



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**INSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR Y
AUTOLESIONES EN CAVIDAD ORAL EN PACIENTES
CON SÍNDROME RILEY-DAY.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

VALERIA HERNÁNDEZ LUNA

TUTOR: Mtro. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres:

Por todo su esfuerzo, amor y apoyo incondicional: todo lo que soy es gracias a ustedes. Gracias por creer en mí. Este logro es por y para ustedes.

A mi familia:

Por confiar en mí, por cuidarme y protegerme tanto.

A David Eudave:

Por todo tu amor infinito. No lo hubiera logrado sin ti.

A mis amigos y amigas:

Que hacen más ameno este viaje y que son la familia que yo elegí.

A mi tutor:

Gracias por guiarme y hacer posible este proyecto.

A la Facultad de Odontología:

Porque se convirtió en mi segundo hogar; y a todos los profesores que me formaron, gracias por sus conocimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México:

Por abrirme sus puertas y permitirme formar parte de la máxima casa de estudios. Gracias por hacer realidad este sueño.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVO	7
CAPÍTULO 1 SISTEMA NERVIOSO	8
1.1 División del sistema nervioso.....	8
1.1.1 Sistema nervioso central	9
1.1.2 Sistema nervioso periférico	9
1.1.2.1 Sistema nervioso somático.....	10
1.1.2.2 Sistema nervioso autónomo.....	11
1.2 Sistemas sensitivo, motor e integrador.....	13
1.2.1 Sensación.....	14
1.2.1.1 Modalidades sensoriales	14
1.2.2 Proceso sensitivo.....	15
1.2.2.1 Sensaciones somáticas	16
1.2.2.1.1 Sensación táctil.....	17
1.2.2.1.2 Sensación térmica.....	18
1.2.2.1.3 Sensación propioceptiva	18
1.2.2.1.4 Sensaciones dolorosas	18
CAPÍTULO 2 DOLOR	19
2.1 Definición y función	19
2.2 Nocicepción	19
2.2.1 Vías de transmisión.....	20
2.2.1.1 Clasificación de fibras	20
2.3 Nocicepción del dolor	21
2.4 Tipos de dolor.....	23
2.4.1 Dolor rápido	24
2.4.2 Dolor lento	24
CAPÍTULO 3 TRASTORNOS DE LA REACTIVIDAD AL DOLOR	25
3.1 Antecedentes.....	25

3.2	Clasificación	26
3.2.1	Insensibilidad congénita al dolor.....	26
3.2.1.1	Clasificación.....	28
3.2.1.1.1	Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo I	28
3.2.1.1.2	Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo II	30
3.2.1.1.3	Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo III	31
3.2.1.1.4	Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo IV.....	32
3.2.1.1.5	Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo V	33
CAPÍTULO 4 SÍNDROME RILEY-DAY		35
4.1	Definición	35
4.2	Antecedentes.....	35
4.3	Prevalencia.....	36
4.4	Genética	38
4.5	Fenotipo.....	40
4.6	Neuropatología.....	41
4.6.1	Involucración de nervios craneales.....	43
4.6.2	Involucración aferente espinal	47
4.6.3	Involucración de la función motora.....	49
4.7	Manifestaciones clínicas	49
4.8	Diagnóstico.....	54
4.8.1	Pruebas genéticas.....	54
4.9	Tratamiento.....	55
4.9.1	Retos en el tratamiento.....	57
4.9.1.1	Gastrointestinal	57
4.9.1.1.1	Incoordinación orofaríngea	57
4.9.1.1.2	Dismotilidad esofágica y gástrica.....	58
4.9.1.1.3	Crisis de vómito	58
4.9.1.2	Respiratorio	59
4.9.1.2.1	Aspiración.....	59
4.9.1.2.2	Enfermedad pulmonar restrictiva	59
4.9.1.2.3	Disfunción de quimiorreceptores.....	60
4.9.1.3	Cardiovascular	60

4.9.1.4	Progresión neurológica	61
4.10	Evolución y pronóstico	62
CAPÍTULO 5 MANIFESTACIONES EN CAVIDAD ORAL		64
5.1	Estado oral general	64
5.2	Morfología craneofacial	65
5.3	Apariencia facial	66
5.4	Dimensiones dentales	68
5.5	Sentido del gusto	70
5.6	Encía	74
5.7	Saliva	74
5.8	Aspiración de dientes	75
5.9	Autolesiones	76
5.9.1	Autolesiones orales	78
5.9.1.1	Tratamiento	85
5.9.1.1.1	Tratamiento psicológico	85
5.9.1.1.2	Tratamiento farmacológico	85
5.9.1.1.3	Tratamiento odontológico	86
5.10	Manejo odontológico	90
CONCLUSIONES		94
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		96



INTRODUCCIÓN

El síndrome Riley-Day también llamado disautonomía familiar, es una enfermedad autosómica recesiva, es decir un raro trastorno hereditario, afecta casi exclusivamente a judíos de origen europeo oriental, y está causado por mutaciones en el gen que codifica la proteína asociada al complejo I- κ -B quinasa (*IKAP*). Fue descrito por primera vez en el año 1949 por los pediatras Riley y Day, y actualmente se encuentra clasificada como neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo III.

Entre otras características, se manifiesta con presión arterial lábil e hipotensión ortostática, alteración del sentido del gusto, incoordinación orofaríngea, marcha atáxica, hipotonía y alacrimia. Además, los pacientes con síndrome Riley-Day se caracterizan principalmente por manifestar insensibilidad congénita al dolor.

La función protectora del dolor es bien reconocida, no obstante, la ausencia de este conlleva a los pacientes afectados a padecer autolesiones que merman su calidad de vida. Las autolesiones forman parte de un patrón de comportamiento patológico visto en diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en el caso de la disautonomía familiar se presenta como consecuencia de la insensibilidad congénita al dolor.

En el ámbito odontológico, se han encontrado diversas manifestaciones orales en los pacientes con síndrome Riley-Day, de igual manera las autolesiones en cavidad oral tienen una alta incidencia, siendo los tejidos blandos los más afectados, incluyendo a la lengua, mucosa yugal y labios.

Debido a que no existe una cura para la disautonomía familiar, los pacientes tienden a morir jóvenes debido a sus múltiples lesiones y complicaciones; sin embargo, gracias a los avances logrados en la atención clínica multidisciplinaria, pasó de tratarse de un trastorno pediátrico fatal a una enfermedad crónica rara.



OBJETIVO

Describir la insensibilidad congénita al dolor y las autolesiones en los pacientes con síndrome Riley-Day y sus manifestaciones más comunes en cavidad oral, así como sintetizar las funciones y organización del sistema nervioso y explicar el proceso nociceptivo del dolor.

CAPÍTULO 1 SISTEMA NERVIOSO

Se define como el conjunto de elementos funcionalmente especializados que reciben estímulos de los medios externo e interno, los transducen y transforman en descargas que son conducidas al sistema nervioso central; aunque sólo representa alrededor del 3% del peso corporal total, es uno de los más pequeños y más complejos sistemas y aparatos del cuerpo.^{1,2}

1.1 División del sistema nervioso

El sistema nervioso está estructurado en dos subdivisiones principales, el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico: *Figura 1*

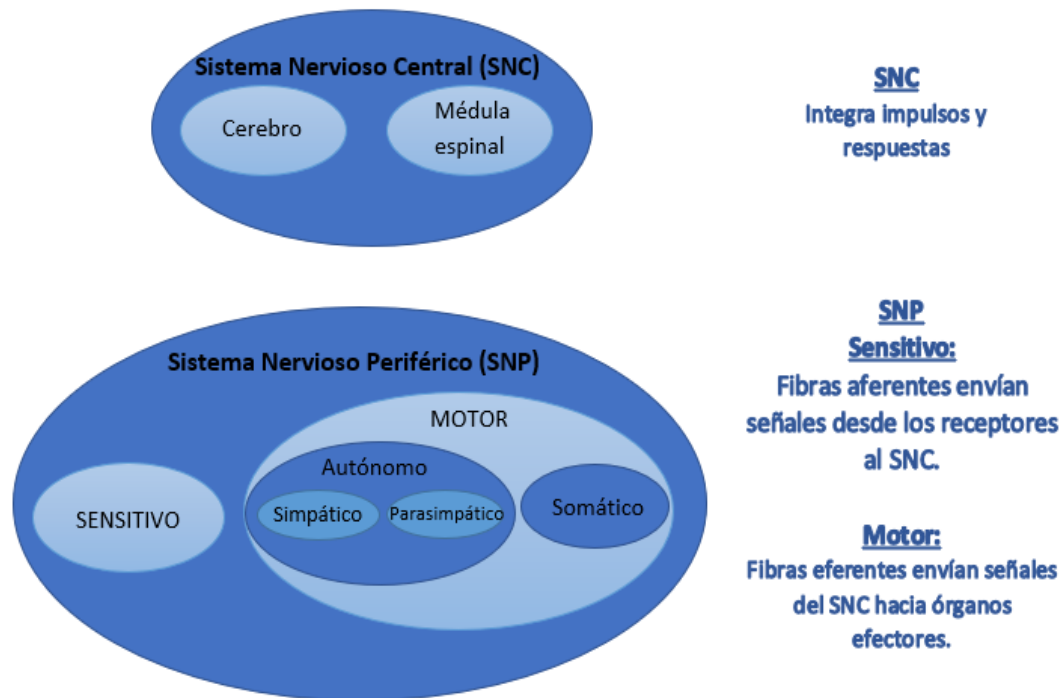


Figura 1 Representación esquemática simplificada del sistema nervioso.³

1.1.1 Sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) está formado por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo se localiza en el cráneo y contiene alrededor de 100,000 millones de neuronas. Mientras que la médula espinal contiene aproximadamente 100 millones de neuronas y se conecta con el encéfalo a través del foramen magno, además está rodeada por la columna vertebral. Entre otras funciones, el SNC se encarga de procesar diferentes tipos de información sensitiva aferente.¹

1.1.2 Sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico (SNP) está formado por el tejido nervioso externo a la médula espinal. Está compuesto por nervios, ganglios y receptores sensoriales:

- Un nervio es un haz de cientos de miles de axones que se encuentran por fuera del encéfalo y la médula espinal (*figura 2*).¹

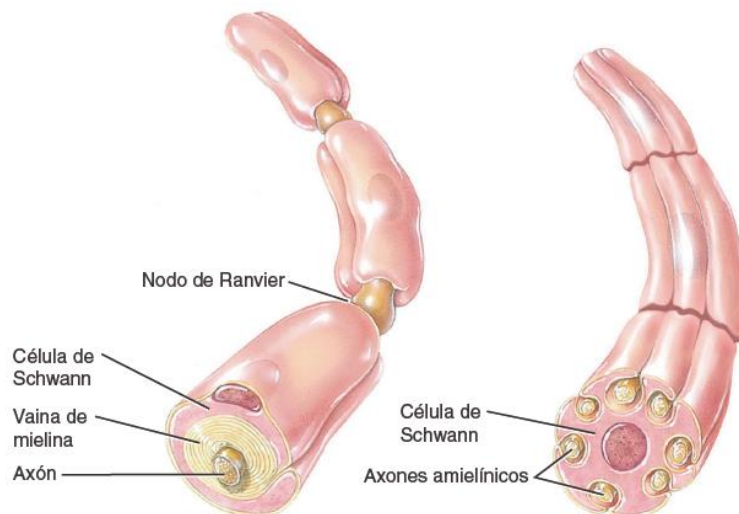


Figura 2 Axones del sistema nervioso periférico.



- Los ganglios (del griego *ganglion*-, nudo) son pequeñas masas de tejido nervioso y cuerpos celulares de neuronas, localizados fuera del encéfalo y de la médula espinal.¹
- Un receptor sensorial es una estructura del sistema nervioso que controla los cambios en el medio ambiente externo o interno; algunos ejemplos son los receptores del tacto que se localizan en la piel, los fotorreceptores del ojo y los receptores olfatorios en la nariz.¹

Asimismo, el SNP puede ser subdividido en sistema nervioso somático y sistema nervioso autónomo, como se revisará a continuación.¹

1.1.2.1 Sistema nervioso somático

El sistema nervioso somático (del griego *soma*-, cuerpo) o SNS, incluye neuronas sensitivas y motoras:

- Las neuronas sensitivas transmiten la información desde los receptores somáticos y de los sentidos hacia el SNC. Es decir, las neuronas sensitivas transportan aferencias de receptores de los sentidos somáticos (tacto, dolor, temperatura y sensibilidad propioceptivas) y de los sentidos especiales (visión, audición, gusto, olfato y equilibrio). En términos generales, todas estas sensaciones se perciben de manera consciente.¹
- Las neuronas motoras conducen impulsos desde el SNC hacia los músculos esqueléticos, los tejidos efectores del sistema nervioso somático, y producen movimientos reflejos y voluntarios. Debido a que estas respuestas motoras pueden ser controladas conscientemente, la

acción de esta región del SNP es voluntaria. Aunque en general no somos conscientes de la respiración, los músculos que producen los movimientos respiratorios son controlados por neuronas motoras somáticas (*figura 3*).¹

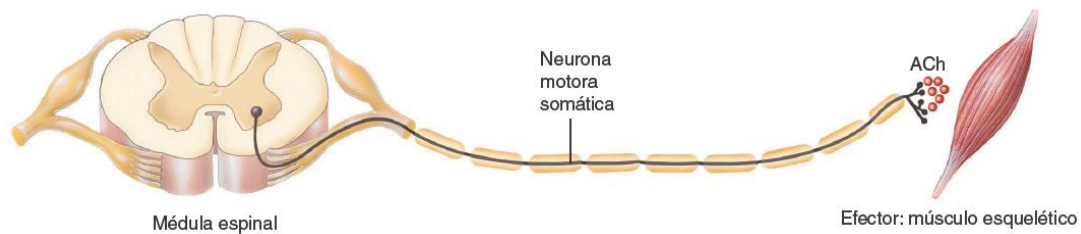


Figura 3 Vía de neurona motora en el sistema nervioso somático.

1.1.2.2 Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (del griego *auto-*, propio; y *-nómico*, ley) o SNA, contribuye con la homeostasis al responder a las sensaciones viscerales que son percibidas de manera inconsciente, estimulando o inhibiendo el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas.¹

Los componentes del SNA son:

- Las neuronas sensitivas que transportan la información proveniente de los receptores sensitivos autonómicos, localizados principalmente en órganos viscerales como el estómago y los pulmones, hacia el SNC.¹
- Las neuronas motoras autónomas que conducen impulsos nerviosos desde el SNC hacia el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas; regulan la actividad visceral a través del aumento (excitación) o la disminución (inhibición) de la actividad de sus tejidos efectores (*figura 4*).¹

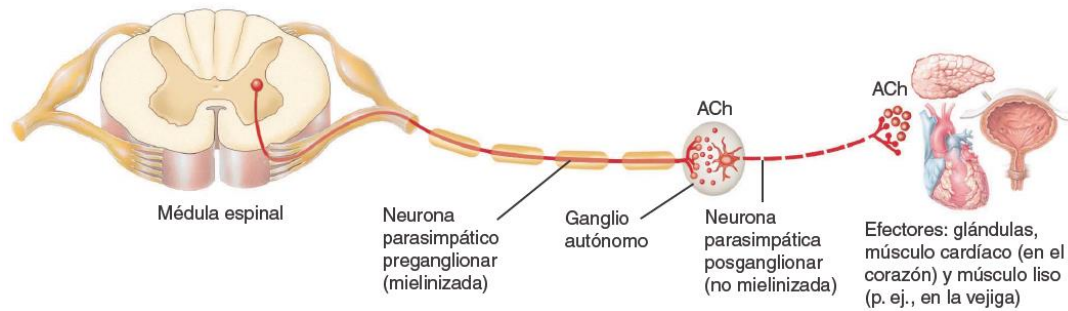


Figura 4 Vía de neurona motora en el sistema nervioso autónomo.

Generalmente estas neuronas se asocian con interorreceptores, que son receptores sensitivos que controlan el medio interno, se localizan en vasos sanguíneos, vísceras y músculos; la mayor parte del tiempo no son percibidas de manera consciente.¹

Dentro de las aferencias que recibe el SNA también se encuentran algunas sensaciones registradas por neuronas que perciben la sensibilidad somática y los sentidos. Por ejemplo, el dolor puede producir cambios drásticos en determinadas actividades autónomas.¹

A diferencia del músculo esquelético, los tejidos inervados por el SNA pueden funcionar incluso aunque su inervación esté dañada. La mayoría de las respuestas autónomas no puede alterarse de manera consciente.¹

A su vez, la zona motora del SNA tiene 2 ramas: la división simpática y la división parasimpática. Con pocas excepciones, los efectores están inervados por ambas divisiones, y habitualmente éstas realizan acciones opuestas. Por ejemplo, las neuronas simpáticas elevan la frecuencia cardíaca, mientras que las neuronas parasimpáticas la reducen. Generalmente, la división simpática participa en la ejecución de acciones de emergencia, también llamadas respuestas de “lucha y huida”; a su vez, la división parasimpática tiene a su cargo las actividades de “reposo y digestión”.¹

A continuación se muestra un resumen esquematizado de la organización del sistema nervioso (figura 5):¹

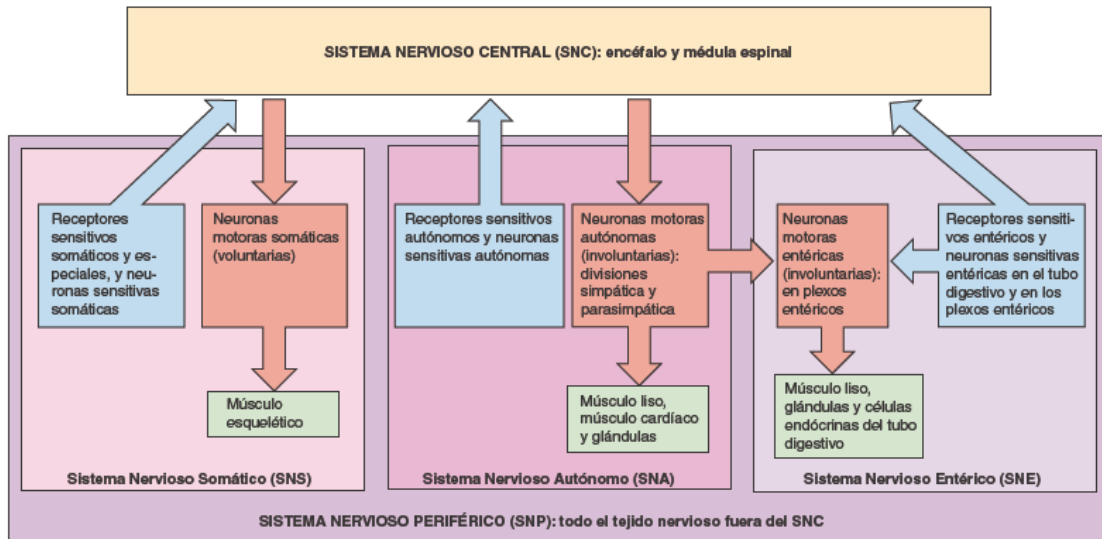


Figura 5 Resumen de la organización del sistema nervioso.

