

Reporte de caso

Manifestaciones clínicas y complicaciones de la Neuropatía Autonómica y Sensorial Hereditaria Tipo II

Clinical manifestations and complications of Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type II

Manifestações clínicas e complicações da Neuropatia Autonômica e Sensorial Hereditária Tipo II

Alejandra Requena-Mendoza¹ , María Angélica Cárdenas-Mendoza² , Liliana Argueta-Figueroa³ 

1. Especialista en Estomatología Pediátrica. Facultad de Odontología, Universidad del Valle de Toluca (UVT).

2. Especialista en Odontopediatría. Centro de Especialidades Odontológicas (CEO), Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM).

3. Doctora en Ciencias de la Salud. Cátedras Conacyt - Facultad de Odontología, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca.

Fecha correspondencia:

Recibido: marzo del 2020.

Aceptado: abril del 2021.

Forma de citar:

Requena-Mendoza A, Cárdenas-Mendoza MA, Argueta-Figueroa L. Manifestaciones clínicas y complicaciones de la Neuropatía Autonómica y Sensorial Hereditaria Tipo II. Rev. CES Odont 2021; 34(1): 108-117.

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesodon.34.1.10)

cesodon.34.1.10

ISSN 0120-971X

e-ISSN 2215-9185

Resumen

La percepción del dolor es una respuesta adaptativa ante la presencia de eventos dañinos y potencialmente fatales. La Insensibilidad Congénita al Dolor, Neuropatía Autonómica y Sensorial Hereditaria Tipo II, o Síndrome de Morvan de causa desconocida, es una afección en la que se produce una pérdida de la discriminación de las señales dolorosas, así como de la respuesta emocional-afectiva. Debido a esto, la persona afectada no evade los estímulos dolorosos y, en consecuencia, puede infligirse daño a sí mismo. Incluso, durante el tratamiento de dichas lesiones pueden producir complicaciones graves como se describe en el desarrollo del presente caso clínico. Este síndrome es muy raro, de ahí la importancia de dar a conocer las complicaciones que pueden ocurrir con el fin de que la comunidad médica detecte a tiempo a este tipo de pacientes.

Este reporte de caso muestra el seguimiento durante diez años de un paciente femenino con diagnóstico de Neuropatía Autonómica y Sensorial Hereditaria Tipo II.

La paciente tuvo ingresos repetidos en los servicios de salud por procesos infecciosos en la cavidad bucal que involucró a múltiples órganos dentales, evolucionando a osteomielitis, por lo que tuvo que recurrirse a la mandibulectomía, incluso después de que se sometió a varios tratamientos farmacológicos.

A pesar de los esfuerzos por mantener a la paciente con la mejor calidad de vida posible, este caso muestra que un diagnóstico tardío conduce a un pronóstico y condición de vida desfavorables.

Palabras clave: Insensibilidad al dolor, Neuropatía Autonómica y Sensorial Hereditaria Tipo II, HSAN-Tipo II, Complicaciones.

Abstract

The perception of pain is an adaptive response to the presence of harmful and potentially fatal events. Congenital insensitivity to pain, Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type II or Morvan syndrome of unknown cause, is a condition in which there is a loss of discrimination of the painful signals, as well as the emotional-affective response. Due to this, the person, that suffering this disorder, does not evade the painful stimuli and, consequently, can inflict damage to himself or herself. Even during the treatment of such lesions can produce serious complications as described in the development of the present clinical case. This syndrome is very rare, hence the importance of publicizing the complications that may occur in order for the medical community to detect this type of patients as soon as possible.

This case report shows the follow-up of a female patient with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type II for ten years. The patient has had several admissions to the hospital, due to infectious processes in the oral cavity that involved multiple dental organs, evolving to osteomyelitis, and for this reason, the mandibulectomy must performed in the patient; even after she underwent several pharmacological treatments.

Despite the efforts to maintain the patient with the best possible quality of life, this case shows that a late diagnosis lead to an unfavorable prognosis and life condition for patients suffering from this genetic anomaly.

Keywords: Pain Insensitivity, Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type II, HSAN-Type II, Complications.

