



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS**

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE DOCENCIA – JEFATURA DE POSGRADO

HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE

**TITULO:**

**NEUROPATÍA AUTONÓMICA SENSITIVA TIPO IV. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL  
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**

**Para obtener el diploma de la  
Especialidad en Pediatría Médica**

**Presenta:**

Dra. Brenda Campos Rabadán

**Director:**

Dr. Mario Rafael Duarte Abdala

**Co-director:**

Dra. Ma. Eugenia Nandi Lozano.

Cuernavaca Morelos a marzo del 2020.



Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Facultad de Medicina

**NOMBRE DE LA TESINA:  
NEUROPATIA AUTONOMICA SENSITIVA TIPO IV. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL  
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**

**Presenta:**

Dra. Brenda Campos Rabadán

**SINODALES**

Nombre del Sinodal  
Presidente

Firma

Nombre del Sinodal  
Secretario

Firma

Nombre del Sinodal  
Vocal

Firma

Nombre del Sinodal  
Suplente

Firma

Nombre del Sinodal  
Suplente

Firma

Nombre y Firma  
Director de la Facultad

Nombre y firma  
Coordinador de Posgrado

Cuernavaca Morelos a marzo del 2020.

## INDICE

<b>INDICE</b> .....	3
<b>INTRODUCCION:</b> .....	5
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:</b> .....	22
<b>JUSTIFICACIÓN:</b> .....	22
<b>OBJETIVOS:</b> .....	23
<b>MATERIAL Y METODOS:</b> .....	24
Diseño de estudio: .....	24
Población: .....	24
Sitio: .....	24
Periodo: .....	24
Criterios de inclusión: .....	24
Criterios de exclusión: .....	24
Descripción general del estudio .....	27
Viabilidad del proyecto .....	27
Análisis estadístico .....	27
Consideraciones éticas .....	27
<b>RESULTADOS</b> .....	29
<b>DISCUSIÓN</b> .....	31
<b>CONCLUSIONES</b> .....	33
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	34
<b>ANEXOS</b> .....	37
Tablas de resultados .....	37
Anexo .....	42

## **RESUMEN:**

La neuropatía autonómica sensitiva tipo IV o también llamada insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por una disminución en el número de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas de los nervios periféricos que causa disminución o ausencia de la sensación de dolor que conduce a aumentar hábitos de autoagresión.

El trastorno se ha asociado a mutación en el gen NTRK1 localizado en el cromosoma 1. Fue descrito por Dearborn en 1932 como trastorno de la percepción del dolor congénito.

Se presenta un estudio retrospectivo a través de la revisión en expediente electrónico de 6 casos, que van desde los 4 años hasta los 11 años de edad, en busca de las características clínicas principales, así como los hallazgos en estudios diagnósticos.

Los datos clínicos que mostraron todos los pacientes mostraron retraso psicomotor de intensidad leve a su ingreso, anhidrosis y autoagresión con amputación de falanges distales, 4 pacientes ingresaron con fiebre desde el periodo neonatal y lactante, además de úlceras orales secundarias a mordeduras provocadas por los mismos pacientes.

Los hallazgos clínicos encontrados coinciden con lo reportado en la literatura.

**INTRODUCCION:**

Es sabido que la experiencia dolorosa está integrada por tres componentes, los cuales incluyen el componente sensitivo discriminativo, afectivo motivacional y cognitivo evaluativo. El dolor es descrito como una sensación no placentera asociada con una parte específica del cuerpo. Es producido por procesos que son capaces de dañar los tejidos, es además un mecanismo de protección, que si se pierde puede provocar múltiples lesiones. Cuando se producen lesiones en áreas del cerebro que sustentan el procesamiento del estímulo doloroso, pueden tener lugar déficits en uno o varios componentes de la percepción dolorosa, y pueden producirse situaciones clínicas similares a la insensibilidad congénita al dolor.<sup>1</sup>

Existen trastornos congénitos caracterizados por insensibilidad al estímulo doloroso, anhidrosis y episodios recurrentes de hiperpirexia desde el nacimiento, se conoce como insensibilidad congénita al dolor. La insensibilidad congénita al dolor es una rara enfermedad hereditaria, heterogénea clínicamente, que se encuadra dentro de un grupo de neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas. Existe una afectación de la sensibilidad dolorosa en relación con la disminución de pequeñas fibras mielínicas y amielínicas, vehículos de la mayor parte de la sensibilidad dolorosa, ausencia de sustancia P, así como la disminución de las fibras autonómicas. El estímulo doloroso no es transmitido adecuadamente al sistema nervioso central. El resto de sensibilidades generalmente están conservadas. En ocasiones se acompaña de disfunción autonómica y anhidrosis<sup>1,2</sup>.

**Definición:**

La insensibilidad congénita al dolor es una rara enfermedad hereditaria, heterogénea clínicamente, que se encuadra dentro de un grupo de neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas. Existe afección de la sensibilidad dolorosa en relación con la disminución de pequeñas fibras mielínicas y amielínicas, ausencia de sustancia P; el cual es un agente importante en el desarrollo del dolor continuo después de una injuria aguda y disminución de las fibras autonómicas. El estímulo doloroso no es transmitido adecuadamente al sistema nervioso central.<sup>1</sup>

### **Epidemiología y nomenclatura:**

La insensibilidad congénita al dolor y anhidrosis o neuropatía autonómica sensitiva tipo IV es un desorden del sistema nervioso autónomo y sensorial; aunque se han informado casos en todo el mundo es extremadamente raro en la mayoría de las poblaciones, excepto los beduinos japoneses e israelíes. Es de destacar que en 2009 el número de japoneses con esta patología se estimó entre 130 y 210. La mitad de los casos informados se han producido en descendientes de padres consanguíneos.<sup>3</sup> Su prevalencia no ha sido estimada, se han reportado más de 10 casos en la literatura inglesa todos ellos de Israel y Japón. Un estudio Japonés describe la prevalencia de pacientes de ese país de 1 en 600 000-950 000, y con una incidencia aproximada 1 de cada 25 000 personas.<sup>4</sup>

### **Historia:**

Fue descrita por primera vez en 1932; este describió un caso de una persona en Praga llamada Edward H, Gibson, quién era un artista de teatro también conocido como "el cojín del pasador humano". A lo largo de su vida Gibson sufrió numerosas lesiones nocivas dramáticas, tales como: un hacha alojada en su hueso temporal, una herida de bala en su dedo índice, una mano quemada y la nariz rota, todo sin aparente evidencia de dolor. En su vida posterior como actor de teatro, era conocido por realizar actos extremos como pedir hasta 50 personas para apuñalarlo con agujas y también para ser crucificado. Sin duda el caso de Gibson atrajo la atención de la comunidad médica, como lo siguieron otros estudios de caso identificando varias presentaciones clínicas. Dearborn usó el término "analgesia pura congénita", se emplearon varios otros términos para describir los mismos fenómenos (por ejemplo, indiferencia universal congénita al dolor y ausencia congénita de dolor hasta alrededor de los años 1970-1980, cuando el término neuropatía autonómica sensitiva fue finalmente asignado para describir un grupo de neuropatías congénitas distintas.<sup>5</sup>

Dentro de los trastornos de la reactividad al dolor, se pueden distinguir trastornos congénitos y adquiridos. Actualmente la insensibilidad congénita al dolor se encuadra dentro de un grupo de neuropatías hereditarias llamadas sensitivoautonómicas, con afectación de la sensibilidad

dolorosa, en relación con la implicación de las fibras nerviosas pequeñas mielinicas y amielínicas, es decir que el estímulo doloroso no es transmitido adecuadamente al sistema nervioso central, debido a un defecto en las vías sensitivas; vehículos de la mayor parte de la sensibilidad dolorosa, así como de las fibras autonómicas. Clínicamente en estas neuropatías se pueden producir lesiones diversas y variadas, en diferentes niveles, como consecuencia de la pérdida de la sensibilidad dolorosa. Las alteraciones que se asocian con mayor frecuencia son: fracturas múltiples, articulaciones de Charcot, dismetría de extremidades inferiores, osteomielitis, artritis séptica, luxaciones, auto amputaciones, automutilaciones y escoliosis progresiva. En ocasiones estos pacientes pueden perder la vida en la infancia o adolescencia.

