

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.36.1.616.56>

## Manifestaciones clínicas de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis

*Clinical manifestations of congenital Insensitivity to pain with anhidrosis*

YANIN ELENA SANTOYA MONTES<sup>1</sup>, PEDRO PUENTES ROZO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Psicóloga, magíster en Neuropsicología, especialista en Psicología Clínica. Universidad Tecnológica de Bolívar (Cartagena). Grupo de investigación Desarrollo, salud y desempeño humano. [yaninsantoya@gmail.com](mailto:yaninsantoya@gmail.com) Orcid: [orcid.org/0000-0002-6098-2398](https://orcid.org/0000-0002-6098-2398) - CVlac: [http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0001279521](http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001279521)

<sup>2</sup> Doctor en psicología con orientación en neurociencias cognitivas. magíster en Neuropsicología. Universidad Simón Bolívar Universidad del Atlántico (Colombia). Grupo de investigación Neurociencias del Caribe. [ppuentes1@unisimonbolivar.edu.co](mailto:ppuentes1@unisimonbolivar.edu.co) Orcid: [orcid.org/0000-0001-8702-626X](https://orcid.org/0000-0001-8702-626X) - CVlac: [http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0000147133](http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000147133)

**Correspondencia:** Yanin Santoya. Transversal 48<sup>a</sup> n.º23a -101. Cartagena (Colombia).

## ■ RESUMEN

**Introducción:** La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (HSAN IV o CIPA) es una enfermedad rara con sintomatología multisistémica, que impacta el funcionamiento cognitivo, y afecta negativamente la calidad de vida los pacientes y sus familias. Se estima que la mayoría de los individuos que padecen esta enfermedad mueren antes de los tres años por las complicaciones que esta genera.

**Objetivo:** Realizar una revisión de la sintomatología clínica de la enfermedad y las alteraciones neurocognitivas reportadas en 145 casos de pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis reportados en la literatura científica entre 2000 y 2017.

**Desarrollo:** La revisión permitió identificar los síntomas clínicos más frecuentes en los pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis IV: fiebres, anhidrosis, osteomielitis, fracturas, artropatías y necrosis avascular.

**Conclusiones:** La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis como enfermedad multisistémica tiene implicaciones cognitivas en pacientes que la padecen; sin embargo, se desconoce el nivel de impacto de esta enfermedad en el comportamiento y las funciones superiores de los pacientes afectados.

**Palabras clave:** anhidrosis, CIPA, HSAN IV, insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, neurociencias, neuropatía sensitiva autonómica hereditaria tipo IV, NTKR1.

## ■ ABSTRACT

**Introduction:** The congenital insensitivity to pain with anhidrosis (HSAN IV) is a rare disease, which results in different with multisystem symptoms, impacting cognitive functions that affect negatively the quality of life not only in patients but also in relatives. It is estimated that most individuals suffering from this disease die before turning three years of age due to the complications that arise from this condition.

**Objective:** Review the clinical symptomatology of this disease and the neurocognitive alterations that occurred in 145 cases of patients with HSAN IV reported in the scientific literature between 2000 and 2017.

**Findings:** The review allowed to identify the most frequent clinical symptoms in patients with HSAN IV: fever, anhidrosis, osteomyelitis, fractures, arthropathies and avascular necrosis.

**Conclusions:** There is a scientific ignorance of the impact of HSAN IV on the behavior and superior functions in patients affected by this disease.

**Keywords:** congenital insensitivity to pain with anhidrosis, neuropathy sensitive autonomic hereditary, HSAN IV, anhidrosis, neurociencias, CIPA, NTKR1.

## INTRODUCCIÓN

La insensibilidad congénita al dolor es una rara enfermedad autosómica recesiva de etiología genética, que afecta principalmente la percepción del dolor y la temperatura (1).

Los primeros casos de insensibilidad al dolor fueron descritos en 1846 por Leplat (2), quien reportó un extraño caso de neuropatía ulcerosa al que denominó *mal perforante du pied*. Seguidamente Nélaton en 1852 trabajó un caso similar al que describió como *afección singular de los huesos del pie*. Dearborn en 1932 llamó la atención con un caso de un hombre de Bohemia de Praga, que apareció en un escenario circense bajo el seudónimo “el acerico humano”, pues se autolesionaba sin manifestar ningún tipo de dolor (3,4).