Resumo

A percepção da dor é uma resposta adaptativa à presença de eventos potencialmente fatais e prejudiciais. A insensibilidade congênita à dor, neuropatia autonômica e sensorial hereditária tipo II, ou síndrome de Morvan de causa desconhecida, é uma condição na qual há perda de discriminação de sinais dolorosos e resposta emocional-emocional. Por esse motivo, a pessoa afetada não evita estímulos dolorosos e, conseqüentemente, danos podem ser infligidos a si mesma. Mesmo durante o tratamento das referidas lesões, elas podem produzir complicações graves, como descrito no desenvolvimento do presente caso clínico. Essa síndrome é muito rara, daí a importância de divulgar as complicações que podem ocorrer para que a comunidade médica detecte esse tipo de paciente a tempo.

Este relato de caso mostra o seguimento de dez anos de uma paciente com diagnóstico de Neuropatia hereditária autonômica e sensorial tipo II.

A paciente repetiu internações nos serviços de saúde por processos infecciosos na cavidade bucal que envolviam múltiplos órgãos dentários, evoluindo para osteomielite e, portanto, precisou recorrer à mandibulectomia, mesmo após vários tratamentos farmacológicos.

Apesar dos esforços para manter o paciente com a melhor qualidade de vida possível, este caso mostra que um diagnóstico tardio leva a um prognóstico e condição de vida desfavoráveis.

Palavras-chave: Insensibilidade à dor, Neuropatia Autonômica e Sensorial Hereditária Tipo II, HSAN-tipo II, Complicações.

Introducción

La percepción del dolor es una respuesta adaptativa a la presencia de eventos dañinos y potencialmente mortales (1,2). Se han clasificado los trastornos de la reactividad al dolor en congénitos y adquiridos (3). Las neuropatías hereditarias (HSAN, del inglés *Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy*) se clasifican en 5 tipos. El Tipo II se asocia a disfunción autonómica con severa alteración en la función sensitiva (4). En 1883, Morvan describió 7 casos de un nuevo síndrome, que se caracterizaba por analgesia de las extremidades (5). Actualmente se sabe que HSAN tipo II es un desorden autosómico recesivo, en el cual existe una pérdida de la discriminación dolorosa, temperatura, sensación de tacto, así como de la respuesta afectivo-emocional. Los genes implicados son el cromosoma 12p13.33 y HSN2, y alternativamente un exón expandido del gen WNK1 (6).

La prevalencia mundial de HSAN tipo II es desconocida y no tiene preferencia de sexo (7). A modo de comparación, la prevalencia general de las neuropatías motoras y sensoriales hereditarias estrechamente relacionadas (como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) es del orden de 30: 100.000, y las neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias (del tipo I al V) ocurren con una frecuencia notablemente más baja (8).

Por lo anterior, es esencial, llevar a cabo el diagnóstico y tratamiento a una edad temprana en estos pacientes, debido al riesgo de trastornos en el crecimiento y automutilaciones. De ahí la importancia de dar a conocer las complicaciones que pueden ocurrir con el fin de que la comunidad médica detecte a tiempo a este tipo de pacientes. Este reporte, muestra el seguimiento de un paciente femenino con Neuropatía Autonómica y Sensorial Hereditaria Tipo II durante diez años, con énfasis en el abordaje de las complicaciones dentales que se presentaron.

Descripción del caso

Paciente femenino de 13 meses de edad fue llevada a consulta al Centro de Especialidades Odontológicas del Instituto Materno infantil del Estado de México (CEO-IMIEM); originaria y residente de una población rural, Santa María del Monte, localizada en el municipio de Zinacantepec, Estado de México, México; el motivo de la consulta fue por caries en los dientes anteriores superiores. A la inspección oral clínica se observaron labios y lengua irregulares con pérdida de continuidad del tejido, así como tejido cicatrizal. A la inspección general, eran notables las escaras en el rostro y las lesiones en los dedos de manos y pies, las cuales sus padres reportaron como auto-infligidas.

