

# Insensibilidad congénita al dolor y anhidrosis: ¿debemos actuar?

## A propósito de un caso

VÍCTOR FRUTOS SAUMELL<sup>1</sup>, ESTER BANÚS GASOL<sup>2</sup>, MADALINA DINU<sup>1</sup>, CARLOS DEXEUS LLOPIS<sup>1</sup>, NATALIA BELETA BENEDICTO<sup>1</sup> Y AGNÉS MARTÍ ACEBEDO<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una niña de 14 años con insensibilidad congénita al dolor y anhidrosis (ICDA) e historial de múltiples fracturas intervenidas en la extremidad inferior derecha. Se programó para extracción de material de osteosíntesis femorotibial y de clavo intramedular de fémur. La estrategia anestésica fue: anestesia general con ventilación espontánea y anestesia locoregional (tres bloqueos periféricos ecoguiados: nervio femoral, femorocutáneo y ciático), seguidas con relajación muscular e intubación orotraqueal para el resto del procedimiento. Mantenimiento anestésico sin necesidad de opioides. La paciente se mantuvo hemodinámicamente estable y sin elevación de la temperatura corporal. No apareció dolor postoperatorio y se dio de alta a los 10 días. La ICDA es un raro trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por insensibilidad a la termoalgesia y causa múltiples lesiones y cirugías relacionadas, anhidrosis con episodios recurrentes de temperatura corporal elevada y retraso mental. Existe un fallo en el sistema nervioso a través del cual se origina la termoalgesia y en el reflejo autónomo, por lo que representa un reto interesante para el manejo anestésico. Hay mayor riesgo de broncoaspiración e inestabilidad hemodinámica por disautonomía, y también de sufrir hipertermia, lo que exige un control estricto de la temperatura intraoperatoria. Pese a tener abolida la nocicepción, se observa con frecuencia hiperestesia y está indicado un grado de hipnosis adecuado, así como determinadas técnicas analgésicas como la anestesia locoregional. Este caso expone la necesidad de elaborar guías clínicas para el tratamiento de la ICDA, ya que su extraordinaria rareza puede hacer dudar de la actitud anestésica.

**Palabras clave:** Insensibilidad congénita al dolor y anhidrosis. Nocicepción. Anestesia locoregional. NTRK1.

### ABSTRACT

We present the clinical case of a 14-year-old girl with congenital insensitivity to pain and anhidrosis (CIPA) and a history of multiple fractures operated on in the right lower extremity. It was programmed for the removal of femorotibial osteosynthesis material and the intramedullary nail of the femur. The anesthetic strategy was: general anesthesia with spontaneous ventilation and locoregional anesthesia (three peripheral ultrasound-guided blocks: femoral, femorocutaneous and sciatic nerve), followed by muscle relaxation and orotracheal intubation for the rest of the procedure. Anesthetic maintenance without the need for opioids. The patient remained hemodynamically stable and without elevation of body temperature. No postoperative pain appeared, being discharged after 10 days. CIPA is a rare autosomal recessive disorder characterized by insensitivity to thermoalgesia, leading to multiple injuries and associated surgeries; anhidrosis with recurrent episodes of elevated body temperature and mental retardation. There is a failure in the nervous system through which thermoalgesia originates and in the autonomous reflex, which is why they present an interesting challenge in the anesthetic management. They have a higher risk of bronchoaspiration and hemodynamic instability due to dysautonomia; and of suffering hyperthermia, requiring an exquisite control of the intraoperative temperature. Although nociception has been abolished, they frequently have hyperesthesia, so a suitable degree of hypnosis is indicated, as well as certain analgesic techniques such as locoregional anesthesia. This case exposes the need to develop clinical guidelines for the management of CIPA, since its extraordinary rarity can make us doubt our anesthetic attitude. (DOLOR. 2019;34:137-41)

**Key words:** Congenital insensitivity to pain and anhidrosis. Nociception. Locoregional anesthesia. NTRK1.

**Corresponding author:** Víctor Frutos Saumell, v.frutos.s@gmail.com

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

<sup>2</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Materno infantil Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

**Dirección para correspondencia:**  
Víctor Frutos Saumell  
E-mail: v.frutos.s@gmail.com

## CASO CLÍNICO

Niña de 14 años y 50 kg de peso sin alergias medicamentosas conocidas con antecedente principal de ICDA, diagnosticada mediante prueba genética a los siete años a raíz de primera fractura. Padres sin antecedentes similares ni consanguinidad.