Esta enfermedad hace parte de un grupo heterogéneo de patologías que fueron expuestas en la segunda mitad del siglo XX por Dick (1), quien realizó una clasificación de cinco neuropatías (HSAN I-II-III-IV-V), en las que se presentan alteraciones de las vías sensitivas, impidiendo que se experimente dolor. Sin embargo, los estudios genéticos han identificado nuevos tipos y subtipos de insensibilidad al dolor, que se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación de neuropatías autosómicas sensitivas**

Tipo	Nombre	Gen	Loci
HSAN I (IA)	Neuropatía radicular sensitiva hereditaria de Denny Brown.	SPTLC1 RAB7	9q22.2
HSAN 1B	Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria con tos y reflujo gastroesofágico		3p22-p24
HSAN 1C	Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria	SPTLC2	14q24
HSAN 1D	Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria	ATL1	14q11
HSAN II (IIA)	Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria	WNK1	12p13.3
HSAN IIB	Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria	FAM134B	5p15.1
HSAN IIC	Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria	KIF1A	2q37
HSAN IID	Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria	SNC9A	2q24
HSAN III	Síndrome de Riley-Day o Disautonomía familiar	IKBKAP	9q31
HSAN IV	Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis	NTKR1	1q22-23
HSAN V	HSAN V- Neuropatía sensitiva con pérdida de las fibras mielinizadas pequeñas.	NGF	1p13.2
HSAN VI	Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria	DST	6p12.1
HSAN VII	Insensibilidad congénita al dolor con hiperhidrosis y disfunción gastrointestinal	SNC11A	3p22.2
HSAN VIII	Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria	PRDM12	9q34.12

**Fuente:** Online Mendelian Inheritance in Man.

## Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (HSAN IV o CIPA)

HSAN IV, es un raro desorden genético autosómico recesivo, causado por una mutación homocigótica en el gen *NTKR1* en el cromosoma 1q22-23 (5,6), conocida como insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: CIPA), neuropatía autosómica sensitiva hereditaria (hereditary sensory and autonomic neuropathy: HSAN) tipo IV, neuropatía congénita sensorial con anhidrosis y síndrome de la cresta neural (1).

A diferencia de las otras neuropatías sensoriales, en esta hay ausencia o alteración severa de la percepción de dolor y la incapacidad de regular la temperatura corporal por medio de la transpiración, dos funciones fundamentales para la supervivencia (7). Cada individuo dispone de mecanismos que permiten la regulación de la temperatura corporal; cuando esta supera los 37 grados centígrados se produce un proceso de termorregulación controlado por el sistema nervioso simpático, que lleva a pérdida de calor a través de la sudoración, llamado termólisis (8); la alteración del mecanismo regulador de temperatura puede llevar a un golpe de calor, con temperaturas corporales mayores a 40 grados centígrados y disfunción del SNC como alucinaciones, coma, pupilas fijas y dilatadas (9).

Cuando esta reacción reguladora se altera y el organismo no puede producir sudor, se conoce como anhidrosis, la cual es la segunda característica de esta enfermedad. Según Dearborn (10), “la anhidrosis es un trastorno funcional u orgánico de las glándulas sudoríparas, en las que el sudor está ausente o disminuido en cantidad” (p.411). La imposibilidad de regular la temperatura debido a la ausencia de glándulas estas en la piel puede conllevar a la presentación de fiebres y convulsiones febriles (11,12). Se estima que el 20 % de los pacientes con HSAN IV mueren antes de los tres años de edad debido al daño funcional causado por las convulsiones febriles (6).

Otras enfermedades que cursan con anhidrosis son Guillain-Barre (13), displasia ectodérmica anhidrótica o hipohidrótica (14,15,16), síndrome de Ross (17), insuficiencia autónoma pura, anhidrosis segmentaria aislada progresiva, insuficiencia sudomotora idiopática pura, anhidrosis idiopática crónica, insuficiencia autónoma pura y neuropatía diabética autónoma (18).

## METODOLOGÍA

El objetivo de esta revisión es describir la sintomatología clínica y las alteraciones neurocognitivas más frecuente de la enfermedad reportadas en la literatura. Para esto se realizó la búsqueda

de artículos bajo los descriptores *Hsan IV OR Cipa OR Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis*, publicados entre enero del 2000 y diciembre de 2017, a través de las bases de datos de mayor impacto en inglés y en español: Scencedirect, PubMed, Scopus, Web of Science, Proquest, Wiley online library, Sage y Taylor and Francis y la base de Omim-Online Mendelian Inheritance in Man, especializada en genética. Se encontraron 52 artículos relacionados, de los cuales se seleccionaron 39 que describen 154 casos de pacientes (niños y adultos) con diagnóstico de HSN IV, CIPA e INSSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR CON ANHIDROSIS en cualquier edad o sexo.