Antecedentes hereditarios

Al interrogatorio de los antecedentes hereditarios, los padres refirieron que la paciente fue producto de la tercera gestación, de embarazo a término, con atención intrahospitalaria y trabajo de parto prolongado. Al nacer, la paciente no exhibió llanto ni respiración espontáneos, pesó 3300g, el tipo sanguíneo es Rh O+, se desconoce el APGAR neonatal, con tamiz metabólico sin alteraciones. Los eventos indicativos del desarrollo psicomotriz de la paciente todos se presentaron con retraso cronológico. Los padres no reportaron consanguinidad entre sí.

Evolución del caso

A los 3 días de edad presentó llanto inconsolable, por lo que los padres acudieron a un médico particular, el cual emitió el diagnóstico de síndrome no especificado y es referida a la Unidad Básica de Rehabilitación del Desarrollo Integral de la Familia (DIF) de Zinacantepec, donde recibió terapia durante los siguientes 3 años, observando mejoría, en cuanto a movilidad corporal. A los 3 meses de edad presentó cuadros de hipertermia sin causa aparente, alternados con hipotermia, sin manejo médico.

A los 2 años de edad, posterior a la aplicación de una vacuna no especificada presentó crisis convulsivas, por lo que fue hospitalizada 3 días, durante los cuales fue tratada con valproato de magnesio, y continuó con el fármaco de forma ambulatoria durante 3 años. A raíz de las convulsiones, no le fueron administradas las vacunas subsecuentes.

Al acudir por primera vez al servicio de odontología en el CEO-IMIEM, se detectó secreción purulenta en la zona del OD51 con luxación, por lo que se decidió realizar la exodoncia del mismo, en la radiografía se mostraba que además estaba involucrado el germen del OD11 (Fig. 1a, 1b). Nueve meses después, fue llevada a consulta de urgencia, por infección en la zona mandibular anterior, se extrajeron OD72 y el germen dentario OD41 (Fig. 1c y 1d). Posteriormente, al siguiente mes, se diagnosticó celulitis serosa en la zona maseterina y mandibular derecha (Fig.1f) por lo que se extrajo el OD85 (Fig.1h); adicionalmente se tomaron radiografías de la zona anterior (Fig.1e) y de la zona mandibular izquierda (Fig. 1g), así como panorámica (Fig. 1i). Se indicó farmacoterapia con amoxicilina y paracetamol (dosis estándar pediátrica).

A la edad de 2 años 1 mes, se extraen los OD74 y OD62, por presentar movilidad patológica, indicándose amoxicilina/ácido clavulánico (suspensión, 125/31,25mg/12horas por 5 días). Un mes después se extrae OD83 por la misma razón. Cuatro meses después acude a consulta de urgencia por movilidad en OD75, exhibe movilidad patológica y exudado purulento. Se realiza extracción y se continuó con el mismo esquema antibiótico. Se observaron los OD72 y OD82 con movilidad patológica, radiográficamente se observaba escaso soporte óseo, indicándose la exodoncia. Cuatro meses después acude con presencia de tejido granulomatoso en la zona mandibular derecha e izquierda; se indicó cefalexina (125mg/8 horas/5 días). Dos meses después acude a consulta de urgencia refiriendo inflamación de la zona inferior anterior, radiográficamente, (Fig.1g) no se observó ninguna alteración. Se limpia la zona y se prescribió dicloxacilina (suspensión, 125mg/6 horas/5 días). Un mes después acude presentando celulitis en la zona mandibular, se indicó clindamicina (suspensión, 150mg/8 horas/5 días), se solicitó interconsulta con servicio de Cirugía Maxilofacial. Ingresó a hospitalización con diagnóstico de osteomielitis, manejo de doble esquema antibiótico con una estancia de 35 días (Fig. 1h). Un mes después, presenta aumento de volumen a nivel del agujero mentoniano, en esta zona se retiró una espícula ósea (dimensiones: 20x6mm) y se indicó amoxicilina (suspensión). Un mes después presenta movilidad del OD36 por ausencia de soporte óseo y se realiza la exodoncia, prescribiéndose el mismo antibiótico.