Como antecedentes patológicos relacionados con la ICDA se encontraban retraso psicomotor con trastorno por déficit de atención, estreñimiento crónico e historial de múltiples fracturas en extremidad inferior derecha (EID) entre las que sobresalen tibia y peroné en mayo de 2011, con pseudoartrosis posterior y tratamiento con enclavado intramedular; y fémur en diciembre de 2011 y mayo de 2016 que requirieron enclavado intramedular, con afectación del nervio ciático poplíteo externo en la última fractura causando de claudicación de la marcha. En 2017 precisó ingreso a la UCI durante 81 días por sepsis secundaria a artritis séptica de rodilla derecha. La última resonancia magnética (RM) de la rodilla derecha mostraba hallazgos consistentes con artropatía neuropática crónica erosiva (Fig. 1). De forma paralela presentaba una hipotrofia muscular en extremidades inferiores secundaria a inmovilización prolongada durante estos últimos años. En ninguna de las intervenciones anteriores había presentado inestabilidad hemodinámica ni incidentes anestésicos.

Última intervención en marzo de 2018: artrodesis femorotibial por subluxación medial de la rodilla derecha junto con múltiples lesiones osteocondrales delineadas en la anterior RM (Fig. 2). En la actualidad realizaba sesiones de fisioterapia. Por persistencia de inestabilidad en la rodilla se decidió revisión quirúrgica y extracción del material de osteosíntesis y del clavo intramedular de fémur en febrero de 2019.

Las pruebas complementarias preoperatorias no mostraban alteraciones destacables. Paciente tranquila y orientada, acompañada por su madre. Ayuno correcto de ocho horas. A la exploración física, múltiples cicatrices en EID de operaciones previas y úlcera en talón derecho que la paciente no había notado (Fig. 3). Predicción de vía aérea fácil (Mallampati I, distancia tiromentoniana > 6,5 cm, subluxación > 0°).

A su llegada a quirófano, monitorización con electrocardiograma (ECG), saturación de hemoglobina periférica (SpO<sub>2</sub>), índice biespectral (BIS) y presión arterial no invasiva. Los parámetros basales se hallaban dentro de los límites normales. Se usó un catéter 22 G para la punción venosa en la extremidad supe-

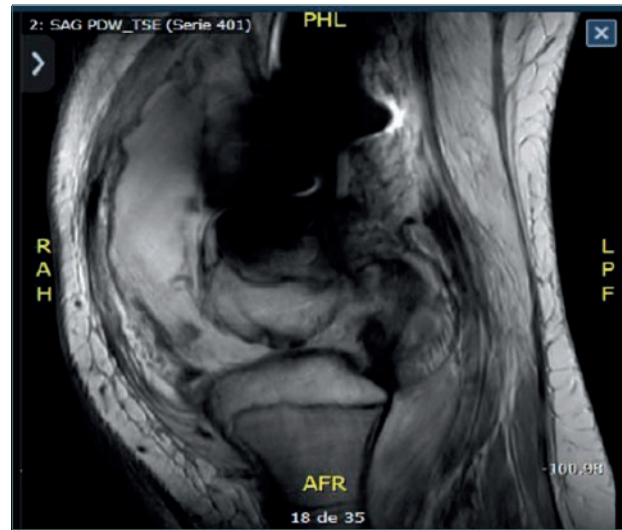


Figura 1. RM de la rodilla derecha.

rior izquierda con quejas de incomodidad, pero sin dolor. Profilaxis antibiótica con cefazolina.

La indicación anestésica escogida fue anestesia general (fentanilo, 50 µg; y propofol, 150 mg), con ventilación espontánea mediante mascarilla laríngea (ML) núm. 4, con una fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) de 0,5. Se escogió inducción intravenosa con presencia de la madre a petición de la paciente. Se mantuvo la anestesia mediante perfusión intravenosa de propofol según el resultado del BIS, con un objetivo de 45 a 60. Se añadió monitorización de capnografía, CO<sub>2</sub> espirado y temperatura esofágica. Tras la inducción, la paciente presentó bradicardia de 40 lpm por lo que se administraron 0,5 mg de atropina, con posterior taquicardia a 130 lpm e hipertensión arterial (140/95 mmHg).

Se realizaron tres bloqueos periféricos ecoguiados (SonoSite SII®, sonda lineal 13-6 mHz) con aguja Stimuplex® 22 G x 80 mm y mediante neuroestimulación (0,5-1, 5 mA, 1-2 Hz): nervio femoral derecho (en plano, eje corto), con administración de 6 ml de ropivacaína al 0,375%; nervio femorocutáneo lateral (en plano, eje corto), con 3 ml de ropivacaína al 0,375%; nervio ciático a nivel subglúteo (en plano, eje corto), con 10 ml de ropivacaína al 0,375%. Sin incidencias durante los procedimientos.

