

Rev. Soc. Esp. Dolor  
11: 31-37, 2004

## Trastornos de la reactividad al dolor

L. Vicente-Fatela<sup>1</sup> y M<sup>a</sup> S. Acedo<sup>2</sup>

Vicente-Fatela L, Acedo MS. Pain reactivity disorders. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 31-37.

### SUMMARY

The protective role of pain is well-known. There are some diseases in which pain perception is absent, causing multiple problems to the patients. In pain reactivity disorders can be divided into congenital and acquired disorders. Congenital disorders cover two well-differentiated clinical conditions: congenital pain insensitivity or congenital analgesia and congenital pain indifference. In the first case, pain stimuli are not adequately transmitted to the central nervous system due to a deficiency in the sensitive routes, whereas in the second the sensitive routes are intact, but the patient cannot perceive the pain stimulus as unpleasant. Congenital pain insensitivity is currently included in the group of the so-called sensitive-autonomous hereditary neuropathies, characterized by pain sensitivity disorders involving small myelinic and non-myelinic nerve fibres, which are the vehicles of most pain sensitivity, as well as the autonomous fibres. Five types of hereditary sensitive-autonomous neuropathies can be differentiated and are described in the text. All of them are associated to pain perception disorders, particularly the hereditary sensitive-autonomous neuropathy type IV and the congenital pain insensitivity with anhidrosis. Clinically, the loss of pain sensitivity in these neuropathies can cause damage at different levels. The most frequent associated disorders are: multiple frac-

tures, Charcot joints, lower limb dysmetria, osteomyelitis, septic arthritis, luxations, self-amputations, self-mutilations and progressive scoliosis. Multidisciplinary and specialized therapy is required, as well as parental collaboration, in order to minimize complications of this potentially severe disease. In the absence of an etiological treatment, the symptomatic treatment becomes very important. Risk processes, fractures, bites, rubs, infections and mutilations shall be prevented as far as possible.

Damage of brain areas involved in pain stimulus processing can cause deficits in one or several components of pain perception, resulting in clinical conditions similar to congenital pain insensitivity. Within the acquired disorders, painful asymbolia, analgostimias and painful hemianesthesia are described. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

**Key words:** Congenital pain insensitivity. Congenital analgesia. Pain asymbolia. Hereditary sensitive-autonomous neuropathy.

### RESUMEN

La función protectora del dolor es bien conocida. Existen algunas enfermedades que cursan con la ausencia de la percepción dolorosa y conllevan a múltiples problemas para los pacientes afectados. En los trastornos de la reactividad al dolor se pueden distinguir trastornos congénitos y adquiridos. Dentro de los congénitos se incluyen dos cuadros clínicos bien diferenciados: la insensibilidad congénita al dolor o analgesia congénita y la indiferencia congénita al dolor. En el primer caso el estímulo doloroso no es transmitido adecuadamente al sistema nervioso central debido a un defecto en las vías sensitivas; mientras que en el segundo la vía sensorial está íntegra pero el paciente no identifica el estímulo doloroso como desagradable. Actualmente la insensibilidad congénita al dolor se encuadra dentro de un grupo de neuropatías hereditarias llamadas sensitivo-autonómicas, con afectación de la sensibilidad dolorosa, en relación con la implicación de las fibras nerviosas mielínicas pequeñas y amielínicas, vehícu-

<sup>1</sup>Jefe de Servicio y Profesora Asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

<sup>2</sup>Médico Adjunto

Unidad Multidisciplinaria para el Estudio y Tratamiento del Dolor.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Recibido: 02-01-04.

Aceptado: 08-01-04.

los de la mayor parte de la sensibilidad dolorosa, así como de las fibras autonómicas. Se distinguen cinco tipos de neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica, que se describen en el texto, existiendo alteración de la percepción dolorosa en todas ellas, aunque con mayor grado en alguna de ellas como en el caso de la neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo IV o insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis. Clínicamente en estas neuropatías se pueden producir lesiones a diversos niveles como consecuencia de la pérdida de la sensibilidad dolorosa. Las alteraciones que se asocian con mayor frecuencia son: fracturas múltiples, articulaciones de Charcot, dismetría de extremidades inferiores, osteomielitis, artritis séptica, luxaciones, autoamputaciones, automutilaciones y escoliosis progresiva. Es necesario un tratamiento multidisciplinar y especializado junto con la colaboración paterna para minimizar las complicaciones de esta enfermedad potencialmente grave. En ausencia de tratamiento etiológico, el tratamiento sintomático adquiere una gran importancia. Se evitarán en lo posible los procesos de riesgo, producción de fracturas, mordeduras, roces, infecciones y mutilaciones.