1.2 Sistemas sensitivo, motor e integrador

Cuando los impulsos sensitivos llegan al SNC, pasan a formar parte de un gran conjunto de aferencias sensitivas. Sin embargo, no todo impulso nervioso transmitido al SNC provoca una respuesta, cada fragmento de información aferente se combina con información aferente adicional o previamente almacenada en un proceso denominado integración. La integración tiene lugar en muchos sitios a lo largo de las vías del SNC como la médula espinal, el tronco encefálico, el cerebelo, los núcleos basales y la corteza cerebral.¹

Las vías sensitivas y motoras del cuerpo representan el camino de las aferencias hacia el encéfalo y la médula espinal, y de las eferencias hacia los órganos diana para producir respuestas.¹



1.2.1 Sensación

Puede definirse como el conocimiento consciente o subconsciente de los cambios del medio externo o interno. El carácter de la sensación y el tipo de reacción generada varían de acuerdo con el destino final de los impulsos nerviosos que transmiten información sensitiva al SNC.¹

Cuando los impulsos sensitivos llegan a la corteza cerebral, se tiene registro consciente de ellos, y se pueden localizar e identificar con precisión sensaciones específicas, como tacto, dolor, audición o sabor. Por otro lado, la percepción es el conocimiento consciente y la interpretación de las sensaciones y se trata de una función de la corteza cerebral.¹

1.2.1.1 Modalidades sensoriales

Se denomina modalidad sensorial a cada sensación táctil, dolorosa, visual o auditiva. Una neurona sensitiva transporta información de una sola modalidad sensitiva, es decir, las neuronas que transmiten impulsos táctiles al área somatosensorial de la corteza cerebral no transmiten impulsos dolorosos.¹

Las diferentes modalidades sensoriales se pueden agrupar en dos tipos, sensaciones generales y sentidos especiales:

- Las sensaciones generales se refieren a sensaciones somáticas y viscerales. Por una parte, las sensaciones somáticas incluyen a las sensaciones táctiles (tacto, presión, vibración, prurito y cosquilleo), sensaciones térmicas (calor, frío), sensaciones dolorosas y sensaciones propioceptivas. Las sensaciones viscerales aportan información sobre las condiciones de los órganos internos, como presión, sustancias químicas, náuseas, hambre y temperatura.¹



- Los sentidos especiales comprenden a las modalidades sensoriales del olfato, gusto, visión, audición y equilibrio.¹

1.2.2 Proceso sensitivo

Este proceso inicia en un receptor sensitivo, que puede ser una célula especializada o las dendritas de una neurona sensitiva; el receptor responde con intensidad a un tipo particular de estímulo, pero responde débilmente o no lo hace en absoluto a los demás estímulos. Esta característica se denomina selectividad.¹

Para que una sensación aparezca, suelen producirse los siguientes fenómenos (*figura 6*):¹

- I. Estimulación del receptor sensitivo. Debe haber un estímulo adecuado, es decir, una zona del cuerpo donde la estimulación active el receptor y provoque una respuesta.¹
- II. Transducción del estímulo. Un receptor sensitivo convierte la energía de un estímulo en un potencial graduado. Los potenciales graduados varían en amplitud, de acuerdo con la intensidad del estímulo que los genera.¹
- III. Generación de impulsos nerviosos. Cuando un potencial de una neurona sensitiva alcanza el umbral desencadena un impulso nervioso que después se propaga hacia el SNC.¹
- IV. Integración de las aferencias sensitivas. Una región particular del SNC recibe e integra los impulsos nerviosos sensitivos.¹

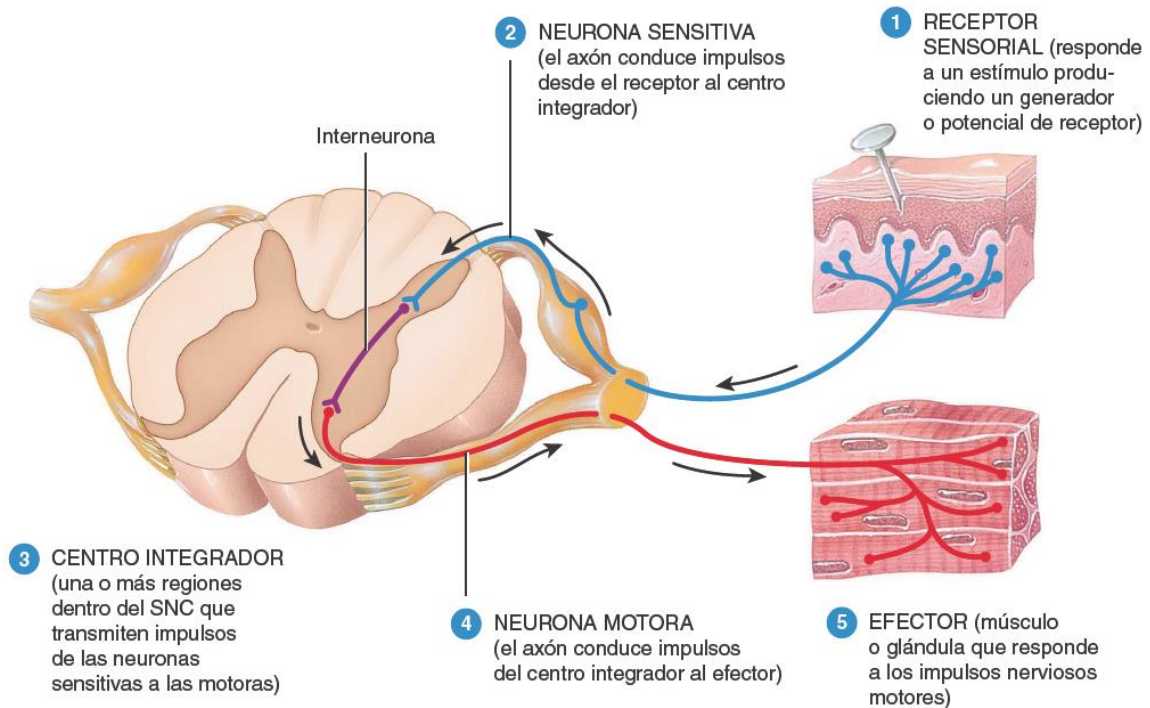


Figura 6 Propagación de impulsos nerviosos.

1.2.2.1 Sensaciones somáticas

Las sensaciones somáticas se originan cuando los receptores sensitivos son estimulados, se localizan en la piel o el tejido subcutáneo; en las mucosas de la boca, la vagina y el ano; en músculos, tendones y articulaciones; y en el oído interno. Existen cuatro modalidades de sensibilidad somática: táctil, térmica, propioceptiva y dolorosa.¹

1.2.2.1.1 Sensación táctil

El sistema táctil transmite información sensorial relacionada con el tacto, presión y vibración; además es considerado como el sistema somatosensitivo básico. La sensación del tacto es el resultado de la estimulación de los receptores táctiles de la piel, presión por deformación de tejidos más profundos y vibración de señales que se repiten rápidamente. Existen diversos tipos de receptores táctiles cutáneos especializados: terminaciones nerviosas libres, corpúsculos de Meissner, discos de Merkel, corpúsculos de Pacini, órganos terminales de los folículos pilosos y órganos terminales de Ruffini.⁴ *Figura 7*

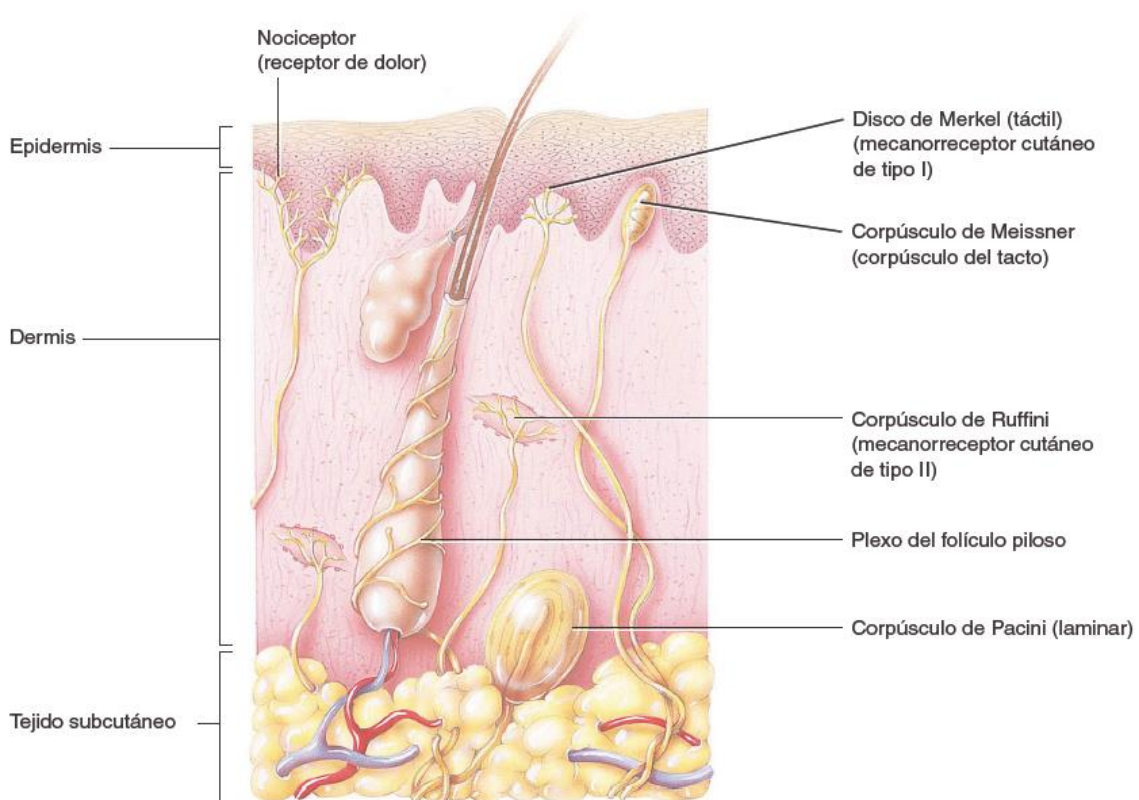


Figura 7 Estructura y localización de los receptores sensitivos de la piel y del tejido subcutáneo.¹



1.2.2.1.2 Sensación térmica

La sensación térmica se distingue mediante tres tipos de receptores: frío, calor y dolor. Los receptores de frío y calor se ubican inmediatamente por debajo de la piel, cada uno cubre un área de aproximadamente 1 mm². Los receptores de calor responden a aumentos de la temperatura cutánea por encima de 34°C y los receptores de frío a temperaturas por debajo de 34°C. Los receptores de dolor térmico solo se estimulan por extremos de temperatura, por ejemplo, temperaturas por debajo de 5°C o por encima de 45°C. Los receptores térmicos responden con rapidez a los cambios repentinos de la temperatura y posteriormente se adaptan en los siguientes minutos.⁴

1.2.2.1.3 Sensación propioceptiva

Se refiere a la sensación de movimiento y posición de las extremidades y el cuerpo sin que se utilice la visión. Está mediada por la entrada de impulsos desde los receptores propioceptivos que se encuentran principalmente en músculo, tendones y cápsulas articulares. También depende de la transmisión constante de información hacia el SNC en relación con el grado del ángulo de todas las articulaciones.⁴

1.2.2.1.4 Sensaciones dolorosas

Los estímulos mecánicos y térmicos que resultan inocuos cuando su intensidad es baja, pueden causar daño celular a niveles más altos. Las sensaciones dolorosas cumplen la función de alertar al SNC sobre un daño local e iniciar un reflejo motor para hacer que el organismo evite la fuente del estímulo o se aparte de ella; se diferencian de otras modalidades somáticas por poseer una cualidad urgente y primitiva, tienen la capacidad de advertir sobre una lesión tisular inminente.^{4,5}



CAPÍTULO 2 DOLOR

2.1 Definición y función

Para fines científicos y clínicos, la *International Association for the Study of Pain* (IASP), define al dolor como una experiencia emocional sensorial desagradable con daño tisular real o potencial, o describe en términos de dicho daño. Resulta complejo definir al dolor debido a la naturaleza subjetiva de la autoinformación, ya que también incluye elementos sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales.⁶

El dolor desempeña una función protectora de suma importancia al señalar la presencia de condiciones nocivas o lesivas para los tejidos; juega un papel indispensable para la supervivencia, tiene una condición inherente a la vida y, por si fuera poco, se trata también de una experiencia universal.^{1,7}

Debido a que el dolor emite una advertencia de que algo está mal, difiere de otras sensaciones y tiene prioridad sobre otras señales, ya que conlleva un efecto desagradable. Se distingue del término nocicepción, que se describirá con más detalle a continuación, ya que la IASP lo define como la actividad inconsciente desencadenada por un estímulo doloroso que se aplica a los receptores sensitivos.⁸

2.2 Nocicepción

La nocicepción es el término que se utiliza para describir cómo el dolor se convierte en una experiencia consciente e implica el funcionamiento normal de los sistemas fisiológicos. Originalmente se pensó que los estímulos nociceptivos eran detectados por sobreestimulación de los receptores de otras modalidades sensoriales, pero hoy en día sabemos que existen receptores especializados llamados nociceptores.^{6,9}



Los nociceptores (del latín *nocere* = dañar) son los receptores del dolor, se trata de terminaciones nerviosas libres (dendritas) de neuronas sensoriales primarias, cuyos cuerpos o somas se localizan en los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal. Son sensibles a un estímulo nocivo o a un estímulo que se volvería nocivo si se prolongara, es decir, responden solo a los estímulos del dolor y se localizan en todos los tejidos del organismo, a excepción del encéfalo.^{1,6,9}

También los estímulos intensos de tipo térmico, mecánico o químico pueden activar los nociceptores, así como la irritación o la lesión tisular que libera sustancias químicas, como prostaglandinas, cininas y iones potasio (K^+), que estimulan a los nociceptores.¹

2.2.1 Vías de transmisión

La información nociceptiva que se produce a consecuencia del daño en un tejido llega al cerebro a través de múltiples vías; su inicio a nivel periférico conlleva la activación de los nociceptores y las fibras aferentes que parten de ellos.¹

Como se vio anteriormente, una fibra nerviosa es un axón acompañado de su vaina de mielina y las células gliales que lo circundan, y es importante señalar que la velocidad con la que un impulso se conduce a lo largo de una fibra nerviosa aumenta de acuerdo con su diámetro, como se explicará a continuación.¹⁰

2.2.1.1 Clasificación de fibras

Las fibras nerviosas periféricas se clasifican de acuerdo con su diámetro y velocidad de conducción:



- **Fibras A β** , poseen una vaina de mielina gruesa (diámetro: 6-20 μm), conducen rápidamente el impulso nervioso (30-120 m/s), codifican y transmiten las informaciones táctiles y propioceptivas.¹¹

Los otros dos grupos codifican y transmiten las informaciones nociceptivas y térmicas:

- **Fibras A δ** , poco mielinizadas (diámetro: 1-5 μm), que conducen el impulso nervioso a una velocidad media (4-30 m/s).¹¹
- **Fibras C**, no mielinizadas (0,3-1,5 μm de diámetro), que conducen lentamente el impulso nervioso (0,4-2 m/s).¹¹

Los nociceptores A δ están asociados al llamado primer dolor, de aparición inmediata y bien localizado, mientras que los C se relacionan con el segundo dolor, de características quemantes y de ubicación difusa.⁹

2.3 Nocicepción del dolor

La nocicepción del dolor ocurre a través de un proceso (*figura 8*), al inicio de este, los mensajes nociceptivos son generados en las terminaciones libres que forman arborizaciones en los tejidos cutáneos, musculares y articulares. Después, los estímulos nocivos despolarizan al nociceptor mediante un proceso llamado transducción. Enseguida la información se convierte en un código de impulsos eléctricos (codificación sensorial), el cual constituye el mensaje nociceptivo que se transmitirá desde la periferia hasta el SNC a través de los aferentes primarios. Los procesos de transducción y codificación sensorial se encuentran influidos por el microambiente que rodea a los nociceptores, es decir, la gama de mediadores químicos que se liberan en los tejidos cuando ocurre un daño tisular (sustancia P, bradiquinina, histamina, serotonina, prostaglandinas, capsaicina, ATP, hidrogeniones, citoquinas y factores neurotróficos). Los nociceptores poseen receptores para la mayoría

de estos mediadores en sus membranas y por medio de la interacción entre los ligandos y sus receptores específicos modulan la excitabilidad de las fibras A δ y C.^{6,9,11}

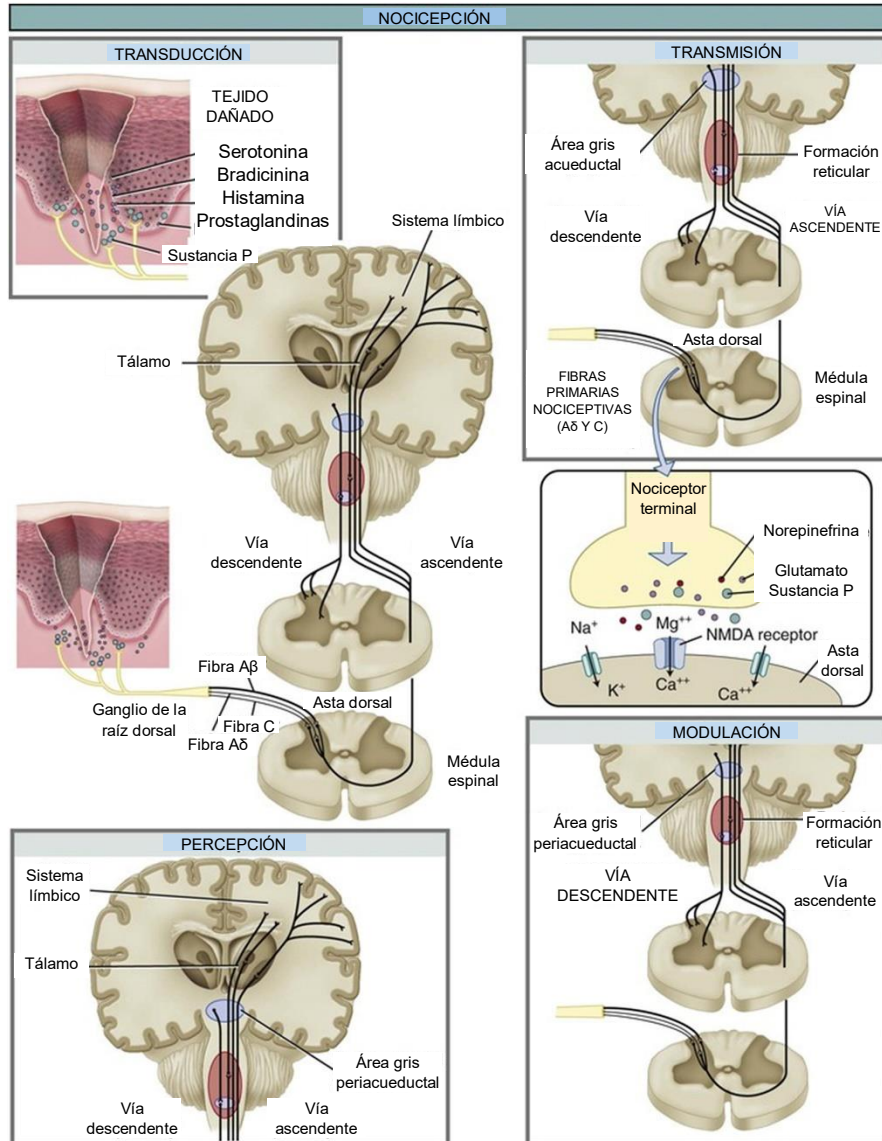


Figura 8 Proceso nociceptivo.

Los aferentes primarios penetran en la médula espinal por las raíces posteriores hasta llegar al asta dorsal, donde hacen sinapsis con las neuronas de relevo. En la médula espinal existen neuronas que responden sólo a la



estimulación nociva, las cuales se encuentran ubicadas en las láminas más superficiales de las astas dorsales, es decir, la lámina I (zona marginal) y la lámina II (sustancia gelatinosa). Algunos aferentes alcanzan niveles más profundos y llegan a la lámina V, en donde hacen sinapsis con neuronas que, además de recibir entradas de información nociceptiva, también reciben aferencias a partir de mecanorreceptores de bajo umbral. Este tipo de células se denominan neuronas de amplio rango dinámico y aparentemente son el blanco principal de las modificaciones que experimenta el SNC cuando un dolor agudo se vuelve crónico.⁹

Los axones de las neuronas del asta dorsal cruzan al lado opuesto de la médula, de allí las proyecciones pueden alcanzar diferentes estaciones del tallo cerebral. El mensaje también puede proseguir en forma directa hasta el tálamo, donde múltiples núcleos se relacionan con diferentes aspectos de la sensación dolorosa. En términos generales, los núcleos con orientación más lateral participan en aspectos sensoriales-discriminativos, mientras que los de ubicación más medial se relacionan con el aspecto afectivo de la sensación. Las diferentes estaciones proyectan a la corteza cerebral y, precisamente en este momento, el mensaje nociceptivo se transforma en una experiencia consciente del dolor en todos sus componentes: afectivo y sensorial.⁹

El dolor que se genera como resultado de la activación de esta cadena de transmisión se conoce como dolor nociceptivo, debido a su acoplamiento directo con los estímulos nocivos y suele tener una duración limitada.⁹

2.4 Tipos de dolor

De acuerdo con la velocidad de conducción de las fibras nerviosas periféricas, existen dos tipos de dolor: rápido y lento.