Con posterioridad se administraron 50 mg de rocuronio intravenoso, se retiró mascarilla laríngea y se realizó laringoscopia e intubación orotraqueal (TET 5,5 mm con balón, grado de Cormack-Lehane I), sin incidencias. No se administraron más opioides ni relajante muscular durante la intervención ni se iden-



Figura 2. Imágenes radiográficas de la EID.



Figura 3. Izquierda: úlcera en talón derecho; Derecha: aspecto de la EID con múltiples cicatrices de operaciones anteriores.

tificaron cambios hemodinámicos que sugirieran respuesta a un estímulo doloroso. Tendencia a la hipotensión arterial (85/40 mmHg) que precisó hasta 10 mg de efedrina intravenosa a las tres horas de la operación. Sangrado aproximado de 300 ml. La temperatura de la paciente se mantuvo estable durante el procedimiento.

Tras cuatro horas de cirugía se realizó educación anestésica sin incidencias y la paciente permaneció en la sala de recuperación clínicamente estable, sin manifestar dolor (EVN, 0).

La paciente se mantuvo ingresada sin necesidad de analgesia alguna y recibió el alta hospitalaria a los 10 días.

## DISCUSIÓN

La ICDA, también conocida como neuropatía sensorial hereditaria y autónoma tipo IV, es un síndrome extremadamente raro. Se caracteriza por insensibilidad al dolor y la temperatura, lo que lleva a múltiples lesiones y operaciones, y anhidrosis con episodios recurrentes de temperatura corporal elevada. Se acompaña también de discapacidad intelectual de distinto grado<sup>1</sup>.

Es una enfermedad autosómica recesiva que afecta al gen *TRKA* (*NTRK1*) (cromosoma 1q21-q22), que codifica al receptor de tirosina cinasa neurotrófico para el factor de crecimiento nervioso (NGF). Sin este receptor, las neuronas aferentes primarias (fibras A $\delta$  y C) y las fibras simpáticas posganglionares, que dependen del NGF para el crecimiento y la supervivencia, se pierden y su pérdida induce disautonomía y pérdida característica de percepción termoalgésica. La disminución de la percepción del dolor afecta a todo el organismo, incluidos nervios craneales y vísceras. También se caracteriza por afectaciones cutáneas y dismotilidad gastrointestinal (DMGI), relacionada con la disautonomía<sup>2</sup>.

En los últimos años se ha identificado otro gen afectado en la ICDA (*SCN9A*), que codifica al canal de sodio dependiente de voltaje NaV1.7<sup>3</sup>. Este último está altamente enriquecido en las neuronas nociceptivas y simpáticas del sistema nervioso periférico, por lo que su ausencia provoca el fenotipo de ICDA. Se puede cruzar con otros sistemas de señalización, como los opioides endógenos, que se regulan al alza en ausencia de NaV1.7 y que al parecer retroalimentan a las neuronas/terminales del ganglio de la raíz dorsal para suprimir la excitabilidad<sup>4,5</sup>.

Se debe sospechar en los niños con fiebre recurrente y mordeduras de lengua, labios o dedos, que no lloran en las inmunizaciones, y en los que sufren lesiones traumáticas de repetición y tienen discapacidad intelectual. El diagnóstico se puede ayudar con la exploración neurológica y del examen neuropatológico en microscopía electrónica (ausencia de fibras no mielinizadas, reducción del número de pequeñas fibras mielinizadas y distribución normal de grandes fibras mielinizadas), entre otros. Sin embargo, la detección de mutaciones en el gen *NTRK1* representa el diagnóstico de certeza<sup>6,7</sup>.

No tiene tratamiento, pero es fundamental un buen apoyo familiar y un manejo profesional multidisciplinario. Es necesario modificar las actividades del niño para prevenir lesiones. La incapacidad de proporcionar una inmovilización adecuada de las lesiones ortopédicas por insensibilidad al dolor a menudo retrasa la curación. Es importante vigilar cualquier herida para evitar un posible foco de infección que pueda terminar en osteomielitis<sup>7</sup>.

En pacientes con ICDA falta el sistema nervioso a través del cual se controlan la analgesia y el reflejo autónomo. Por lo tanto, éstos representan un reto interesante para el manejo anestésico. La principal preocupación es la disfunción del sistema nervioso autónomo, que puede predisponer a los pacientes a un mayor riesgo de broncoaspiración por DMGI, a la inestabilidad hemodinámica y a la incapacidad para regular la temperatura corporal<sup>2,6,7</sup>. Aunque carecen de sensación de dolor, algunos pacientes tienen hiperestesia táctil. En consecuencia, los anestésicos son una necesidad durante las operaciones y los requisitos anestésicos son comparables a los de la población con percepción de dolor normal<sup>8,9</sup>. Además, es bien sabido que el aumento de temperatura que experimentan estos pacientes se debe a la propia anhidrosis y disautonomía y que es necesario un control estricto de la temperatura intraoperatoria<sup>2,6-8</sup>, tal y como se hizo.