6

### **Clasificación:**

Aunque los trastornos autonómicos genéticos son poco frecuentes, su existencia proporciona un medio para ampliar nuestro conocimiento. Las complejidades del sistema nervioso autónomo y su relación íntima con la función sensorial es bien ilustrado en la diversidad de un grupo de trastornos genéticos conocidos como neuropatías hereditarias sensoriales y autonómicas. Además de diversas anomalías de la función autónoma, la analgesia de grado variable son comunes en todos los trastornos; son fenotípicamente distintos, ya que pueden diferenciarse clínicamente y neuropatológicamente, y hay evidencia de que hay diferencias genotípicas, por lo tanto cada una proporciona una población homogénea.<sup>5</sup>

Actualmente hay 5 tipos diferentes clasificados bajo término general de insensibilidad congénita al dolor. Cada tipo está asociado con características anatomopatológicas únicas y variadas. La primera clasificación generalmente aceptada fue sugerida por Pinsky y Di George en 1966. La clasificación ofrecida por Dyck en 1984 todavía es aceptada y utilizada actualmente.<sup>4</sup>

-Tipo I (Neuropatía sensorial radicular). Es el único trastorno autosómico dominante caracterizado por una aparición tardía en la vida y con déficit sensorial más pronunciado en las piernas que en las manos (neuropatía sensitiva y autonómica del miembro inferior distal con mutilación acral), los déficits sensoriales eclipsan la disfunción autonómica. Hasta la fecha, al menos dos anomalías genéticas moleculares se han descrito. Los síntomas pueden aparecer en la niñez tardía o en la adolescencia temprana. La velocidad de conducción de los nervios motores es normal pero los potenciales de acción de los nervios sensitivos están ausentes.

-Tipo II (Neuropatía sensorial congénita). Asocia disfunción autonómica y una severa alteración en la función sensitiva que los lleva a padecer ulcera tórpidas en la infancia. La mayoría de estos pacientes tienden a tener hiposensibilidad al dolor de los miembros superiores e inferiores, y muchos tienen sensación táctil defectuosa, mientras que una minoría puede tener áreas de sensación normal del tronco. Las amputaciones de las falanges distales de los dedos. Patológicamente se demuestra una ausencia virtual de fibras mielinizadas y un número disminuido de fibras no mielinizadas en biopsias de nervio sural. La disfunción autonómica relevante puede incluir hipertermia episódica y deficiencias de deglución.

-Tipo III (Disautonomía familiar o síndrome de Riley-Day). Tiene mayor prevalencia en los judíos. Estos pacientes suelen presentarse en la infancia con una disautonomía profunda (alimentación deficiente y con vómitos repetidos, falta de crecimiento, desregulación de temperatura y vasomotora asociada con hipertensión o hipotensión), infecciones pulmonares recurrentes, dolor periférico disminuido, ausencia de sensación de temperatura y percepción vibratoria y complicaciones anestésicas perioperatorias. No se ha demostrado una anomalía de los nervios a pesar de la anormalidad en la percepción del dolor. Se ha sugerido que la indiferencia al dolor puede estar relacionada con anomalías en el sistema nervioso central, procesamiento del dolor o conectividad

-Tipo IV (Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis) se caracteriza por una profunda pérdida de sensibilidad dolorosa que conduce a lesiones como automutilaciones y osteomielitis) junto con anhidrosis (por falta de innervación de las glándulas sudoríparas) y retraso mental. La biopsia de los nervios periféricos revela la ausencia de pequeñas fibras no mielinizadas con anomalías en las mitocondrias.<sup>6</sup> Su presentación clínica es variable; así, una subclasificación adicional ha sido establecida; .Los pacientes con subtipo A presentan infecciones múltiples, mientras que aquellos con subtipo B presentan fracturas múltiples, necrosis avascular y trastornos del crecimiento. Los pacientes con subtipo C presentan fracturas múltiples, infecciones, dislocaciones articulares, artropatía de Charcot y retraso mental.<sup>7</sup>

-Tipo V (indiferencia congénita al dolor sin anhidrosis) es la variante más rara; se caracteriza por una pérdida profunda de la sensibilidad dolorosa y una alteración de la sensibilidad térmica, junto con la aparición de úlceras y automutilaciones. Hay una ausencia selectiva de fibras sensibles mielinizadas (fibras A), que son importantes para detectar sensaciones de dolor



agudo y bien localizado. Estos pacientes responden a estímulos táctiles, vibratorios y térmicos. La cognición en estos pacientes es normal. <sup>6</sup>

**Neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas: Cuadro comparativo.**

Característica	HSAN tipo 1	HSAN tipo 2	HSAN tipo 3	HSAN tipo 4	HSAN tipo 5
Herencia	AD-AR	AR	AR	AR	AR
Edad de inicio	2ª década de la vida	Infancia	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento
Insensibilidad al dolor	++	++	+	+++	++
Hidrosis	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida o ausente	Normal
Retardo mental	Ausente	-/+	+	+	+/-
Hipotonía muscular	Ausente	Ausente	+	+	Ausente
Reflejos tendinosos profundos	Ausente	Ausente	Ausente	Normal o disminuido	Normal
Velocidad de conducción nervioso-motor	Variable	Medianamente enlentecido	Normal o deprimido	Normal o deprimido	Normal
Velocidad de conducción nervioso-sensorial	Disminuido o ausente	Disminuido o ausente	Disminuido o ausente	Disminuido o ausente	Normal
Hallazgos en biopsia	Disminución de fibras amielínicas y fibras	Fibras mielínicas ausentes	Reducción de fibras amielínicas	Ausencia de fibras amielínicas	Ausencia de fibras mielínicas pequeñas

	mielínicas				
--	------------	--	--	--	--

Fuente: Mobini M, Javadzadeh A, Forghanizadeh J. Neuropathic osteoarthropathy in a patient with congenital insensitivity to pain. Arch Iran Med 2009;12(6):599-602.

### **Etiología:**

Todas las causas de neuropatía autonómica sensitiva hereditaria afectan nociceptores (neuronas sensoriales periféricas especializadas) y causan nociceptores no funcionales o el fracaso del desarrollo neurológico del nociceptor.<sup>7</sup>

En el caso de neuropatía autonómica sensitiva tipo IV, ocurre por la mutación en el gen receptor neutrófilo tirosinasa 1 (NTRK1) localizado en el brazo largo del cromosoma 1 y codifica 3 isoformas, la más larga que tiene 796 aminoácidos. Las mutaciones en el gen NTRK1, también conocido como TrkA; el cual es un receptor de alta afinidad para el factor de crecimiento nervioso (NGF) y contiene una sola transmembrana dominio. Una variante de pérdida de función de NTRK1 puede dar lugar a la ausencia de fibras pequeñas mielinizadas (fibras B) y los nervios no mielinizados (fibras C) y una pérdida de inervación simpática de las glándulas sudoríparas ecrinas. Hasta el momento se han descrito 37 mutaciones y 22 polimorfismos diferentes en familias afectadas.<sup>7</sup>

### **Datos clínicos:**

**-Neuropatía sensitiva hereditaria tipo I.** La manifestación clínica principal es un déficit sensitivo predominante en las zonas distales de los miembros superiores e inferiores. Se observa debilidad y atrofia muscular variable y úlceras cutáneas crónicas. Las alteraciones autónomas (anomalías de la sudoración) se observan siempre. Las complicaciones más graves y frecuentes son las fracturas espontáneas, la osteomielitis y la necrosis, así como la artropatía neuropática, que incluso puede requerir amputación. Algunos pacientes sufren crisis muy dolorosas. Se ha observado, en unos pocos casos, hipoacusia o sordera, así como tos y reflujo gastroesofágico.<sup>10</sup>