2.4.1 Dolor rápido

La percepción de este tipo de dolor es muy rápida, generalmente dentro de los primeros 0.1 segundos posteriores de la aplicación del estímulo, debido a que los impulsos nerviosos se propagan a través de fibras mielínicas A de diámetro medio. También es llamado dolor agudo, penetrante o punzante, y no es percibido en los tejidos más profundos del organismo. Como ejemplo de este tipo de dolor, es el que se siente por la punción con aguja o un corte con un cuchillo.¹

2.4.2 Dolor lento

A diferencia del dolor rápido, la percepción de este tipo de dolor inicia un segundo o más después de que el estímulo fue aplicado; posteriormente, aumenta de intensidad de manera gradual durante varios segundos o incluso minutos. Sus impulsos son conducidos por fibras amielínicas C y puede ser muy intenso. También es llamado dolor crónico, sordo o pulsátil, y puede generarse en la piel, en tejidos más profundos o en órganos internos; el dolor dental es un ejemplo de dolor lento.¹

Se puede percibir fácilmente la diferencia del inicio de estos dos tipos de dolor cuando se lesiona una parte del cuerpo alejada del cerebro, ya que la distancia de conducción es larga. Primero se percibe la sensación de dolor rápido y después, la sensación sorda propia del dolor lento.¹



CAPÍTULO 3 TRASTORNOS DE LA REACTIVIDAD AL DOLOR

Existen personas que no pueden sentir ningún tipo de dolor en ninguna parte de su cuerpo. La mayoría de estas personas padecen algún trastorno mendeliano o monogénico de reactividad al dolor, dicho de otro modo, su condición se debe a una mutación específica en un solo gen y precisamente, la disfunción de ese gen provoca que no puedan experimentar dolor.¹²

3.1 Antecedentes

Los reportes de pacientes que aparentemente eran insensibles al dolor de nacimiento tuvieron una larga historia, sin embargo, fue hasta la década de 1930 que esta condición atrajo la atención médica. Inicialmente, se utilizaron varios términos para describir a estos pacientes, entre ellos “analgesia pura general congénita”, “insensibilidad universal congénita al dolor”, “indiferencia universal congénita al dolor” y “ausencia congénita de dolor”. Como puede notarse, el fenómeno que intentaba describirse incluye diversas respuestas anormales al dolor, por ejemplo, algunos pacientes carecían de respuesta a la lesión, respuestas autónomas anormales a los estímulos dolorosos y dificultades para diferenciar los tipos de estímulos, mientras que otros mostraban una falta de respuesta a los estímulos, pero mantenían la capacidad de identificar la presencia de estímulos.¹²

Con el paso del tiempo, los términos "insensibilidad congénita al dolor" e "indiferencia congénita al dolor" sobresalieron en las descripciones de estos pacientes. Aunque ambos términos se utilizaban indistintamente, en los últimos años adquirieron significados diferentes y actualmente se utilizan para distinguir dos grupos de individuos.¹²



3.2 Clasificación

Como se vio al inicio de este capítulo, existen algunas enfermedades que cursan con la ausencia de la percepción del dolor y que implican múltiples problemas para los pacientes afectados. Aunque la mayoría de estas afecciones son muy raras, a menudo se distinguen por su fenotipo y su diagnóstico exacto se confirma mediante pruebas genéticas. Los trastornos de la reactividad al dolor pueden clasificarse en trastornos congénitos y adquiridos. Dentro de los trastornos congénitos existen dos cuadros clínicos: la insensibilidad congénita al dolor o analgesia congénita y la indiferencia congénita al dolor.^{7, 13}

Resulta importante diferenciar que, en el caso de la insensibilidad congénita al dolor el estímulo doloroso no se transmite adecuadamente al SNC debido a un defecto en las vías sensitivas; es decir, los pacientes parecen no percibir sensaciones de dolor, debido a que tienen dañada la capacidad para percibir el tipo, la intensidad y la calidad de los estímulos dolorosos.^{7,12}

Mientras que, en el caso de la indiferencia congénita al dolor, la vía sensorial está íntegra, pero el paciente no percibe el estímulo doloroso como desagradable, a diferencia de los pacientes con indiferencia congénita al dolor en lugar de una falta de transmisión de señal, que perciben estímulos dolorosos, pero no hay una respuesta afectiva al dolor; dicho de otra manera, los pacientes experimentan sensaciones de dolor, pero no muestran aversión a los estímulos dolorosos.^{7,12}

3.2.1 Insensibilidad congénita al dolor

Es un trastorno hereditario poco frecuente que caracteriza por la interpretación anormal de los estímulos dolorosos, está asociado con disfunción autonómica y trastornos del metabolismo de las catecolaminas. Como se vio

anteriormente, el individuo que lo padece no huye ante los estímulos dolorosos como ocurriría normalmente, ya que el estímulo doloroso no es transmitido adecuadamente al SNC debido a un defecto en las vías sensitivas, y en consecuencia puede autoproducirse daño como amputaciones o quemaduras.⁷ *Figura 9*

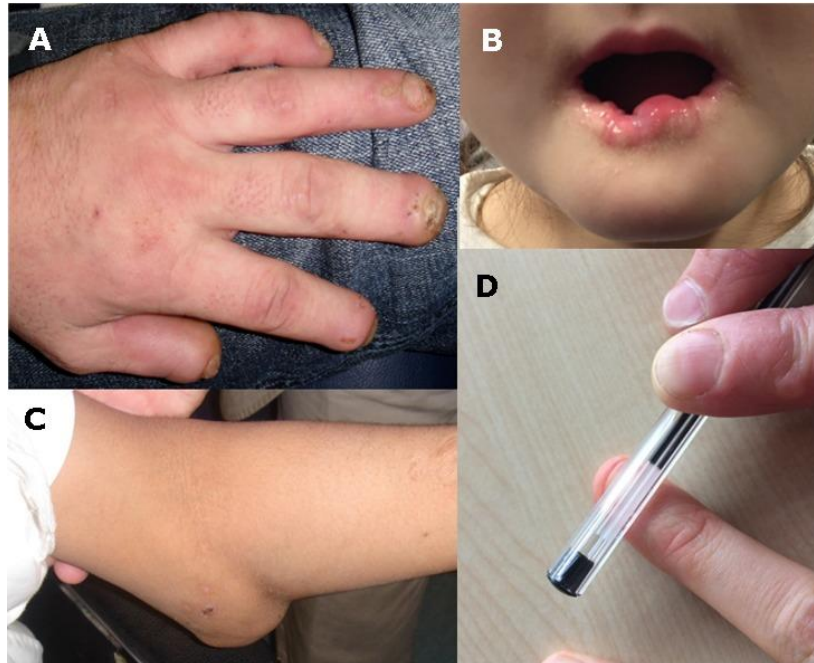


Figura 9 Hallazgos clínicos en pacientes con insensibilidad congénita al dolor.¹⁴

En la actualidad, la insensibilidad congénita al dolor se cataloga dentro de un grupo de neuropatías hereditarias llamadas sensitivo-autonómicas (HSAN, por sus siglas en inglés: *Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy*), un grupo heterogéneo de neuropatías periféricas raras caracterizadas por la pérdida de percepción del dolor y la temperatura, en combinación con otras anomalías sensoriales y autonómicas, tienen una implicación de las fibras nerviosas mielínicas pequeñas y amielínicas, vías de la mayor parte de la sensibilidad dolorosa, así como de las fibras autonómicas.³



3.2.1.1 Clasificación

La clasificación de las neuropatías hereditarias llamadas sensitivo-autonómicas (HSAN) fue establecida por Dyck en 1984 y actualmente se complementa con estudios genéticos para establecer un diagnóstico preciso. Hoy en día se distinguen cinco tipos de neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica, en todas ellas existe alteración de la percepción del dolor, y todas ellas son el resultado de mutaciones en 12 genes distintos; aunque anteriormente se sabía que algunos genes estaban involucrados en el dolor, cada uno de los genes en seres humanos se define por su fenotipo y su función esencial.^{7, 13, 15} *Tabla 1*

Tabla 1 Clasificación y genética de las neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias (HSAN).¹⁶			
Nomenclatura	Tipo HSAN	Localización cromosómica	Gen
Neuropatía radicular sensorial hereditaria	I	9q22.1-22.3	<i>SPTLC1</i>
Neuropatía sensorial congénita (CSN)	II	12p13.33	<i>HSN2 (?)</i>
Disautonomía familiar (FD) / Riley Day	III	9q31	<i>IKBKAP</i>
Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA)	IV	1q21-22	<i>NTRK1(TRKA)</i>
Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis parcial	V	No conocido	<i>NTRK1</i>

3.2.1.1.1 Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo I

También llamada HSAN I, es de herencia autosómica dominante, se caracteriza por sensación de pérdida distal de dolor y de temperatura durante

la segunda década de la vida, lo que conlleva a la aparición de ulceraciones indoloras en extremidades inferiores pero conservándose en las extremidades superiores, así como la ausencia de sudor.⁷

Se acompaña de hiporreflexia en las áreas afectadas, pérdida de la sensación de tacto y de presión si la enfermedad progresa. La biopsia del nervio periférico muestra una importante disminución de las fibras amielínicas (fibras C) y mielínicas de pequeño y gran tamaño (fibras A δ y A β). Además, se ha encontrado el gen responsable en el cromosoma 9q22.1-q22.3.⁷ *Figura 10*

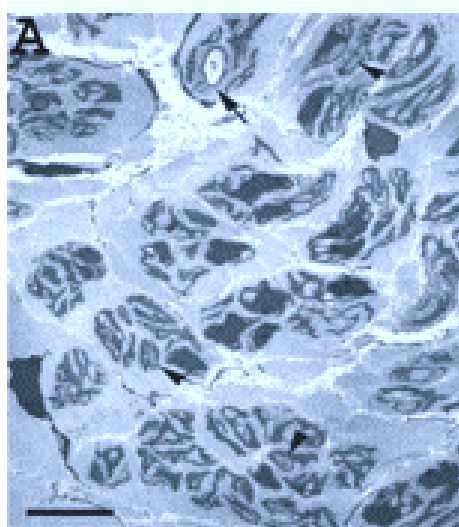


Figura 10 Histología de biopsia de nervios periféricos, se pueden observar axones no mielinizados.¹⁷

3.2.1.1.2 Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo II

Conocida también como HSAN II, se presenta durante la infancia con alteraciones en el tacto discriminativo y en la sensación de presión, también se acompaña de afectación variable en otras modalidades sensoriales. La alteración de la sensibilidad se manifiesta como torpeza en la manipulación de objetos pequeños o al realizar movimientos finos.⁷

La insensibilidad al dolor es evidente, varía desde su disminución hasta pérdida completa de dolor, típicamente en extremidades inferiores. Se pueden producir úlceras, fracturas indoloras y lesiones articulares, incluyendo mutilaciones.⁷ *Figura 11*

En la biopsia de nervio se ha encontrado una pérdida muy importante de fibras mielínicas con una relativa integridad de las fibras amielínicas, lo que se correlaciona con el hallazgo clínico de la pérdida del tacto, más que del dolor. Se piensa que tiene una herencia autosómica recesiva, ya que aún no se ha identificado el locus correspondiente.⁷



Figura 11 Secuelas ortopédicas en HSAN tipo II (articulaciones de Charcot).¹⁸

3.2.1.1.3 Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo III

Por sus siglas en inglés es conocida como HSAN III y está caracterizada por la disfunción autonómica y pérdida de la percepción del dolor y la temperatura. Se hereda con carácter autosómico recesivo, siendo prácticamente exclusivo de los judíos askenazi. Las manifestaciones iniciales aparecen en el periodo neonatal, con dificultad para la succión, incoordinación faríngea, reflujo y aspiración; también es frecuente la letargia, la irritabilidad y la hipotonía. Se observan alteraciones de la secreción lacrimal, mala regulación de la temperatura y alteraciones de la motilidad gastrointestinal.⁷

Estos pacientes también muestran lesiones indoloras comunes a los demás síndromes de insensibilidad al dolor. En la biopsia de nervio periférico, se ha detectado una pérdida severa de fibras amielínicas, con ausencia total de neuronas mielinizadas de gran diámetro; además presenta afectación del tronco cerebral, los pares craneales y los tractos espinales, así como escoliosis de la columna vertebral.⁷ *Figura 12*

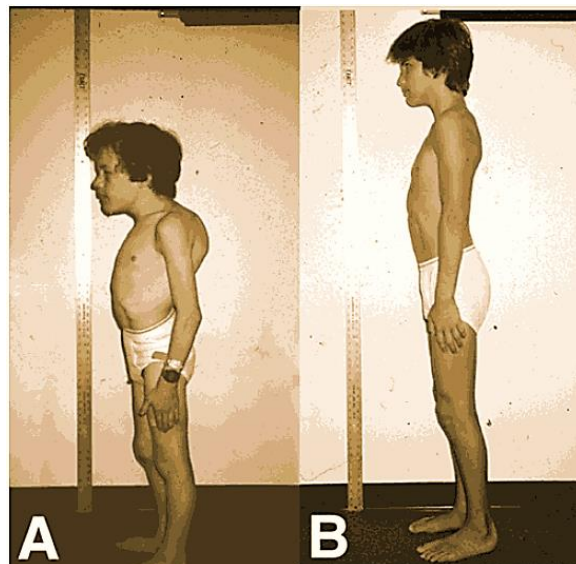


Figura 12 Vistas laterales de dos niños de 16 años con HSAN III que muestran variabilidad en las manifestaciones ortopédicas del trastorno. A: Baja estatura y cifoescoliosis severa. B: Altura normal y sin deformidad de la columna.¹⁹

3.2.1.1.4 Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo IV

También llamada insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis o HSAN IV, se caracteriza por presentarse en el periodo neonatal con episodios febriles, debido a la mala regulación de la temperatura; así como insensibilidad al dolor, con aparición de úlceras y mutilaciones. Debido a la insensibilidad al dolor se pueden producir diversas lesiones como automutilaciones en los primeros meses de vida y fracturas óseas, úlceras múltiples, osteomielitis, deformidades articulares y amputación de los miembros inferiores como ocurre en niños de mayor edad. El fallecimiento por hiperpirexia tiene lugar en los primeros tres años de vida en casi el 20% de los pacientes.⁷ *Figura 13*

La presencia de retraso mental es común. Se observa una disminución de las fibras mielínicas de pequeño tamaño y amielínicas. La biopsia de piel ha demostrado ausencia de inervación epidérmica y pérdida de la mayoría de la inervación de la dermis. Se produce por mutaciones autosómicas recesivas y polimorfismos en el gen TRKA, del cromosoma 1, gen regulador de un factor de crecimiento del nervio.⁷



Figura 13 Manifestaciones clínicas de un paciente con HSAN tipo IV.²⁰

3.2.1.1.5 Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo V

Es llamada también HSAN V, la insensibilidad al dolor y la temperatura se manifiestan desde la infancia, dando lugar a fracturas indoloras, úlceras y quemaduras. Las automutilaciones, típicamente manifestadas como mordeduras de labios y lengua, se observan con gran frecuencia. Aunque el dolor y la temperatura están alterados, la propiocepción y la sensibilidad al tacto, la presión y la vibración están preservadas. Existe una pérdida selectiva de las fibras pequeñas miélicas. No se ha identificado aún el locus correspondiente.⁷ *Figura 14*

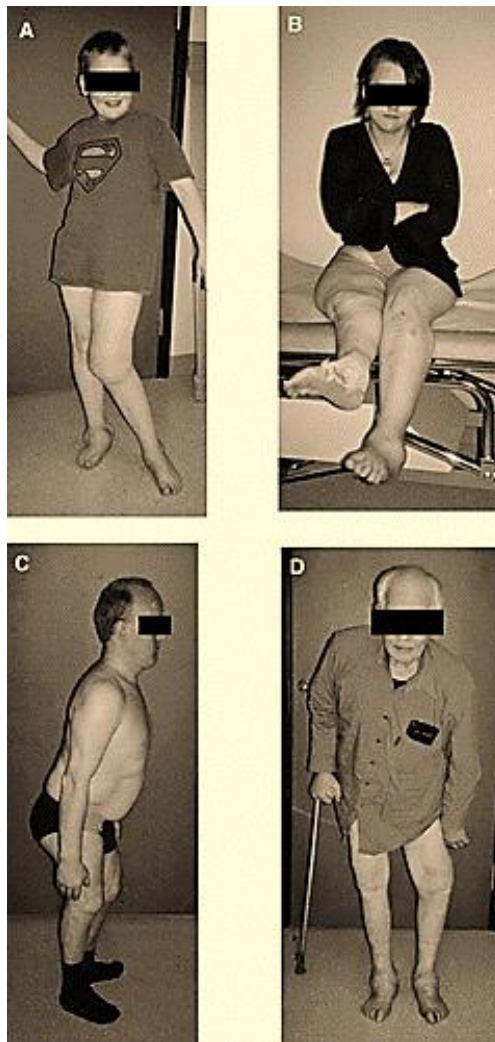


Figura 14 Pacientes de 12, 19, 38 y 75 años con HSAN tipo V. ²¹



A continuación se muestra una comparación de las neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas (HSAN) y sus principales características: *Tabla 2*

Tabla 2 Neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas (HSAN).²²
AD: Autosómico dominante. AR: Autosómico recesivo. FA: Fibras amielínicas.
FM: Fibras mielínicas.

Característica	HSAN tipo I	HSAN tipo II	HSAN tipo III Disautonomía familiar/ síndrome de Riley Day	HSAN tipo IV Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis	HSAN tipo V
Herencia	AD-AR	AR	AR	AR	AR
Edad de apareamiento	2 ^{da} década de 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	A menudo o 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 FA y FM	FM ausente	Reducción FA	Ausencia FA	Ausencia de FM pequeñas



CAPÍTULO 4 SÍNDROME RILEY-DAY

4.1 Definición

El síndrome Riley-Day, también conocido como disautonomía familiar (FD) o neuropatía sensorial y autonómica hereditaria tipo III (HSAN III), es un raro trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica recesiva causado por la mutación del gen *IKBKAP* (*inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells*), que induce niveles bajos de expresión de la proteína IKAP (*kinase complex-associated protein*) / ELP1 (*elongator complex protein 1*). Se caracteriza por la degeneración progresiva de las fibras del sistema nervioso autónomo y sensorial, que produce manifestaciones clínicas como pérdida de sensación de temperatura y dolor, déficits gastrointestinales y cardiovasculares, así como crisis y complicaciones disautonómicas.^{18, 23, 24}

La disautonomía familiar es la HSAN con mayor prevalencia, afecta casi exclusivamente a individuos askenazi, de Europa oriental o extracción judía, aunque también se han reportado algunos casos de pacientes no judíos.³

4.2 Antecedentes

La disautonomía familiar fue descrita por primera vez en la literatura médica en 1949 por los pediatras Conrad Riley, Richard Day, David Greeley y William Langford. En su informe original publicado en la ciudad de Nueva York, presentaron a 5 niños a los que se describieron "con síntomas tan desconcertantes que desafían el diagnóstico exacto, pero tan similares que constituyen una entidad clínica".^{18, 23, 25}

Las características que todos los niños presentaron incluían una reacción peculiar a la ansiedad con excesiva sudoración y salivación, manchas rojas en la piel, marcada hipertensión arterial transitoria y disminución de la producción de lágrimas.²⁵



Debido a que todos los niños tenían padres judíos, se supuso desde entonces que el trastorno tenía un origen genético. Sin embargo, fue hasta 1952 cuando el propio Riley describió 33 casos adicionales y denominó a la enfermedad disautonomía familiar.²³

4.3 Prevalencia

La disautonomía familiar es una enfermedad genética rara que afecta a niños con padres judíos europeos (askenazi). Más del 99% de los pacientes son descendientes directos de un único ancestro con una mutación puntual en el gen IKBKAP. La mutación se remonta a una zona geográfica en la región occidental del antiguo imperio ruso, donde los judíos estaban restringidos a vivir dentro de los límites de una zona de asentamiento (*Pale of Settlement*).²⁶

Esta área geográfica se encontraba entre el Mar Negro y el Báltico a través de un área que incluía la actual Polonia, Lituania, Bielorrusia y Ucrania. Los límites de la zona de asentamiento fueron demarcados en 1791 por Catalina la Grande, quien firmó un tratado declarando a todos los judíos como extranjeros y los obligó a vivir dentro de una zona restringida, un decreto que duró hasta 1917, con la caída del imperio ruso.²⁶

Recientemente se estimó que la población original estaba compuesta tan solo de 350 personas que emigraron a Polonia en el año 1500. A pesar de las despiadadas condiciones dentro de la zona de asentamiento, la población judía experimentó un período de expansión poblacional aún dentro de las restricciones geográficas; para la década de 1900, la población había aumentado a 5 millones. Las mayores tasas de supervivencia en niños provenientes de las familias más ricas y las altas tasas de endogamia dentro de las comunidades propiciaron una mayor pérdida de la variación genética; esto explica la frecuencia inusualmente alta de enfermedades autosómicas recesivas, como el síndrome Riley-Day en la población judía. La tasa de



portadores de la mutación de FD en judíos europeos que descienden de *Pale of Settlement* es en promedio de 1:32, pero se eleva a 1:19 en los de origen polaco, donde también se identificaron casos de disautonomía familiar.²⁶

La dispersión geográfica de los casos de HSAN III en todo el mundo es el reflejo de los patrones de migración judíos de Europa a finales del siglo XIX. El mayor número de pacientes se encuentra en América del Norte (54%) e Israel (34%), con casos también registrados en Gran Bretaña, Argentina, Brasil, Sudáfrica y Australia.²⁶

Como se vio anteriormente, incluso los pediatras Riley y Day describieron los primeros casos de disautonomía familiar en hospitales de Nueva York, muy cerca de las comunidades judías ortodoxas que emigraron desde la zona de asentamiento. En la actualidad, el 54% de los pacientes con disautonomía familiar de Estados Unidos se mantienen concentrados geográficamente en Nueva York y en los estados circundantes.²⁶

La incidencia de nacimientos vivos con síndrome Riley-Day entre los judíos askenazi se estima en 1:10,000 en América del Norte y 1:3,700 en Israel. La disautonomía familiar es por definición, una enfermedad rara, ya que afecta a <200,000 estadounidenses; y gracias a la disponibilidad de pruebas de portadores se ha vuelto cada vez más rara. La población afectada parece estable, ya que aproximadamente se registran 3 casos nuevos por año. En la actualidad, la mayoría de los bebés afectados nacen de padres que desconocen su propia herencia judía, así como la necesidad de realizarse un examen genético de forma rutinaria. Los casos más recientes se han identificado en pacientes que descienden de familias cristianas hispanoparlantes, que precisamente también desconocían su herencia judía. La secuenciación genética mostró que estos pacientes portaban copias homocigotas de la mutación original.²⁶



4.4 Genética

Poco después de que se descubrió la enfermedad, quedó claro que la herencia se transmitió de manera autosómica recesiva: en el año 1993, el gen se localizó en el cromosoma 9, lo que permitió el diagnóstico prenatal en familias afectadas. Para el año 2001, se descubrió la mutación original en el gen *IKBKAP*, la cual surgió durante la época de mayor expansión de la población dentro de la zona judía de asentamiento. Los análisis de haplotipos de 441 cromosomas FD revelaron la presencia de un haplotipo observado en 435 (98.6%) de los casos, lo que llevó a apuntar que casi todos los portadores comparten un ancestro común. Si bien casi todos los pacientes con disautonomía familiar son homocigotos para la mutación original, también se han identificado tres mutaciones muy raras en pacientes heterocigotos para la mutación principal. Como ejemplo de lo anterior, en el año 2003, Leyne describió la primera mutación en un paciente no judío con disautonomía familiar.^{3, 26, 27}

