



Insensibilidad **congénita** al dolor: sufriendo sin dolor

Francisco **Pimienta**
Francisco **Mercado**
Angélica **Almanza**

La habilidad de un organismo para detectar y responder efectivamente a estímulos nocivos es un rasgo vital que a lo largo de la evolución se encuentra altamente conservado en casi todo el reino animal. El proceso neuronal a través del cual los organismos codifican el estímulo nocivo es denominado nocicepción, y se encuentra mediado por la activación de terminales aferentes sensoriales llamadas nociceptores. La activación de los nociceptores no necesariamente implica dolor, ya que en este se considera además un componente cognitivo y emocional que involucra la activación de estructuras encefálicas superiores como la corteza de la ínsula y anterior del cíngulo. El dolor forma parte de un sistema protector que activa y alerta a los organismos de situaciones de riesgo que pueden comprometer su integridad física.

En los mamíferos, el sistema nociceptivo es activado por estímulos de alto umbral (intensos) de tipo mecánico, térmico o químico, pero no por estímulos inocuos como tacto ligero o temperaturas templadas. Los nociceptores transducen los estímulos nocivos en señales eléctricas que se propagan hacia el sistema nervioso central (SNC).

Los somas neuronales de los nociceptores que inervan el cuerpo y la cabeza se localizan respectivamente en los ganglios de la raíz dorsal (GRD) y del trigémino, y se clasifican en dos grupos: nociceptores mielinizados Aδ con diámetro somático mediano y nociceptores oligomielínicos C con diámetro somático pequeño (Kuner, 2010). En términos generales, los nociceptores Aδ responden a estímulos mecánicos y térmicos, mientras que los nociceptores C (también llamados polimodales) son activados por estímulos térmicos, mecánicos y químicos, así como por las sustancias liberadas por daño tisular. La expresión de repertorios particulares de moléculas transductoras a nivel de la membrana celular origina la heterogeneidad funcional de los nociceptores, posibilitando la detección de una o más modalidades del estímulo.

La activación anormal de la vía nociceptiva debido a la prolongación de la sensación desagradable más allá de la resolución de un proceso de tipo inflamatorio o con daño nervioso, produce las entidades patológicas conocidas como hiperalgesia y alodinia. En tales casos, el dolor se vuelve debilitante, y pierde la función protectora y promotora de la restauración del tejido dañado, dando lugar a una importante disminución en la calidad de vida de los individuos, tal es el caso de los pacientes con artritis, neuralgia postherpética, cáncer o neuralgia asociada al VIH. El tratamiento analgésico para este tipo de pacientes es un campo de investigación muy activo en la actualidad.

¿Qué sucedería si no percibiéramos dolor alguno? Aunque suena atractivo, lo cierto es que la pérdida de nuestra capacidad biológica para responder a situaciones que ponen en riesgo nuestra integridad física nos situaría en un escenario altamente peligroso que podría causarnos la muerte. La ventaja de poder sentir dolor se ve dramáticamente ejemplificada en aquellos

pacientes que son incapaces de percibir sensaciones desagradables debido a alteraciones congénitas que afectan a alguno de los componentes de la vía nociceptiva. Individuos con insensibilidad congénita al dolor (CIP, por sus siglas en inglés) presentan desde temprana edad automutilaciones, quemaduras y episodios repetidos de fracturas; comúnmente mueren a temprana edad debido a la incapacidad para medir riesgos, así como para detectar lesiones y enfermedades.