Cuando se producen lesiones en áreas del cerebro que sustentan el procesamiento del estímulo doloroso, pueden tener lugar déficits en uno o varios componentes de la percepción dolorosa, y pueden producirse situaciones clínicas similares a la insensibilidad congénita al dolor. Dentro de los trastornos adquiridos se describen la asimbolia dolorosa, la analgotimia y la hemiagnosia dolorosa. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

**Palabras clave:** Insensibilidad congénita al dolor. Analgesia congénita. Asimbolia dolorosa. Neuropatía hereditaria sensitivoautonómica.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. TRASTORNOS CONGÉNITOS
  - 2.1. Insensibilidad congénita al dolor
  - 2.2. Indiferencia congénita al dolor
3. TRASTORNOS ADQUIRIDOS
  - 3.1. Analgotimia
  - 3.2. Hemiagnosia dolorosa
  - 3.3. Asimbolia dolorosa

## 1. INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia común a todos nosotros. Su función protectora es bien conocida, es un hecho inherente a la vida, es universal, sería inconcebible esta si no existiera. Se podría decir que estamos “protegidos por la sensación de dolor”. Existen algunas enfermedades que cursan con la ausencia de la percepción dolorosa y conllevan a múltiples problemas para los pacientes afectados, que en ocasiones pueden perder la vida.

Dentro de los trastornos de la reactividad al dolor, se pueden distinguir: a) trastornos congénitos, que incluyen la insensibilidad congénita al dolor o analgesia congénita y la indiferencia congénita al dolor; y b) trastornos adquiridos, como la asimbolia dolorosa, la analgotimia y la hemiagnosia dolorosa.

Es sabido que la experiencia dolorosa está integrada por tres componentes, que incluyen el componente sensitivo-discriminativo, afectivo-motivacional y cognitivo-evaluativo. Dadas estas diferentes dimensiones del dolor, se puede decir que en la insensibilidad al dolor hay una pérdida de la discriminación dolorosa, así como de la respuesta afectivo-motivacional. Los individuos afectados pueden ser capaces de describir una reacción emocional desagradable a un estímulo, siendo incapaces de especificar el lugar donde se le está aplicando dicho estímulo. En la indiferencia al dolor hay una pérdida en la respuesta afectivo-motivacional; los pacientes son capaces de percibir la presencia de un estímulo doloroso, pero muestran una carencia de interés sobre ello. Existen dos vías principales ascendentes que contribuyen a los diferentes componentes de la percepción del dolor. Por un lado el sistema lateral, que se proyecta a través del núcleo talámico lateral a la corteza somatosensorial, que es el sustrato del componente sensitivo-discriminativo; y por otro el sistema medial que se proyecta a través del núcleo talámico medial a la corteza cingular anterior y a la ínsula, que se asocia con la respuesta afectiva a los estímulos dolorosos. Dependiendo de la localización de la lesión, se producirá una alteración diferente de la percepción dolorosa. La pérdida de aferentes periféricos causaría en principio déficits tanto en la discriminación como la respuesta afectiva al estímulo doloroso (1).

## 2. TRASTORNOS CONGÉNITOS

Desde su descripción en 1931 por Dearborn (2), los trastornos de percepción del dolor de tipo congé-

nito han sido clasificados de varias formas y recibido diferentes denominaciones. Se pueden distinguir dos cuadros clínicos diferenciados: la insensibilidad congénita al dolor y la indiferencia congénita al dolor.

## 2.1. Insensibilidad congénita al dolor

Es una enfermedad hereditaria poco frecuente. Se caracteriza por una interpretación anormal de los estímulos dolorosos, y se asocia con ciertos grados de disfunción autonómica y trastornos del metabolismo de las catecolaminas. El individuo que lo padece no huye ante los estímulos dolorosos, como ocurre normalmente, y en consecuencia puede producirse daño (amputaciones, quemaduras,...) (3). El estímulo doloroso no es transmitido adecuadamente al sistema nervioso central debido a un defecto en las vías sensitivas (4).

Actualmente se encuadran dentro de un grupo de neuropatías hereditarias llamadas sensitivo-autonómicas, en las que existe una mayor afectación sensitiva que motora, con afectación de la sensibilidad dolorosa, en relación con la implicación de las fibras nerviosas mielínicas pequeñas y amielínicas, vehículos de la mayor parte de la sensibilidad dolorosa, así como de las fibras autonómicas. La clasificación se fundamenta en la establecida por Dyck en 1984, y se complementa con los estudios genéticos actuales. Se distinguen cinco tipos de neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica, existiendo alteración de la percepción dolorosa en todas ellas, aunque con mayor grado en alguna de ellas como en el caso de la neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo IV o insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (5-7).