**-Neuropatía autonómica sensitiva hereditaria tipo II.** Se caracteriza por disminución progresiva de la sensibilidad al tacto, dolor, temperatura y propiocepción; inicia desde el nacimiento o entre la primera y la segunda décadas con la aparición de úlceras, mutilaciones y

amputaciones acrales. En ocasiones, hay fracturas, artropatía neuropática con arreflexia y osteomielitis. Las manifestaciones autonómicas no son muy marcadas, predominando la hiperhidrosis, la incontinencia urinaria y la respuesta pupilar lenta.<sup>10</sup>

**-Neuropatía autonómica sensitiva tipo III.** Inicio clínico en edades tempranas de la vida como una neuropatía con insensibilidad al dolor e hipotonía con crisis de disautonomía (vómitos, taquicardia, hipertensión, flushing facial, broncorrea, sialorrea, disminución lagrimeo, disfunción vesical) desencadenados por estrés emocional o físico y pérdida de papilas linguales. Otros hallazgos que se podrían encontrar en la exploración son talla baja, cifoescoliosis, disartria o labilidad emocional.<sup>10</sup>

**-Neuropatía autonómica sensitiva hereditaria tipo V:** Se caracteriza por la pérdida de percepción al dolor y la afectación en la sensibilidad a la temperatura, en ausencia de otra anomalía neurológica mayor. Otros hallazgos incluyen úlceras, automutilaciones y lesiones en las articulaciones. La inteligencia es normal.<sup>10</sup>

**-Neuropatía autonómica sensitiva hereditaria tipo IV.** Las características clínicas de esta enfermedad se presentan en el periodo neonatal con episodios febriles por mala regulación de la temperatura. Existe falta de respuestas emocionales esperadas asociadas con el daño tisular real. Existe anomalía de la función autónoma, es decir; anhidrosis, pirexia recurrente, lagrimeo defectuoso y problemas en la alimentación. Las respuestas sensoriales parecen ser intactas.<sup>11.</sup>

A menudo resulta en mutilación oral grave, heridas por mordedura, en ocasiones causando laceración y ulceración de la lengua, labios y luxación dental severa; siendo las manifestaciones orales su rasgo característico. Las heridas de los labios en el labio inferior son más comunes, ya que es más probable que el labio superior se lesione con la automutilación. Otro hallazgo importante es la pérdida prematura de múltiples dientes debido a la autoextracción o mediante bruxismo excesivo<sup>8.</sup> Se ha observado que la mordedura crónica de la mejilla puede reducir la apertura de la boca debido a la presencia de cicatrices gruesas en la mucosa bucal.<sup>10.</sup>

Existen también lesiones en el sistema óseo, como fracturas de huesos y articulaciones, y dislocación de la cadera, que es la razón más común de discapacidad física en los pacientes.

Es frecuente lesiones en huesos largos y el calcáneo, dando como resultado osteomielitis, malformación, e incluso amputación.<sup>8</sup> El sistema gastrointestinal, se manifiesta como problemas para tragar, de la disminución presión del esfínter esofágico inferior y aspiraciones frecuentes. Las neumonías recurrentes debidas a aspiraciones. En el sistema cardiovascular, son comunes la hipotensión ortostática y los episodios de síncope. Otra característica clave es retraso mental en grados variables. Sus conductas se caracterizan como emocionalmente lábil, irritable, hiperactivo y errático. La piel de estos pacientes parece gruesa, hiperqueratósica especialmente en las extremidades superiores e inferiores. La lesión oftalmológica más frecuente es la úlcera corneal que suele tener evolución tórpida. Se debe hacer un diagnóstico diferencial con las queratitis neurotróficas.<sup>12</sup>

Los estudios han revelado que los pacientes son vulnerables infecciones por *Staphylococcus aureus*, y la actividad quimiotáctica de los neutrófilos se altera debido a la falta de vía de señalización de la quinasa A (TrkA) relacionada con tropomiosina NGF.<sup>12</sup>

Existen reportes de casos donde hay variabilidad en las manifestaciones clínicas tales como alteración completa de la sensación cutánea y retraso mental; que sugieren que las mutaciones heterocigotas no conducen a una completa abolición de las funciones del receptor TrkA, es posible que mecanismos compensatorios que actúan a través de la señalización del receptor de neurotrofina (NTR) y factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF).<sup>13</sup>

### **Correlaciones genotipo-fenotipo:**

La insensibilidad congénita al dolor es un fenotipo extremadamente raro y no se conoce la proporción exacta de individuos con variantes patógenas en cada gen en toda la población.<sup>14</sup>

El fenotipo clínico varía ampliamente incluso entre individuos con las mismas dos variantes patógenas, lo que sugiere que la interacción con otros factores genéticos y ambientales puede contribuir al fenotipo.<sup>14</sup>

Las mutaciones inducen diferentes niveles de toxicidad celular, que pueden desempeñar un papel importante en la exacerbación de los síntomas de estos pacientes; sobre todo en sistema nervioso central; como retraso mental<sup>14</sup>



## Genes asociados con la insensibilidad congénita al dolor.

Genes	Proporción de individuos afectados	Características distintivas
<i>CLTCL</i>	Raro	-Discapacidad grave de aprendizaje no progresivo -Retraso en la mielinización del sistema nervioso central
<i>NGF</i>	Raro	-Fenotipo variable -Las personas con variantes babélicas pueden tener anhidrosis, identificación leve / moderada, apariencia de envejecimiento prematuro, ↑ infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> y articulaciones de Charcot. -Las personas con una variante homocigótica tuvieron deterioro de la sensación de dolor / temperatura y articulaciones de Charcot, intelecto normal y sudoración normal.
<i>NTRK1</i>	Común	-Anhidrosis -Tendencia a desarrollar úlceras corneales que cicatrizan mal. -Identificación en la mayoría; Siempre menos capaces intelectualmente que los miembros de la familia no afectados. -Predisposición a infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> . -Articulaciones de Charcot -Piel seca con liquenificación
<i>PRDM12</i>	Intermedio	-Insensibilidad al dolor no global en algunos -Ausencia de reflejo corneal y producción de lágrimas deteriorada -Olfato normal -No hay articulaciones Charcot -Dificultades con regulación de temperatura en algunos
<i>SCN9A</i>	Común	-Anosmia -Articulaciones de Charcot -Reflejo corneal normal y producción de lágrimas
<i>SCN11A</i>	Raro	-Desarrollo motor retardado -Debilidad muscular leve -Hiper movilidad articular -Disfunción gastrointestinal (hipoperistalsis intestinal o diarrea) -Prurito

Fuente: Cascella M, Muzio MR. Pain insensitivity in a child with a de novo interstitial deletion of the long arm of the chromosome 4: 2017;88(3):411–6.

La literatura se limita a las descripciones de los síntomas de la enfermedad y mutaciones patógenas en forma de informes de caso. Así se necesita investigación adicional para ampliar nuestro conocimiento sobre el espectro de características fenotípicas y genotípicas.<sup>15</sup>

### Diagnóstico:

El diagnóstico temprano y la reducción de lesiones es el método óptimo de tratamiento para estos pacientes.<sup>16</sup>

Los exámenes físicos detallados y las historias médicas y familiares ayudarán a identificar a los pacientes con este trastorno, y las investigaciones apropiadas ayudarán a determinar el tipo y subtipo específico de HSAN.<sup>16</sup>

Se realiza clínicamente según la presencia de lo siguiente:

Síntomas	Manifestaciones
Falta de percepción del dolor y la temperatura	-Lesiones por mordeduras en lengua, labios, dedos después de la erupción de los primeros dientes. -Lesiones traumáticas repetidas; hematomas, fracturas, dislocaciones, quemaduras, entre otras lesiones.
Anhidrosis	-Episodios febriles recurrentes que comienzan en la infancia temprana.
Discapacidad intelectual	-El examen neurológico apoya el diagnóstico.
Insensibilidad a estímulos dolorosos superficiales y profundos	-Los estímulos dolorosos no provocan retraimiento o cambio emocional (cuando las articulaciones o huesos rotos se mueven de forma pasiva o activa).