CIP POR PÉRDIDA DE LA FUNCIÓN DE $Na_v1.7$

La completa imposibilidad para sentir dolor es un fenotipo muy raro. El primer caso registrado de un paciente con imposibilidad para percibir el dolor data de 1932 (Dearborn, 1932). El caso fue descrito como “analgesia general pura congénita”, el paciente (originario de Praga) se ganaba la vida en el teatro realizando un acto como alfiletero humano; no sentía dolor cuando alfileres, agujas o instrumentos punzantes eran introducidos en su cuerpo. Dearborn ya sugiere que es debido a un defecto estructural en el mecanismo del dolor presente desde el nacimiento. Sin embargo, fue hasta el año 2006 que se reportó una causa para el fenotipo de CIP. El caso pionero fue el de un niño de diez años de edad que realizaba “teatro de la calle” en el norte de Pakistán, insertaba cuchillos en sus brazos y caminaba sobre brasas ardientes sin sentir dolor. El niño murió antes de los catorce años de edad al saltar desde un tejado. A partir de este caso, se estudiaron tres familias diferentes con consanguinidad dentro de cada una de ellas, pertenecientes a la misma región de Pakistán; seis individuos de estas familias presentaban historias similares de ausencia de dolor y todos ellos mostraban lesiones en labios y lengua, quemaduras, cortaduras, fracturas u osteomielitis. Aun cuando presentaban el fenotipo de imposibilidad para percibir el dolor en cualquier forma, la percepción de estímulos de otras modalidades sensoriales no estaba afectada (tacto, calor, frío, propiocepción, cosquillas, presión) y no presentaban signos de retraso mental (Cox y cols., 2006). La causa, un rasgo autosómico recesivo en el cromosoma 2q24.3. Esta región contiene al gen SCN9A que codifica para la subunidad alfa del canal de sodio activado por voltaje (Na_v) 1.7 que es altamente expresado en los nociceptores.



© Emilio Salceda, 2015.

Los $Na_v1.7$ son responsables de la iniciación del potencial de acción en estas neuronas y por tanto piezas clave en la transmisión de la información nociceptiva hacia el SNC. El análisis de secuencia del gen reveló la presencia de una mutación sin sentido (*nonsense*) distinta en cada una de las tres familias. La sustitución de una base por otra genera un codón de paro prematuro, lo cual se traduce en la generación de una proteína terminada anticipadamente (trunca), generando pérdida de la función de los $Na_v1.7$. En ninguno de los pacientes hubo evidencia de neuropatía sensorial o motora, ni disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA). Por otro lado, mutaciones de sentido erróneo (*missense*) y de desplazamiento del marco de lectura (*frame-shift*) localizadas en el gen SCN9A han sido también descritas

como causantes del fenotipo de CIP, estas mutaciones generan un mal plegamiento de la proteína y retención de la misma en el retículo endoplasmático, causando una baja o ausente expresión del canal de sodio en la membrana celular del nociceptor (Cox y cols., 2010). Interesantemente, pacientes con CIP debido a la pérdida de la función de $Na_v1.7$ presentan también anosmia o hiposmia, lo cual indica que los $Na_v1.7$ no solo son necesarios para la sensación del dolor, sino también son esenciales para la percepción olfatoria (Goldberg y cols., 2007; Weiss y cols., 2011). Los $Na_v1.7$ son expresados también por las neuronas de los ganglios simpáticos, el hecho de que pacientes con CIP por pérdida de la función de $Na_v1.7$ no presenten disfunciones asociadas al SNA sugiere que otros canales pueden compensar la pérdida de los $Na_v1.7$ en estas neuronas; por el contrario, en los ganglios de la raíz dorsal, la disrupción de un solo gen lleva a la pérdida completa de la entrada nociceptiva indicando un rol primario de los $Na_v1.7$ en la nocicepción (Goldberg y cols., 2007).

CIP EN NEUROPATÍAS SENSITIVAS Y AUTOSÓMICAS HEREDITARIAS

La insensibilidad congénita al dolor es característica en algunas neuropatías sensitivas y autosómicas hereditarias (HSANs por sus siglas en inglés). Las HSANs son un grupo de desórdenes genéticos clínicamente heterogéneos que se caracterizan por disfunción autonómica y sensorial en diferentes grados; la pérdida de sensación al dolor y también a la temperatura es el síntoma más común y en algunos casos se acompañan con disfunción motora. Típicamente, HSAN IV y V cursan con insensibilidad congénita al dolor y sensibilidad térmica reducida. HSAN IV es llamada también CIP con anhidrosis (CIPA); es un desorden autosómico recesivo, asociado a consanguinidad, y se caracteriza por presentar desde el nacimiento ausencia de dolor, respuesta disminuida a la sensación térmica, ausencia de transpiración (anhidrosis) asociada a episodios febriles, retardo mental en grado variable, auto-mutilación (labios, lengua, dedos), fracturas y osteomielitis. Alrededor del 20% de los pacientes mueren dentro de



© Emilio Salceda, 2013.