La mutación original es únicamente un cambio de T por C en el par de bases 6 del intrón 20 en el gen *IKBKAP*. *IKBKAP* codifica la proteína asociada a IκB quinasa (*IKAP*), que es en realidad la proteína elongadora 1 (*ELP1*). *IKAP* es una proteína de 1,332 aminoácidos de 150 kDa, altamente conservada que se expresa en todas las células eucariotas. Se ha demostrado que el complejo elongador se une a la ARN polimerasa II y facilitan el elongamiento transcripcional a través de la acetilación de histonas.²⁶

El rol de *IKAP* en muchas otras funciones celulares ha llevado a especular que la disautonomía familiar es el resultado de la migración celular defectuosa durante el desarrollo, la síntesis ineficaz de proteínas o tal vez la elongación transcripcional defectuosa, pero evidentemente se requieren de más estudios para determinar cómo la reducción de *IKAP* durante el desarrollo altera al sistema nervioso periférico.²⁶



Durante la embriogénesis, IKAP se expresa primero en el sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y a lo largo del tracto gastrointestinal; después se expresa en tejidos secretores y cartílago, y hacia las últimas etapas de la embriogénesis, la proteína se expresa en el músculo. Una vez que los órganos se encuentran formados, en las etapas finales la expresión de IKAP aparece en la piel y en mucosas. En general, la expresión es más fuerte en el sistema nervioso y la retina, y en menor expresión en los órganos periféricos.²⁶

Por otra parte, los estudios realizados en ratones muestran que la inactivación de IKBKAP es letal en la etapa embrionaria temprana, probablemente debido al desarrollo deficiente del sistema neuronal embrionario y al desarrollo reducido de componentes embrionarios como la placenta y el saco vitelino. Con base en lo anterior, puede decirse que el papel de IKAP es esencial para el desarrollo adecuado del sistema nervioso en los mamíferos, y especialmente para el desarrollo del sistema nervioso periférico en los seres humanos. Se cree que desempeña un rol importante en la migración de células madre, desarrollo neuronal y mielinización durante la etapa de embriogénesis, además actúa como un regulador para la transcripción de genes.^{9, 23, 28} *Figura 15*

Se ha señalado que la mutación original no desactiva completamente el gen, sino que conduce a la omisión aberrante del exón 20. En las neuronas, los factores reguladores negativos conducen al exón 20 a omitir la gran mayoría de las transcripciones, lo que lleva a la producción de transcripciones principalmente mutantes. El ARNm mutante está dirigido a la desintegración mediada sin sentido y a niveles muy bajos de funcionalidad.²⁶

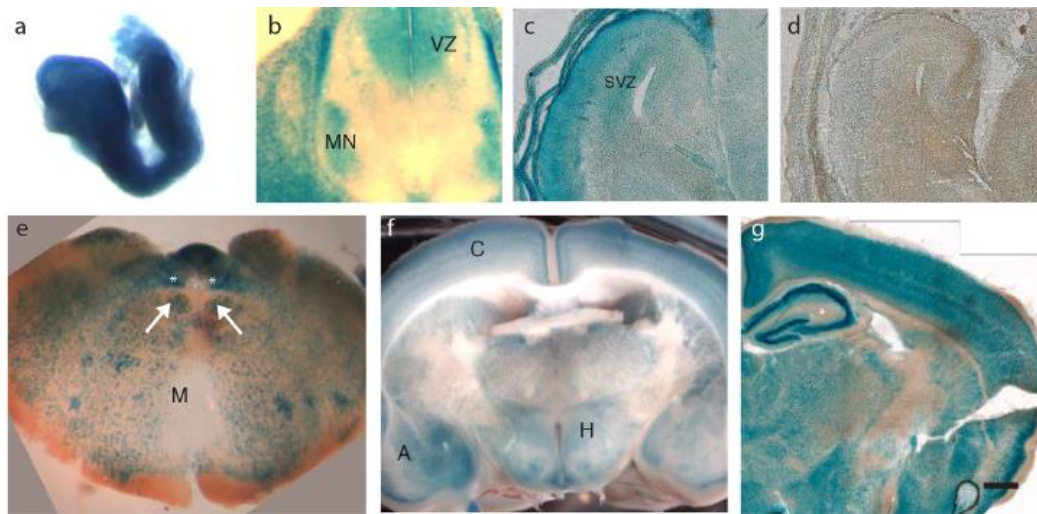


Figura 15 Expresión de Ikbkap en desarrollo y adulto del SNC en ratón, se muestra expresión (A) a lo largo del tubo neural, (B) en las columnas de la neurona motora de la médula espinal (MN) y la zona ventricular (VZ), (C) en la zona VZ y subventricular (SVZ) y placa cortical en la corteza embrionaria, con un control que se muestra para comparación en (D) y en (E) varios núcleos en la médula adulta (M), incluido el núcleo tracto solitario (NTS) (*) y núcleos de motor craneal (flechas), y (F, G) en la corteza adulta ('C'), hipotálamo (H) y amígdala ('A') e hipocampo (* en G). Barras de escala: 200 μm (D); 500 μm (E, F).¹⁵

4.5 Fenotipo

Principalmente, el déficit de IKAP afecta el desarrollo de las neuronas; las más afectadas son las neuronas aferentes (sensoriales) con cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal y los ganglios del nervio craneal, que se encuentran fuera del SNC. Además, muchos reflejos somatosensoriales y viscerales se encuentran ausentes o están apagados.²⁶

La falta de retroalimentación sensorial da como resultado una actividad descoordinada de las neuronas motoras tanto simpáticas como somáticas. Los reflejos del tronco encefálico y las vías corticales superiores se deterioran de forma variable con consecuencias clínicas significativas. Las características



clínicas del trastorno se deben a la pérdida sensorial generalizada en múltiples órganos. Desde una perspectiva cardiovascular autónoma, la disautonomía familiar es distinta de todas las otras neuropatías autonómicas conocidas.²⁶

4.6 Neuropatología

Los estudios neuropatológicos del síndrome Riley-Day son muy limitados y se realizaron principalmente a inicios de la década de 1970, antes de la disponibilidad generalizada de estereología. La mayoría de los informes neuropatológicos consisten en recuentos de células en secciones post mortem de casos individuales o pequeñas series de casos; se encontró que en general, los pacientes con HSAN III tienen nervios más delgados. Sólo está disponible la patología macroscópica del SNC y se ha descrito la atrofia de la médula, la protuberancia y el nervio vestibular, ambos nervios craneales con fibras aferentes, en su mayoría sensoriales, con tamaño reducido.²⁶

Hay un menor número de neuronas simpáticas preganglionares en la columna de células intermediolaterales de la médula espinal, y los ganglios simpáticos se reducen a un tercio del tamaño de las terminales nerviosas.²⁶

La pérdida de fibras es evidente en el tracto espinotalámico y espinocerebeloso, así como las raíces posteriores, de acuerdo con esto, los ganglios de la raíz dorsal se reducen en tamaño en todos los niveles de la médula espinal. Los estudios post mortem y de biopsia del nervio sural, un nervio sensorial, mostraron un área fascicular transversa disminuida con pérdida de los axones mielinizados y no mielinizados; tanto las fibras de pequeño como de gran diámetro se encontraron reducidos en número. Lo más destacado es que no se encontraron fibras más gruesas que 12 μm , así como una reducción grave de las fibras mielinizadas y no mielinizadas.²⁶ *Figura 16 y*

17



Figura 16 Corte transversal de nervios surales de pacientes con síndrome de Riley-Day (izquierda) y control (derecha). Se observa irregularidad de las fibras grandes en el nervio del paciente. ²⁹

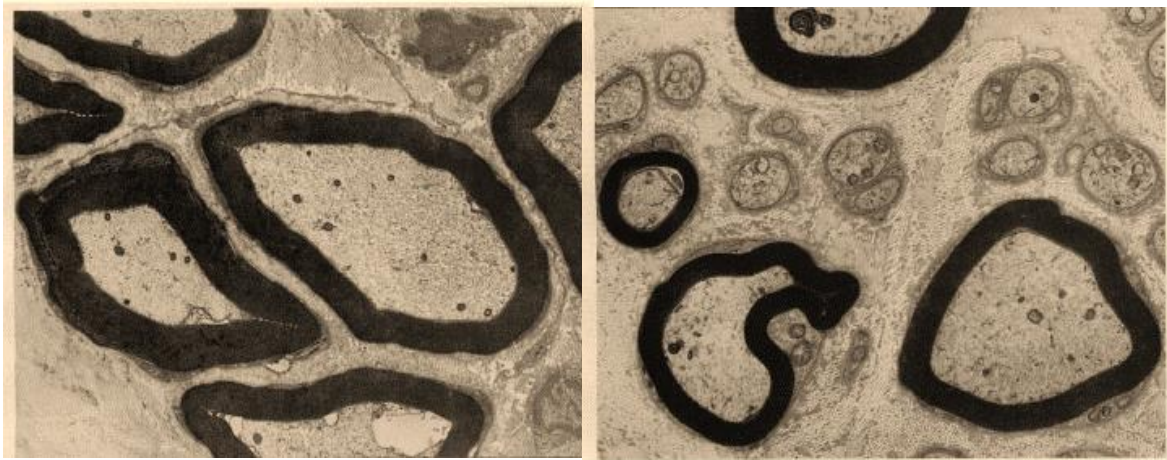


Figura 17 Corte transversal de nervios de un paciente con síndrome de Riley-Day (derecha) y control (izquierda), en contraste con el control, esta área del nervio del paciente no muestra fibras no mielinizadas (5,100 x). ²⁹



Los estudios de inmunohistoquímica muestran que su capacidad para sintetizar catecolaminas está aumentada, esto explica por qué los pacientes con síndrome Riley-Day tienen respuestas exageradas a las catecolaminas en momentos de estrés.²⁶

4.6.1 Involucración de nervios craneales

La disfunción del nervio craneal aferente es una característica cardinal de la disautonomía familiar, junto con una serie de reflejos del tronco cerebral severamente dañados. La mayoría de los recién nacidos afectados aspiran y desarrollan neumonía, los reflejos de succión a menudo están ausentes y la dificultad para tragar o alimentarse son una característica muy importante.²⁶

Los reflejos protectores de las vías respiratorias, mediados predominantemente por el nervio glosofaríngeo (IX par), se encuentran ausentes. Los estudios de electrofisiología apuntan a una lesión en el nervio trigémino (V par) y falta de sensibilidad en la boca y la mandíbula. Sin estos reflejos primitivos del tronco encefálico para coordinar la succión repetitiva y la deglución de los patrones motores, la leche es aspirada fácilmente hacia los pulmones. La disfagia sigue siendo un problema de por vida con un alto número de pacientes que requieren tubos de gastrostomía. La mayoría de los pacientes con síndrome Riley-Day desarrollarán una enfermedad pulmonar crónica, debida en gran parte a la aspiración recurrente en las vías respiratorias.²⁶ *Figura 18*

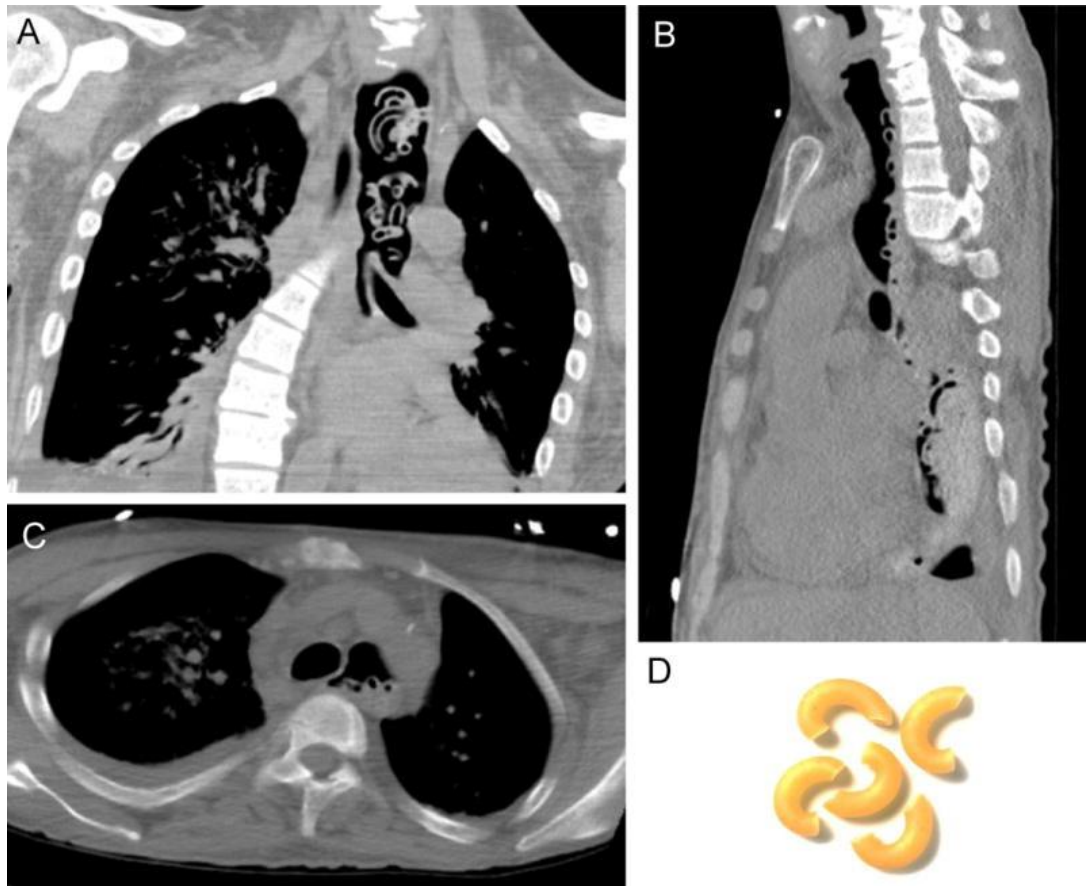


Figura 18 TC de tórax que muestra esófago con múltiples macarrones no masticados, se extienden desde el esófago proximal hasta el lumen gástrico y opacidades relacionadas con neumonía por aspiración, principalmente en el pulmón derecho, (A: sección transversal, B: coronal, C: sagital), D: Macarrones en forma de codo con una longitud de 2.5 cm cada uno.³⁰

La hipoestesia corneal y el lagrimeo defectuoso o ausente (alacrimia) son signos adicionales de la afectación del nervio trigémino, por lo que las ulceraciones corneales son muy comunes en estos pacientes.²⁶ *Figura 19*



Figura 19 Fotografía clínica que muestra ulceraciones bilaterales corneales en cicatrización y su queratinización. ³¹

La inestabilidad cardiovascular es otra característica importante de la disautonomía familiar, surge a partir de las neuronas aferentes defectuosas en los nervios glossofaríngeo y vago (IX y X par).²⁶

Estos nervios suministran información aferente de los receptores sensibles al estiramiento en la carótida y el arco aórtico, que es fundamentalmente importante en la homeostasis de la presión arterial. Es decir, los pacientes carecen de retroalimentación de los barorreceptores arteriales y no logran amortiguar los cambios en la presión arterial.²⁶ *Figura 20*

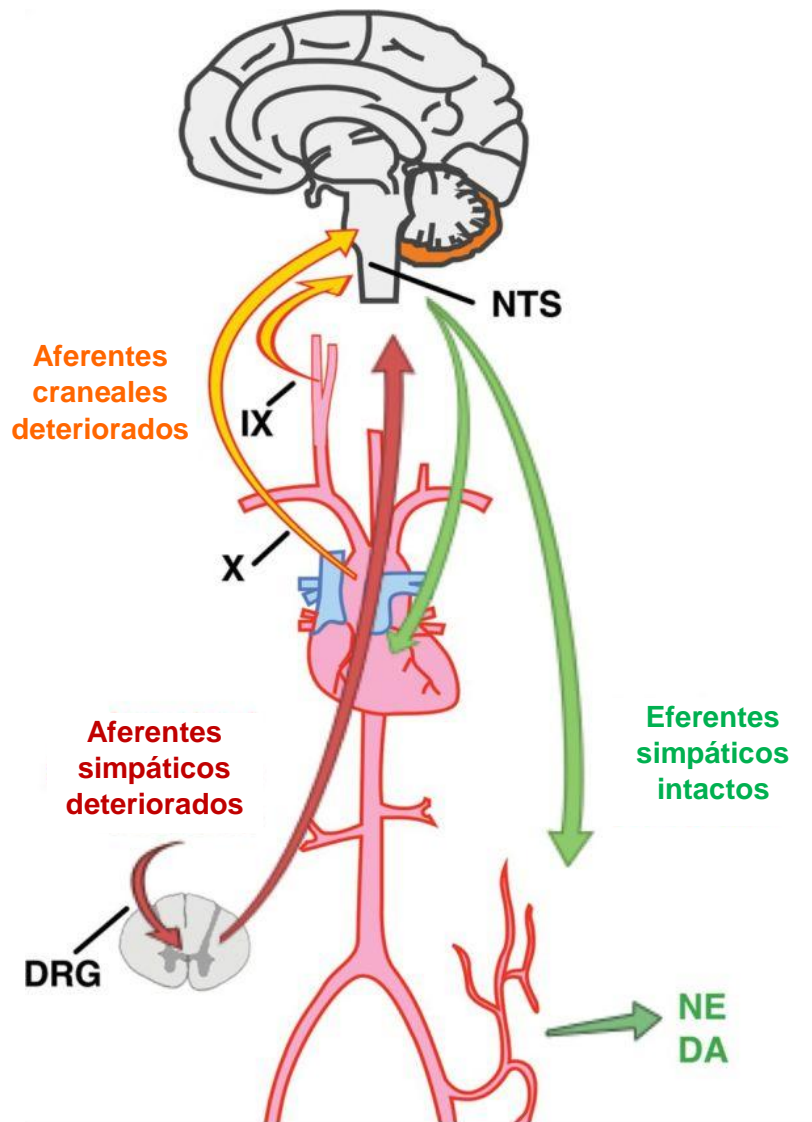


Figura 20 Vías autónomas reguladoras en la disautonomía familiar. La afectación de las fibras aferentes en los nervios craneales IX y X provoca la pérdida de la entrada sensorial de los barorreceptores arteriales al núcleo del tronco encefálico solitario (NTS). La afectación de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) altera la entrada sensorial de los órganos viscerales llevados por las fibras aferentes simpáticas, que hacen sinapsis a nivel de la médula espinal. Las fibras simpáticas eferentes del corazón y la vasculatura permanecen funcionalmente intactas como lo demuestra la liberación de norepinefrina (NE) y dopamina (DA) en la circulación en respuesta a la excitación emocional. El fracaso completo de la señalización autonómica aferente da lugar al fenotipo cardiovascular único en la disautonomía familiar.³²



La información de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo que se transmite a través de fibras aferentes en el nervio glossofaríngeo (IX par) también es defectuosa. Los pacientes no desarrollan una unidad respiratoria en respuesta a la hipoxia; por ejemplo, aguantar la respiración hasta el punto del síncope es común entre los pacientes con disautonomía familiar, así como un impulso respiratorio entorpecido, que contribuye a la respiración desordenada durante el sueño.²⁶

Adicionalmente se presentan otras anomalías también relacionadas con la involucreción de nervios craneales aferentes e incluyen la alteración de la discriminación olfativa (I par), atrofia óptica progresiva (II par), alteración del gusto (VII par) y anomalías vestibulares (VIII par).²⁶

4.6.2 Involucreción aferente espinal

Normalmente, las entradas somatosensoriales y viscerales que son transportadas por las fibras sensoriales con cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal, se transmiten de manera rostral a través de la médula espinal para llegar a la corteza cerebral. Sin embargo, estas vías se encuentran severamente dañadas en pacientes con disautonomía familiar.²⁶

Existe una marcada disminución en el número de aferentes nociceptivos de las fibras C, que da como resultado una sensación de dolor sordo, frecuentes lesiones indoloras, contribuye al desarrollo de articulaciones neuropáticas (Charcot) y aumenta la incidencia de rabdomiólisis. La sensación de temperatura, que también es transmitida por fibras pequeñas de tipo C, se atenúa, lo que hace que los pacientes sean más propensos a sufrir quemaduras.²⁶

Recientemente, se ha descrito una vía interoceptiva de fibras aferentes primarias de diámetro pequeño (A γ y C) que inervan todos los tejidos del cuerpo y terminan de forma monosináptica en la lámina I de los cuernos



dorsales espinales (y trigeminales). Esta vía conduce información sobre todos los tipos de condiciones fisiológicas, incluyendo el estado mecánico, térmico, químico, metabólico y hormonal de la piel, músculos, articulaciones, dientes y vísceras. Esta vía interoceptiva también se conoce como aferentes simpáticos y es paralela a las fibras eferentes simpáticas.²⁶

La grave anomalía en el desarrollo de las fibras C en pacientes con síndrome Riley-Day, afecta la transmisión de información metabólica y osmótica del cuerpo, lo que contribuye a la disfunción orgánica y frecuentes episodios de desequilibrio electrolítico.²⁶

Los axones aferentes primarios de tipo I y II de los husos musculares, también se encuentran afectados. Estas neuronas transportan la información propioceptiva del cuerpo, tienen un diámetro más grande y una capa de mielina más gruesa que la de todos los axones aferentes somatosensoriales. Los niños con disautonomía familiar son torpes y tienen una gran tendencia a tropezarse o caer. Esto se debe a la falta de señalización aferente de los husos musculares mecano-sensibles, lo que explica la ausencia de reflejos tendinosos profundos, así como también da lugar a la característica marcha propioceptiva de la ataxia. Con el tiempo, los pacientes pierden la capacidad de deambular de forma independiente, lo que es una de las características más limitantes de la enfermedad. Los déficits propioceptivos también contribuyen a la mala coordinación de los movimientos de la pared torácica. La disminución de los aferentes del huso muscular también puede explicar algunas deformidades esqueléticas, como el caso de la escoliosis de inicio precoz y el desarrollo craneofacial anormal, que se producen en tasas elevadas en la población de pacientes con HSN III.²⁶