## RESULTADOS

### Datos demográficos

En los 154 casos revisados se reportaron 72 pacientes de sexo masculino (46.7 %), 51 de sexo femenino (33.1 %) y 31 no ofrecen información sobre el sexo (20.1 %). La edad de los pacientes oscila entre 6 meses y 35 años (Media=8.88).

La afiliación institucional del autor se tuvo en cuenta como lugar de origen del caso. Se encontraron en Medio Oriente 86 casos reportados (56 %) (7,11,12,19,20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33,34), seguido de Asia con 45 casos (29%) (6, 26, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43), 13 en Europa (8 %), (19, 26, 44, 45, 46, 47, 48) y 10 casos en América (6 %) (26, 49, 50, 51, 52, 53) ver Tabla 2.

### Estudios genéticos

Se ha logrado establecer que el principal responsable del desarrollo de la enfermedad es la mutación del gen NTRK1, también conocido como TRKA (5,6). Este gen es miembro de la familia de receptores neurotróficos de tirosina quinasa tipo 1, que se comporta como el receptor principal para el factor de crecimiento nervioso (NGF), siendo crítico para la especificación de los subtipos de neuronas sensoriales, la maduración del sistema nervioso central y periférico y la regulación de la proliferación, diferenciación y muerte celular programada (5,54,55). En 93 casos la enfermedad fue confirmada por diagnóstico genético.

**Tabla 2. Casos reportados por países en revistas científicas entre 2000 y 2017**

Región	País	No. Casos	Total Región	Porcentaje
América	Brasil	1	10	6%
	Canadá	2		
	Costa Rica	1		
	Ecuador	1		
	México	1		
	Usa	4		
Asia	Asia	2	45	29%
	China	8		
	Corea	5		
	India	11		
	Japón	19		
Europa	Alemania	1	13	8%
	Bélgica	2		
	España	2		
	Europeo -SPR	2		
	Francia	1		
	Grecia	1		
	Italia	2		
	Países bajos-SPR	1		
	Róterdam	1		
Medio Oriente	Arabia	31	86	56%
	Irán	8		
	Israel	20		
	Jordania	1		
	Marruecos	2		
	Oman	3		
	Oriente medio-SPR	3		
	Pakistán	5		
	Palestina	2		
	Turquía	11		
<b>Total casos</b>			<b>154</b>	<b>100%</b>

SPR: La publicación científica menciona el nombre de la región, pero no especifica el país de origen.

**Fuente:** Elaboración propia.

Se reportaron 39 casos con estudios de velocidad de conducción nerviosa, 10 con resultados normales, 16 con alteración y 13 no reportaron los resultados de este estudio. De los 9 casos en que se reporta test de sudoración, 1 reportó sudoración reducida y 8 sudoración muy reducida o ausente. La inyección de histamina se reportó en 10 casos, de los cuales 5 tuvieron una respuesta normal y 5 anormal.

Rotthier et al. (19) realizaron un estudio con cien muestras de ADN de individuos que presentaban fenotipos característicos de los cinco tipos de HSAN descritos por Dyck (1). La mayoría de las muestras eran de origen europeo. En esta cohorte se encontraron mutaciones en el NTRK1 en siete pacientes que correlacionaron con el fenotipo de HSAN IV. Esta mutación también se ha asociado al cáncer (5); el reordenamiento del gen puede influir en la aparición de tumores papilares de tiroides, y un bucle autocrino que implica el gen NTRK1, y NGF se ha asociado con la progresión del tumor en la próstata y en cáncer de mama (56).

**Tabla 3. Estudios electrofisiológicos y dérmicos**

	Resultados					
	Realizados	Normal	Alterada	Sin resultados	No se realizó	No se reportó
Velocidad de conducción	39	10	16	13	0	115
Electromiografía	22	21	1	0	1	131
Inyección de histamina	12	5	6	1	0	142
Test de sudoración	10	0	10	0	0	144
Biopsia de nervio sural	25	19	6	0	1	129
Biopsia de piel	17	16	1	0	2	137

**Fuente:** Elaboración propia.

### Consanguinidad entre los padres y herencia

Se ha reportado relación consanguínea entre los padres de pacientes, además de tener hermanos o familiares con la misma enfermedad (5, 7, 34, 36, 42, 52,53), aunque se han reportado casos en los que la transmisión ha sido uniparental (5, 57).

De los casos analizados encontramos que se reportaron 33 casos con consanguinidad entre los padres (11, 12, 22, 24, 26, 28, 34), de los cuales en dos casos tenían hermanos afectados. Se reportó no consanguinidad en 26 casos (6, 35, 42, 44, 50) y 95 no presentaron información al respecto (20, 23, 25, 27, 36, 49), de los cuales 4 tienen hermanos afectados y otros familiares.