los tres primeros años de vida debido a fiebres severas (Rosemberg y cols., 1994). Biopsias de nervio sural y piel muestran ausencia de fibras de diámetro pequeño oligomielínicas, pérdida completa de fibras nerviosas epidérmicas (terminales libres) y ausencia de inervación de las glándulas sudoríparas (Nolano y cols., 2000). Las características de HSAN V son similares a las de HSAN IV; en biopsias de nervio sural también se observa ausencia de fibras oligomielínicas C, pero los pacientes con HSAN V no presentan rasgos de retardo mental ni disfunción del sistema nervioso simpático (Capsoni, 2014). Las bases genéticas para ambas neuropatías han sido dilucidadas. HSAN IV es causada por diferentes mutaciones en el gen *NTRK1* (localizado en el cromosoma 1q23) que codifica para el receptor Trk-A al factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés); en términos generales, las mutaciones en *NTRK1* generan pérdida de la función del receptor. Por otro lado, HSAN V es causada por mutaciones en el gen *NGFB* que codifica para el NGF mismo, localizado

en el cromosoma 1p13, y aunque no está claro cómo las mutaciones afectan las funciones del NGF, parece que al menos en parte se ve disminuida la secreción celular del mismo y con ello una disminución en su disponibilidad para unirse a su receptor (Rotthier y cols., 2012). El NGF es una neurotrofina que tiene un inminente rol tanto en el desarrollo como en el mantenimiento fenotípico de neuronas del ganglio de la raíz dorsal (nociceptores Aδ y C) y del sistema simpático, así como en la supervivencia y sustentación de las funciones (tales como atención, memoria, conciencia, motivación, vigilia) de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (Aloe y cols., 2012). Una vez que el NGF se une a su receptor Trk-A este se autofosforila desencadenando cascadas de señalización intracelular que llevan al crecimiento y supervivencia neuronal.

Otra HSAN que cursa con insensibilidad congénita al dolor es la HSAN IID (Bennett y Woods, 2014). Nielsen y cols., (2009) describieron a una mujer noruega con CIP, anosmia, mayor umbral para la percepción de temperaturas cálidas y disminución en la densidad de las fibras aferentes de pequeño diámetro. Mientras



© Emilio Salceda, 2013.

que Yuan y cols., (2013) describen dos pacientes japoneses con pérdida de la sensación al dolor y temperaturas cálidas, en uno de ellos presente de forma congénita y en el segundo durante la adolescencia. Los pacientes presentaron hiposmia, pérdida de la audición y disfunciones del sistema nervioso autónomo. En uno de los pacientes, los estudios histológicos mostraron pérdida de las grandes fibras mielínicas. El fenotipo en los tres pacientes fue causado por la misma mutación sin sentido en el gen SCN9A que lleva a la pérdida de la función del canal $Na_v1.7$. Hasta el momento, no está claro por qué determinadas mutaciones sin sentido en SCN9A pueden causar diferentes fenotipos.

Interesantemente, mutaciones que llevan a una ganancia en la función de $Na_v1.7$ (favoreciendo la activación del canal e incrementando la excitabilidad del nociceptor) generan síndromes con dolor exacerbado como la eritromelalgia o el trastorno del dolor extremo paroxístico; sin embargo, una mutación en el gen SCN11A que codifica para el canal de sodio $Na_v1.9$ (expresado en los nociceptores) y que genera ganancia en la

función del canal, fue encontrada en tres niños sin parentesco y de nacionalidades diferentes que comparten el mismo fenotipo de CIP (Leipold y cols., 2013; Bennett y Woods, 2014). Los tres pacientes tienen la misma mutación homocigota que lleva al cambio de un solo aminoácido (Leu811Pro) en una posición de la proteína altamente conservada en todas las isoformas del canal en los mamíferos. Este fenotipo fue clasificado como HSAN VII (Haga y cols., 2015). Los individuos tienen una historia clínica con automutilaciones, fracturas múltiples, debilidad muscular, retraso en el desarrollo motor y todos presentan disfunción gastrointestinal, sudoración excesiva (hiperhidrosis) e inteligencia normal. Los autores proponen que la mutación encontrada que incrementa la actividad basal del $Na_v1.9$ lleva a un incremento en el influjo del sodio despolarizando al nociceptor, manteniendo en un estado de inactivación a otros canales como los $Na_v1.7$, 1.8 , y canales de calcio, generando un fallo en la transmisión del impulso nervioso.



© Emilio Salceda, 2013.