Curiosamente, el tacto ligero y algunos tipos de contacto afectivo parecen haberse preservado. Las fibras aferentes cutáneas, que aportan información sensorial de la piel, pueden excitarse y como resultado de ello los pacientes sienten un toque afectivo.²⁶



4.6.3 Involucración de la función motora

La función motora eferente (somática y autónoma), es decir, las señales del SNC al resto del cuerpo, parece estar intacta en estos pacientes. Las fibras motoras somáticas en los nervios craneales aparentemente se mantienen preservadas, ya que no hay evidencia de deficiencias nerviosas óculo-motor (III, IV y VI par), o debilidad facial en el examen neurológico. El examen electrofisiológico del nervio facial (VII par) revela la conservación de respuestas motoras. La fuerza muscular en las extremidades generalmente es normal, aunque la masa muscular se encuentra disminuida.²⁶

Las fibras eferentes simpáticas que inervan los vasos sanguíneos están funcionalmente intactas. Los niveles plasmáticos de norepinefrina, el neurotransmisor liberado en las terminales nerviosas simpáticas, son normales y aumentan en momentos de activación emocional o cognitiva, así como también durante un ataque de vómito.²⁶

Por lo tanto, puede decirse que el fenotipo clínico de la disautonomía familiar se caracteriza por la desaferentación sensorial con preservación de la función motora (eferente). Sus características clínicas muestran cómo la deficiencia congénita en IKBKAP perjudica de manera preferente a la función de las neuronas sensoriales (aferentes).²⁶

4.7 Manifestaciones clínicas

En general, los signos de disautonomía familiar están presentes desde el nacimiento y múltiples sistemas se ven afectados, incluso algunos de los signos neurológicos son tan consistentes que se consideraron como criterios cardinales para el trastorno.¹⁹

Debido a que no todas las características están presentes en todos los individuos afectados con HSAN III y también a causa de que algunos de los problemas clínicos son progresivos y empeoran con el tiempo, la expresión

clínica varía ampliamente de un paciente a otro, incluso dentro de los individuos de la misma familia.²³

Por lo general, los pacientes afectados presentan hipotonía al nacer, así como manchas episódicas en la piel e irritabilidad; los bebés no responden al dolor ni a los estímulos fríos; la falta de coordinación oral y los reflejos anormales de deglución conducen a dificultad en la alimentación, así como a episodios recurrentes de neumonía por aspiración; la inestabilidad de la temperatura, en particular la hipotermia y la transpiración excesiva o diaforesis, también son características distintivas. Otras manifestaciones de temprana aparición incluyen la ausencia de lágrimas (alacrimia) y la ausencia de papilas fungiformes que le dan a la lengua un aspecto peculiar y suave.²³ *Figura 21*



Figura 21 A: Lengua normal B: Lengua disautonómica, se observa ausencia de papilas fungiformes, lo que da la apariencia de una lengua lisa. ¹⁶

También son muy comunes tanto la labilidad emocional con ansiedad severa, como los problemas de comportamiento y la dificultad de aprendizaje.²³

La inestabilidad de la presión arterial se produce en todos los pacientes desde el nacimiento, ya que la excitación cortical provoca hipertensión y taquicardia. Por el contrario, cuando el paciente está tranquilo, la hipotensión y la bradicardia se producen con el ejercicio de pie y físico. Otra característica distintiva son los ataques de vómito acompañados de hipertensión marcada, taquicardia, diaforesis y manchas en la piel. Estos síntomas hiperadrenérgicos,

a menudo referidos como crisis disautónomas, pueden ocurrir en respuesta a emociones, enfermedades o incluso al despertar.²³

Las deformidades de la columna vertebral como escoliosis y cifosis, suelen presentarse en la adolescencia y en la edad adulta suelen ser pequeñas. Con frecuencia, las deformidades de la columna vertebral aunadas a las neumonías por aspiración recurrentes dan como resultado una enfermedad pulmonar crónica grave con hipoxia e hipercapnia.²³ *Figura 22*



Figura 22 Cifoscoliosis en una niña de 10 años con HSN III. ¹⁶

Las articulaciones neuropáticas de Charcot también pueden desarrollarse como consecuencia de la insensibilidad al dolor y la propiocepción alterada.¹⁶

Figura 23



Figura 23 Niño con articulaciones de Charcot, la rodilla y tobillo izquierdos están agrandados y distorsionados, la piel sobre el aspecto medial del tobillo se oscurece con un drenaje secundario a osteomielitis, hay otras áreas de traumatismo y úlceras que incluyen un sitio en el talón izquierdo.²³

Además, la analgesia corneal puede conducir a abrasiones, ulceraciones y cicatrices de la misma.²³ *Figura 24*



Figura 24 Opacidad corneal en un caso de disautonomía familiar, ulceraciones y defectos epiteliales persistente desde 2008.³³



Muchos pacientes tienen problemas para respirar con apneas obstructivas y centrales del sueño. Con edad avanzada, la atrofia óptica frecuentemente conduce a la ceguera así como la marcha atáxica empeora significativamente. Las consecuencias a largo plazo de la hipertensión lábil incluyen enfermedad renal crónica, enfermedad renal terminal, así como hipertrofia ventricular izquierda.²³

A continuación se muestra un resumen de las características clínicas de la disautonomía familiar agrupadas de acuerdo a su afectación en la sistema nervioso: *Tabla 3*

Tabla 3 Características clínicas de la disautonomía familiar, las características marcadas con asterisco (*) son consideradas como signos cardinales para establecer su diagnóstico.³⁴

Sistema sensitivo periférico
<ul style="list-style-type: none">• Disminución en la percepción del dolor• Sensaciones térmicas disminuidas• Reflejos tendinosos profundos disminuidos *
Sistema nervioso central
<ul style="list-style-type: none">• Atrofia del nervio óptico (II par)• Disminución de la percepción del dolor (distribución del nervio trigémino) (V par)• Disminución de los reflejos corneales (V par)• Percepción deficiente del gusto (especialmente dulce) y ausencia de papilas fungiformes (VII par) *
Sistema autónomo periférico
<ul style="list-style-type: none">• Hipotensión postural sin taquicardia compensatoria• Perfusión anormal de la piel (moteado y manos rojas hinchadas)• Diaforesis• Dismotilidad esofágica y reflujo gastroesofágico
Sistema autónomo central
<ul style="list-style-type: none">• Ausencia de lágrimas *• Insensibilidad a la hipoxia (contención de la respiración)• Incoordinación orofaríngea / habla nasal• Hipotonía - retraso del desarrollo leve / moderado• Marcha atáxica leve y movimientos mal graduados• Labilidad emocional en crisis disautonómicas

4.8 Diagnóstico

El diagnóstico de disautonomía familiar se basa en la identificación clínica de trastornos sensoriales y autonómicos: presencia de alacrimia, ausencia de papilas fungiformes, reflejos patelares deprimidos, prueba de histamina anormal y al menos un padre con ascendencia judía askenazi suelen ser suficientes para hacer el diagnóstico.²⁷ *Figura 25*



Figura 25 El antebrazo superior muestra la reacción disautonómica típica a la histamina intradérmica; sólo una areola estrecha rodea la roncha; el antebrazo inferior muestra una reacción normal a la prueba de histamina con una llamarada axónica difusa alrededor de una roncha central. ³⁵

La expresión clínica y la progresión de la enfermedad varían ampliamente de un individuo a otro, por ejemplo, la alacrimia es un rasgo cardinal de la disautonomía familiar, sin embargo, puede que no se reconozca de inmediato ya que el desbordamiento de las lágrimas es normal hasta los seis o siete meses de edad. El signo más temprano suele ser la dificultad para alimentarse, el reflujo gastroesofágico y la desviación del bolo alimenticio.²⁷

4.8.1 Pruebas genéticas

A pesar de la identificación clínica de los trastornos sensoriales y autonómicos, la evaluación genética se considera como la herramienta más sensible y



específica para el diagnóstico de HSAN III. Además, es la única prueba diagnóstica específica actualmente disponible.^{27, 36}

Gracias a la identificación de la mutación responsable de la mayoría de los casos, surgieron las pruebas basadas en análisis de ADN, con una precisión del 99%; gracias a esto, en 2009 únicamente se diagnosticaron 5 casos nuevos de disautonomía familiar en el mundo, lo que representa una reducción significativa de nuevos casos, considerando que 15 o 20 se diagnosticaron por año en la década de 1990.³

Esta mutación es de particular importancia porque permite la identificación del síndrome Riley-Day en etnias no judías y vuelve incierto el papel de este signo cardinal de diagnóstico. Debido a que también se ha descrito un paciente heterocigoto para esta mutación común y que heredó la mutación de un padre no judío, no se debe descartar el diagnóstico del síndrome Riley-Day si un paciente cumple con todos los signos cardinales, excepto con la ascendencia judía. Sin embargo, existen al menos seis informes en la literatura de disautonomía familiar en pacientes no judíos.²⁷

4.9 Tratamiento

A pesar de que en la actualidad la población con disautonomía familiar es relativamente pequeña, todavía no existe una cura para los pacientes existentes, y aún no se conocen con exactitud los mecanismos subyacentes a la enfermedad, lo que impide el desarrollo de terapias más eficientes. Además, como la HSAN III comparte muchas similitudes con otras neuropatías, comprender los mecanismos de la enfermedad puede arrojar información sobre otros trastornos relacionados y aumentar nuestra comprensión del desarrollo y mantenimiento normal del sistema nervioso central y periférico.³

Por lo tanto, el tratamiento se basa principalmente en la prevención de complicaciones y en la terapia de mantenimiento. Como primera línea de tratamiento, la dificultad en la alimentación de los bebés se maneja con alimentos espesantes para evitar su aspiración. Debido a la indiferencia ante el dolor y la temperatura, se deben tomar precauciones para evitar lesiones, como abrasiones o quemaduras.²³ *Figura 26*



Figura 26 Una niña con lesiones faciales prominentes alrededor de la nariz y los ojos, torticollis de cuello y contracturas en los codos, A: Edad 22 meses, B: Edad 31 meses, C: Edad 5 1/2 años, D: Edad 5 1/2 años. ¹⁹

El tratamiento farmacológico de la presión arterial inestable es complejo y en muchas ocasiones no tiene éxito porque los medicamentos que disminuyen la presión arterial pueden empeorar la hipotensión ortostática. En forma aguda, las crisis hiperadrenérgicas con vómito generalmente se tratan con una combinación de benzodiacepinas. Sin embargo, estos medicamentos no siempre son efectivos y pueden dejar al paciente extremadamente sedado y gravemente hipotenso. La educación del paciente sobre las maniobras físicas contrarias, la expansión de volumen con sal, la hidratación adecuada y el dormir de cabeza arriba son las piedras angulares del tratamiento para la



hipotensión ortostática. Es posible que se requiera midodrina, un agonista α -1 para prolongar el tiempo de reposo o mantener la presión arterial en momentos de actividad física.²³

Debido a la falta de impulsión ventilatoria hipóxica, se debe tener mucho cuidado al usar medicamentos sedantes y con la exposición a la hipoxia ambiental, por ejemplo, a grandes altitudes o en vuelos. Se recomienda la ventilación con presión positiva para el tratamiento de la apnea del sueño y la hipoventilación.²³

4.9.1 Retos en el tratamiento

Aunque las estadísticas de supervivencia han mejorado, prevalece cierta disfuncionalidad en el manejo de áreas particulares, por lo que se siguen planteando como los mayores desafíos para su tratamiento.³⁴

4.9.1.1 Gastrointestinal

4.9.1.1.1 Incoordinación orofaríngea

Como se explicó anteriormente, la falta de coordinación orofaríngea es uno de los signos tempranos del síndrome Riley-Day, se manifiesta por una mala aspiración y problemas de alimentación. Con el tiempo, algunos bebés pueden aprender a succionar con eficacia, pero por lo regular, la dificultad para alimentarse continúa durante el primer año de vida. Los estudios de ingestión cineradiográfica muestran que los líquidos delgados son más propensos a ser aspirados, en comparación con los alimentos más blandos o los líquidos más espesos. Si el aumento de peso en el bebé no es adecuado, los problemas respiratorios persisten, o si el bebé tiene un aumento de nitrógeno ureico en la sangre, se recomienda la gastrostomía. Aproximadamente el 80% de los lactantes con disautonomía familiar requieren una gastrostomía antes de cumplir un año.³⁴



4.9.1.1.2 Dismotilidad esofágica y gástrica

La dismotilidad gastrointestinal también involucra al esófago, estómago y la primera porción del intestino delgado; se manifiesta como peristalsis esofágica anormal con alta frecuencia de reflujo gastroesofágico y vaciamiento gástrico anormal. Sus síntomas clínicos pueden variar desde la regurgitación con aspiración, hasta episodios nocturnos de sibilancias, apnea o anemia por deficiencia de hierro secundaria a esofagitis crónica.³⁴

Inicialmente, el tratamiento puede intentarse con agentes procinéticos, antagonistas H₂, engrosamiento de los alimentos y posicionamiento; si el tratamiento no tiene éxito, deberán utilizarse los siguientes criterios: persistencia en el poco aumento de peso y crecimiento, neumonía, hematemesis o apnea, para recomendarse la intervención quirúrgica (funduplicatura).³⁴

4.9.1.1.3 Crisis de vómito

La causa periférica más común de vómitos frecuentes es el trastorno de motilidad esofágica y gástrica. Sin embargo, cuando el vómito se asocia con un conjunto de síntomas sistémicos, como hipertensión, taquicardia, sudoración difusa e incluso cambios en la personalidad, puede entonces denominarse crisis disautonómica. Debido a que las crisis disautonómicas generalmente son inducidas por el estrés, ya sea de tipo físico o emocional, se presume que son secundarias a la disfunción autonómica central. En aproximadamente el 40% de los pacientes, las crisis tienen un patrón cíclico y ocurren diaria, semanal o mensualmente. De hecho, la utilización regular de medicamentos anticonvulsivos y el uso nocturno de agonistas α -adrenérgicos centrales han prevenido o incluso disminuido las crisis en algunos pacientes.³⁴



Un episodio agudo de vómito en un paciente con disautonomía, independientemente de la causa, debe tratarse con diazepam administrado por vía oral, intravenosa o rectal a 0.2 mg/kg por dosis. Se espera que la dosis inicial de diazepam detenga el vómito, normalice la presión arterial, así como que disminuya la agitación. Si la agitación o la hipertensión persisten, entonces puede administrarse clonidina (0.004 mg/kg por dosis) mediante gastrostomía en caso de que la presión diastólica permanezca elevada.³⁴

4.9.1.2 Respiratorio

4.9.1.2.1 Aspiración

Entre los factores que contribuyen a la disfunción respiratoria, el que ocurre de manera más temprana es la aspiración que se produce como resultado de una deglución mal dirigida o dismotilidad esofágica. Los líquidos delgados son muy problemáticos no sólo para los niños, sino para los pacientes de todas las edades, ya que son aspirados y penetran en la tráquea incluso sin provocar un reflejo de tos. La repetitiva aspiración conduce a una enfermedad pulmonar crónica, como el caso de atelectasia y bronquiectasia. Inicialmente, el tratamiento consiste en terapia para la disfagia y para la dismotilidad esofágica. Debido a que los líquidos continúan siendo problemáticos, un gran número de niños con disautonomía familiar están siendo tratados con funduplicatura de Nissen con gastrostomía.³⁴

4.9.1.2.2 Enfermedad pulmonar restrictiva

Puede decirse que el desarrollo de la curvatura espinal contribuye a la enfermedad pulmonar restrictiva, ya que el 85% de los pacientes con síndrome Riley-Day tienen una curvatura significativa de la columna vertebral a los 15 años. La capacidad pulmonar puede reducirse aún más como resultado de la debilidad muscular general y la respiración descoordinada. La terapia con



corsé y los ejercicios tienen un impacto mínimo en la curvatura progresiva de la columna vertebral, por lo que con frecuencia se requiere de una intervención quirúrgica.³⁴

4.9.1.2.3 Disfunción de quimiorreceptores

Los pacientes con HSAN III tienen disminuida la sensibilidad y la respuesta a los estados hipóxicos, pueden presentar una rápida depresión central con hipoxia leve; la baja saturación de oxígeno periférico no causa una taquipnea apropiada ni aumenta el flujo sanguíneo cerebral. El síncope puede producirse a medida que la hipoxia progresiva induce respuestas de ventilación, presión arterial, frecuencia cardíaca y flujo sanguíneo arterial cerebral. Por lo tanto, estos pacientes no presentarán la taquipnea esperada con infecciones pulmonares intersticiales lo suficientemente graves como para inducir hipoxemia.³⁴

Además, los pacientes deben tener cuidado en los entornos donde la presión parcial de oxígeno disminuya, como en altitudes elevadas o durante un viaje en avión. La respuesta a la hipoxia contribuye a los episodios de contener de la respiración que dan lugar a cianosis y síncope. La insensibilidad al quimiorreceptor también contribuye al sueño desordenado. Los estudios del sueño han revelado apnea central y obstructiva; en el caso de la apnea central, es refractaria al tratamiento; mientras que, en caso de la apnea obstructiva, la adenoidectomía con o sin amigdalectomía ha resultado beneficiosa. Algunos pacientes son tratados con oxígeno de bajo flujo durante el sueño.³⁴

4.9.1.3 Cardiovascular

Los pacientes con HSAN III presentan diversos trastornos cardiovasculares, como es el caso de la hipotensión postural sin taquicardia compensatoria, que es provocada por un cambio de posición o ejercicio, hipertensión episódica con



ansiedad o dolor visceral e hipertensión supina. Estas respuestas de la presión arterial y la frecuencia cardíaca son consistentes con la inervación simpática periférica disminuida y la síntesis de norepinefrina también disminuida. El tratamiento de la hipotensión ortostática es difícil y los únicos regímenes médicos son los que se usan en otros trastornos autonómicos como el aumento de líquidos y sal, ejercicio, uso de medias elásticas de soporte, fludrocortisona, un mineralocorticoide, y midodrina, un agonista alfa periférico. Por lo general, los pacientes se adaptan a la disminución crónica y recurrente de la presión arterial, por lo tanto, si se produce un síncope debe sospecharse de un desafío adicional para la homeostasis, como hipoxia, deshidratación, pérdida de sangre o sepsis, y la situación debe tratarse de manera adecuada.³⁴

Por otra parte, se ha visto que los defectos cardíacos estructurales en los pacientes con disautonomía familiar se producen con la misma frecuencia que en la población normal. Sin embargo, existe un aumento en la incidencia de anomalías electrofisiológicas, que pueden deberse a una disminución de la inervación simpática. La documentación de bradiarritmia severa o asistolia ha llevado a la colocación de marcapasos en un intento por evitar la muerte súbita, que ocurre en la población con síndrome Riley-Day.³⁴

4.9.1.4 Progresión neurológica

Los estudios neuropatológicos han demostrado características progresivas, en consecuencia, a medida que el paciente con HSAN III envejece, los problemas de marcha empeoran, al igual que la dificultad para concentrarse e incluso se ha señalado el desarrollo de fobias. Algunos de estos problemas pueden deberse al trastorno neurológico intrínseco, pero también es posible que las respuestas cerebrales anormales contribuyan a esta progresión. Como puede verse, esta área es extremadamente problemática y lamentablemente todavía no ha recibido tratamiento.³⁴



4.10 Evolución y pronóstico

El reconocimiento de la disautonomía familiar como una enfermedad distinta a las demás desde el año 1949 coincidió con la disponibilidad generalizada de antibióticos, que sirvieron para mantener a los pacientes con vida a pesar de los ataques severos de neumonía. Para el año 1970, los niños nacidos con disautonomía familiar tenían una probabilidad de 50:50 de llegar a la edad adulta, con la mitad de las muertes ocurridas en niños menores de 5 años.²⁶

Existe una base internacional de datos que abarca 46 años sobre la historia natural de este síndrome, en la que puede verse que la disminución de la tasa de natalidad en los últimos 15 años ha jugado un papel importante en el avance de la edad promedio de la población actual.²⁶

Aunque el tratamiento ha sido principalmente de apoyo para los pacientes con disautonomía familiar, la morbilidad y la mortalidad se han reducido mediante el uso de diversos fármacos como midodrina, diazepam y clonidina para tratar las manifestaciones clínicas. La mejoría de la funcionalidad de estos pacientes también se ha obtenido al proporcionarles una nutrición adecuada y realizando cirugías como la funduplicatura, la gastrostomía, la cauterización del conducto lagrimal y la fusión de la columna vertebral. Estas intervenciones han mejorado la supervivencia, por lo que un niño nacido con síndrome Riley-Day actualmente tiene un 50% de probabilidad de sobrevivir hasta los 40 años.³⁴

Debido a que las causas de muerte están relacionadas con las complicaciones pulmonares, se ha visto que el tratamiento de las aspiraciones es de gran ayuda. Sin embargo, aún son de gran preocupación los pacientes que han fallecido ante muertes inexplicables o súbitas. Actualmente, las principales causas de defunción son la muerte inesperada durante el sueño (23%) y la aspiración/neumonía (23%).^{26, 34}