**Tabla 4. Manifestaciones clínicas más frecuentes**

Síntomas	Presente	Ausente	Sin información
Fiebres	100	3	51
Osteomielitis	45	2	107
Fracturas	53	8	101
Artropatia de charcot	12	7	135
Necrosis avascular	3	0	151
Opacidad corneal	9	19	126
Ulceras corneales	12	4	138
Opacidad+ulcera corneal	3	0	151

**Fuente:** Elaboración propia.

**Tabla 5. Tipos de déficit cognitivo**

Categorías de capacidad cognitiva	No.
Discapacidad cognitiva leve	9
Discapacidad cognitiva moderada	19
Discapacidad cognitiva grave	28
Discapacidad cognitiva limite	13
Capacidad cognitiva normal	26
No reporta	59

**Fuente:** Elaboración propia.

Con respecto a la prevalencia de la enfermedad, Japón es uno de los países donde más se reportaron casos de hijos producto del matrimonio entre miembros de la misma familia. En 2012 se realizó un estudio epidemiológico que permitió determinar que en ese país por cada 650-950 mil



nacimientos se presenta un caso (57). La edad de los pacientes reportados no sobrepasa los 40 años; aspecto importante debido al impacto multisistémico de la enfermedad (54).

## Lesiones

Las lesiones por quemaduras y fracturas son frecuentes. Se encontró que el tipo de fractura más frecuente es de fémur (11 casos), en los dedos de los pies (7 casos), en brazos (4 casos), en el pie (3 casos), tobillo (3 casos), fíbula (3 casos), cadera (2 casos). Con respecto al número de fracturas por paciente, se reportó una sola fractura en 27 pacientes, dos fracturas en 7 pacientes, 3 fracturas en 5 pacientes, y 6 pacientes presentaron 4 o más fracturas.

## Neurología

A nivel neuroanatómico se documentó la presencia de 5 casos con microcefalia, 1 caso con leucomalacia periventricular, un caso con atrofia cortical y cerebelar difusa (20, 35, 58,59), reducción en el volumen de la masa cerebral con ventriculomegalia (36), y un caso con menor tamaño del cerebelo y las áreas relacionadas con el dolor específico (tálamo, amígdala, la corteza cingulada anterior y la ínsula) (44), sin embargo, hay muchos estudios que reportan la ausencia de alteraciones neuroanatómicas (21). Otros síntomas que eventualmente se han presentado son bajo peso y talla, hipotonía generalizada, sostén cefálico incompleto y retraso psicomotor, reflejo corneal disminuido o ausente (50), anosmia y aguesia (60) y epilepsia, especialmente en la infancia (12 casos) (45).

Las investigaciones realizadas que reportan electromiografías muestran disociación entre la conducción nerviosa del nervio motor y el sensorial, siendo la velocidad de conducción sensorial muy inferior en comparación con el motor (35); por medio de biopsias al nervio sural se ha podido establecer la ausencia completa o parcial de las fibras mielinizadas pequeñas y de las no mielinizadas, encargadas de la percepción del dolor y la temperatura, así como de la inervación de las glándulas sudoríparas (49). Las evaluaciones electrofisiológicas muestran la presencia de daño en las neuronas sensoriales del nervio axonal en algunos casos, así como la desmielinización (19).

## Dermatología

Se ha reportado que la piel de los pacientes tiende, por característica general, a ser gruesa y seca, especialmente en las extremidades, hiperqueratósica y callosa debido a anhidrosis. Por medio de biopsias de piel se ha observado la ausencia de glándulas sudoríparas; sin embargo, se presentan

casos en los que los pacientes muestran un número normal de glándulas sudoríparas sin inervación del nervio (35); con frecuencia en bebés pequeños se presentan úlceras en los dedos por la succión o en las manos y rodillas por el gateo.

## **Odontología**

La odontología y rehabilitación oral han sido áreas que han realizado importantes aportes dadas las consecuencias estéticas y funcionales que se generan, como son lesiones en los labios, úlceras en la boca y laceraciones y mutilaciones en la lengua (que generan problemas en la articulación de las palabras), avulsión dentaria, deformidades en las encías y osteomielitis mandibular en un 30 % de los casos (24, 35,51).