### 2.1.1. Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo I

Es el tipo de mayor prevalencia, con herencia autosómica dominante. Se caracteriza por comenzar con sensación de pérdida distal de dolor y de temperatura, en la segunda década de la vida, lo que conlleva a la aparición de ulceraciones indoloras en miembros inferiores, preservando los superiores, y ausencia de sudor. Se acompaña de hiporreflexia en las áreas afectadas, así como pérdida de la sensación de tacto y de presión si la enfermedad progresa. El examen del nervio periférico demuestra importante disminución de las fibras amielínicas (fibras C) y mielínicas de pequeño y gran

tamaño (fibras A-delta y A-beta). Se ha encontrado el gen responsable en el cromosoma 9q22.1-q22.3, estando alterada la codificación de una subunidad de la serina palmitoiltransferasa (1,6).

### 2.1.2. Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo II

Se presenta, ya en la infancia, con alteración del tacto discriminativo y la sensación de presión, con afectación variable de otras modalidades sensoriales. La alteración de la sensibilidad condiciona una torpeza en la manipulación de objetos pequeños o en la realización de movimientos finos. La insensibilidad al dolor es evidente, variando desde la pérdida completa de sensación, típicamente en extremidades inferiores, a la disminución de dicha sensación. Se pueden producir úlceras, fracturas indoloras y lesiones articulares, incluyendo mutilaciones. En la biopsia de nervio se objetiva una pérdida muy importante de fibras mielínicas con 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, no habiéndose identificado aun el locus correspondiente (1,6).

### 2.1.3. Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo III (disautonomía familiar o síndrome de Riley-Day)

Se caracteriza por la presencia de disfunción autonómica junto con pérdida de la percepción del dolor y la temperatura. Las manifestaciones aparecen en el periodo neonatal, con dificultad para la succión, incoordinación faríngea, reflujo y aspiraciones. 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. Estos pacientes pueden mostrar las lesiones indoloras comunes a los síndromes de insensibilidad al dolor, pero la automutilación es mucho menos evidente que en los tipos II, IV y V. Se detecta una severa pérdida de fibras amielínicas, con ausencia total de neuronas mielinizadas de gran diámetro; concomitantemente, existe afectación del tronco cerebral, pares craneales y tractos espinales. Se hereda con carácter autosómico recesivo, ligado al locus 9q31-33, siendo propio de los judíos ashkenazi (1,6).

#### **2.1.4. Neuropatía sensitivo-autonómica tipo IV o insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis**

Se caracteriza por la presentación, en el periodo neonatal, de episodios febriles por 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 más edad. El fallecimiento por hiperpirexia tiene lugar en los primeros tres años de vida en casi el 20% de los pacientes. La presencia de retraso mental es común (7). 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, junto con pérdida de fibras amielínicas y mielínicas del nervio sural; las glándulas sudoríparas no muestran inervación. Se produce por mutaciones autosómicas recesivas y polimorfismos en el gen TRKA, del cromosoma 1, gen regulador de un factor de crecimiento del nervio (1,6,7,8).

#### **2.1.5. Neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica tipo V**

La insensibilidad al dolor y la temperatura se evidencian desde la infancia, dando lugar a fracturas indoloras, úlceras y quemaduras. Las automutilaciones, típicamente manifestadas como mordeduras de labios y lengua, se observan con 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 mielínicas. No se ha identificado aun el locus correspondiente (1,6).

#### *Manifestaciones clínicas*

Clínicamente, en líneas generales, en todas estas neuropatías sensitivo-autonómicas, se pueden producir lesiones a diversos niveles, como consecuencia de la pérdida de la sensibilidad dolorosa.

1. *Lesiones en la cavidad oral.* La presencia de la dentición puede causar daño en la mucosa oral y la lengua. La enfermedad de Riga-Fede se presenta en la primera infancia y se caracteriza por la aparición

de placas verrucosas en la superficie de la mucosa oral. Estas lesiones histológicamente benignas se producen como resultado de traumas repetitivos sobre la mucosa oral con los dientes. La insensibilidad congénita al dolor es una de las causas de ella (9). La utilización de una protección oral previene las mordeduras, aparte del daño de los tejidos (5).

2. *Lesiones oftalmológicas.* Los pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis pueden presentar manifestaciones oftalmológicas. La ausencia de sensibilidad corneal da lugar a una marcada tendencia al desarrollo de úlceras corneales, que suelen tener una evolución tórpida. La insensibilidad congénita al dolor debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de las queratitis neurotróficas (10).

