INSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR CON ANHIDROSIS

AUTOR: KAREN ANGÉLICA ALMAZÁN TREVIÑO

RESUMEN

La Insensibilidad Congénita al Dolor con Anhidrosis (ICDA) es una enfermedad rara clasificada como una neuropatía autonómica sensorial hereditaria recesiva (NASH) de tipo IV, caracterizada por la incapacidad de sentir dolor y la falta de sudoración. Se asocia a una mutación del gen NTRK1 codificador de los receptores de tirosin-quinasa (Trk) donde existe una interferencia en la unión del factor de crecimiento nervioso (NGF) a los receptores TrkA, afectando al desarrollo y crecimiento de las neuronas nociceptivas. Se estima que la prevalencia es de aproximadamente 1 en 1,000,000 niños, con manifestaciones clínicas que incluyen lesiones frecuentes por automutilación de dedos y lengua, dificultad para diferenciar temperaturas, artropatía de Charcot y problemas de aprendizaje. Los pacientes suelen presentar episodios febriles constantes por su incapacidad de regular su temperatura corporal debido a la anhidrosis. El diagnóstico se basa en la historia clínica y pruebas genéticas moleculares, ya que en la mayoría de los casos se suele sospechar de un caso de abuso infantil. El manejo requiere un enfoque multidisciplinario lo más pronto posible para poder abordar las complicaciones oftalmológicas, dermatológicas y ortopédicas para mejorar la calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular, para poder cumplir con la función adaptativa en los seres vivos al advertir sobre alguna disfuncionalidad biológica y psicológica (1). Es fundamental diferenciar el dolor de la Nocicepción, que se refiere únicamente a la fisiología de la codificación neuronal por una estimulación nociva hacia un tejido (2). Sin embargo, existe una condición genética muy rara en la que las personas son incapaces de percibir la experiencia física del dolor, conocida como Insensibilidad Congénita al Dolor (ICD). Esta condición se clasifica como una de los 5 subtipos que existen dentro de las neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias (NASH) (3), causadas por diferentes mutaciones en genes como SCN9A, PRDM12, CLTCL1, NGF, SCN11A, y del gen NTRK1, siendo de las variaciones patogénicas más comunes caracterizada por la incapacidad de sudar (anhidrosis), y por lo tanto, regular la temperatura corporal (4).

ETIOPATOGENIA

La Insensibilidad Congénita al Dolor con Anhidrosis (ICDA) es un NASH tipo IV recesivo (3), caracterizado por la mutación del gen NTRK1 (1q21-q22), que se encarga de codificar la familia de receptores de tirosina-quinasa (Trk) compuestos por los TrkA, TrkB

y TrkC. Estos receptores se localizan en el tejido neuronal, siendo el TrkA el que se encuentra en los extremos distales de los axones de las neuronas nociceptivas, los cuales se activan mediante ligandos denominados Neurotrofinas. Entre estos, se destacan el factor neurotrófico derivado del cerebro y el factor de crecimiento neuronal (NGF), el cual promueve la capacidad de supervivencia y crecimiento axonal de neuronas sensoriales y simpáticas del SNP (5,6).

No obstante, una mutación del gen NTRK1 crea un deterioro en los receptores TrkA, lo que impide la unión del NGF, y por lo tanto, interfiere en el desarrollo embrionario y la proliferación de neuronas nociceptivas (5). Esto da como resultado la disfunción de estas neuronas sensoriales y simpáticas dependientes del NGF, lo que a su vez provoca la ausencia de transducción de señales en las fibras nerviosas de la epidermis responsables de la percepción del dolor. Los hallazgos neuropatológicos han demostrado una disminución en el número de fibras mielínicas, provocando una inervación simpática reducida en las glándulas sudoríparas, y como consecuencia, observamos que los pacientes son incapaces de regular su temperatura corporal (3,6).

EPIDEMIOLOGÍA

La ICD al ser poco común, cuenta con una prevalencia muy baja. Durante el 2020, se estimó que 1 de cada 1,000,000 niños nacían con esta condición (7). En la actualidad no hay la suficiente cantidad de reportes de caso en el mundo, por lo que la prevalencia exacta de las personas con mutación en NTRK1 y, por ende, con ICDA sigue siendo desconocida. La mayoría de los casos provienen de poblaciones japonesas y beduinas israelíes, donde se estima una prevalencia aproximada de 1 en cada 950,000 (8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la infancia temprana cuando comienzan a salir los dientes, los niños suelen sufrir automutilaciones en los dedos, mordeduras en labios y lengua sin mostrar signos de disconformidad o de reconocimiento del dolor. En la mayoría de los casos, los médicos no realizan un diagnóstico por la sospecha de abuso físico por parte de los padres debido a la gravedad de las lesiones (9). No se descarta esta opción hasta que comienzan a manifestarse constantes episodios febriles sin causa aparente junto con convulsiones. A medida que avanza la edad, los pacientes experimentan dificultades para distinguir entre sustancias frías y calientes, al igual que un aumento en la frecuencia de lesiones como fracturas o quemaduras (10).