Como acción preventiva se realiza con frecuencia la extracción de las piezas dentales temporales para evitar lesiones de mayor magnitud (23, 49), hasta que el paciente ya es adulto y ha aprendido técnicas de autocuidado; sin embargo, en los casos que los pacientes presentan discapacidad cognitiva moderada o profunda, la extracción de piezas dentales permanentes tiende a ser la opción más utilizada.

## **Ortopedia**

Con frecuencia se presentan lesiones en los dedos por succión con demasiada fuerza, fracturas espontáneas y amputaciones en dedos de manos y pies. La totalidad de los estudios y casos revisados reportan como mínimo una fractura, principalmente en miembros inferiores (45), sin embargo, el promedio se ubica en tres fracturas, presentándose con mayor frecuencia en la parte distal del fémur, tibia y tobillo, en algunos casos acompañados de osteomielitis y artropatía neuropática o de Charcot (19, 46), úlceras en manos, rodillas y pies y necrosis avascular (35).

## **Oftalmología**

Ceguera y opacidad corneal secundaria a lesiones autogeneradas son comunes en pacientes en HSAN IV, así como poca lubricación y retraso en la ruptura lacrimal (22, 28) debido a las alteraciones autonómicas.

## Ciencias de la conducta

Se han encontrado hasta el momento pocos estudios realizados desde las ciencias de la conducta –psiquiatría, psicología y neuropsicología–, resaltando los aportes de Levy y colaboradores, quienes realizaron un estudio con 23 niños beduinos árabes con CIPA entre 3 y 17 años, el cual mostró que los niños con CIPA obtuvieron menores puntuaciones en el test de inteligencia en comparación con 19 niños sanos (hermanos de los pacientes), siendo menores los puntajes en el test de inteligencia de los niños mayores de 8 años (25).

Por su parte, Danziger y colaboradores evaluaron las respuestas emocionales ante el dolor de 12 de pacientes con insensibilidad al dolor, y concluyeron que la experiencia personal normal de dolor puede no ser necesaria para percibir y sentir empatía con el dolor de los demás. En ausencia de mecanismos de resonancia somática funcionales formados por experiencias anteriores de dolor, el dolor de los demás podría ser subestimado en gran medida, especialmente cuando se carece de las señales emocionales.

Para la neuropsicología, la insensibilidad congénita al dolor es una condición de gran interés, dado que los resultados muestran casos con diferentes niveles de discapacidad cognitiva (21, 25, 35, 43, 47) y autismo (58) reportados en la literatura, y otros síntomas clínicos, tales como hiperactividad (7, 25, 44, 51), impulsividad, desatención y retraso en la lectura (26).

## CONCLUSIONES

La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (HSAN IV) es una enfermedad rara de naturaleza autosómica recesiva, caracterizada por daño en las fibras sensitivas que transmiten la sensación de dolor. Esta ausencia de sensibilidad se acompaña de anhidrosis, la cual se presenta por ausencia parcial o total de las glándulas sudoríparas.

Aunque esta patología ha sido estudiada desde diversas áreas de la medicina y otras disciplinas para establecer criterios clínicos en cuanto a diagnóstico e impacto, es evidente que esta enfermedad sigue siendo poco conocida y tratada por su baja prevalencia; situación que demanda a los profesionales de la salud un mayor conocimiento del impacto multisistémico que genera, con el fin de evitar diagnósticos erróneos y procedimientos médicos irrelevantes.

Para la familia es esencial la orientación educativa sobre normas de autocuidado para prevenir lesiones o complicaciones.

Con respecto a las alteraciones neurocognitivas, el déficit cognitivo se encuentra presente en gran parte de los casos estudiados, en comorbilidad con retraso en el desarrollo psicomotor, trastornos del aprendizaje y déficit de atención con hiperactividad.

No obstante, es importante señalar que la literatura científica carece hasta la fecha de revisión de estudios que describan el impacto de la enfermedad en las funciones superiores y en el comportamiento de los pacientes, lo cual vislumbra un nuevo campo de estudio para las neurociencias, y especialmente en lo que concierne al área de la neuropsicología (61, 62). Esto abre un abanico de posibilidades para la generación de modelos de estudio de las enfermedades raras que permitan no solo un mayor conocimiento del impacto neurocognitivo de esta enfermedad, sino también el desarrollo de estrategias, técnicas de evaluación y rehabilitación temprana, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

**Conflicto de intereses:** Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

## REFERENCIAS

1. Dyck P, Mellinger J, Reagan T, Horowitz S, McDonald J, Litchy W Et al. Not “Indifference to pain” but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Brain*. 1983; 106: 373-390. doi:<http://dx.doi.org/10.1093/brain/106.2.373>
2. LePlat M. Dictionnaire de Médecine en 30 volumes 1846. Paris.
3. Dearborn F. Enfermedades de la piel incluyendo los exantemas. *India: B. Jain Publishers*. 2005.
4. La vanguardia. Un enigma fisiológico “El Acerico humano” (p. 6).
5. Indo Y. Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *GeneReviews*. 2014. Disponible de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1769/>
6. Lee ST, Lee J, Lee M, Kim J, Ki C. Clinical and genetic analysis of korean patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Muscle & Nerve*. 2009; 40(5): 855-859. doi: 10.1002/mus.21340.

