Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA): caracterización genotipo - fenotipo en variantes del gen NTRK1.

Universidad Marista de Mérida

Citlali C. Arjona Matú, Farah Armella Vergel, Angie J. Mukul Gutiérrez, Betsy G. Tun Huchin

ANTECEDENTES

La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA/HSAN IV) es una genopatía rara, autosómica recesiva, caracterizada por la incapacidad de percibir estímulos nociceptivos y térmicos, y disfunción sudomotora severa[1]. Su etiología deriva de variantes bialélicas en el gen *NTRK1* (1q23.1), alterando la función del receptor TrkA y la señalización del factor de crecimiento nervioso (NGF)[1,2]. La alta heterogeneidad alélica (mutaciones puntuales, deleciones *Alu* y variantes de *splicing*) determina una marcada variabilidad fenotípica y clínica[2,3].

OBJETIVO

Analizar las características genotipo-fenotipo de las variantes patogénicas en el gen *NTRK1* asociadas con la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA), evaluando su nivel de impacto en el espectro clínico de los pacientes.

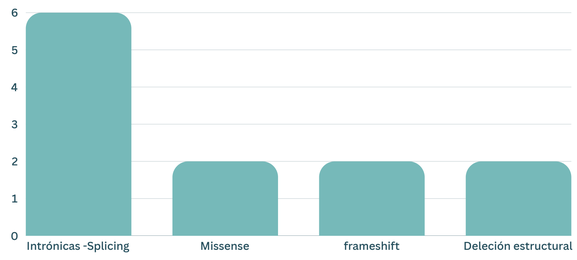
MÉTODO

Revisión en PubMed/MEDLINE, PMC y ClinVar. → Términos MeSH (CIPA, HSAN IV, *TrkA*, Genotype-Phenotype Correlation). → Estudios (2021- 2026): cohorte, retrospectivos y *WGS*. → No neuropatías fuera del locus o modelos animales. → Artículos de caracterización fenotípica y molecular. → Por tipo de variante, dominio proteico, diagnóstico y complicaciones.

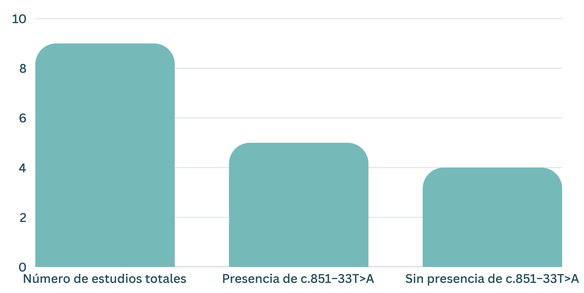
RESULTADOS

El análisis evidenció un incremento de variantes patogénicas en *NTRK1* asociadas a CIPA (*missense, nonsense, splicing*, deleciones y variantes intrónicas profundas); con una expresión clínica multisistémica (cutáneo, neurológico y musculoesquelético).

El uso reciente de *WES y WGS* (2024-2026) ha permitido identificar variantes subdiagnosticadas, confirmando que el espectro clínico de estas mutaciones trasciende la tríada clásica de la enfermedad (anhidrosis, analgesia congénita y compromiso neurocognitivo).



Gráfica 1. Tipos de variantes del gen *NTRK1* identificadas. Eje Y. Numeración y correlación de los artículos seleccionados; **Eje X.** Clasificación de los tipos de variantes genéticas. [1, 3, 4, 5, 8, 9]



Gráfica 2. Recurrencia de la variante c.851−33T>A. Eje X. presencia o ausencia de la variante en los estudios. **Eje Y.** número de estudios. [3, 4, 6, 8, 9]



Figura 1. Características clínicas del paciente. [8]



Figura 2. Manifestaciones radiológicas del paciente CIPA reclutado. [9]