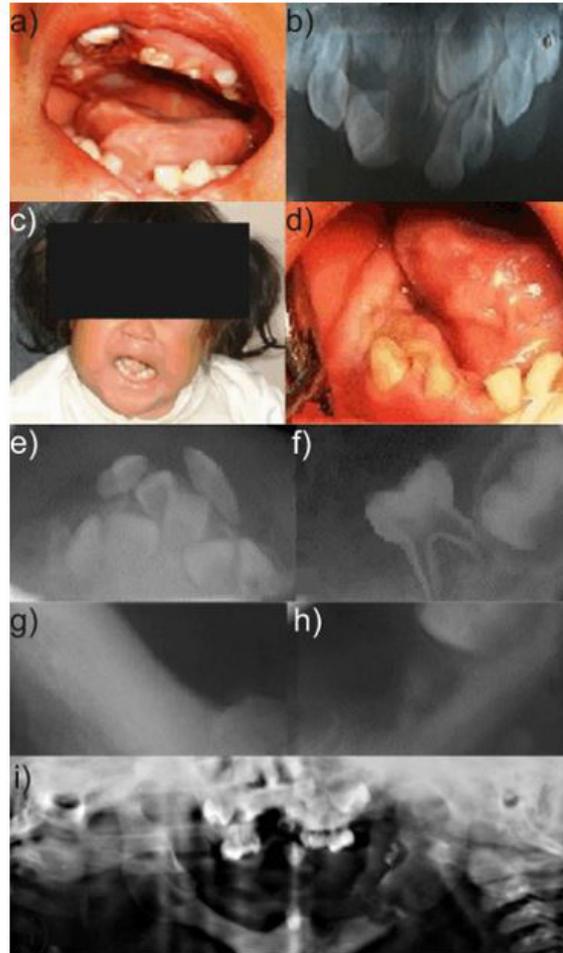


Figura 1. a) Inflamación intraoral de la zona anterosuperior **b)** Radiografía periapical órganos dentarios superiores, **c)** vista extraoral y **d)** vista intraoral de la zona mandibular derecha, se observa órgano dental en erupción, con tejido inflamatorio y secreción de material purulento. Radiografías periapicales de **e)** la zona anterior mandibular y **f)** zona mandibular derecha. **g)** y **h)** Radiografías periapicales mandibulares post-exodoncia y **i)** radiografía panorámica.

A la edad de 3 años 7 meses, acudió nuevamente a consulta de urgencia al CEO-IMIEM por presentar salida de exudado purulento. En el servicio de Cirugía Maxilofacial se extrajo germen del OD32 y se indicó dicloxacilina (suspensión, 125mg/6 horas/7 días). En la radiografía panorámica de seguimiento se encontró osteomielitis sin remisión, secuestro óseo del lado izquierdo con pérdida de solución de continuidad. (Fig.1h). A los 11 meses del diagnóstico de osteomielitis acudió a consulta y se extrajo el OD41 debido al escaso soporte óseo. Un mes después, continuaron los signos de osteomielitis, por lo que se realiza la mandibulectomía.

Al llegar a la edad preescolar, es evidente el retraso mental que padece y a consecuencia de esto, no acude a ninguna escuela. A los 5 años de edad, sufrió una fractura de tobillo izquierdo sin manejo médico, desconociéndose el mecanismo de lesión. La última convulsión registrada ocurrió a los 8 años de edad y fue llevada a Urgencias del Hospital del Niño (Toluca, Estado de México), donde se le administró ácido valproico (600mg/8horas).