3. *Lesiones ortopédicas.* En 1953, Petrie describió las manifestaciones ortopédicas de la insensibilidad congénita al dolor (11). Las alteraciones que se asocian con mayor frecuencia en esta patología son: fracturas múltiples (a menudo con formación de hueso nuevo hiperplásico), articulaciones de Charcot, dismetría de extremidades inferiores, osteomielitis, artritis séptica, luxaciones, autoamputaciones, automutilaciones y escoliosis progresiva (3,12). Las fracturas se producen con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, localizándose preferentemente a nivel de fémur y tibia. En pacientes con insensibilidad congénita al dolor la media de fracturas es dos por paciente. Las alteraciones articulares neuropáticas son frecuentes en estos pacientes. Según algunos estudios el 58% de los pacientes presentan alteraciones en pies y tobillos, el 53% en rodillas, el 20% en caderas y el 43% en manos y dedos (12). La patogénesis de la articulación de Charcot en esta patología es similar a la que se produce en otras entidades (tabes dorsal, siringomielia,...). La pérdida de sensibilidad en la articulación disminuye los mecanismos de protección, y microtraumas de repetición dan lugar al daño de la superficie articular y el hueso subcondral. La inflamación crónica y los derrames articulares recurrentes, producen finalmente deformidad articular. Se han comunicado casos de artropatía neuropática a nivel espinal secundaria a esta alteración, aunque es muy poco frecuente (11).

#### *Tratamiento*

Es necesario un abordaje multidisciplinar y especializado junto con la colaboración paterna para minimizar las complicaciones de esta enfermedad

potencialmente grave (13). En ausencia de tratamiento etiológico, el tratamiento sintomático adquiere una gran importancia. En las formas con afectación predominantemente sensitivo-autonómica, se evitarán en lo posible los procesos de riesgo, producción de fracturas, mordeduras, roces, infecciones y mutilaciones (6).

El punto principal del tratamiento ortopédico en estos pacientes es prevenir la destrucción articular severa y evitar la amputación. La recomendación más frecuente es que se debe disminuir la actividad física (12). La fisioterapia tiene una gran importancia en estos cuadros. La finalidad es evitar las retracciones tendinosas y potenciar la musculatura. Cuando la atrofia y la debilidad condicionan deformidades articulares, como puede ser el caso de un pie equinovaro que dificulte la deambulación, se procederá al uso de ortosis, en este ejemplo una ortosis antiequina, que mejorará la estabilidad del pie y evitará la marcha equina. (6). Si es la columna vertebral la que se encuentra afectada, el objetivo del tratamiento es conseguir la estabilización vertebral, prevenir los movimientos patológicos y evitar el daño neurológico. Si estos objetivos no se consiguen con un tratamiento no intervencionista, estaría indicada la cirugía. Se recomienda un tratamiento agresivo, teniendo en mente la estabilidad de la columna; la mayoría de los autores recomiendan artrodesis instrumentada posterior (11).

Al ser sometidos a procedimientos quirúrgicos, a pesar de la aparente paradoja, requieren tratamiento anestésico, ya que aun en ausencia de dolor pueden cursar con diversos grados de disfunción autonómica y trastornos del metabolismo de las catecolaminas (3). Los pacientes con insensibilidad congénita al dolor son capaces de tolerar procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general sin mayores problemas (14). No obstante algunos autores refieren que la anestesia regional (epidural) es una opción anestésica recomendable para pacientes con analgesia congénita sometidos a cirugía (3).

## 2.2. Indiferencia congénita al dolor

La indiferencia congénita al dolor es con frecuencia confundida con la insensibilidad congénita al dolor. Es una situación en la que el paciente nunca ha sentido dolor a pesar de serle aplicados estímulos nociceptivos. La sensibilidad es prácticamente normal, y los estímulos dolorosos son identificados y localizados correctamente. No es una analgesia al dolor, es una indiferencia. A pesar de la ausencia de

dolor, el paciente es capaz de discriminar un estímulo doloroso (4). Las reacciones vegetativas frente al dolor (aumento de tensión arterial, frecuencia cardíaca, etc.) están presentes, pero no son molestas o desagradables. Se caracteriza por la presencia desde la infancia de lesiones, principalmente cutáneas y osteoarticulares, secundarias a traumatismos estrictamente no dolorosos. Los estudios autópsicos no demuestran alteraciones del sistema nervioso; se ha sugerido como causa una disfunción de los sistemas centrales de analgesia endógena. Parece que existe un aumento de beta-endorfinas genéticamente predeterminado (3,4).