Percepción de temperatura disminuida	-Falta de distinción entre sustancias húmedas, calientes y frías. -El frío o calor extremo no logran obtener la respuesta de extracción habitual.
Deterioro del sistema nervioso autónomo	-Presencia de síndrome de Horner y prueba de presión fría.
Hallazgos normales	- Funciones motoras conservadas; a menos que un trauma repetido haya causado una disfunción secundaria de neuronas motoras o extremidades. -Tacto, vibración y sentidos de posición. -Reflejos tendinosos profundos y reflejos abdominales y creméricos superficiales.

Lestringant GG, Hertecant J, Frossard PM, Masouye I. Congenital Insensitivity to Pain With Anhidrosis. 2001;8994(01):63–6.

El principal estudio que confirma la presencia de esta patología es la detección de la mutación en NTRK1 que se identifica mediante la secuenciación genética, sin embargo, resulta de difícil acceso. Existe una fuerte sospecha clínica por la sumatoria de criterios y por los resultados de la biopsia de piel. <sup>16</sup>.

### **Estudios complementarios:**

Los estudios de neurofisiología, como 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. La estimulación eléctrica intraneural que normalmente produce dolor, no evoca sensación dolorosa en estos pacientes. <sup>17</sup>

La biopsia nerviosa no se realiza de forma rutinaria en la práctica clínica. Los estudios histológicos demuestran una disminución en el número de fibras no mielinizadas de los nervios



sensoriales. La biopsia de los nervios periféricos revela la ausencia de pequeñas fibras no mielinizadas con anomalías en las mitocondrias.<sup>18</sup>

Los estudios de piel señalan glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos normales, mientras que la microscopia electrónica revela pérdida de la innervación de las glándulas ecrinas con ausencia de las fibras no mielinizadas. La inmunohistoquímica demuestra ausencia de innervación de piel y en glándulas sudoríparas.<sup>17</sup>

La alteración en las vías colinérgicas posganglionares 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>17</sup>

En estos pacientes no se observa la respuesta esperada de llamarada, luego de la prueba con histamina. Normalmente el área de inyección es dolorosa, eritematosa de bordes irregulares y elevados, mientras que en los individuos con insensibilidad congénita al dolor, la reacción es indolora, de bordes circunscritos y bien definidos. La prueba de histamina no muestra respuesta de exacerbación del axón y no hay formación de lágrimas ni sudoración con pilocarpina.<sup>17</sup>

### **Diagnóstico diferencial:**

Debe hacerse con el resto de neuropatías autonómicas; basado en la edad de aparición del cuadro clínico, en la marcada insensibilidad al dolor y en la ausencia de sudoración. Otros datos importantes para tomar en cuenta para el diagnóstico diferencial son la normalidad de respuesta de reflejos tendinosos profundos y el retraso del desarrollo madurativo.<sup>21</sup>

Neuropatía autonómica sensitiva hereditaria tipo I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio tardío (segunda-cuarta década)</li> <li>• Pérdida sensorial distal progresiva (dolor y sensación térmica).</li> <li>• Pérdida de reflejos distales.</li> <li>• Pérdida muscular.</li> <li>• Dolores lancinantes e intermitentes en extremidades inferiores.</li> <li>• Por lo general no hay disfunción autonómica</li> <li>• La inteligencia puede estar levemente afectada</li> <li>• Pérdida de la audición</li> </ul>
Neuropatía autonómica sensitiva hereditaria tipo II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio en la infancia; trastorno raro</li> <li>• Pérdida sensorial distal global /</li> <li>• Debilidad mínima</li> <li>• Automutilación</li> <li>• Por lo general no hay disfunción autonómica</li> </ul>
Neuropatía autonómica sensitiva hereditaria tipo III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio en la infancia</li> <li>• Disfunción autonómica profunda</li> <li>• Pérdida de dolor y sensación térmica.</li> <li>• Ausencia de reflejos tendinosos profundos</li> <li>• Ausencia de papilas fungiformes en la lengua</li> </ul>
Neuropatía autonómica sensitiva hereditaria tipo v	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio en la infancia</li> <li>• Insensibilidad profunda al dolor, táctil, vibratorio y térmico.</li> <li>• Sensación generalmente intacta</li> <li>• Por lo general no hay disfunción autonómica</li> <li>• Reflejos intactos</li> </ul>

Existen diversos trastornos genéticos que cursan con dishidrosis: displasia ectodérmica Incontinencia pigmenti, enfermedad de Fabry; sin embargo cada una con manifestaciones características que se diferencian de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis.<sup>27</sup>

Otras condiciones con las que se debe hacer diagnóstico diferencial son las siguientes:

-Lepra: Es una infección granulomatosa crónica que afecta, preferentemente, a los tejidos superficiales y los nervios periféricos.

-Síndrome de Lesch-Nyhan: Es la forma más grave del déficit de la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT), un trastorno hereditario del metabolismo de las purinas asociado con una sobreproducción de ácido úrico, discapacidad neurológica y problemas de conducta.

### **Complicaciones:**

Las principales complicaciones de la neuropatía autonómica sensitiva son en gran medida ortopédicas y la mayoría ocurren en las extremidades inferiores;

Frecuentemente se producen fracturas indoloras y daños en las articulaciones que pueden provocar daños permanentes.

Pueden ocurrir deformidades óseas debidas a fracturas pasadas.

-Las articulaciones de Charcot (artropatía neuropática), más comúnmente de tobillos, caderas y columna lumbar, son casi universales.

-La columna vertebral de Charcot puede presentarse con deformidad progresiva o nuevos déficits motores y/o sensoriales. La mayoría requiere manejo conservador con reducción e inmovilización con yeso. <sup>23</sup>

Todas las personas afectadas corren el riesgo de sufrir lesiones corneales debido a la ausencia de reflejos corneales. La cicatrización corneal permanente puede desarrollarse y se evalúa mejor mediante un examen con lámpara de hendidura.

Se ha observado una inmunidad selectivamente reducida aparente a *Staphylococcus aureus* en algunos individuos afectados, lo que lleva a infecciones recurrentes de tejidos blandos, abscesos y osteomielitis. <sup>23</sup>.

La muerte temprana por hiperpirexia ocurre en hasta el 20% de los pacientes, y la septicemia es frecuente.

## **Prevención de lesiones y apoyo psicomotor:**

El tratamiento de estos pacientes es multidisciplinario, en general es necesario educar a la familia para proteger al paciente de micro traumas repetidos y no percibidos. En los recién nacidos el control de la temperatura es importante, ya que la hipertermia maligna o la hipotermia son letales.<sup>26.</sup>

Se han sugerido varios métodos de prevención de las lesiones descritas; estos incluyen eliminación de las superficies afiladas de los dientes mediante el esmerilado o la adición de material compuesto, el uso de protectores bucales y otros aparatos, y extracción de dientes ofensivos en casos inevitables.<sup>21.</sup> Tratamiento precoz de caries dental y enfermedad periodontal para prevenir la osteomielitis de la mandíbula. Durante y después de los procedimientos quirúrgicos, las posibles complicaciones para identificar y manejar rápidamente incluyen hiper o hipotermia y sedación inadecuada, que puede desencadenar movimientos inesperados y provocar lesiones secundarias. El cuidado de la piel con humectantes puede ayudar a prevenir la hiperqueratosis palmar y plantar y el agrietamiento y el riesgo secundario de infección. La queratitis neurotrófica se trata mejor con el cuidado de rutina para los ojos secos, la prevención de la infección de la córnea y la observación diaria de la superficie ocular.<sup>23.</sup>

El retraso psicomotor en las cuatro áreas del desarrollo es marcado. El apoyo con estimulación temprana y rehabilitación desde los primeros meses de vida han proporcionado buenos resultados, reflejados en la evolución demostrada a través del test de Denver. Está descrito el retraso mental de grado variable como parte de este síndrome. En relación con la evolución antropométrica, en este caso, se presenta desnutrición crónica y microcefalia; esto podría estar asociado a las complicaciones de este desorden genético o a otros factores sociales y ambientales.<sup>22.</sup>

Se recomiendan algunas acciones y cuidados para evitar lesiones:

Salto, deportes de alto impacto / de contacto, pasatiempos y trabajos que implican la posibilidad de lesiones contundentes o traumatismos graves en las articulaciones y huesos.