En la Unidad del DIF, Zinacantepec, se le realizó una valoración neurológica, con diagnóstico presuntivo de epilepsia sintomática derivada de encefalopatía prenatal o probable HSAN, por lo cual es remitida al Centro de Rehabilitación y Educación Especial (CREE), Toluca, en donde se le realizó un electromiograma, el reporte del estudio fue neuro-conducción motora y sensorial anormal, alteraciones que sugerían una neuropatía mixta crónica. En la exploración física, se registró que la paciente exhibía edad y talla menores a la edad cronológica. Por otra parte, ambos ojos presentaban opacidades corneales, sin reflejos pupilares, con seguimiento visual, distinguiendo sombras a distancia de 15 cm y presencia de úlceras corneales centrales vascularizadas (Fig. 2a), la cara presentaba tejido cicatrizal producto de la mandibuloctomía (Fig. 2b y 2c) y cráneo normocéfalo (Fig. 2d y 2e). Se observó en los miembros superiores, $\frac{3}{4}$ de los reflejos bicipital, tricipital, estilorradiar y automutilación de la parte distal de las falanges de los 10 dedos de ambas manos. Durante la estimulación al dolor los miembros superiores e inferiores, no se obtuvo respuesta, la sensibilidad superficial conservada, pero con sensibilidad profunda alterada. El pie izquierdo, se observó el antepie en supinación y pie equino; por lo que se indicaron tomas radiográficas de ambos pies (Fig. 2f, 2g y 2h). Otros órganos y sistemas no mostraban alteraciones. Posteriormente, la paciente fue referida al servicio de genética del Hospital del Niño donde los diagnósticos presuntivos fueron Síndrome de Moebius o HSAN, a descartar agenesia del cuerpo calloso. En ese mismo año, la paciente ya de 8 años de edad fue finalmente diagnosticada con Neuropatía Autonómica y Sensorial Hereditaria Tipo II.

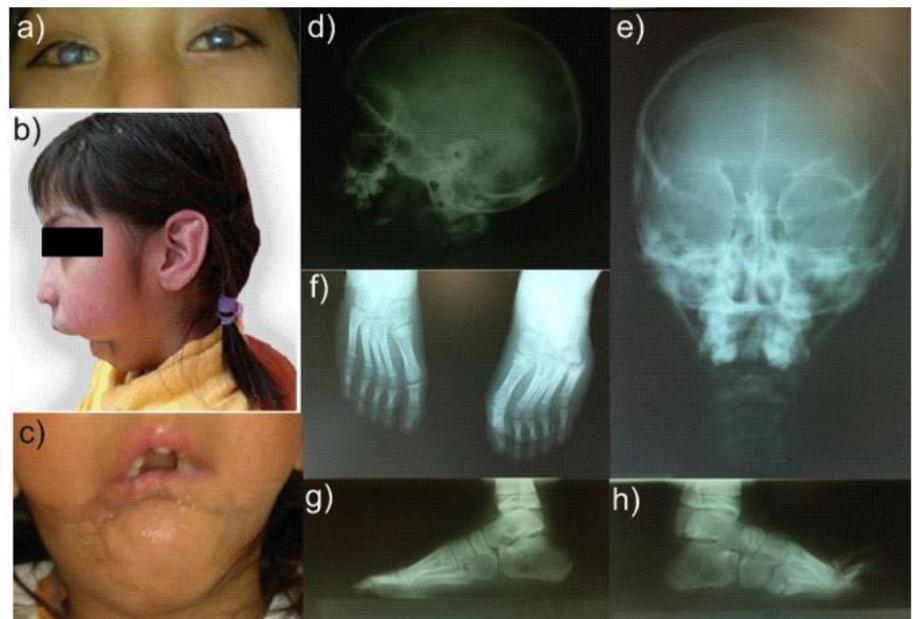


Figura 2. a) Opacidad corneal, b) vista frontal y c) lateral de la paciente. Radiografías d) lateral de cráneo y e) anteroposterior. Radiografías f) de ambos pies, g) pie izquierdo y h) pie derecho, se observa posición inadecuada de las estructuras óseas, debido a fracturas no tratadas.