CIP POR MUTACIONES EN EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN PRDM12

Las proteínas PRDM se localizan en el núcleo celular, donde a través de la formación de complejos de remodelación de la cromatina regulan la expresión de genes, participando en la transducción de diversas señales que son responsables de la proliferación y control de la diferenciación celular. Particularmente, Prdm12 es un regulador transcripcional que participa en el control de la neurogénesis en vertebrados (Hohenauer y Moore, 2012).

Recientemente, fueron descritas diez diferentes mutaciones homocigotas en el gen PRDM12 en individuos diagnosticados con CIP provenientes de 11 familias (Chen y cols., 2015). La mayoría de las mutaciones son de sentido erróneo y el fenotipo fue consistente en los individuos afectados: incapacidad de sentir dolor agudo o inflamatorio desde el nacimiento y para percibir calor o frío nocivo, sin alteraciones en el tacto fino,

el sentido del gusto y auditivo, presentando las automutilaciones características de individuos con CIP. Los pacientes presentaron una disminución en la inervación autonómica a glándulas sudoríparas y en biopsias de nervio sural una severa pérdida de las fibras A δ sin cambio aparente en las fibras mielínicas gruesas. Experimentos en ratones indican que la expresión de Prdm12 inicia alrededor del día 9 embrionario en el pliegue neural que da origen a las células de la cresta neural (estructura formada por células indiferenciadas y pluripotentes con capacidad migratoria altamente regulada que se desarrolla hacia diversos tejidos incluyendo a los GRD). Durante el tiempo en el cual las neuronas sensoriales emergen, maduran y se diferencian, PRDM12 fue predominantemente expresado en el ganglio espinal sensorial y no en el simpático. Además, neuronas tipo nociceptor derivadas de células madre embrionarias humanas, mostraron una fuerte expresión de PRDM12 durante su diferenciación. Las mutaciones en PRDM12 causan defectos en el desarrollo de las neuronas sensoriales que están programadas para ser nociceptores, emergiendo el PRDM12 como un

factor esencial durante la neurogénesis de las neuronas nociceptivas.

IMITAR EL FENOTIPO CIP PARA ALIVIAR EL DOLOR

Que mutaciones con ganancia de función de $Na_v1.7$ generen síndromes de dolor exacerbado mientras que mutaciones con pérdida de la función de la misma proteína generen ausencia de dolor ha puesto en la mira terapéutica a $Na_v1.7$ como un nuevo e importante blanco para el desarrollo de analgésicos; así que, para imitar el fenotipo CIP y producir analgesia se requiere de un antagonista del canal, lo cual es alentador ya que el desarrollo de una terapia antagonista es significativamente menos difícil en comparación con el desarrollo de una agonista (por ejemplo, para $Na_v1.9$) (Goldberg y cols., 2012). Lo que es muy relevante es que los efectos colaterales de los fármacos desarrollados a partir de desórdenes genéticos pueden ser predecibles, por ejemplo, anosmia con el uso de antagonistas de $Na_v1.7$. TV-45050 (XEN402) y GDC-0276 son moléculas de bajo peso molecular inhibidoras de $Na_v1.7$ y otros Na_v expresados en los nociceptores. Actualmente, la presentación tópica de TV-45050 se encuentra en fase clínica IIb en pacientes con neuralgia postherpética, mientras que la presentación oral de GDC-0276 se encuentra en fase clínica I, ambos fármacos con amplias expectativas para el tratamiento de dolor crónico (inflamatorio y neuropático) (<http://www.xenon-pharma.com/product-candidates/pain/>) aunque no está claro el grado de participación de $Na_v1.7$ en la transmisión de la información dolorosa en condiciones patológicas con procesos de dolor exacerbado.

Dos blancos más en el desarrollo de nuevos fármacos analgésicos son el receptor Trk-A y el NGF. GBR 900 es un anticuerpo monoclonal anti-TrkA que indujo analgesia en modelos de dolor inflamatorio y neuropático, y actualmente se encuentra en la fase clínica I con expectativas para el tratamiento de dolor crónico. Otro agente farmacológico desarrollado es el Tanezumab (RN624), que es un anticuerpo monoclonal anti-NGF que mostró antihiperalgnesia en un modelo de artritis crónica y en estudios clínicos de fase I disminuyó el dolor y mejoró la función por periodos largos de tiempo en pacientes con osteoartritis de rodilla, sin embargo, en estudios

clínicos de fase III, la incidencia de efectos adversos fue mayor en los pacientes que recibieron Tanezumab y un subgrupo de pacientes desarrolló osteonecrosis que llevó al reemplazamiento de la articulación, y aunque inicialmente la United States Food and Drug Administration (FDA) suspendió los estudios, recientemente, la medida fue revertida y los estudios clínicos han sido retomados (McKelvey y cols., 2013).