7. Kucukdurmaz F, Imren Y, Uruc V, Sen C. Pain Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA) Manifested with Chronic Osteomyelitis. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015; 6(2): 230-232. doi:10.4328/JCAM.912
8. Orlandi M. Hiperhidrosis: una patología con solución. *Folia Dermatol Perú*. 2003; 14(3): 35-38.
9. Pinacho-Velásquez J. Golpe de calor en los niños. *Rev Mex Pediatr*. 2014; 81(3): 115-119.
10. Dearborn, Frederick. Enfermedades de la piel, incluyendo los exantemas. *India : B. Jain Publishers*; 2005.
11. Daneshjou K, Jafarieh H, Raaeskarami SR. Congenital Insensitivity to Pain and Anhidrosis (CIPA) Syndrome; A Report of 4 Cases. *Iran J Pediatr*. 2012; 22(3): 412-416.
12. Karimi M, Fa Llah R. A case report of Congenital Insensitivity to pain with Anhidrosis. *Iran J Child Neurol*. 2012; 6(3): 45-48.
13. Makonahalli R, Seneviratne J, Seneviratne U. Acute Small Fiber Neuropathy Following Mycoplasma Infection: A Rare Variant of Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014; 15(4): 147-151. doi:10.1097/CND.0000000000000031
14. Callea M, Yavuz I, Clarich G, Cammarata-Scalisi F. Estudio clínico y molecular en un escolar con displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al X. *Arch Argent pediatr*. 2015; 113(6): e341-e344. doi:dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e341
15. Carrillo M, Aguilar P, Rico G., Arenas, R. Displasia ectodérmica anhidrótica: informe de 3 casos sugestivos de herencia ligada al cromosoma x. *Dermatología CMQ*. 2014; 12(3): 175-178.
16. Marín M, Espinal G, Arroyo T, Posso M, David M, Castañeda D & Sierra J. Displasia ectodérmica hipohidrótica: Reporte de casos. *Avances en Odontología*. 2013, 29(1): 11-23.
17. Xavier MH, Porto FH, Pereira GB, Quevedo LP, Freitas PM, Nascimento OJ, Freitas MR. Anhidrosis as the first sign of Ross syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(2-B): 505-506. doi:dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000300025
18. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Dermatología en medicina general*. 2009 (7ª ed., vol. 2). España: Panamericana.

19. Rotthier A, Baets J, De Vriendt E, Jacobs A, Auer-Grumbach M et al. Genes for hereditary sensory and autonomic neuropathies: a genotype–phenotype correlation. *Brain*. 2009; 132(10): 2699-2711. doi:10.1093/brain/awp198
20. Tüysüz B, Bayraklı F, DiLuna M, Bilguvar K, Yalcinkaya C, Bursali A et al. M. Novel NTRK1 mutations cause hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV: demonstration of a founder mutation in the Turkish population. *Neurogenetics*. 2008, 9(2), 119-125. doi:10.1007/s1004Tosca8-008-0121-9
21. Sebnem S, Ozturk R, Sarisozen B, Rotthier A, Baets J, Timmerman V. Humoral immunodeficiency in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Neurogenetics*. 2009; 10(2): 161-165. doi:10.1007/s10048-008-0165-x
22. Azadvari M, Emami Razavi S, Kazemi S. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type IV in 9 Year Old Boy: A Case Report. *Iran J Child Neurol*. 2016; 10(2): 83-85. PMC4885159
23. Machtei A, Levy J, Friger M, Bodner L. Osteomyelitis of the mandible in a group of 33 pediatric patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75(4): 523-526. doi:10.1016/j.ijporl.2011.01.011
24. Ofloğlu D, Altın N, Yaman E, Tuna E, Aytepe Z, Tanyeri H. Oral manifestations and prosthetic rehabilitation In hereditary sensory and autonomic neuropathy (hsan) type iv: a case report. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2016; 50(2): 49-53. doi:dx.doi.org/10.17096/jiufd.44532
25. Levy D, Levy J, Friger M, Aharoni-Mayer Y, Cohen-Iluz M, Goldstein E. Assessment of cognitive and adaptive behaviour among individuals with congenital insensitivity to pain and anhidrosis. *Dev med Child neurol*. 2010; 52(6): 559-562. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03567.x
26. Norcliffe-Kaufmann L, Katz SD, Axelrod F, Kaufmann H. Norepinephrine deficiency with normal blood pressure control in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Ann Neurol*. 2015; 77(5): 743–752. doi:10.1002/ana.24377
27. Beigelman A, Levy J, Hadad N, Pinsk V, Haim A, Fruchtman Y et al. Abnormal neutrophil chemotactic activity in children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): The role of nerve growth factor. *Clin Immunol*. 2009; 130(3): 365-372. doi:10.1016/j.clim.2008.09.005
28. Iftikhar S, Athar M. Seeing is not always believing: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis mimicking leprosy. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(12): e153-e154. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.018