A los 10 años de edad, reingresa al CEO-IMIEM por dolor en la zona posterior por erupción de órganos dentarios, así como dificultad alimentaria y respiratoria. Se tomaron radiografías panorámica y anteroposterior de cráneo (Fig. 3a y 3b) observando el deterioro y asimetría post-mandibulectomía. En la inspección clínica intraoral se observa colapso maxilar severo, gingivitis generalizada, dentición mixta,

apiñamiento dental y lesiones cariosas (Fig. 3c) y, extraoralmente, es notorio el tejido cicatrizal en comisuras labiales y el labio inferior lo cual dificulta la apertura (Fig. 3d y 3e). Se realizaron la exodoncia de órganos dentales temporales y se rehabilitaron los permanentes remanentes. Se canalizó al servicio de Cirugía Maxilofacial en el Hospital para el Niño del IMIEM, en donde se realizó una traqueotomía y colocación de sonda gastropilórica para alimentación enteral. La paciente presentó buena evolución y volvió a tolerar la vía oral, egresando del servicio en buenas condiciones generales.

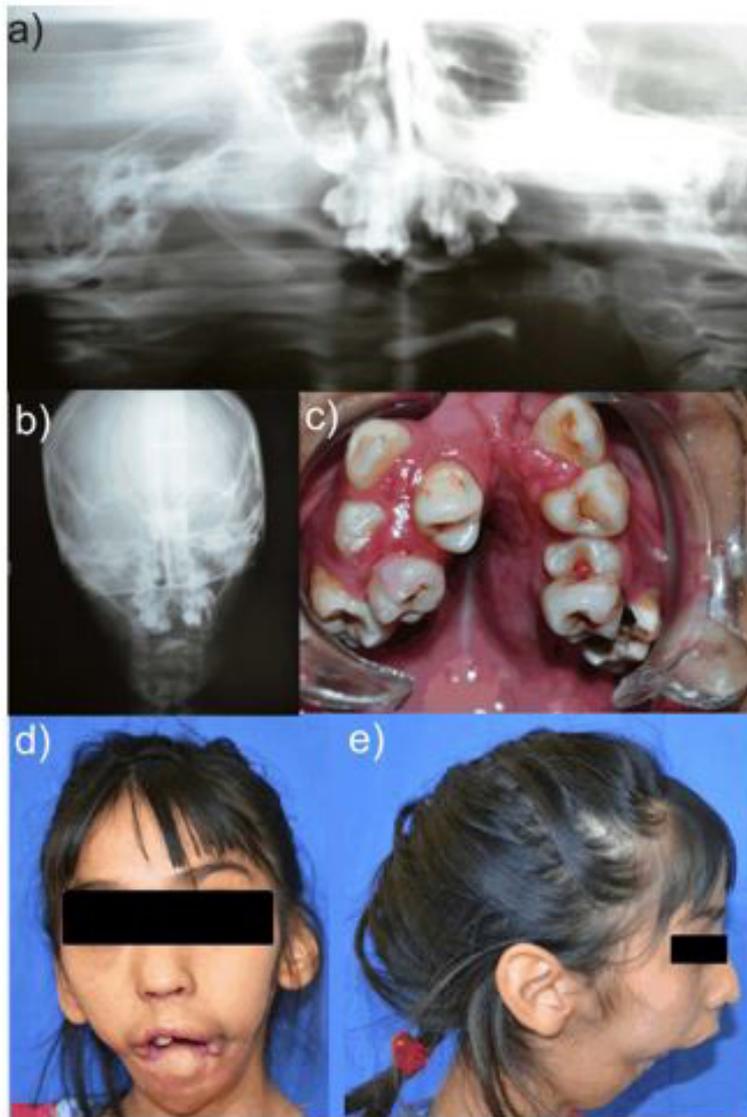


Figura 3. Radiografías **a)** panorámica y **b)** anteroposterior. Fotografías **c)** intraoral del maxilar y extraorales de **d)** frente y **e)** lateral.