Hoy en día, la edad media de la población con síndrome Riley-Day es de 25 años, y el pico de muertes se produce entre los 11 y 21 años. El paciente más



longevo del que actualmente se tiene registro tiene 60 años. A nivel mundial, se registran 670 casos.²⁶

Por lo tanto, mientras se continúa a la espera de un agente terapéutico genético definitivo, deben mantenerse los esfuerzos para mejorar el manejo de los problemas gastrointestinales y cardiovasculares, así como lograr una mayor comprensión de la fisiología del sueño y las arritmias cardíacas para prevenir la muerte súbita.³⁴



CAPÍTULO 5 MANIFESTACIONES EN CAVIDAD ORAL

Las características orales y dentales en los pacientes con disautonomía familiar fueron evaluadas integralmente hasta el año 1965. Como se vio a lo largo del capítulo anterior, desde su nacimiento y a lo largo de toda su vida, los pacientes con Rile-Day enfrentan diversos problemas sistémicos frecuentes y muy graves, y a su vez, todos estos eventos que amenazan la vida llevan a los padres y a los profesionales de la salud a tener poco cuidado por la condición y la función oral; lo mismo se aplica a muchos pacientes, incluso cuando crecen.³⁷

El complejo oro-dental es uno de los sistemas afectados por el síndrome Riley-Day. En algunos casos, las funciones orales o dentales dañadas pueden producir episodios que incluso pongan en peligro la vida. Por lo tanto, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y reducir el riesgo de complicaciones, es imperativo que los médicos y los odontólogos estén familiarizados con este complejo.³⁷

5.1 Estado oral general

En 1992 se publicó la primera descripción completa de los hallazgos orales y dentales, estaba basada en una evaluación de 22 pacientes comparados con 44 individuos control. Los principales hallazgos de esta evaluación revelaron una alta incidencia de trauma dental (59%) y automutilación oral (32%). Además, se encontró que la edad dental era similar a la de niños sanos, y respecto a las proporciones del arco dental se encontraron mandíbulas más pequeñas acompañadas de apiñamiento dental. La baja incidencia de caries se relacionó con la hipersalivación y a un posible cambio en la composición y el contenido salival. Sin embargo, la acumulación de placa fue mayor en todos los pacientes, lo que provocó el acúmulo de cálculo y las consecuentes enfermedades gingivales y periodontales. Se observó abundante salivación



que se atribuyó a la dificultad para controlar los músculos orales, la dificultad para tragar y la posible hipersalivación, especialmente en pacientes jóvenes. Se describió que los dientes de la primera y segunda dentición de los pacientes con HSAN III tenían un tiempo de erupción y exfoliación con una secuencia y sincronización igual a la de individuos sanos. La evaluación subjetiva de los pacientes con disautonomía familiar describe a la mandíbula como proporcionalmente más pequeña, con maloclusión y apiñamiento dental.³⁷

Estos hallazgos, aunados a la falta de coordinación de la actividad muscular oral y perioral, han indicado que la mayoría de los pacientes con disautonomía familiar poseen maloclusiones de severidad moderada a grave, que dificultan la masticación normal, la deglución y el habla; la evaluación cefalométrica de la morfología craneofacial de niños con Riley-Day confirman estas observaciones.³⁷

5.2 Morfología craneofacial

Además de las deformidades esqueléticas, la morfología craneofacial de estos pacientes difiere a la de individuos sanos, pero se asemeja a las de los pacientes del mismo origen étnico, es decir, a la de judíos de origen europeo oriental. A pesar de la gran similitud en general, el maxilar y la mandíbula son retrognáticos respecto a la base de cráneo, pero el retrognatismo es más pronunciado en la mandíbula; su mandíbula tiene un ángulo pronunciado y su eje de crecimiento es más horizontal; poseen una tendencia esquelética a clase II, esto como resultado de la falta de armonía anteroposterior entre el maxilar y la mandíbula; y adicionalmente, los incisivos se encuentran más retroposicionados o retroinclinados.^{37, 38} *Figura 27*



Figura 27 Paciente de 16 años con Riley-Day, se observa protrusión mandibular y lengua lisa con una cicatriz.³⁶

Estos hallazgos pueden afectar las decisiones en el tratamiento de los ortodoncistas, así como las técnicas de manejo de las vías respiratorias de los profesionales de la salud y los anestesiólogos. En la mayoría de los individuos sanos, las deformidades esqueléticas no afectan las funciones normales de la masticación y la deglución debido a un mecanismo compensatorio que ayuda a superar esas discrepancias; sin embargo, de acuerdo con los rasgos característicos de la disautonomía familiar, se ha sugerido que los tejidos blandos orales y periorales, que comprenden la lengua, los labios y la mucosa yugal, se ven afectados por la neuropatía y, por lo tanto, no permiten este mecanismo compensatorio dentoalveolar normal. Asimismo, se encontró que la altura del hueso alveolar no difiere de la de los controles sanos.³⁷

5.3 Apariencia facial

Se cree que después de observar a suficientes pacientes con disautonomía familiar, el clínico puede diferenciarlos de otros pacientes simplemente tras una inspección visual; además de que el solo hecho de observar su cara puede revelar la presencia de la enfermedad. Su apariencia facial se describió en

términos generales como pálida, gris y brillante (debido a la continua sudoración), con una llamada expresión de sufrimiento, a veces con hipertelorismo y labios estrechos, especialmente el labio superior al sonreír.³⁷

Figura 28



Figura 28 Fotografías extraorales de un niño con disautonomía familiar. ³⁸

Al intentar describir la apariencia facial típica, la estructura ósea subyacente reveló también una gran similitud con el grupo étnico en el que la disautonomía familiar se diagnostica con mayor frecuencia. Posteriormente, Rotem describió de manera subjetiva al rostro disautonómico, con un aspecto facial típico asimétrico, con piel pálida, labios finos, hipertelorismo leve y frecuente estrabismo divergente.³⁷ *Figura 29*



Figura 29 Características faciales de una paciente con HSAN III a lo largo del tiempo, obsérvese el aplanamiento del labio superior y a los 10 años la evidente prominencia mandibular. ¹⁶



5.4 Dimensiones dentales

Tanto el tamaño de los dientes como las proporciones de los componentes de la corona (esmalte, dentina, pulpa) se derivan del desarrollo de la cresta neural. Debido a que la disfunción de la cresta neural se presenta en pacientes con disautonomía familiar, el tamaño de los dientes es menor de lo normal (microdoncia); el esmalte es más grueso en la cara oclusal, mientras que la cámara pulpar es más pequeña y se encuentra desproporcionada con respecto al tamaño del diente. De acuerdo con lo anterior, puede decirse que la disfunción de la cresta neural es la causante de la distorsión en las dimensiones dentales, en vez de una disminución generalizada del crecimiento, como se observa en otros síndromes hereditarios como Down o Crozon.³⁷

Para comparar el alcance del efecto de los componentes dentales en el síndrome Riley-Day y el síndrome de Down, Zilberman sugirió que la reducción en el ancho de la corona en ambos síndromes es el resultado de una proliferación reducida durante la formación del germen dental. Sin embargo, las diferencias en el grosor del esmalte y la dentina sugieren que los ameloblastos y los odontoblastos se vieron afectados de manera diferente en fases posteriores. En el síndrome Riley-Day, se estimuló la función celular, lo que dio como resultado un esmalte y una dentina más gruesos, mientras que en el síndrome de Down la función celular se redujo, dando como resultado un esmalte y una dentina más delgados.^{37, 39}

En otro estudio, se examinó el desarrollo del esmalte prenatal y postnatal, así como la calcificación postnatal de los segundos molares primarios de niños con disautonomía familiar. El esmalte postnatal también se analizó histológicamente para detectar variaciones en su desarrollo. Los segundos molares superiores primarios en niños con disautonomía familiar mostraron una formación de esmalte prenatal más gruesa y con una mejor mineralización, en comparación con los molares de individuos sanos y de otros

síndromes. Histológicamente, todos los molares primarios de niños con Riley-Day, mostraron un gran número de líneas traumáticas postnatales dentro del esmalte, lo que indica episodios traumáticos graves durante el primer año de vida.³⁷ *Figura 30*

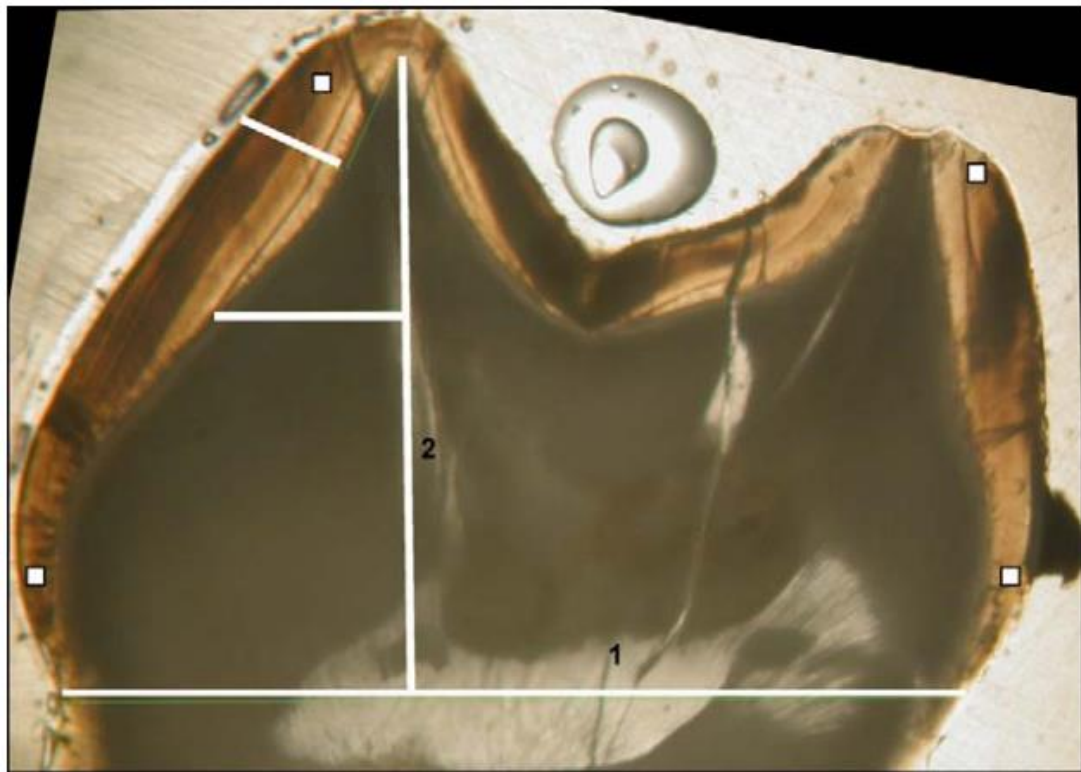


Figura 30 Mediciones histológicas (líneas) realizadas en corte transversal de un segundo molar primario superior de un paciente con disautonomía familiar, se observan líneas traumáticas postnatales. ³⁹

Es importante aclarar que no existen similitudes con la amelogénesis imperfecta o con la dentinogénesis imperfecta, así como tampoco se informaron dientes anquilosados o de su ausencia congénita.³⁷

5.5 Sentido del gusto

Se ha encontrado que existen anomalías en el gusto en los pacientes con disautonomía familiar, ya que la lengua no funciona normalmente como un órgano sensorial. La ausencia o disminución severa en el número de papilas fungiformes de la lengua es considerado como uno de los signos cardinales para el diagnóstico del síndrome Riley-Day, por lo que la revisión de la literatura incluye también a la disgeusia en la lista de características clínicas del trastorno.^{37, 40} *Figura 31*

Después de observar la lengua en los pacientes con disautonomía familiar, Smith informó la ausencia de papilas gustativas. Posteriormente, Brunt y McKusick expusieron que la presencia de esta anomalía es una característica sin la que no podría establecerse el diagnóstico, basándose en el hecho de que las papilas fungiformes estaban ausentes en todos sus pacientes. Y con respecto al diagnóstico tardío de pacientes con Riley-Day, Gadoth sugirió que la reducción en número y tamaño de las papilas fungiformes se trataba más bien de un proceso degenerativo progresivo.³⁷



Figura 31 Ausencia o reducción progresiva de las papilas fungiformes de la lengua de un niño de 12 años. ³⁷

Tanto las papilas circunvaladas como las fungiformes pueden estar presentes, aunque su número es reducido y en la mayoría de los casos están completamente ausentes (*figura 32*). En un informe de 23 casos, se observó que las papilas fungiformes estaban ausentes en un 86% y las papilas circunvaladas estaban ausentes en el 72%.⁴⁰

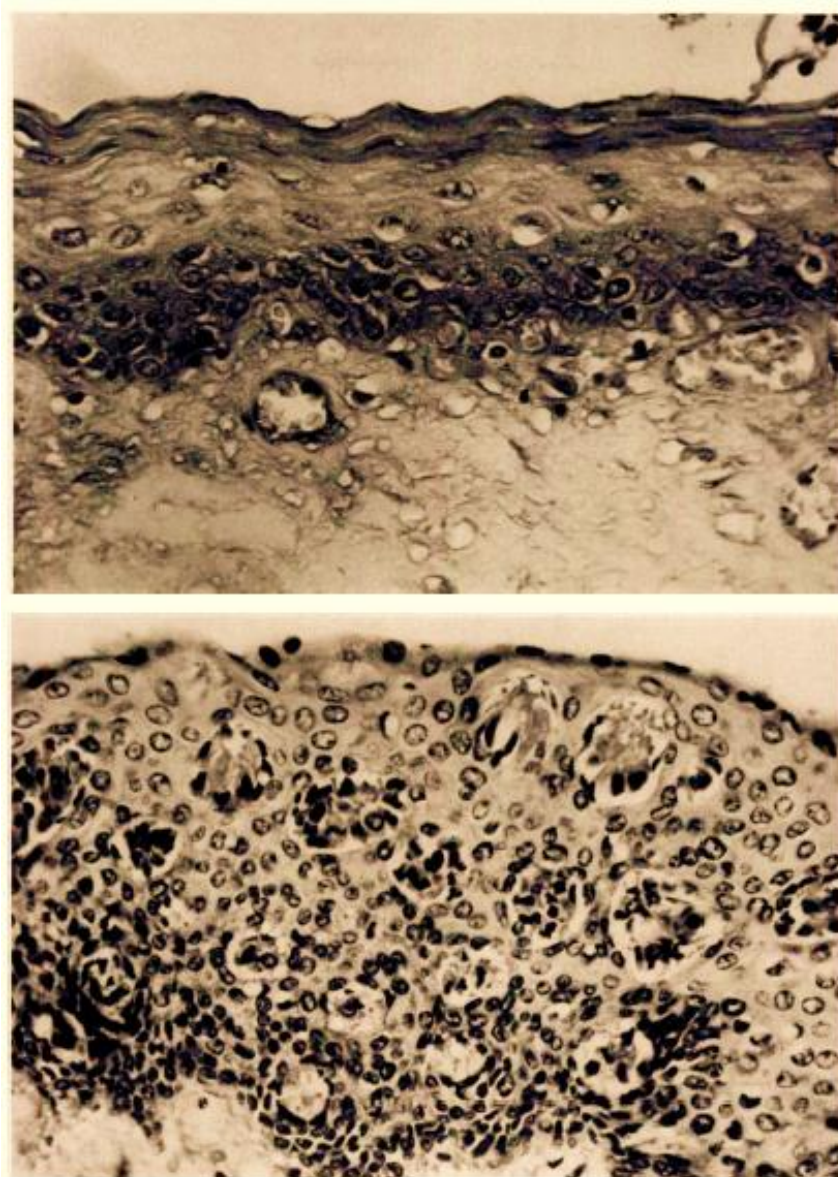


Figura 32 Papila circunvalada; Arriba: paciente con Riley-Day, no hay papilas gustativas; Abajo: control que muestra numerosas papilas gustativas (H&E).

Aunque macroscópicamente la lengua se observa lisa, en la autopsia se observan elevaciones mínimas, difíciles de distinguir a simple vista, pero son muy evidentes en el examen microscópico, que corresponden a papilas fungiformes rudimentarias (*figura 33 y 34*).⁴⁰

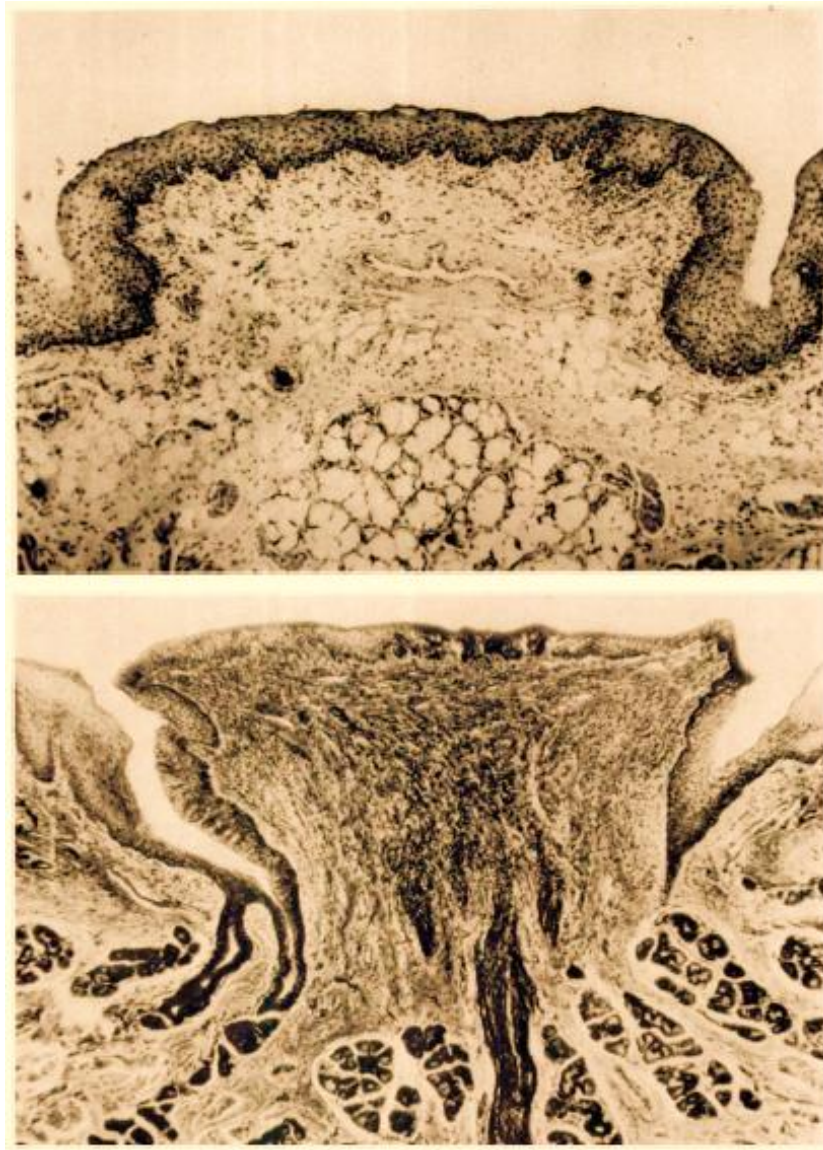


Figura 33 Aspecto dorsoposterior de la lengua; Arriba: paciente con Riley-Day, se observa papila circunvalada rudimentaria, no se ven fibras nerviosas en la submucosa; Abajo: control, papila circunvalada, se distingue un haz de fibras nerviosas en la base de la papila.

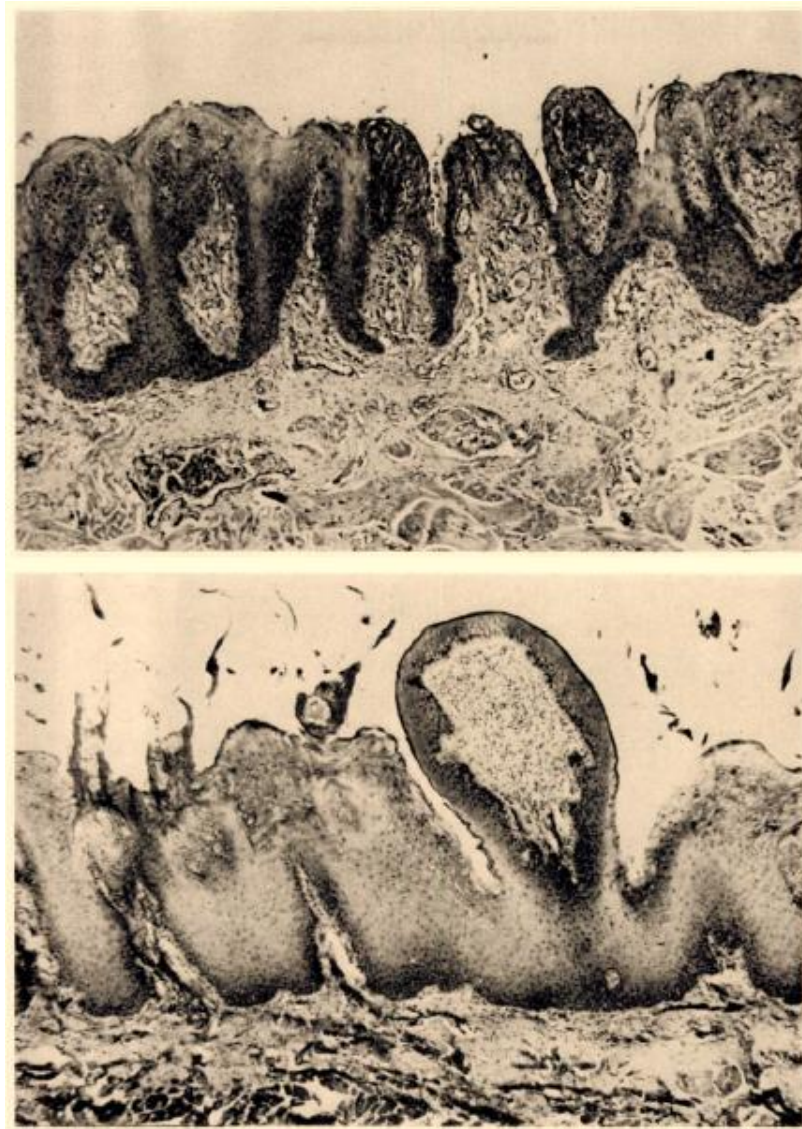


Figura 34 Aspecto anterolateral de la lengua; Arriba: Paciente con Riley-Day. Abajo: Papilas filiformes y fungiformes de individuo sano (H&E).