29. Manor E, Joshua B, Levy J, Brennan P, Bodner L. Pathological fracture of the mandible in a paediatric patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA). *J Craniomaxillofac Surg.* 2013; 41(2): e39-e41. doi:dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2012.07.008
30. Bakri F, Wahbeh A, Abu Seina A, Al Khader A, Obeidat F, Alawwa I, . . . Masri A. Congenital insensitivity to pain and anhidrosis due to a rare mutation and that is complicated by inflammatory bowel disease and amyloidosis: a case report. *Clinical case reports.* 2016; 4(10): 997-1000. doi:10.1002/ccr3.689
31. Sayyahfar S, Chavoshzadeh Z, Khaledi M, Madadi F, Hassas M, Sawamura D, Rezaei N. Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis Presenting with Palmoplantar Keratoderma. *Pediatric Dermatology.* 2013; 30(6): 754-756. doi:10.1111 / j.1525-1470.2012.01833.x
32. Saleh-Gohari N, Mohammadi-Anaie M. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis in an Iranian patient. *Basic Clin Neurosci.* 2013; 4(1): 88-90. Disponible de: <https://goo.gl/z6ZWX2>
33. Gupta B. Congenital insensitivity of Pain with anhidrosis. *Indian Journal of Pediatrics.* 2003; 70(1): 109-111. doi:10.1007 / BF02722757
34. Altassan R, Saud H, Masoodi T, Dosssari H, Khalifa O, Al-Zaidan H., . . . Wakil S. Exome sequencing identifies novel NTRK1 mutations in patients with HSAN-IV phenotype. *Am J Med Genet.* 2017; 173: 1009-1016. doi:10.1002/ajmg.a.38120
35. Ashwin D, Jasleen H, Rajkumar G, Rudresh K, Prashanth R. Hereditary sensory and autosomal peripheral neuropathy-type IV: case series and review of literature. *Oral Maxillofac Surg.* 2015; 19(2): 117-123. doi:10.1007/s10006-015-0486-5
36. Yang L, Ji S, Yue R, Cheng J, Niu J. Old fractures in two patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: radiological findings. *Clinical imaging.* 2013, 37(4): 788-790. doi:dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2013.01.016
37. Amano S, Fukuoka S, Usui T, Honda N, Ideta R, Ochiai M et al. Ocular manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Am J Ophthalmol.* 2006, 141(3): 472-477.
38. Dias E, Charki S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *J Pediatr Neurosci.* 2012; 7(2): 156-157. doi:10.4103/1817-1745.102593
39. Prashanth G, Kamate M. A case of hereditary sensory autonomic neuropathy type IV. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012; 15(2): 134-136. doi:10.4103/0972-2327.94999