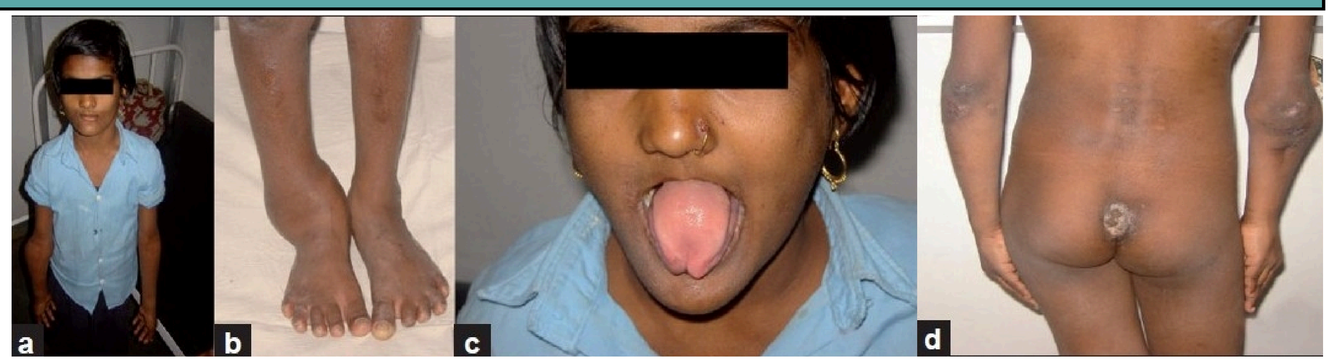


Figura 3. Manifestaciones clínicas de la paciente con CIPA. [11]

VARIANTES PATOGÉNICAS MÁS RELEVANTES DEL GEN *NTRK1* SEGÚN LA LITERATURA ESTUDIADA

Art.	Variante	Edad	Manifestaciones clínicas
1	c.1860_186insT	A partir de los 6 días de nacido a los 8 meses	Fiebre, dificultad para alimentarse, lesiones en lengua, retraso en crecimiento y desarrollo, fisuras palpebrales ascendentes, orejas grandes y prominentes, boca pequeña, microcefalia. Peso y estatura bajos, complexión delgada, piel seca, poco vello corporal y masa muscular; hipotonía axial y apendicular, alteración de la sensibilidad al dolor y temperatura, osteopenia generalizada de los huesos largos, leve reducción de la sustancia blanca profunda y neuropatía axonal sensitivomotora de fibras grandes de gravedad moderada.
3	g.6995_11999del	Neonato (16 días)	Insensibilidad al dolor, anhidrosis, regulación irregular de la temperatura corporal y piel seca.
4	c.428+273A>T	6 meses	Insensibilidad al dolor, anhidrosis y fiebre recurrente.
5	c.851−33T>A	13 años	Insensibilidad al dolor, anhidrosis, fracturas óseas, fiebre recurrente, discapacidad intelectual, automutilación, irascibilidad, artropatía de Charcot en rodilla izquierda y leucodistrofia.
8	c.850+5G>A	7 años y 8 meses	Insensibilidad al dolor, anhidrosis, múltiples fracturas, retraso del crecimiento y desarrollo intelectual, desarrollo inadecuado de uñas, alineación dental irregular, disminución del desarrollo de esmalte, ausencia parcial de las falanges distales, rotación de rodillas y cadera dislocada. (Fig. 1).
9	c.2242C>T (p.Arg748Trp)	15 años	Insensibilidad al dolor, anhidrosis, discapacidad intelectual, múltiples fracturas, escoliosis, osteomielitis en tobillo derecho, deformación ósea y destrucción ósea en varias articulaciones. (Fig. 2)

Tabla 1. Variantes patogénicas más relevantes del gen *NTRK1* según la literatura estudiada. [1, 3, 4, 5, 8, 9]

CONCLUSIÓN

El gen *NTRK1* presenta una marcada heterogeneidad alélica, englobando un espectro complejo de variantes (desde mutaciones de novo y *splicing*, hasta variantes intrónicas profundas) que explican los diversos mecanismos moleculares y respaldan la relación entre el genotipo y las características fenotípicas observadas[2,3]. Dentro del cuadro clínico característico de CIPA, la insensibilidad al dolor expone a los pacientes a traumatismos repetitivos y complicaciones graves, por lo que el manejo clínico exige un diagnóstico molecular temprano para anticipar e intervenir oportunamente ante el riesgo inminente de complicaciones graves[1].

REFERENCIAS

1. Almutairi MM, Tabassum S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case report and review of the pertinent literature. Cureus. 2022;14(11). doi:10.7759/cureus.31019.
2. Echaniz-Laguna A, Altuzarra C, Verloes A, De La Banda MGG, Quijano-Roy S, Tudorache RA, et al. NTRK1 gene-related congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a nationwide multicenter retrospective study. Neurogenetics. 2021;22(4):333-41.
3. Li L, Jia C, Tang Y, Kong Y, Xia Y, Ma L. Novel gross deletion mutations in NTRK1 gene associated with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Front Pediatr. 2021;9:638190. doi:10.3389/fped.2021.638190.