Discusión

Inicialmente en este caso, se planteó que podría tratarse del síndrome de Moebius, cuya incidencia es infrecuente (1:250000 nacidos vivos), caracterizada por parálisis facial congénita no progresiva unilateral o bilateral con alteraciones de la abducción ocular, anomalías orofaciales y defectos de las extremidades (9). En este caso, no

había parálisis por lo que se descartó con un electromiograma. Otro diagnóstico presuntivo fue agenesia del cuerpo calloso, la frecuencia de esta anomalía es de 1 en 4000 nacidos vivos, la relación masculina/femenino es 2:1, relacionándose con el síndrome de alcoholismo fetal. Clínicamente se observa un déficit neuropsiquiátrico severo, puede presentar alteración en áreas motoras de coordinación y tono muscular, falta de control de esfínteres, suelen presentar una alta tolerancia al dolor y en algunos casos, también se presentan crisis convulsivas (10,11). Esta anomalía se descartó con imagenología.

El signo más sobresaliente, en esta paciente, fue una progresión en la insensibilidad al dolor, evidente por sus lesiones. Entre los trastornos, que pueden causar alteraciones en la percepción del dolor, se encuentran las HSAN, las cuales se presentan a edad muy temprana. Particularmente, la HSAN-Tipo II, se caracteriza por una pérdida muy generalizada de sensaciones superficiales y profundas, pérdida de la sensación térmica y del tacto, incontinencia urinaria, disminución de la sudoración y reacción pupilar lenta a la luz (12-14). Dicha neuropatía tiene su expresión desde la edad pediátrica con lesiones auto-infligidas que pueden llegar a ser muy graves, incluso mutilantes. La ausencia de dolor conlleva la falta de mecanismos de protección ocasionando que microtraumatismos de repetición dañan la superficie articular y el hueso subcondral, produciendo una deformidad articular. Los pacientes presentan baja respuesta a tratamientos ortopédicos y frecuentes complicaciones post-quirúrgicas, así como pseudoartrosis, osteomielitis, artritis séptica, entre otras. Otra causa común de complicaciones, son las fracturas indoloras (12).

Para el diagnóstico existen tres pruebas relevantes: electrofisiológica, histopatológica y genética. La electrofisiología revela potenciales de acción nerviosos sensoriales reducidos o ausentes, velocidades de conducción nerviosas motoras preservadas o reducidas y potenciales de acción muscular compuestos reducidos. En el examen histopatológico del nervio sural se nota la ausencia pronunciada de fibras mielinizadas (pequeñas) y disminución de las no mielinizadas (3,8,15). Por último, las pruebas genéticas moleculares, que muestran la expresión de alguno de los cuatro tipos de HSAN Tipo II, y los genes asociados HSAN2A, HSAN2B, HSAN2C y HSAN2D (8).

Se desconoce un tratamiento etiológico, siendo el manejo sintomático la base del abordaje, con un equipo multidisciplinario, que brinde seguimiento de las complicaciones asociadas (16). Los individuos afectados en su mayoría tienen una inteligencia normal. Sin embargo, se han reportado casos en los cuales los pacientes padecen retraso mental (17). como en el presente caso, lo cual complica mucho la prevención de lesiones en estos pacientes. Un aspecto prevenible hubiera sido el colapso maxilar severo. que sufrió, sin embargo, la condición de la paciente no permitía el indicar un guarda oclusal. La falta de seguimiento en las citas no permitió llevar a cabo otro plan de tratamiento y/o prevención.

Dentro de las manifestaciones bucales se han descrito mutilación severa que inicia desde la erupción dentaria como mordedura de la lengua, los labios y la mucosa oral, luxación de órganos dentales, automutilación dentaria, desgaste dental (17). El tratamiento odontológico de elección consiste en eliminar las partes afiladas de los dientes y la colocación de guardas oclusales (13). El tratamiento debe ser conservador, anteriormente se consideraba necesaria la exodoncia de los dientes para prevenir daños a los tejidos bucales así como automutilación de extremidades, pero en la actualidad se pugna por tratamientos que preserven la calidad de vida (18).

Conclusiones

Cabe señalar que, la atención brindada a la paciente, en la mayoría de las ocasiones fue en los servicios de urgencia. A pesar de los esfuerzos por mantener a la paciente con la mejor calidad de vida posible, este caso muestra que la ausencia del diagnóstico temprano conduce a un pronóstico y condición de vida desfavorables para los individuos que sufren de esta anomalía genética.