Un estudio más reciente que incluyó criterios como respuestas psicológicas, cognitivas, reflejos faciales y conductuales al gusto y el olfato, confirmó la presencia de disgeusia, y adicionalmente demostró que el sentido del olfato era normal. Se pudo comprobar en estos pacientes la capacidad para identificar el sabor de los estímulos agrios, así como estimar la intensidad del estímulo; cuando el sabor estaba alterado, no se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad.³⁷

5.6 Encía

La higiene oral es muy deficiente en pacientes con HSAN III (*figura 35*), con un índice de higiene hasta dos veces superior en comparación con los controles de individuos sanos. Sin embargo, se encontró que su índice gingival era significativamente más alto solo en la dentición permanente. De hecho, este hallazgo no resulta sorprendente, porque la correlación de la acumulación de placa y la enfermedad periodontal es más común en adultos que en niños.³⁷



Figura 35 Acumulación de placa y cálculo en un paciente de 22 años con Riley-Day debido a la falta de función, nótese también la pérdida de los dientes anteriores, que fueron extraídos por el paciente durante crisis disautonómicas.

5.7 Saliva

Se ha encontrado una baja incidencia de caries en pacientes con Riley-Day que se atribuyó a la presencia de hipersalivación o a un posible cambio en la composición y contenido salival, causado por la denervación autonómica crónica. Las glándulas salivales pueden estar denervadas parcialmente, es decir, que la pérdida de la inervación nerviosa de como resultado la presencia de hipersensibilidad y, en consecuencia, el aumento de flujo salival.³⁷



Dicho mecanismo puede conducir a anomalías en la velocidad y/o composición del flujo salival. De hecho, la hiperactividad de las glándulas submandibular y sublingual se describió como una nueva anomalía en la disautonomía familiar. A nivel acinar, esta hiperactividad se expresó con una mayor producción de líquidos, electrolitos y proteínas; a nivel del conducto, se manifestó con un aumento de la secreción de iones y la tasa de absorción.³⁷

Para explicar la baja tasa de caries en pacientes con HSAN III, se recolectaron muestras de saliva de niños sin caries con Riley-Day, comparado con niños sanos de otras etnias con caries y sin caries. Esto se hizo para explorar la posibilidad de que, además del aumento del flujo salival, los niños con Riley-Day tuvieran alteraciones en los componentes salivales. Aunque se evaluó el contenido de electrolitos y proteínas, el conteo microbiano y la capacidad amortiguadora de la saliva, los resultados de esta investigación sugirieron que la baja actividad de caries en los pacientes con disautonomía familiar podría estar asociado a un alto índice de flujo salival.³⁷

5.8 Aspiración de dientes

Como se vio en el capítulo 4, el reflujo gastroesofágico y las frecuentes crisis de vómito se encuentran entre las características clínicas más frecuentes en pacientes con disautonomía familiar. Además de que la incoordinación orofaríngea puede causar la aspiración de líquidos y partículas de alimentos, también puede ocasionar la aspiración de dientes primarios exfoliados o avulsionados traumáticamente. En esos casos, debe realizarse la intervención quirúrgica (funduplicatura), lo que da como resultado la reducción o ausencia de la función masticatoria, porque la nutrición se suministrará a través de un tubo. Por otro lado, tras el tratamiento quirúrgico, la falta de función puede causar la acumulación de placa y cálculo, lo que evidentemente conduce a enfermedades gingivales y periodontales.³⁷



5.9 Autolesiones

Una autolesión o automutilación puede definirse como una alteración del comportamiento que consiste en la destrucción o daño deliberado de los tejidos corporales, pero que no está asociada con una intención consciente de cometer suicidio. Para que una lesión pueda clasificarse como una lesión autoinfligida no suicida, deberá cumplir con las siguientes características: tiene que considerarse socialmente inaceptable (para poder diferenciarse de otras conductas como la perforación), directa (para distinguirla de las lesiones), con una frecuencia repetitiva y que haya producido daños leves o moderados.⁴¹

Aunque la prevalencia de las autolesiones no se ha informado claramente, parece haber aumentado notablemente en los últimos 20 años: a principios de la década de 1980, afectaba a 400 de cada 100,000 habitantes, posteriormente a 750 por 100,000 habitantes a finales de la misma década y, por último, pasó a 1000 por 100,000 habitantes a finales de los años 90. Recientemente, Van Sell estimó que 3 millones de personas en los Estados Unidos presentan comportamientos de autolesiones; sin embargo, como se vio anteriormente, debido a que tales comportamientos no se consideran socialmente aceptables y generalmente se mantienen ocultos, la prevalencia exacta de la automutilación en el mundo es incierta y probablemente se subestima.⁴²

Las formas más comunes de autolesión incluyen cortes, quemaduras, rasguños, lesiones contundentes, mordeduras e interferencias con la cicatrización de heridas. Las regiones anatómicas afectadas con mayor frecuencia son la cabeza, especialmente los tejidos orales y periorales, las manos y el cuello.⁴¹ *Figura 36 y 37*



Figura 36 A: Lesiones autoinfligidas en el pulgar izquierdo y en el índice debido a mordeduras B: Ulceración de la superficie medial del dedo índice izquierdo. ⁴³

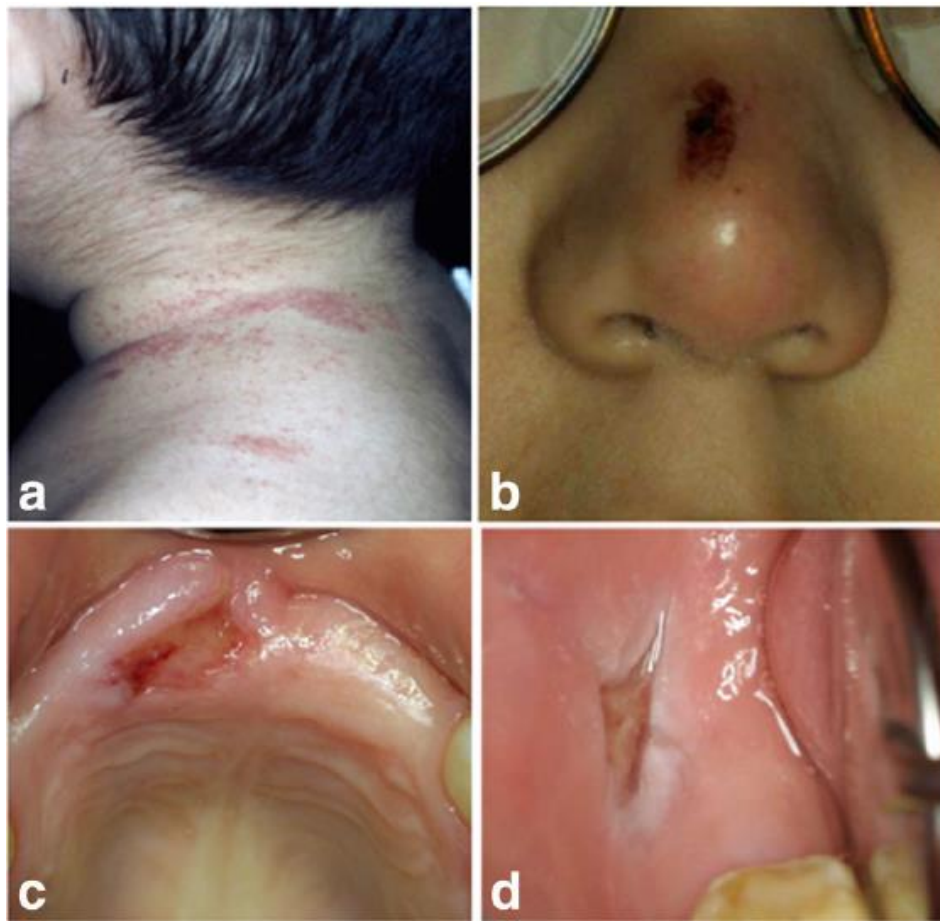


Figura 37 Autolesiones A y B: Extraorales C y D: Intraorales. ⁴⁴

5.9.1 Autolesiones orales

La mordedura es la forma más común de las autolesiones, afecta con mayor frecuencia a la región oral y perioral, así como también afecta a las manos. En la literatura existen limitados reportes de casos sobre autolesiones orales, a excepción de los publicados por Amano y Bodner en pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (HSAN IV), con 18 y 24 casos respectivamente. Con el fin de analizar las características de las autolesiones orales, se han revisado los informes de casos más relevantes publicados en los últimos 20 años, con un total de 30 pacientes.⁴¹

En los pacientes con síndrome Riley-Day, los tejidos blandos como la lengua, los labios y mucosa yugal, son los sitios más frecuentemente afectados por automutilación oro-dental (*figura 38*).³⁷

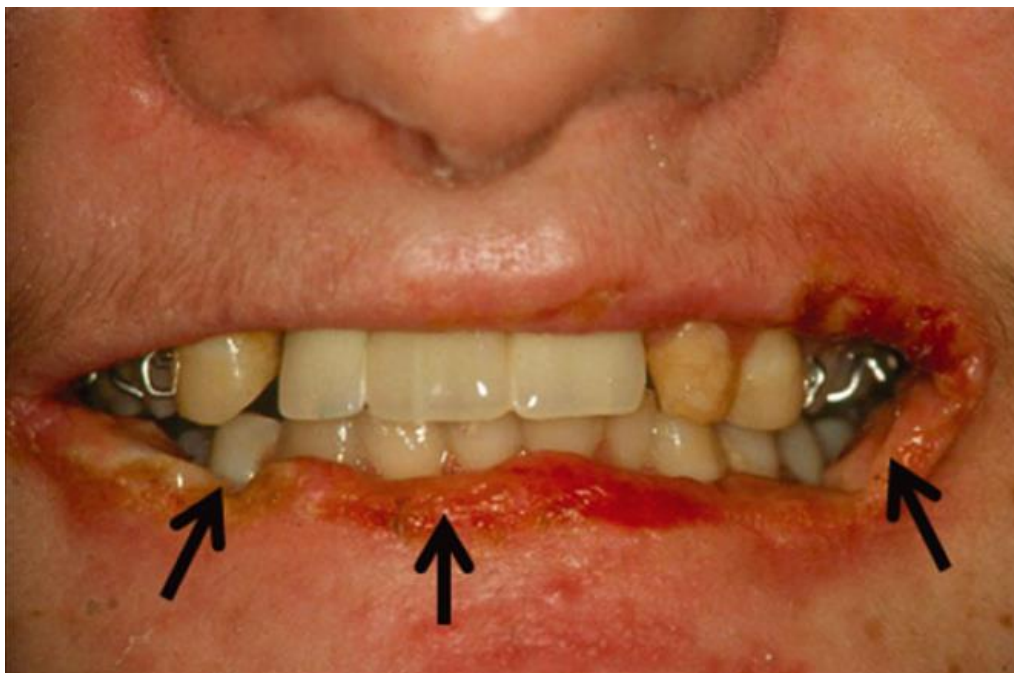


Figura 38 Cicatrices y tejidos faltantes del labio inferior, debido a repetidas mordeduras compulsivas durante crisis disautonómicas.

También existen informes de casos esporádicos en los cuales las lesiones de tejidos blandos están asociadas con una luxación dental autoinfligida o con

una avulsión dental. Además, en el 20% de los casos, la autolesión oral puede asociarse con lesiones en otras áreas del cuerpo (figura 39).⁴¹ Figura 40



Figura 39 Úlcera labial autoinfligida relacionada con daño postraumático.



Figura 40 A: Destrucción de los labios causada por mordedura junto con desgaste dental B: Secuelas de automutilación en falanges distales secundarias a mordedura dental.³¹

La masticación compulsiva y repetitiva de los tejidos blandos, especialmente durante episodios de crisis disautonómicas, produce lesiones tumorales o úlceras superficiales y pérdida de tejido.³⁷ *Figura 41*



Figura 41 Autolesión por mordedura en la lengua A: Primera observación B: Empeoramiento después de 1 semana. ⁴²

En niños pequeños, chuparse la lengua y empujarla contra los bordes afilados de los incisivos primarios en proceso de erupción puede causar graves ulceraciones en la lengua. También se han descrito lesiones similares en la parte ventral de la lengua de los bebés sanos y es conocido como enfermedad de Riga-Fede. El bebé, al ser insensible al dolor, repite continuamente los movimientos lesivos de la lengua, sin embargo las heridas suelen curarse espontáneamente (*figura 42*).^{37, 45}



Figura 42. Lengua con enfermedad de Riga-Fede; se sospechó que el paciente sufría de disautonomía familiar y fue remitido para su diagnóstico. Dos semanas después, la lesión remitió espontáneamente.

En una etapa posterior, durante la erupción de los molares primarios, algunos niños pueden mostrar mordeduras repetitivas de la lengua con el consecuente sangrado, lo que lleva a la formación de tejido cicatricial o pérdida de tejido de la lengua.⁴⁵ *Figura 43*



Figura 43 Ulceración de la lengua asociada a la erupción de los segundos molares primarios.⁴³

En el examen de rutina se pueden observar signos de lesión previa, como cicatriz, deformidad o pérdida de tejido.³⁷ *Figura 44*



Figura 44 Grave laceración e inflamación de la lengua, en algunas zonas pueden observarse indentaciones.⁴⁶

En un estudio realizado a 22 pacientes con síndrome Riley-Day, Mass reportó que 13 de ellos (59%) sufrieron traumas en dientes anteriores y/o tejidos blandos orales. La mayoría de las lesiones ocurrieron entre los 3 y los 8 años y posiblemente estaban relacionadas con frecuentes caídas, desmayos y automutilación. Mientras que, en los sujetos control, solo 3 (7%) sufrieron trauma dental. En 7 pacientes (31.8%) se registraron lesiones autoinfligidas en el área bucal; estas lesiones se manifestaron como mordeduras en la lengua, labios y mucosa yugal; exfoliación facial de la piel con las uñas de las manos y auto extracción de dientes. No se encontró evidencia de automutilación oral en el grupo de control.⁴⁷ Figuras 45, 46 y 47



Figura 45 Automutilación severa de la lengua.⁴³



Figura 46 Autolesión severa en la lengua. ⁴¹



Figura 47 Dientes auto extraídos por un paciente de 8 meses de edad. ⁴⁴

A continuación, se muestra un resumen de las características orales, dentales y faciales de los pacientes con disautonomía familiar: *Tabla 4*



Tabla 4 Características oro-dento-faciales de pacientes con disautonomía familiar. ³⁷

RASGOS ORO-DENTO-FACIALES	DESCRIPCIÓN
Trauma dental	En el 59% de los pacientes.
Autolesiones oro-dentales	En el 32-36.8% de los pacientes.
Mandíbula	Proporcionalmente más pequeña en comparación con la de individuos sanos.
Maloclusión	Apiñamiento, pronunciado retrognatismo mandibular y un ángulo inclinado del plano mandibular, incisivos retroposicionados y retroclinados.
Morfología craneofacial	Significativamente diferente de las normas clásicamente aceptadas; sus características esqueléticas se asemejan a las del grupo étnico de judíos askenazi.
Apariencia facial	Aspecto facial típicamente asimétrico, con piel pálida y calcárea, labios finos, hipertelorismo leve y estrabismo divergente frecuente.
Tamaño dental	Ancho de la corona reducido.
Componentes dentales	Desproporcionado: aumento de la altura del esmalte en los segundos molares primarios y primeros molares secundarios. Todos los molares primarios en Riley-Day muestran un gran número de líneas traumáticas postnatales, asociado a episodios traumáticos graves durante el primer año de vida.
Edad dental	Dentro del rango normal.
Altura del hueso alveolar	No hay diferencia con los controles sanos.
Saliva	Tasas de secreción salival total en reposo parotídea, submandibular/sublingual y no estimulada significativamente elevadas en niños. La hiperactividad de las glándulas submandibulares/sublinguales da como resultado el aumento de la producción de líquidos, electrolitos y proteínas, y en el nivel del conducto, con un aumento de la secreción de iones y la tasa de absorción.
Tejidos periodontales	Acumulación de placa, cálculo y enfermedades periodontales.
Lengua	Ausencia o degeneración progresiva de papilas fungiformes, zona común de automutilación.
Gusto	Incidencia marcadamente más alta de fallas de reconocimiento para estímulos salados, amargos y dulces que los controles, pero la tasa de reconocimiento de estímulos agrios es casi idéntica. Disgeusia específica en lugar de ageusia general; sentido normal del olfato.
Ojos	Alacrimia.



5.9.1.1 Tratamiento

Se han probado diversas modalidades terapéuticas en pacientes con autolesiones y pueden clasificarse en 3 grupos: tratamiento psicológico, tratamiento farmacológico y tratamiento odontológico.⁴¹

5.9.1.1.1 Tratamiento psicológico

Esta debe ser una de las primeras opciones terapéuticas que debe considerarse, ya que se ha demostrado que algunos casos responden favorablemente y no tiene los efectos adversos del tratamiento farmacológico.⁴¹

Las técnicas conductuales más utilizadas son el refuerzo positivo, el castigo, y las actividades sensoriales alternativas. Desafortunadamente, en los pacientes con insensibilidad congénita al dolor, la situación es más compleja, ya que a pesar de que estos pacientes comprenden lo que les está sucediendo y desean no hacerlo, son incapaces de detenerse; a menudo tienen miedo de sus propias acciones y pueden pedir ser inmovilizados para restringir sus movimientos, especialmente durante la noche.⁴¹

En general, la terapia conductual tiene una eficacia limitada en pacientes con insensibilidad congénita al dolor, por lo que generalmente debe combinarse con el tratamiento farmacológico o la restricción física.⁴¹

5.9.1.1.2 Tratamiento farmacológico

Dentro de este enfoque terapéutico se han utilizado antidepresivos tricíclicos como la clomipramina y la desipramina. Sobre el posible papel de ciertos neuropéptidos, neurotransmisores y opiáceos en el comportamiento autolesivo, se ha propuesto que ciertos agonistas, antagonistas o derivados de estas sustancias podrían usarse para modificar este comportamiento.



Agentes antipsicóticos antagonistas de los receptores de la dopamina, como haloperidol, flufenazina y clozapina, se han utilizado para intentar compensar una posible deficiencia de dopamina. Algunos casos han sido tratados con anticonvulsivos como la carbamazepina. También se han utilizado agonistas de la serotonina como la fluoxetina, el hidroxitriptófano y la trazodona, aunque en algunos casos no produjeron una mejora en el comportamiento auto lesivo.⁴¹

Tintner y Jankovic observaron que en casos de bruxismo y otras formas de distonía oro mandibular, había una reducción en la actividad masticatoria después de la inyección de toxina botulínica en los músculos maseteros. Con base en lo anterior, la toxina botulínica se ha utilizado en los últimos años para tratar el comportamiento auto lesivo asociado con las mordeduras. Su mecanismo de acción no se comprende completamente, ya que la sola inhibición de la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas periféricas reduciría la fuerza al morder, aunque sin alterar la frecuencia de autolesión. Se ha sugerido la teoría de que la toxina puede inhibir la liberación de neuropéptidos y neurotransmisores, como la sustancia P y el glutamato.⁴¹

En resumen, la mayoría de los medicamentos que han sido probados hasta la fecha, han sido efectivos únicamente en un número muy pequeño de pacientes y generalmente tienen un efecto mínimo o nulo. Al hacer un balance general, los beneficios de su administración no superan sus efectos adversos, por ejemplo, la sedación excesiva del paciente, y también es probable que se desarrolle tolerancia al fármaco.⁴¹

5.9.1.1.3 Tratamiento odontológico

Desafortunadamente, el comportamiento autolesivo a menudo llama la atención de los padres y del odontólogo en una etapa tardía, debido a que



algunas lesiones se resuelven por sí mismas y otras simplemente se detectan de manera fortuita durante la evaluación odontológica.⁴⁵

Dentro del tratamiento odontológico, los dispositivos intraorales restrictivos son el único método que permite prevenir las autolesiones por mordeduras de forma directa e individualizada. Adicionalmente, puede complementarse con otras opciones de restricción, como cascos, mascarillas, guantes y ropa especial como camisas de fuerza.⁴¹

Los dispositivos intraorales funcionan básicamente a través de dos mecanismos: impiden que el paciente realice ciertos hábitos, ayudando a reprimir este comportamiento, y además representan una barrera directa que impide que el paciente pueda morder sus propios tejidos orales.⁴¹

Se sugiere que los dispositivos intraorales deben cumplir las siguientes condiciones para prevenir las autolesiones:⁴¹

- Deben mantener los tejidos lesionados a cierta distancia de los arcos dentales, para que no sufran más lesiones.
- No deben provocar lesiones nuevas.
- Deben permitir el libre movimiento de la mandíbula.
- No deben interferir con la higiene bucal diaria.
- Deben ser fáciles de fabricar y colocarse en la boca, sin causar molestias al paciente.
- Deben facilitar la cicatrización de los tejidos orales.
- Deben ser capaces de soportar las fuerzas ejercidas por las estructuras orales sin fracturarse o ser desplazadas.