La anhidrosis provoca un engrosamiento y endurecimiento de la piel debido a la resequedad, por lo que incrementa el riesgo de sufrir hipotricosis e hiperqueratosis. Además, la susceptibilidad al daño continuo en las extremidades puede provocar el desarrollo de artropatía de Charcot y osteomielitis. En los primeros años, también se pueden presentar problemas graves de aprendizaje (3), tales como déficit de atención e hiperactividad, impulsividad y en otros casos discapacidad intelectual. Los individuos suelen sufrir de lesiones corneales a tempranas edades (9).

DIAGNÓSTICO Y MANEJO

Aunque no existen criterios o guías oficiales para el diagnóstico de ICD, se recomienda realizar una historia clínica detallada sobre de las manifestaciones previamente mencionadas (4) y considerar a los individuos con historia familiar que puedan sugerir herencia autosómica recesiva. El diagnóstico se establece mediante pruebas genéticas moleculares; ya sea pruebas dirigidas al gen NTRK1 si se sospecha su mutación según la clínica para detectar pequeñas deleciones o inserciones. También se puede realizar un panel multigénico para los diferentes genes de interés ya descritos o una secuenciación del exoma (7). Una biopsia cutánea puede demostrar la disminución de fibras C y Aδ en la epidermis, que, aunque puedan aparecer glándulas sudoríparas en las biopsias, las fibras amielínicas no se encuentran inervando dichas glándulas (3).

Se ha visto en la mayoría de los casos, que los pacientes no suelen vivir después de los 25 años, pero es posible que vivan una vida más longeva y normal si se manejan cada uno de los signos con un equipo multidisciplinario de especialistas (11). La dermatología debe llevar a cabo exámenes físicos constantes para prevenir resequedad y, por lo tanto, evitar hiperqueratosis asociada a la anhidrosis; suelen recomendar cremas hidratantes. Ortopedia se encarga del diagnóstico y tratamiento de las fracturas, artritis, neuroartropatía de Charcot, automutilaciones en dedos o lengua y necrosis. Oftalmología colabora en el tratamiento de ulceraciones corneales y los resultados de infecciones causadas por lesiones accidentales. En algunos casos de odontología, se suelen extraer piezas dentales para evitar lesiones (10), aunque también existe la alternativa de únicamente suavizar los bordes dentales. En el hogar es importante controlar la temperatura ambiental y cuidar fuera del hogar para prevenir episodios de hipertermia; se deben evitar los alimentos y duchas excesivamente calientes o frías al igual que las actividades bruscas. Finalmente, es importante proporcionar apoyo educativo y social a pesar de las dificultades en el aprendizaje para facilitar las interacciones con personas de su misma edad (4).

CONCLUSIÓN

La Insensibilidad Congénita al Dolor con Anhidrosis (ICDA) es una neuropatía hereditaria recesiva rara, causada por mutaciones en el gen NTRK1, que resulta en una falta de desarrollo de las neuronas nociceptivas y, por ende, en problemas en la percepción del dolor y la temperatura. A pesar de los avances que existen en la comprensión de esta enfermedad, es fundamental continuar investigando otras variantes patogénicas de las que se tiene información limitada. No solamente ayudará a mejorar la calidad de vida de los escasos pacientes con ICDA, sino que también permitirá tener una mejor comprensión acerca de las neuropatías, para el desarrollo de planes de manejo específicos y la mejoría en la atención médica integral al ampliar el conocimiento de diagnósticos tempranos y raros.

REFERENCIAS

1. International Association for the Study of Pain. Terminology: Pain. IASP. 2021. Disponible en: https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/
2. Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC, Atlas LY. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. Pain. 13 de diciembre de 2017;159(4):699-711. Disponible en: https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001132
3. Axelrod FB, Simson GGV. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. Orphanet Journal Of Rare Diseases. 3 de octubre de 2007;2(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-39
4. Genetic and Rare Diseases Information Center. Insensibilidad congénita al dolor. National Institute Of Health. 2018. Disponible en: https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12147/insensibilidad-congenita-al-dolor
5. Instituto Valenciano de Microbiología. Pruebas genéticas - Genes NTRK codificantes de receptores tirosina-quinasa (Trk): mutaciones en el desarrollo de tumores y en la resistencia al tratamiento con los inhibidores de Trk. IVAMI. 2024. Disponible en: https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/5666-pruebas-geneticas-genes-ntrk-codificantes-de-receptores-tirosina-quinasa-trk-mutaciones-en-el-desarrollo-de-tumores-y-en-la-resistencia-al-tratamiento-con-los-inhibidores-de-trk
6. McKelvey L, Shorten GD, O'Keeffe GW. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. Journal Of Neurochemistry. 16 de noviembre de 2012;124(3):276-89. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jnc.12093
7. Rosas EP, Buendía-Corona RE. Insensibilidad congénita al dolor. Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos. 3 de septiembre de 2021;5(4). Disponible en: https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i4.314
8. Kaufmann H, Palma J.A. Neuropatía sensitiva autonómica hereditaria tipo 4. Orphanet. 2019. Disponible en: https://www.orpha.net/es/disease/detail/642?name=NTRK1&mode=gene
9. Schon, Parker, Woods. Congenital Insensitivity to Pain Overview. GeneReviews. 11 de junio de 2020; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481553/
10. Indo Y. NTRK1 Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. GeneReviews. 2020. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1769/
11. Daneshjoo K, Jafarieh H, Raaeskarami SR. Congenital Insensitivity to Pain and Anhydrosis (CIPA) Syndrome; A Report of 4 Cases. 2012. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3564101/