Se realizaron bloqueos nerviosos periféricos ya que era necesario asegurar la inmovilidad durante la cirugía y el bloqueo de cualquier estímulo que provocara hiperestesia. En realidad, constaban dos registros de movilización espontánea en intervenciones previas durante un estímulo quirúrgico. No existe apenas bibliografía acerca del uso de técnicas loco-regionales en pacientes con ICDA, aunque Rodríguez-Pérez<sup>10</sup> aboga por su uso para un mejor control hemodinámico. En estudios recientes se ha demostrado cierta actividad en terminales de fibra C dentro de la dermis que aún podrían mantener una propa-

gación de acción de corto alcance y de heterogeneidad interindividual en cuanto a nocicepción<sup>4,11</sup>. Asimismo, se administraron opioides al introducir la ML dado que estos pacientes tienen preservados los estímulos de vía aérea superior<sup>8</sup>.

Otro foco de discusión es haber soslayado un potencial riesgo de broncoaspiración y mantener la ventilación con ML de manera inicial. Se decidió priorizar la seguridad ante la realización de un bloqueo de nervio periférico en el paciente dormido<sup>12</sup>, y la protección de una posible complicación de la vía aérea en una paciente que clínicamente no presentó nunca signos de vaciado gástrico enlentecido.

## CONCLUSIÓN

La ICDA es un trastorno autosómico recesivo infrecuente cuyas características clínicas básicas consisten en la falta de respuesta a estímulos nocivos y a la incapacidad para sudar bajo ninguna condición, así como la disautonomía. Esto propicia lesiones frecuentes con múltiples intervenciones y riesgo de infección.

La curiosidad del caso presentado radica en la extraordinaria rareza de la anomalía y del reto anestésico que conlleva. El anesthesiólogo puede encontrarse en la dicotomía de administrar fármacos o técnicas analgésicas, lo cual estaría justificado para evitar la hiperestesia o la no descartable nocicepción en individuos con ICDA.

Los autores de este caso clínico creen que un estudio más profundo de este tipo de enfermedad puede

abrir el campo para sondear la selectividad de compuestos farmacológicos destinados a aliviar el dolor en otras afecciones. Asimismo, se debe crear un registro internacional que ayude a crear guías clínicas de atención de esta anomalía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nabyev VN, Seneran H, Aksoy MC. Congenital insensitivity to pain syndrome with anhidrosis. Review of Literature. *J Pediatr Pediatr Med*. 2018; 2(4):14-20.
2. Zlotnik A, Natanel D, Kutz R, Boyko M, Brotfain E. Anesthetic management of patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a retrospective analysis of 358 procedures performed under general anesthesia. *Anesth Analg*. 2015;121(5):1316-20.
3. Liu M, Wood J. The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of neuropathic pain. *Pain Medicine*. 2011;12:S93-S99.
4. McDermott. Defining the functional role of NaV1.7 in human nociception. *Neuron*. 2019;101:1-15.
5. Hoffmann T, Sharon O, Wittmann J, Carr RW, Vyshnevska A et al. NaV1.7 and pain: contribution of peripheral nerves. *Pain*. 2018; 159(3):496-506.
6. Ravichandra KS, Kandregula CR, Koya S, Lakhotia D. Congenital insensitivity to pain and anhidrosis: diagnostic and therapeutic dilemmas revisited. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2015; 8(1):75-81.
7. Indo Y. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. [Internet]. 1st ed. Seattle (WA): GeneReviews; 2014 [actualizado 17 abr 2014; citado 10 mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1769/>
8. Weingarten TN, Sprung J, Ackerman JD, Bojanic K, Watson JC, Dyck PJ. Anesthesia and patients with congenital hyposensitivity to pain. *Anesthesiology*. 2006;105(2):338-45.
9. Tomioka T, Awaya Y, Nihei K, Sekiyama H, Sawamura S, Hanaoka K. Anesthesia for patients with congenital insensitivity to pain and anhidrosis: a questionnaire study in Japan. *Anesth Analg*. 2002;94(2): 271-4.
10. Rodríguez Pérez MV, Fernández Daza PL, Cruz-Villaseñor JA, Cendón Ortega M, Anaya Perdomo L, Sánchez Mercado M. Epidural anesthesia in a child with femoral fracture and congenital pain insensitivity. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2002;49(10):555-7.
11. Li N. Heterogeneity of clinical features and mutation analysis of NTRK1 in Han chinese patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *J Pain Res*. 2019;12:453-65.
12. De Francisci G. Update on complications in pediatric anesthesia. *Pediatr Rep*. 2013;5(1):e2.