., Hamamy, H., Bakri, F., & Reversade, B. (2020). Congenital insensitivity to pain with anhidrosis syndrome: A series from Jordan. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 189(105636), 105636.

## CONCLUSIONES

La neuropatía sensorial-autonómica tipo IV, o insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, es una enfermedad rara que se caracteriza por la insensibilidad al dolor y a la temperatura, lo que puede llevar a mutilaciones, fracturas óseas y múltiples úlceras, entre otras complicaciones. Este trastorno se debe a mutaciones en el gen TRKA y su tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario para minimizar las complicaciones. En este trabajo se describen dos casos clínicos de HSAN y se destaca el papel del enfoque multidisciplinar en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Además, se realiza una revisión bibliográfica sobre la patología y se discuten los aspectos más relevantes de la misma.

### CASO 2

#### Niña de 14 meses

AP: hipotonía, fiebres recurrentes sin causa infecciosa, insensibilidad al dolor y ausencia de sudoración.

Fracturas inadvertidas en ambos antebrazos y primer metatarsiano de pie derecho, con ausencia de consolidación.

A la exploración, no manifiesta dolor con la manipulación de la fractura del dedo ni durante la extracción de sangre. Presenta aftas y sus padres acusan tendencia a morderse los dedos, que presentan lesiones cicatriciales indoloras.

La paciente es portadora heterocigota del **polimorfismo c.830\_831du (p.V278Lfs\*187) en el gen NTRK1**, y de una delección patogénica, que afecta al menos a los 4 primeros exones del gen NTRK1.