Diversos aparatos restrictivos han sido creados para este fin, como es el caso de las tabillas de acrílico ancladas por bandas de ortodoncia, han sido diseñadas para desplazar al labio en una dirección vestibular por medio de una placa hecha también de acrílico; además existen férulas confeccionadas de

acrílico con protectores orales que se insertan en el surco bucal o labial, y protectores bucales blandos colocados sobre los dientes.⁴¹

La literatura de las últimas dos décadas muestra que los protectores bucales han sido los aparatos más utilizados, aunque con resultados variables. Se ha informado que son efectivos en algunos casos, que fallaron en otros y en un gran número de casos, el efecto fue desconocido o solo se describió durante un período corto (*figura 48*).⁴¹

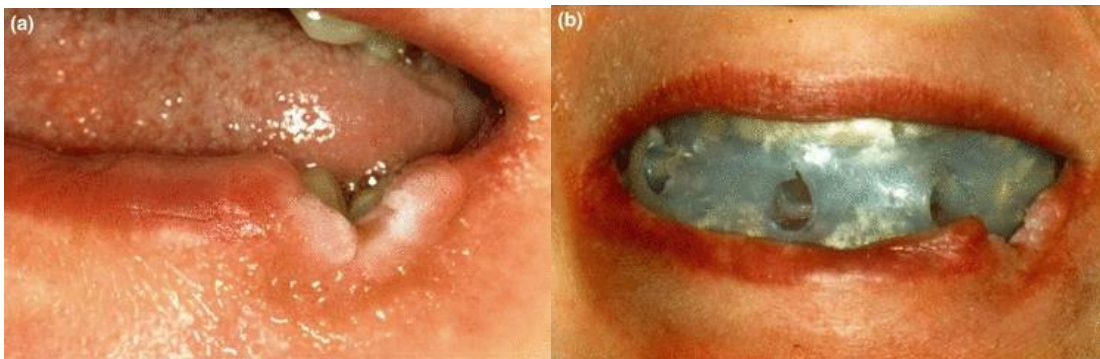


Figura 48 A: Úlcera labial autoinfligida asociada a lesión postraumático B: Tratada con un protector bucal.

Otra opción es la férula de acrílico colocada directamente sobre los dientes, cementada o sostenido por cintas extraorales o por ganchos de retención fabricados con alambre de ortodoncia. Los sistemas de fijación de estas férulas aumentan su estabilidad y evitan que el paciente las retire; por esta razón, se acepta que son más efectivos que los protectores bucales. Asimismo, se han descrito otras variantes de este aparato, como la fusión de las partes superior e inferior de la férula en una sola unidad, con un pequeño orificio central para permitir la respiración; este modelo evita lesiones tanto en el labio como en la lengua.⁴¹

Para poder fabricar esta variante del aparato, el acrílico se fabrica más grueso en la parte posterior, para producir una mordida abierta anterior y con ello

impedir que la mordida sea autolesiva, además permite que el paciente pueda respirar por la boca (*figura 49*).⁴⁶



Figura 49 Izquierda: Aparato montado en articulador Derecha: Aparato colocado en la boca.

Otro dispositivo frecuentemente utilizado es el *lip bumper*, que consiste en un elemento largo y una placa pequeña de acrílico, fijado por alambres intermaxilares o bandas elásticas ancladas a tubos, o bandas ancladas a los primeros molares. Estos dispositivos actúan desplazando el labio hacia abajo y hacia delante para evitar que el paciente pueda morderse (*Figura 50*).⁴¹

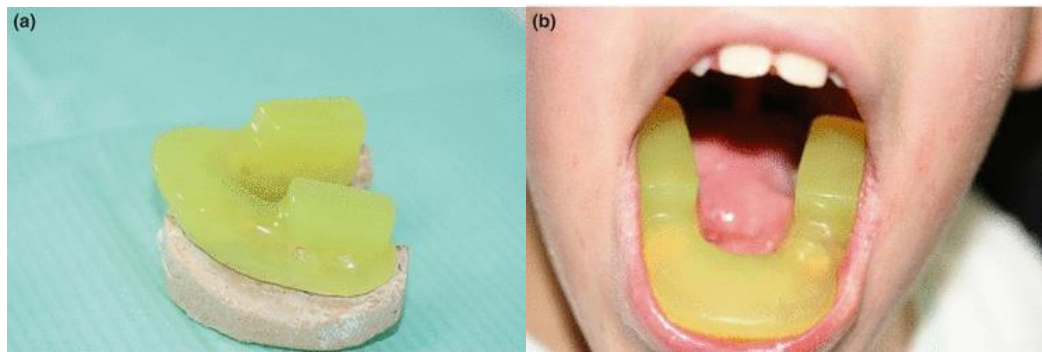


Figura 50 A: Férula de acrílico con *lip bumper* B: Aparato colocado en paciente.

Se han utilizado con éxito en varios casos descritos en la literatura, aunque en algunos casos no se realizó el seguimiento o su uso fue menor a 3 meses.⁴¹

Por otro lado, la pantalla oral posee la gran ventaja de no tener que fijarse a los dientes y, por lo tanto, puede estar indicada en bebés y niños en quienes la erupción dental aún no está completa.⁴¹



De igual manera, se han desarrollado otros dispositivos intraorales para tratar situaciones específicas. Por ejemplo, Lucavechi diseñó un aparato mandibular removible con protectores de acrílico laterales para evitar que el paciente introduzca sus dedos u otros objetos en la boca, por lo que se sugiere que este dispositivo también podría ser eficaz para prevenir las autolesiones de la mucosa yugal.⁴¹

5.10 Manejo odontológico

Habitualmente, la mayor parte de la atención odontológica en los pacientes con disautonomía familiar consiste en procedimientos de higiene bucal y tratamientos de emergencia por traumatismos dentales y de tejidos blandos peri-orales.⁴⁵

Inicialmente, para realizar cualquier tratamiento odontológico es importante cuidar que el sillón dental se coloque en posición vertical; otra alternativa consiste en que los padres sostengan al niño también en una posición vertical mientras los tratamientos se llevan a cabo, esto con la finalidad de evitar los accidentes por aspiración, reducir los ataques de tos y evitar los eventos de hipotensión ortostática.⁴⁵

Para superar las dificultades para tragar y la salivación excesiva de estos pacientes, el uso de dique de hule y una potente succión continua son herramientas esenciales en la consulta dental. Este punto debe ser bien recordado por el odontólogo que realice el tratamiento, ya que los niños con síndrome Riley-Day son propensos a desarrollar neumonía por aspiración recurrente.⁴⁵

Como se señaló en el capítulo anterior, la higiene oral es deficiente y se encontró que es similar a la encontrada en pacientes con discapacidad mental; por lo tanto, deben tomarse medidas para controlarlo más de cerca.⁴⁵



Como también se vio en los capítulos anteriores, se ha encontrado deterioro sensorial en la región orodental y anestesia global en estos pacientes; se ha reportado que en algunos de estos pacientes pudieron realizarse extracciones sin que presentaran dolor a pesar de no administrarse anestesia local; opuestamente, también se han reportado pacientes que mostraron una reacción exagerada a una estimulación táctil mínima, aunque con mayor frecuencia presentaron una apreciación inadecuada y distorsionada de las modalidades sensoriales (disestesia).⁴⁵

De acuerdo con lo anterior, los procedimientos de rutina y los tratamientos restaurativos, que incluyen el caso de las restauraciones de amalgama y resina, la colocación de coronas preformadas y las extracciones, pueden realizarse sin anestesia. Por otro lado, es importante tomar en cuenta que en algunos casos, si el paciente experimenta dolor leve, inmediatamente debe aplicarse anestesia local. Singularmente, a diferencia de los niños sanos, los pacientes con disautonomía familiar que fueron anestesiados localmente, no se quejaron al ser pinchados con la aguja, ni tampoco se sintieron intimidados.⁴⁵

Aunque pudiera pensarse que el uso de anestésicos locales es innecesario, en el caso de los procedimientos quirúrgicos es esencial proporcionar una anestesia adecuada para reducir el estrés del paciente y con ello evitar que se puedan presentarse crisis disautonómicas, ya que se sabe que estos pacientes presentan labilidad emocional y poseen una mayor sensibilidad a las catecolaminas endógenas y exógenas.⁴⁸

A pesar de la baja incidencia de caries, su prevención es muy importante en los pacientes con Riley-Day, ya que los dientes con caries pueden progresar a la afectación pulpar sin causar dolor y posteriormente provocar infección y pérdida dental.⁴³

También es importante señalar que las pruebas de sensibilidad pulpar resultan ineficaces en estos pacientes, al igual que las pruebas de percusión y palpación, por lo tanto, el diagnóstico preciso se debe obtener mediante el uso de hallazgos objetivos como radiografías, cambio de coloración, posición y movilidad del diente.⁴⁵ *Figura 51*



Figura 51 Izquierda: Punta de gutapercha insertado en la bolsa periodontal del incisivo lateral superior izquierdo de un paciente con disautonomía familiar de 31 años Derecha: Radiografía que muestra la obturación final de los conductos radiculares. ⁴⁹

Otro procedimiento realizado habitualmente es la ameloplastia, que consiste en rebajar y pulir las cúspides o los bordes incisales de los dientes que resulten traumáticos para los tejidos, aunque tal procedimiento será indoloro para la mayoría de los niños con Riley-Day, también se pueden administrar anestésicos locales en los casos en que sea necesario. El objetivo de este procedimiento es mantener la integridad de tejidos blandos como la lengua.⁴⁵

En el caso de los niños, los dientes primarios que presenten movilidad importante antes de exfoliarse también pueden representar un problema para estos pacientes, esto debido a que puede desencadenar movimientos repetitivos de la lengua como una forma de jugar con el diente. Para evitar el riesgo por complicación de aspiración accidental del diente, la solución es realizar la extracción.⁴⁵



Los sitios donde se hayan realizado extracciones de los dientes de la dentición primaria deben ser monitoreados y abordados, ya que se sabe que la pérdida temprana de dientes primarios conlleva a una mayor probabilidad de realizar tratamiento de ortodoncia. También se conoce que la pérdida de la dentición primaria en una etapa temprana conduce a la pérdida de la longitud del arco, tanto en el maxilar como en la mandíbula, con una marcada inclinación mesial de los primeros molares permanentes, particularmente en la mandíbula; por lo tanto, puede favorecerse la pérdida considerable de espacio con el consiguiente apiñamiento o de los dientes permanentes.⁴³

Se han reportado casos en el que el patrón de comportamiento fue marcadamente distinto en comparación con el de un niño sano promedio durante el tratamiento dental y ortodóntico. En contraste, la tolerancia al tratamiento de los pacientes con disautonomía familiar en el hogar fue excelente, a menudo no se quejaban, incluso cuando el arco o la ligadura lesionaban la mucosa yugal, lo que causaba una severa laceración. Por lo tanto, el ortodoncista debe evitar el uso de *loop* en los arcos y, cuando sea necesario, debe usar ligaduras elastoméricas en lugar de acero inoxidable.⁴⁵



CONCLUSIONES

Contrario a lo que regularmente podría pensarse, el dolor tiene un aspecto positivo: es esencial para la vida y la supervivencia, ya que actúa como un mecanismo natural de protección. Su función consiste en señalarle al sistema nervioso que una zona del organismo está expuesta a una lesión; esta señal de alarma inicia una serie de mecanismos cuyo objetivo es evitar o disminuir el daño; de igual manera, el dolor también puede ayudar a diagnosticar un problema. Por lo tanto, sentir dolor es necesario, pues se trata de un proceso que resulta inherente a la vida.

Contrario al usual proceso nociceptivo del dolor, existen enfermedades muy raras que se caracterizan por la ausencia de dolor, por lo que traen consigo diversos problemas para los pacientes, tal es el caso de la insensibilidad congénita, un trastorno de la reactividad al dolor. El síndrome Riley-Day o disautonomía familiar es una neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica, caracterizada principalmente por la pérdida de la percepción del dolor y disfunción autonómica.

Además del sistema nervioso, la disautonomía familiar afecta a diversos sistemas y también presenta diversas manifestaciones en la cavidad oral, que van desde la alteración de la morfología craneofacial, apariencia facial y de las dimensiones del diente y sus componentes, hasta anomalías en el sentido del gusto, sialorrea e incluso complicaciones por aspiración accidental de dientes y autolesiones asociadas a la insensibilidad congénita al dolor.

Desafortunadamente, el comportamiento autolesivo de los pacientes con disautonomía familiar frecuentemente atrae la atención tanto de los padres y del odontólogo en últimas instancias debido al complejo abordaje del resto de las complicaciones, esto también se debe a que algunas lesiones se resuelven por sí mismas y otras se detectan de forma inesperada durante la evaluación dental. Por lo tanto, es importante que el odontólogo se involucre también en el manejo integral de estos pacientes tan pronto como se establezca el



diagnóstico, y posteriormente el seguimiento no debe perderse de vista a lo largo de toda la vida del paciente.

Asimismo, es imperativo que el odontólogo identifique inicialmente los diversos peligros durante la atención dental, lo que lo llevará a realizar un tratamiento lógico y seguro para el paciente, así como aplicar las medidas preventivas y de mantenimiento adecuadas para contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tortora G, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. México: Médica Panamericana, 2010.
2. Eriksen, M, De Lara S, Álvarez A, Galarza G. Anatomía Humana. Unidad I Fascículo I: Generalidades de anatomía humana. México: UNAM, 2010.
3. Dietrich P, Dragatsis I. Familial Dysautonomia: Mechanisms and Models. *Genet Mol Biol.* 2016; 39: 497–514.
4. Porth C, Gaspard K, Argumedo HJ. Fundamentos de fisiopatología. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
5. Robin R. Preston. Fisiología. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013
6. Deborah L. Ellison. Physiology of Pain. *Critical Care Nursing Clinics of North America.* 2017; 29: 397-406.
7. Vicente-Fatela L, Acedo MS. Trastornos de la reactividad al dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2004; 11: 31-37.
8. Barrett K, Boitano S, Boitano S. Ganong. Fisiología médica. 25ª edición. McGraw-Hill Interamericana; 2016.
9. Bistre-Cohén S. Dolor. México: Trillas; 2009.
10. Kiernan J. El sistema nervioso humano: Un punto de vista anatómico. 8ª edición. Mc Graw Hill. 2006.
11. Plaghki L, Mouraux A, Le Bars D. Fisiología del dolor. *EMC - Kinesiterapia - Medicina Física.* 2018; 39:1-22
12. Nagasako, EM, Oaklander, AL, Dworkin, RH. Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain.* 2003; 101: 213-219.
13. Nahorski, MS, Emery, E, Woods CG. Genetics of Pain Insensitivity. *Encyclopedia of Life Sciences.* 2014; 1-11.
14. Schon K, Parker A, Woods CG. Congenital Insensitivity to Pain Overview. 2018; 1-22.



15. George L, Chaverra M, Wolfe L, Thorne J, Close-Davis M, Eibs A, Riojas V, Grindeland A, Orr M, Carlson GA, Lefcort F. Familial dysautonomia model reveals *Ikbkap* deletion causes apoptosis of Pax3+ progenitors and peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110: 18698–18703.
16. Axelrod FB, Gold-von Simson, G. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: Types II, III, and IV. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007; 2: 1-12.
17. Houlden H, King R. Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSAN I). *Brain*. 2006; 129: 411–425.
18. Axelrod, FB, Kaufmann, H. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence*. 2015: 340–352.
19. Axelrod, FB. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. Familial dysautonomia and other HSANs. *Clin Auton Res*. 2002; 12: 1-13.
20. Ofluoglu D, Altin N, Yaman E, Tuna İnce EB, 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; 50:49-53.
21. Minde J, Toolanen G, Andersson T, Nennesmo I, Remahl IN, Svensson O, Solders G. Familial insensitivity to pain (HSAN V) and a mutation in the NG2B gene. A neurophysiological and pathological study. *Muscle Nerve*. 2004; 30: 752-760.
22. Mobini M, Javadzadeh A, Forghanizadeh J. Neuropathic osteoarthropathy in a patient with congenital insensitivity to pain. *Arch Iran Med*. 2009; 12: 599-602.
23. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod FB. *Familial Dysautonomia (Riley–Day Syndrome)*. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2012: 499-502.



24. Hervé M, Ibrahim, EC. Proteasome inhibitors to alleviate aberrant IKBKAP mRNA splicing and low IKAP/hELP1 synthesis in familial dysautonomia. *Neurobiology of Disease*, 2017; 103: 113–122.
25. Riley CM, Day RL, Greeley D, Langford WS. Central autonomic dysfunction with defective lacrimation; report of five cases. *Pediatrics*. 1949; 3: 4468-78.
26. Norcliffe-Kaufmann L, Slaugenhaupt SA, Kaufmann H. Familial dysautonomia: history, genotype, phenotype and translational research. *Prog Neurobiol*. 2017; 152: 131-148.
27. Ramírez A, González G, Espinosa I, González J, Salcido A. Riley-Day Syndrome in a Hispanic Infant of Non-Jewish Ashkenazi Descent. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11: 1-2.
28. Chaverra M, George L, Mergy M, Waller H, Kujawa K, Murnion C, Sharples E, Thorne J, Podgajny N, Grindeland A, Ueki Y, Eiger S, Cusick C, Babcock AM, Carlson GA, Lefcort F. The familial dysautonomia disease gene IKBKAP is required in the developing and adult mouse central nervous system. *Disease models & mechanisms*, 2017; 10: 605-618.
29. Aguayo AJ, Nair CP, Bray GM. Peripheral Nerve Abnormalities in the Riley-Day Syndrome: Findings in a Sural Nerve Biopsy. *Arch Neurol*. 1971; 24:106–116.
30. Palma JA, Spalink C, Barnes EP, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Neurogenic dysphagia with undigested macaroni and megaesophagus in familial dysautonomia. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2017; 28, 125-126.
31. Gaur N, Meel RM, Anjum S, Singh P. Hereditary sensory and autonomic neuropathy in a male child: 'The other side of not feeling pain'. *BMJ case reports*. 2018; 1-2.
32. Jelani Q, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Katz SD. Vascular Endothelial Function and Blood Pressure Regulation in Afferent



- Autonomic Failure, *American Journal of Hypertension*. 2015; 28: 166–172.
33. Cressey A, Jacobs DS, Remington C, Carrasquillo KG. Improvement of chronic corneal opacity in ocular surface disease with prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem (PROSE) treatment. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018; 10:108-113.
 34. Axelrod FB. A world without pain or tears*. *Clinical Autonomic Research*. 2006; 16: 90–97.
 35. Axelrod FB. Genetic Autonomic Disorders. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2013; 20: 3–11.
 36. Silveira Ana Lígia da Silva, Binkowski, Raquel Trautenmüller Kerber, Rich, Bruna Feltrin, Benetti, Marilian Bastiani, Almeida AM. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type 3 in non-Jewish child. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2012; 70: 900-901.
 37. Mass E. A review of the oro-dento-facial characteristics of hereditary sensory and autonomic neuropathy type III (familial dysautonomia). *Spec Care Dentist*. 2012; 32:15-20.
 38. Mass E, Brin I, Belostoky L, Maayan C, Gadoth N. A Cephalometric Evaluation of Craniofacial Morphology in Familial Dysautonomia. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 1998; 35: 120–126.
 39. Zilberman U, Zilberman S, Keinan D, Elyiahu M. Enamel development in primary molars from children with familial dysautonomia. *Archives of Oral Biology*. 2010; 55: 907–912.
 40. Pearson J, Finegold MJ, Budzilovich G. The tongue and taste in familial dysautonomia. *Pediatrics*. 1970; 45: 739-745.
 41. Limeres J, Feijoo JF, Baluja F, Seoane JM, Diniz M, Diz P. Oral self-injury: an update. *Dent Traumatol*. 2013; 29:8-14.
 42. Cannavale R, Itró A, Campisi G, Compilato D, Colella G. Oral self-injuries: clinical findings in a series of 19 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 20: 123-129.



43. Butler J, Fleming P, Webb D. Congenital insensitivity to pain--review and report of a case with dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101:58-62.
44. 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: 233.
45. Mass E, Belostoky L, Gadoth N. Oro-dental management of patients with familial dysautonomia. *Special Care in Dentistry.* 1994; 14: 54–56.
46. Romero M, Simón R, García-Recuero JI, Romance A. Dental management of oral self-mutilation in neurological patients: a case of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13: 644-647.
47. Mass E, Sarnat H, Ram D, Gadoth N. Dental and oral findings in patients with familial dysautonomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 74: 305-311.
48. Labib S, Adnane Berdai M, Abourazzak S, Hida M, Harandou M. Congenital insensitivity to pain with anhydrosis: report of a family case. *Pan Afr Med J.* 2011; 9: 33.
49. Thompson BH, Hartwell GR, Ekvall WM, Koudelka BM. Endodontic management of a patient with familial dysautonomia. *Journal of Endodontics.* 1986; 12: 170–173.