Agradecimientos

ARM y MACA agradecen el apoyo del Centro de Especialidades Odontológicas (CEO), Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM). LAF agradece al programa de Cátedras-Conacyt, a la División de Posgrado y a la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca por el apoyo otorgado.

Referencias

1. Phatarakijjirund V, Mumm S, McAlister WH, Novack D V, Wenkert D, Clements KL, et al. Congenital insensitivity to pain: fracturing without apparent skeletal pathology caused by an autosomal dominant, second mutation in SCN11A encoding voltage-gated sodium channel 1.9. *Bone*. 2016;84(1):289–298.
2. Singh B, Latremoliere A, Costigan M. Congenital insensitivity to pain. *Landmark Papers in Pain: Seminal Papers in Pain with Expert Commentaries*. Oxford University Press; 2018. p. 20-78.
3. Vicente-Fatela L, Acedo M. Trastornos de la reactividad al dolor. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2004;11(1):31–37.
4. Yamada K, Yuan J, Mano T, Takashima H, Shibata M. Arthropathy-related pain in a patient with congenital impairment of pain sensation due to hereditary sensory and autonomic neuropathy type II with a rare mutation in the WNK1/HSN2 gene: a case report. *BMC Neurol*. 2016;16(1):201.
5. de Lannilis M. De la parésie analgésique à panaris des extrémités supérieures ou parésie-analgésie des extrémités supérieures. *Gaz Hebd Med Chiropr*. 1883;20(580):590–624.
6. Rahmani B, Fekrmandi F, Ahadi K, Ahadi T, Alavi A, Ahmadiani A, et al. A novel nonsense mutation in WNK1/HSN2 associated with sensory neuropathy and limb destruction in four siblings of a large Iranian pedigree. *BMC Neurol*. 2018;18(1):1-6.
7. Chalam KV, Chakravarthy BS, Sunandini PA, Divya KS, Padmasri Y. Congenital sensory neuropathy (HSAN II). *J Evol Med Dent Sci*. 2015;4(66):11551–5.
8. Kurth I. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type II. *GeneReviews* [Internet]. 2010 Nov 23 [Actualizada 2015 Feb 19]. University of Washington, Seattle; 1993-2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49247/>.
9. Picciolini O, Porro M, Cattaneo E, Castelletti S, Masera G, Mosca F, et al. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):1-7.

10. Aljure Reales V de J, Rangel Carrillo JJ, Ramos JD, Rodríguez Bermúdez JA, Rodríguez JS. Agenesia del cuerpo calloso: un tema poco conocido. *CES Med.* 2017;31(2):172–179.
11. Ochoa-Gómez L, López-Pisón J, Moros CL, Rodrigo CF, Martínez RF, Samper-Villagrasa P, et al. Estudio de las epilepsias según la edad de inicio, controladas durante 3 años en una unidad de neuropediatría de referencia regional. In: *Anales de Pediatría.* Elsevier; 2017;86(1):11–19.
12. Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet.* 2012;28(6):258–266.
13. Vizcarra-Woge G, de la Teja-Ángeles E, Rubio-Rincón GA, Elías-Madrugal G, Durán-Gutiérrez A. Self-injury syndrome. Stomatologic implications. Report of a case. *Acta Pediátrica México.* 2009;30(4):226–230.
14. Tremblay J, Hamet P. Genetics of pain, opioids, and opioid responsiveness. *Metabolism.* 2010;59(1):S5–S8.
15. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain.* 2003;101(3):213–219.
16. Minde J, Svensson O, Holmberg M, Solders G, Toolanen G. Orthopedic aspects of familial insensitivity to pain due to a novel nerve growth factor beta mutation. *Acta Orthop.* 2006;77(2):198–202.
17. Thompson CC, Park RI, Prescott GH. Oral manifestations of the congenital insensitivity-to-pain syndrome. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1980;50(3):220–225.
18. Cutillas-Ruiz R, Sanz-Ayán P, Mora-Girón M, Marti-Ciruelos R. Insensibilidad congénita al dolor: abordaje rehabilitador. *Rehabilitación.* 2008;42(1):44–47.