La escasez de hombres con neuropatía autonómica sensitiva tipo IV que son mayores de 20 años se correlaciona con comportamientos alimentados por la incapacidad para sentir dolor (por ejemplo, mayor toma de riesgos, peleas deliberadamente, participación en eventos

deportivos extremos). Ambientes calientes o fríos; Alimentos fríos o calientes, duchas o baños calientes; Mantas térmicas, especialmente en el período perioperatorio.

Se recomienda seguimiento anual en un centro que fomenta la atención integral y la comunicación entre las diversas subespecialidades que necesitan para una atención óptima. Se debe evitar ambientes fríos o calientes; alimentos fríos o calientes, duchas o baños calientes, actividades y deportes de alto impacto. <sup>23</sup>.

### **Asesoramiento genético:**

La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis se debe a la presencia de dos variantes patógenas NTRK1. Normalmente, una variante patógena se hereda de cada padre (herencia autosómica recesiva); sin embargo, en algunos casos, ambas variantes patógenas son de uno de los padres (disomía uniparental)

- Herencia autosómica recesiva (AR). En la concepción, cada hermano de un individuo afectado tiene un 25% de probabilidad de ser afectado, un 50% de probabilidad de ser un portador asintomático y un 25% de probabilidad de no ser afectado y no un portador.
- Disomía uniparental (UPD). El riesgo para los hermanos de un individuo afectado no se incrementa sobre el de la población general. Tanto para la herencia de AR como para la UPD, las pruebas de portadora para miembros de la familia en riesgo y las pruebas prenatales para embarazos con mayor riesgo son posibles una vez que se han identificado las variantes patógenas en un miembro de la familia afectado. <sup>2</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de neuropatía autonómica sensitiva tipo IV del Hospital del niño Morelense durante el periodo 2012-2017?

## **JUSTIFICACIÓN:**

La neuropatía autonómica sensitiva tipo IV es una rara e incapacitante enfermedad, lo que lleva a conocer poco de este padecimiento. En nuestro hospital no contamos con estudios que nos sirvan de referencia para conocer más de esta enfermedad, y el diagnóstico es tardío y equivoco.

Hasta el momento no existe tratamiento específico para este padecimiento, es por ello la importancia del manejo por un equipo multidisciplinario; con la finalidad de disminuir las complicaciones musculo esqueléticas, orales, dentales, dérmicas y oculares presentes en estos pacientes.

La rehabilitación adquiere vital importancia en el seguimiento y tratamiento de las complicaciones que lleva asociadas.

Uno de los diagnósticos diferenciales es con enfermedad de Lesch- Nyhan, por lo que es importante diferenciar cada una de ellas, para evitar confusión en el abordaje, diagnóstico y tratamiento.

## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo General:**

Describir las características clínicas en los pacientes con neuropatía autonómica sensitiva tipo IV del hospital del Niño Morelense durante el periodo 2012-2017

### **Objetivos Específicos:**

1. Describir el cuadro clínico de los pacientes con neuropatía autosómica sensitiva tipo IV al momento del diagnóstico.
2. Describir estudios complementarios de los pacientes con neuropatía autosómica sensitiva tipo IV.
3. Describir los hallazgos de patología de las biopsias en piel en los pacientes con neuropatía autonómica sensitiva tipo IV.
4. Describir los hallazgos de velocidades de conducción nerviosa y motora en pacientes con neuropatía autonómica sensitiva tipo IV.
5. Describir los hallazgos de la prueba de histamina en pacientes con neuropatía autonómica sensitiva tipo IV.
6. Describir los hallazgos de la prueba del sudor (Test de Minor) en pacientes con neuropatía autonómica sensitiva tipo IV.
7. Describir el tratamiento utilizado en estos pacientes.
8. Describir complicaciones presentadas en estos pacientes.

## **MATERIAL Y METODOS:**

### **Diseño de estudio:**

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo.

### **Población:**

Pacientes con diagnóstico de neuropatía autonómica sensitiva tipo IV desde recién nacido hasta los 18 años de edad atendidos en el hospital del Niño Morelense.

### **Sitio:**

Consulta externa de dermatología del Hospital del Niño Morelense.

### **Periodo:**

De enero de 2012 a diciembre de 2017.

### **Criterios de inclusión:**

Expedientes clínicos de los pacientes con diagnósticos de enfermedad autonómica sensitiva tipo IV desde recién nacido hasta 18 años de edad; masculino o femenino con expediente clínico completo.

### **Criterios de exclusión:**

Expedientes incompletos.



## VARIABLES DE ESTUDIO:

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
Genero	Característica fenotípica y genotípica de un individuo	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativa	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cuantitativa	Años, meses
Consanguinidad	Parentesco natural de una persona con otra u otras que descienden de los mismos antepasados	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativa	Presente Ausente
Endogamia	Práctica de contraer matrimonio entre sí personas de ascendencia común, naturales de una misma localidad o comarca, o de un grupo social.	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativa	Presente Ausente
Sensibilidad	Capacidad para percibir sensaciones a través de los sentidos	Información obtenida a través de interrogatorio presente en el expediente	Cualitativa	Presente Ausente
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal	Información obtenida del interrogatorio presente en el expediente	Cualitativa	Presente o ausente

Anhidrosis	Ausencia o disminución anormal de la sudoración	Información obtenida a través de prueba de la prueba de Minor	Cualitativa	Presente Ausente
Retraso psicomotor	Retraso del desarrollo en el que los logros del desarrollo aparecen con una secuencia lenta para la edad de un niño.	Información obtenida del interrogatorio presente en el expediente	Cualitativa	Presente Ausente
Hipotonía	Disminución del tono muscular	Información obtenida del interrogatorio presente en el expediente	Cualitativa	Presente o ausente
Hiperqueratosis	Engrosamiento de la capa externa de la piel	Información obtenida del expediente electrónico	Cualitativa	Presente o ausente
Autoagresión	Acto de dañarse a uno mismo	Información obtenida del expediente electrónico	Cualitativa	Presente o ausente
Alacrimia	Falta total o parcial de la secreción lacrimal	Información obtenida del expediente electrónico	Cualitativa	Presente o ausente
Úlceras	Solución de continuidad con pérdida de sustancia al menos de la epidermis y parte de la dermis	Información obtenida del expediente electrónico	Cualitativa	Presentes o ausentes
Test de Minor	Prueba que se utiliza para evaluar la función sudomotora	Información obtenida a través de la realización de esta prueba	Cualitativa	Positiva Negativa

Velocidades de conducción nerviosa	Estudio neurofisiológico que mide qué tan rápido un impulso eléctrico se mueve a través de un nervio.	Información obtenida de la aplicación de estas pruebas	Cualitativa	Positiva Negativa
Biopsia de piel	Procedimiento en el que se extrae una pequeña muestra de piel para examinarla.	Información obtenida a través de la realización de esta prueba	Cualitativa	Glándulas sudoríparas presentes o ausentes

### **Descripción general del estudio**

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de neuropatía autonómica sensitiva tipo IV en el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2017. Se obtuvo información general del paciente como género, edad, cuadro clínico presentado, estudios diagnósticos, tratamiento empleado, complicaciones presentadas de acuerdo a la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

### **Viabilidad del proyecto**

Debido a que es un estudio descriptivo, retrospectivo, solo se revisaron los expedientes clínicos, no se vulneró la integridad física del paciente, ni requirió ningún recurso económico para la realización del estudio

### **Análisis estadístico**

Se realizaron frecuencias simples y proporciones de las variables nominales de las variables numéricas se realizaron medianas, rangos, utilizando el programa de SPSS versión 20.