40. Rahul S, Biju J, Uma R, Dalji S, Kirandeep S. A rare case of congenital insensitivity to pain and anhidrosis with seizure disorder. *Journal of Pediatric Neurology*. 2011; 9(2): 247-249. doi:10.3233/JPN-2011-0470
41. 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): 888-891. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10706.x
42. Wang Q, Guo S, Duan G, Ying, Y, Huang P, Yu Liu J, Zhang X. Phenotypes and Genotypes in Five Children with Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *Pediatric Neurology*. 2016; 61: 63-69. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.006
43. Shin J, Kim S.-W, Roh S.-G, Lee N-H, Yang K-M. Congenital Insensitivity to Pain and Anhidrosis. *Archives of Plastic Surgery*. 2016; 43(1): 95-97. doi:http://dx.doi.org/10.5999/aps.2016.43.1.95
44. Van Den Bosch G, Baartmans M, Vos P, Dokter J, White T, Tibboel D. Pain Insensitivity Syndrome Misinterpreted as Inflicted Burns. *Pediatrics*. 2014, 133(5):1381-1388. doi:10.1542/peds.2013-2015
45. Kurth I, Baumgartner M, Schabhüttl M, Tomni C, Windhager R, Strom T, . . . Auer-Grumbach, M. Whole exome sequencing in congenital pain insensitivity identifies a novel causative intronic NTRK1-mutation due to uniparental disomy. *Am J Med Genet Part B*. 2016; 9999: 1-4. doi:10.1002/ajmg.b.32458
46. Bachiocco V, Bergamaschi R., Mondardini M, Bronzetti G. Sensory phenotype assessment in a young girl affected by congenital insensitivity to pain (CIPA). *Paediatr Anaesth*. 2007; 17(11): 1105-1110. doi:10.1111/j.1460-9592.2007.02338.x
47. Nolano M, Crisci C, Santoro L, Barbieri F, Casale R, Kennedy W., . . . Caruso G. Absent innervation of skin and sweat glands in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111(9): 1596-1601. doi:dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00351-5
48. Raspall-Chaure M, Del Toro-Riera M, Gratacós M, Cuenca-León E, Ferrer I, Indo Y, . . . Macaya-Ruiz A. Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis asociada a síndrome miasténico congénito. *Rev Neurol*. 2005; 41(4): 218-222. Disponible de: <https://www.neurologia.com/articulo/2005011>
49. Campos A, Martínez J, De la Riva V. Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis asociado a osteomielitis mandibular. *Revista Mexicana de Cirugía bucal y Maxilofacial*. 2012; 8(1): 18-22.



50. Albuja B, Alvear M, Ordoñez C. Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis. Diagnóstico clínico, evolución y complicaciones. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(5): e200-e205. doi:dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e200
51. Santos M, Nahás M, Ciamponi A. Congenital insensitivity-to-pain with anhidrosis (CIPA): A case report with 4-year follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(6): 769-773. doi: dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.030
52. Sathiaseelan S, Rayar U. The mystery of the broken bones. *CMAJ*. 2003, 169(11): 1189-1990.
53. Acosta-G A, Bogantes-L S. Neuropatía autonómica sensorial hereditaria. Caso Clínico. *Acta méd costarric*. 2014; 56(2):81-84.
54. McKelvey L, Shorten G, O'keeffe G. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J. Neurochem*. 2013; 124(3): 276-289. doi:10.1111/jnc.12093
55. Murphy S, Laura M, Reilly M. DNA testing in hereditary neuropathies. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013; 115: 213-232. doi:10.1016/B978-0-444-52902-2.00012-6
56. Pierotti M, Greco A. Oncogenic rearrangements of the NTRK1/NGF receptor. *Cancer Letters*. 2006; 232(1): 90-98. doi:10.1016/j.canlet.2005.07.043
57. Haga N, Kubota M, Miwa Z. Epidemiology of hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV and V in Japan Parte A. *Am J Med Genet*. 2013; 161A:871-874. doi:10.1002/ajmg.a.35803
58. Rosemberg S, Nagahashi S, Kliemann S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (Hereditary sensory and autonomic neuropathy Type IV). *Pediatric neurology*. 1994; 11(1): 50-56.
59. Toscano E, Simonati A, Indo Y & Andria G. No mutation in the TRKA (NTRK1) gene encoding a receptor tyrosine kinase for nerve growth factor in a patient with hereditary sensory and autonomic neuropathy type V. *Annals of Neurology*. 2002; 52(2): 224-227. Disponible de: <http://moscow.sci-hub.bz/b21345f0806663a27fe9236e02f17a91/toscano2002.pdf>
60. Danziger, N., Prkachin, K., Willer, J. Is pain the price of empathy? The perception of others' pain in patients with congenital insensitivity to pain. *Brain*. 2006; 129: 2494-2507. doi:10.1093/brain/awl155
61. Santoya-Montes YE, Zequeira R, Gutiérrez-Ruiz K. Funcionamiento Cognitivo Global y Conducta Adaptativa en dos Niñas con Neuropatía Sensitiva Autonómica Hereditaria Tipo IV. *Rev. Chil. Neuropsicol*. 2018; 13(2): 46-51. doi: 10.5839/rcnp.2018.13.02.08

62. Santoya-Montes YE, Gutiérrez-Ruiz K, Puentes-Rozo P, Rojas-Martinez J. Executive functioning in two patients with Hereditary Sensory Autonomic Neuropathy: Single case study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2018; 24(s2): 178. doi:doi.org/10.1017/S1355617718001182