CONCLUSIONES

Los casos extremos de ausencia de dolor evidencian la importancia del sistema nociceptivo y la razón por la que se encuentra tan altamente conservado a lo largo de la evolución; su ausencia deja a los individuos en un estado de completa vulnerabilidad. Cualquiera que sea el origen de la CIP, no existe un tratamiento para el padecimiento, por lo que un diagnóstico temprano favorece la prevención de algunas de las complicaciones. Finalmente, entender los mecanismos causantes de fenotipos extremos donde el dolor está ausente o incrementado, no solo permite mejorar el diagnóstico de los pacientes, sino que puede revelar blancos potenciales para el desarrollo de nuevos analgésicos.

R E F E R E N C I A S

- Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L (2012). Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med* 10:239.
- Bennett DL, Woods CG (2014). Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* 13:587-599.
- Capsoni S (2014). From genes to pain: nerve growth factor and hereditary sensory and autonomic neuropathy type V. *Eur J Neurosci* 39:392-400.
- Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, Zitzelsberger M, Themistocleous AC, Strom TM, and cols., (2015). Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. *Nat Genet* 47:803-808.
- Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, y cols., (2006). An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444:894-898.
- Cox JJ, Sheynin J, Shorer Z, Reimann F, Nicholas AK, Zubovic L, y cols., (2010). Congenital insensitivity to pain: novel SCN9A missense and in-frame deletion mutations. *Hum Mutat* 31:E1670-1686.
- Dearborn G (1932). A case of congenital general pure analgesia. *J Nerv Ment Dis* 75:612-615.
- Goldberg YP, MacFarlane J, MacDonald ML, Thompson J, Dube MP, Mattice M, and cols., (2007) Loss-of-function mutations in the $Na_v1.7$ gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71:311-319.



© Emilio Salceda, 2009.

Goldberg YP, Pimstone SN, Namdari R, Price N, Cohen C, Sherrington RP, and cols., (2012). Human Mendelian pain disorders: a key to discovery and validation of novel analgesics. *Clin Genet* 82:367-373.

Haga N, Kubota M, Miwa Z, Japanese Research Group on Congenital Insensitivity to Pain (2015). Hereditary sensory and autonomic neuropathy types IV and V in Japan. *Pediatr Int* 57:30-36.

Hohenauer T, Moore AW (2012). The Prdm family: expanding roles in stem cells and development. *Development* 139:2267-2282.

Kuner R (2010). Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 16:1258-1266.

Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, Heinrich T, Giesselmann S, Baets J, and cols., (2013). A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat Genet* 45:1399-1404.

McKelvey L, Shorten GD, O'Keeffe GW (2013). Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J Neurochem* 124:276-289.

Nilsen KB, Nicholas AK, Woods CG, Mellgren SI, Nebuchennykh M, Aasly J (2009). Two novel SCN9A mutations causing insensitivity to pain. *Pain* 143:155-158.

Nolano M, Crisci C, Santoro L, Barbieri F, Casale R, Kennedy WR, and cols., (2000).

Absent innervation of skin and sweat glands in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Clin Neurophysiol* 111:1596-1601.

Rosemberg S, Marie SK, Kliemann S (1994). Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). *Pediatr Neurol* 11:50-56.

Roththier A, Baets J, Timmerman V, Janssens K (2012). Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 8:73-85.

Weiss J, Pyrski M, Jacobi E, Bufe B, Willnecker V, Schick B, and cols., (2011). Loss-of-function mutations in sodium channel Na_v1.7 cause anosmia. *Nature* 472:186-190.

Yuan J, Matsuura E, Higuchi Y, Hashiguchi A, Nakamura T, Nozuma S, and cols., (2013). Hereditary sensory and autonomic neuropathy type IID caused by an SCN9A mutation. *Neurology* 80:1641-1649.

Francisco Pimienta
Facultad de Medicina
División Académica de Ciencias de la Salud
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

Francisco Mercado
Angélica Almanza
Instituto Nacional de Psiquiatría
Ramón de la Fuente Muñiz
almanza@imp.edu.mx