### **Consideraciones éticas**

Debido a que la información se obtuvo de los expedientes clínicos de los pacientes de forma retrospectiva, sin realizar ningún tipo de intervención o modificación intencionada en las variables que participan en el estudio y asegurando la confidencialidad de la información

recabada, este estudio se realizó conforme a los elementos de la Ley General de Salud en materia de investigaciones para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos Vigente, en las Normas y reglamentos en materia de Investigación del Hospital.

Se protegió en todo momento la confidencialidad y privacidad de los sujetos que participan en el estudio.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se identificaron seis expedientes de pacientes con diagnóstico de neuropatía autonómica sensitiva tipo IV, no se excluyó ni eliminó ningún expediente.

Dentro de las características generales de los pacientes, de acuerdo al género, se encontraron tres (50%) del género femenino, y tres (50%) correspondieron al género masculino. La mediana de edad al diagnóstico fue de cinco años con rango de 3-11 años. Se encontraron antecedentes familiares de neuropatía autonómica sensitiva tipo IV en dos pacientes (33.3%), una tía en un paciente, y un hermano en otro. Se encontró consanguinidad en un paciente (16.6%), y endogamia en dos pacientes (33.3%), como se muestra en la tabla 1.

En la Tabla 2, se describe el cuadro clínico presentado en nuestros pacientes: retraso del desarrollo psicomotor seis pacientes (100%), autoagresión (mordeduras de dedos) seis pacientes (100%), hiperqueratosis seis pacientes (100%), anhidrosis seis pacientes (100%), úlceras orales cuatro pacientes (66.6%), infecciones recurrentes dos pacientes (33.3%), ulceraciones de la lengua tres pacientes (50%), auto-extracción dental tres pacientes (50%), fiebre recurrente tres pacientes (50%), tos crónica, microcefalia, hipotonía, estrabismo, alacrimia, apnea, úlcera corneal, cada uno con un paciente (16.6%).

Dentro de los hallazgos de patología, se realizó biopsia en cuatro de los pacientes. Se encontró hiperqueratosis y orto queratosis en todas las muestras, así como la presencia de glándulas sudoríparas. No se contó con la descripción de microscopía electrónica para valorar inervación de las glándulas ecrinas con ausencia de las fibras no mielinizadas (Tabla 3).

En la Tabla 4, se muestran los hallazgos de neurofisiología (velocidad de conducción nerviosa) de los pacientes estudiados. Se realizaron velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva en cinco de los seis pacientes, en donde se reportó Polineuropatía motora y sensitiva axonal leve a moderada en un paciente, en un paciente se encontró neuropatía axonal desmielinizante de extremidades inferiores por ausencia de respuesta. En un paciente se encontró Polineuropatía motora axonal leve a moderada. En dos pacientes se encontró estudio normal y en una paciente no se realizaron las pruebas.

Dentro de las complicaciones observadas en los pacientes fue amputación de falanges en cinco pacientes (83.3%); osteomielitis en tres pacientes (50%), celulitis en tres pacientes (50%), articulación de Charcot en dos pacientes (33.3%), fracturas en un paciente (16.6%),

lesiones corneales en un paciente (16.6%), septicemia en un paciente (16.6%) tal como se muestra en la Tabla 5.

Se encontró una defunción en el estudio (16.6%). En un paciente de ocho años de edad, con antecedente de osteomielitis mandibular complicado con choque séptico refractario a aminas.

El tratamiento que recibieron la mayoría de estos pacientes fue desde cuidados de la piel y aseo bucal, hasta medicación con Risperidona en el caso de dos pacientes, a un paciente se le realizó extracción de piezas dentarias para disminuir las lesiones provocadas al morderse, los pacientes que presentaron osteomielitis se les realizó curetaje de las lesiones, 2 de estos, se les realizó además aseos quirúrgicos y 2 de estos pacientes que presentaron lesiones más severas en las falanges provocadas por autoagresiones se les realizó remodelación de muñón.

## **DISCUSIÓN**

El síndrome de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis es una entidad rara. Esta entidad de tipo autosómica recesiva es originada por mutación en el gen receptor neutrónico tirosinasa 1, localizado en el cromosoma 1q21-22, que codifica el dominio tirosinasa del receptor de alta afinidad del factor de crecimiento nervioso<sup>7</sup>. En el presente estudio no fue posible realizar secuenciación para confirmar el diagnóstico a nivel molecular, sin embargo, se plantea en un futuro enviar estas pruebas para complementar abordaje diagnóstico.

El diagnóstico en estos pacientes se realizó por la clínica presentada en ellos; ya que como describe la literatura, dicha entidad se caracteriza por anhidrosis, insensibilidad a los estímulos dolorosos y retraso mental<sup>5</sup> todos estos datos clínicos presentes en algún grado en nuestro grupo de pacientes.

En cuanto a género no hubo predominio por alguno, lo que coincide con lo reportado en la literatura<sup>7</sup> en nuestra población de estudio estuvo conformado por tres pacientes de género masculino y tres del género femenino.

La mediana de edad de diagnóstico en nuestro estudio fue de cinco años, en la literatura no se describe predominio de edad, ya que la sospecha de esta entidad es incluso después de este tiempo, ya que por la poca frecuencia de esta enfermedad no se sospecha de primera instancia.

Existió consanguinidad en cuarto grado en un paciente y endogamia en dos de ellos. Dos pacientes con antecedente de familiar con dicho padecimiento, uno de estos hermanos que formaron parte de este estudio.

Existen estudios diagnósticos que nos orientan a sospechar de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, formando parte de su abordaje diagnóstico; entre estos estudios se encuentra la prueba de histamina y test de Minor (Prueba de sudor); de las que se espera sean negativas ambas, esto debido a ausencia de las fibras no mielinizadas<sup>24</sup>.

Los estudios histológicos son pieza clave para el diagnóstico; en estos se demuestran una disminución en el número de fibras no mielinizadas de los nervios sensoriales. La biopsia de los nervios periféricos revela la ausencia de pequeñas fibras no mielinizadas con anomalías en las mitocondrias. Los estudios de piel señalan glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos normales, mientras que la microscopía electrónica revela pérdida de la inervación de las glándulas ecrinas con ausencia de las fibras no mielinizadas<sup>25</sup>. En nuestros pacientes se demostró la presencia de glándulas sudoríparas, sin embargo no fue posible demostrar alteraciones en fibras mielínicas al no contar con microscopía electrónica.

Los estudios de neurofisiología se describen en la literatura como normales, sin embargo en nuestro estudio se encontró a un paciente con polineuropatía motora y sensitiva axonal y en otro paciente polineuropatía motora axonal leve a moderada, de estas alteraciones no se encontró en la literatura alguna correlación, sin embargo nos hace pensar que sea secundaria a deformidades óseas y articulares.

Las principales complicaciones descritas son ortopédicas; fracturas que conllevan a deformidades importantes con articulación de Charcot; siendo incapacitante en gran medida<sup>1</sup>, esta se encontró presente en dos pacientes de nuestro grupo de estudio. Otras de las complicaciones que se reportan son lesiones corneales debido a la ausencia de reflejos corneales; esta complicación se reportó en una paciente, recibiendo tratamiento con lubricantes y continuando seguimiento por el servicio de oftalmología.

Es frecuente encontrar infecciones recurrentes de tejidos blandos, se reportaron tres pacientes que cursaron con osteomielitis y tres con celulitis, en los cuales el germen principal fue *Staphylococcus aureus* del cual se reporta en estos pacientes existe una inmunidad selectiva reducida frente a él.

La principal causa de muerte en estos pacientes es debida a complicaciones infecciosas, en nuestro grupo de pacientes se reportó una defunción en un paciente de 8 años 6 meses de edad secundaria a choque séptico.

No existe un tratamiento específico en estos pacientes, el manejo es multidisciplinario encaminado a la prevención de lesiones y apoyo psicomotor. Por lo que el apoyo con estimulación temprana y rehabilitación juegan un papel importante en estos pacientes para mejorar su calidad de vida<sup>1</sup>. Todos nuestros pacientes se encuentran en seguimiento por rehabilitación y seguimiento por el servicio de odontopediatría y dos pacientes tuvieron seguimiento por el servicio de maxilofacial para disminuir lesiones en cavidad oral. Otro aspecto importante es recibir asesoramiento genético al ser una entidad de tipo autosómica recesiva, todos los pacientes se encuentran en seguimiento por parte del servicio de genética.



## CONCLUSIONES

- La neuropatía autonómica sensitiva tipo IV es una enfermedad rara con una baja incidencia y prevalencia a nivel mundial, similar a lo que encontramos en nuestro estudio, solo seis casos en un periodo de cinco años.
- Se tuvo antecedente de consanguinidad en el 50% de los casos.
- En nuestro estudio el cuadro clínico presentado en todos los pacientes fue: retraso en el desarrollo psicomotor, autoagresión (mordedura de dedos), hiperqueratosis, anhidrosis.
- Las úlceras orales, úlceras de la lengua, auto extracción dental fracturas de huesos e infecciones recurrentes se presentaron en menor proporción en los pacientes estudiados.
- Tres (50%) pacientes presentaron fiebre de origen desconocido en la etapa neonatal.
- En tres pacientes la biopsia de piel reportó hiperqueratosis y ortoqueratosis, glándulas sudoríparas de aspecto normal. En un paciente se encontraron las glándulas sudoríparas adelgazadas en calibre.
- En tres pacientes se encontró en la velocidad de conducción nerviosa polineuropatía motora y sensitiva axonal de leve a moderada.
- En cuatro pacientes se reportó la prueba de histamina negativa. El Test de Minor no fue concluyente para el diagnóstico en dos pacientes.
- En los expedientes no se encontró el estudio de secuenciación molecular de neuropatía autonómica sensitiva tipo IV, como estudio diagnóstico, probablemente por la dificultad para acceder a ellos. Sin embargo, en un futuro se pudiera realizar para confirmación diagnóstica.
- Se presentó una defunción en la población estudiada (16.6%).
- No existe un tratamiento específico para esta rara enfermedad. El diagnóstico temprano, el educar a los padres sobre lo cuidados de estos niños para prevenir traumatismos y que reciban una atención inmediata cuando los presenten, el cuidado de los ojos para prevenir las úlceras corneales, el manejo inmediato de los episodios de fiebre, el eliminar las superficies cortantes de los dientes, extracciones dentarias, el uso de protectores bucales forman parte del manejo de contención de esta enfermedad. El contar con un equipo médico con diferentes especialidades como neurología, dermatología, ortopedistas, dentistas, cirujanos, psicólogos, genetistas son importantes para proporcionar atención integral a estos pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cutillas-Ruiz R, Sanz-Ayán P, Mora-Girón M, Marti-Ciruelos R. Insensibilidad congénita al dolor: Abordaje rehabilitador. *Rehabilitacion* [Internet]. 2008;42(1):44–7.
2. Ali N, Sharma S, Sharma S, Kamal Y, Sharma S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (HSAN type IV), extremely rare syndrome that can be easily missed by bone and joint surgeons: A case report. *Iran J Pediatr*. 2012;22(4):559–63.
3. Navarrete-enríquez AD, Panzeri-piras M, Moctezuma-ramírez L. Síndrome de insensibilidad congénita al dolor y anhidrosis: caso clínico. 2017;84(1):48–52.
4. Axelrod FB, Hiltz MJ. Inherited Autonomic Neuropathies. *Semin Neurol*. 2003;23(4):381–90.
5. Gd A, Kaur CH, Gc J, Kb R, Prashanth RR. Hereditaria sensorial y autosómica periférica de tipo neuropatía IV : series de casos y revisión de la literatura. 2015;
6. Achouri E, Gribaa M, Bouguila J, Haddad S, Souayeh N, Saad A, et al. La neuropathie héréditaire sensitive et autonome de type IV : À propos de 2 observations. *Arch Pediatr* [Internet]. 2011;18(4):390–3.
7. 1. Molina AC, Martínez C, De V, Parra R. Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis asociado a osteomielitis mandibular . Reporte de un caso. 2012;8:18–22.
8. Ashwin DP, Chandan GD, Jasleen HK, Rajkumar GC, Rudresh KB, Prashanth R. Hereditary sensory and autosomal peripheral neuropathy-type IV: case series and review of literature. *Oral Maxillofac Surg*. 2015;19(2):117–23.
9. Özmete Ö, Şener M, Bali Ç, Çalışkan E, Arıboğan A. Congenital insensitivity to pain: How should anesthesia be managed? *Turk J Pediatr*. 2017;59(1):87–9.
10. Hayakawa I, Kubota M. Digital Amputation by Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *J Pediatr* [Internet]. 2019;208:290.
11. Weisman A, Quintner J, Masharawi Y. Congenital Insensitivity to Pain: A Misnomer. *J Pain* [Internet]. 2019
12. Li N, Sun J, Guo S, Liu Y, Wang C, Zhu C, et al. Phenotypic and genotypic features of a pair of Chinese identical twins with congenital insensitivity to pain and anhidrosis A case report. *Med (United States)*. 2018;97(47).
13. Sugiyama Y, Gotoh S, Urasawa M, Kawamata M, Nakajima K. Hemodynamic Response to Massive Bleeding in a Patient with Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *Case Rep Anesthesiol*. 2018;2018:1–4.
14. Elhennawy K, Reda S, Finke C, Graul-Neumann L, Jost-Brinkmann PG, Bartzela T. Oral manifestations, dental management, and a rare homozygous mutation of the PRDM12 gene in

- a boy with hereditary sensory and autonomic neuropathy type VIII: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):1–11.
15. Cascella M, Muzio MR. Pain insensitivity in a child with a de novo interstitial deletion of the long arm of the chromosome 4: Case report. *Rev Chil pediatría.* 2017;88(3):411–6.
  16. Lv F, Xu X jie, Song Y wen, Li L jiao, Wang O, Jiang Y, et al. Recurrent and novel mutations in the NTRK1 gene lead to rare congenital insensitivity to pain with anhidrosis in two Chinese patients. *Clin Chim Acta [Internet].* 2017;468:39–45.
  17. Nam TS, Li W, Yoon S, Eom GH, Kim MK, Jung ST, et al. Novel NTRK1 mutations associated with congenital insensitivity to pain with anhidrosis verified by functional studies. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(2):92–9.
  18. Othman SA, Malik AA. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis in Sudanese children. *Sudan J Paediatr.* 2016;16(2):80–5.
  19. Svec A, Feldinszka J, Kokavec M. Congenital insensitivity to pain in one family. *J Pediatr Orthop Part B.* 2018;27(4):369–74.
  20. Pirani Z, Qasem F, Katsiris S. Anesthetic considerations in a parturient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Int J Obstet Anesth [Internet].* 2017;29:70–2.
  21. Ashwin DP, Chandan GD, Jasleen HK, Rajkumar GC, Rudresh KB, Prashanth R. Hereditary sensory and autosomal peripheral neuropathy-type IV: case series and review of literature. *Oral Maxillofac Surg.* 2015;19(2):117–23.
  22. Albuja Echeverría BO, Alvear Lozano MB, Ordóñez Paredes CP. Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis. Diagnóstico clínico, evolución y complicaciones. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(5):e200–5.
  23. Lestringant GG, Hertecant J, Frossard PM, Masouye I. Congenital Insensitivity to Pain With Anhidrosis. 2001;8994(01):63–6.
  24. Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):888–91.
  25. Acosta-gualandri A. Neuropatía autonómica sensorial hereditaria. *Acta Med Costarric.* 2014;56(2):81–4.
  26. Gucev Z, Tasic V, Bogevska I, Laban N, Saveski A, Polenakovic M, et al. Heterotopic ossifications and Charcot joints: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) and a novel NTRK1 gene mutation. *Eur J Med Genet.* 2019;(July 2018):1–5.
  27. 1. Mri A. *C L I N I C A L V I S T A S.* 2003;169(11):1189–90.

28. Albuja Echeverría BO, Alvear Lozano MB, Ordóñez Paredes CP. Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis. Diagnóstico clínico, evolución y complicaciones. Reporte de un caso. Arch Argent Pediatr. 2014;112(5):e200–5.

## ANEXOS

### Tablas de resultados

Tabla 1. Características generales de los pacientes estudiados

Características	n: 6	%
<b>Genero</b>		
• Femenino	3	50
• Masculino	3	50
<b>Edad</b>		
• Mediana (Rango)	5 (3-11)	
<b>Cuidador primario</b>		
• Madre/Padre	6	100
<b>Familiares con la misma enfermedad</b>	2	33.3
<b>Consanguinidad</b>	1	16.6
<b>Endogamia</b>	2	33.3

**Tabla 2. Cuadro clínico de los pacientes con neuropatía autonómica sensitiva tipo IV.**

<b>Cuadro clínico</b>	<b>n: 6</b>	<b>%</b>
<b>Retraso en el desarrollo psicomotor</b>	6	100
<b>Autoagresión (mordedura de dedos)</b>	6	100
<b>Hiperqueratosis</b>	6	100
<b>Anhidrosis</b>	6	100
<b>Úlceras orales</b>	4	66.6
<b>Infecciones recurrentes</b>	2	33.3
<b>Úlceraciones de la lengua</b>	3	50
<b>Auto extracción dental</b>	3	50
<b>Fiebre recurrente</b>	3	50
<b>Tos crónica</b>	1	16.6
<b>Microcefalia</b>	1	16.6
<b>Hipotonía</b>	1	16.6
<b>Estrabismo</b>	1	16.6
<b>Alacrimia</b>	1	16.6
<b>Apneas</b>	1	16.6
<b>Úlcera corneal</b>	1	16.6
<b>Crisis espástica</b>	0	0
<b>Disfagia</b>	0	0
<b>Luxación dental</b>	0	0
<b>Bruxismo</b>	0	0
<b>Sincope</b>	0	0

**Tabla 3. Hallazgos de patología en biopsia de piel de los pacientes estudiados**

<b>Pacientes #</b>	<b>Hallazgos de patología</b>
1	Hiperqueratosis y ortoqueratosis, glándulas sudoríparas normales.
2	No realizada.
3	Hiperqueratosis y ortoqueratosis, glándulas sudoríparas presentes adelgazadas en calibre.
4	Hiperqueratosis y ortoqueratosis, escasas fibras nerviosas y varios conductos ecrinos, glándulas sudoríparas presentes.
5	Hiperqueratosis y ortoqueratosis, glándulas sudoríparas presentes de aspecto normal.
6	No realizada

**Tabla 4. Hallazgos de neurofisiología (Velocidad de conducción nerviosa) en los pacientes estudiados**

<b>Pacientes</b>	<b>Hallazgos de velocidades de conducción nerviosa</b>
1	Polineuropatía motora y sensitiva axonal de leve a moderada.
2	Polineuropatía motora axonal de leve a moderada
3	Normal sensitivo y motor.
4	Normal sensitivo y motor.
5	Neuropatía sensitiva (axonal/desmielinizante) de extremidades inferiores por ausencia de respuesta
6	No realizados



**Tabla 5. Complicaciones presentadas en los pacientes**

<b>Complicaciones</b>	<b>Número de pacientes</b>
Amputación de falanges	5 (83.3%)
Osteomielitis	3 (50%)
Celulitis	3 (50%)
Articulación de Charcot	2 (33.3%)
Fracturas	1 (16.6%)
Lesiones corneales	1 (16.6%)
Septicemia	1 (16.6%)

## Anexo

Formato de recolección de datos:

Título: Neuropatía autonómica sensitiva tipo IV. Experiencia de 5 años del Hospital del Niño Morelense.

### 1. Características de los pacientes

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_  
F. nacimiento: \_\_\_\_\_ Núm. Expediente: \_\_\_\_\_ Edad al ingreso al HNM: \_\_\_\_\_  
Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

### Cuadro clínico al ingreso:

Fiebre	Anhidrosis	Ulceraciones de la
lengua		
Úlceras orales	Infecciones recurrentes	Alacrimia
Crisis espásticas	Hipotonía	Apneas
Estrabismo	Luxación dental	Hipotonía
Microcefalia	Retraso en desarrollo psicomotor	Tos crónica
Autoextracción dental	Autoagresión (mordedura de dedos)	Bruxismo
Disfagia	Fractura de huesos	Sincope
Hiperqueratosis	Úlcera corneal	

### 2. Estudios diagnósticos:

- Prueba de histamina
- Reporte de patología
- Reporte de velocidades de conducción

### 3. Complicaciones:

- Fracturas
- Amputación de falanges
- Articulación de Charcot
- Columna vertebral de Charcot
- Osteomielitis
- Lesiones corneales
- Septicemia

### 4. Tratamiento:

- Prevención de lesiones: Rehabilitación
- Tratamiento precoz de caries dental y enfermedad periodontal
- Tratamiento dermatológico
- Cuidado de rutina de los ojos
- Estimulación temprana
- Consejo genético
- Seguimiento pediátrico.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Docencia – Jefatura de Posgrado



Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.

Dr. Ernesto González Rodríguez  
Secretario de Docencia de la  
Facultad de Medicina  
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**NEUROPATIA AUTONOMICA SENSITIVA TIPO IV. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Brenda Campos Rabadán. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

**Dictamen l se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.**

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

**Dra. Ma. Eugenia Nandi Lozano**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Docencia – Jefatura de Posgrado



Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.

Dr. Ernesto González Rodríguez  
Secretario de Docencia de la  
Facultad de Medicina  
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**NEUROPATIA AUTONOMICA SENSITIVA TIPO IV. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Brenda Campos Rabadán. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

**Dictamen l se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.**

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

  
**Dra. Vera Lucia Petricevich**



Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.

Dr. Ernesto González Rodríguez  
Secretario de Docencia de la  
Facultad de Medicina  
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**NEUROPATIA AUTONOMICA SENSITIVA TIPO IV. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Brenda Campos Rabadán. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

**Dictamen l se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.**

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**



**Dr. Mario Rafael Duarte Abdala**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Docencia – Jefatura de Posgrado



Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.

Dr. Ernesto González Rodríguez  
Secretario de Docencia de la  
Facultad de Medicina  
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“NEUROPATIA AUTONOMICA SENSITIVA TIPO IV. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Brenda Campos Rabadán. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

**Dictamen l se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.**

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

  
**Dra. Irene Heredia Barragán**



Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.


Dr. Ernesto González Rodríguez  
Secretario de Docencia de la  
Facultad de Medicina  
Presente:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**NEUROPATIA AUTONOMICA SENSITIVA TIPO IV. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Brenda Campos Rabadán. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

**Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.**

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

  
**Dr. Fernando Roger Esquivel Guadarrama**