## 3. TRASTORNOS ADQUIRIDOS

Cuando se producen lesiones en áreas del cerebro que sustentan el procesamiento del estímulo doloroso, pueden tener lugar déficits en uno o varios componentes de la percepción dolorosa, y pueden producirse situaciones clínicas similares a la insensibilidad congénita al dolor. Lesiones en la corteza cingular anterior o insular, pueden alterar el sistema medial del dolor y cabría esperar una pérdida del componente afectivo-emocional. Por otra parte, lesiones en la corteza somatosensorial primaria y secundaria, dañarían el sistema lateral, lo que daría lugar a la pérdida del componente sensitivo-discriminativo (1).

A continuación se describen tres situaciones clínicas que cursan con alteración de la reactividad al dolor: analgotimia, hemiagnosia dolorosa y asimbolia dolorosa.

### 3.1. Analgotimia

El paciente conoce el dolor, se apercibe de este, pero no siente sufrimiento. Se debe a la interrupción de las radiaciones tálamo-frontales. Se observa en los pacientes a los que se les ha practicado una lobectomía frontal.

### 3.2. Hemiagnosia dolorosa

Se observa en pacientes con lesiones en el hemisferio menor o no dominante. Cuando se estimula el lado afecto, sienten vivamente el dolor pero no in-

tentan alejarse del estímulo ya que no son capaces de localizarlo topográficamente.

### 3.3. Asimbolia dolorosa

Los pacientes con asimbolia dolorosa son capaces de comprender el carácter nocivo del dolor pero no reaccionan frente a él o lo hacen de manera incompleta. Es una situación en la que la sensibilidad no está alterada (requisito para el diagnóstico) y las reacciones vegetativas al estímulo doloroso están conservadas. Podría decirse que existe una pérdida del componente afectivo-motivacional del dolor. El primer caso fue referido por Schilder y Stengel en 1928, que describieron esta alteración en un paciente con afasia sensitiva y un comportamiento de automutilación (15). Es frecuente que junto a la asimbolia dolorosa se asocien otros déficits neurológicos, dependientes de la extensión de la lesión, como: hemiparesia, pérdida de sensibilidad, defectos del campo visual, alteraciones del esquema corporal, afasia y apraxia entre otros (16).

Clínicamente los pacientes con asimbolia dolorosa pueden reconocer el estímulo aplicado y distinguir la cualidad del estímulo (objeto afilado o romo), pero muestran una ausencia de respuesta al estímulo doloroso aplicado (ya sea superficial o profundo) sin retirada motora o una respuesta emocional adecuada. Algunos de ellos presentan una respuesta inapropiada, como la sonrisa o la risa durante la aplicación del estímulo; ninguno de ellos muestra un sentimiento desagradable (17). Las reacciones autonómicas como respuesta al estímulo doloroso, como taquicardia, aumento de tensión arterial, sudoración, midriasis,... están presentes (16).

Se han barajado varias teorías para explicar la naturaleza del déficit funcional subyacente. La asimbolia dolorosa ha sido adscrita a anomalías del esquema corporal, defectos de percepción complejos, relación alterada entre la imagen corporal y conciencia de dolor, defectos agnósticos específicos y alteraciones del comportamiento dependientes de la personalidad (16,18). Aunque originariamente se atribuyó la asimbolia dolorosa a una lesión localizada en el lóbulo parietal inferior izquierdo (15), esta alteración también ha sido atribuida a lesiones localizadas en otras estructuras como: corteza frontoparietal, área somatosensorial II, opérculo parietal y corteza insular adyacente (16). Geschwind considera que se trata de un desorden secundario a una desconexión sensorial-límbica y sugiere que el daño insular puede interrumpir las conexiones entre la corteza somato-

sensorial II y la amígdala, dando lugar a la asimbolia dolorosa (19). Se puede decir que aunque la extensión de las lesiones varía de unos pacientes a otros, la corteza insular suele estar alterada, lo que sugiere que el daño insular juega un papel crítico en el desarrollo de este síndrome, al interrumpirse las conexiones entre la corteza sensorial y el sistema límbico (16).

#### CORRESPONDENCIA:

M<sup>a</sup> Soledad Acedo Gutiérrez  
C/ Illescas, 109, 4º D  
28024 Madrid  
e-mail: marisolacedo@hotmail.com

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nagasako EM, Oaklander A L, Dworkin RH. Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain* 2003; 101: 213-9.
2. Dearborn G. A case of congenital general pure analgesia. *J Nerv Ment Dis*. 1932; 75: 612.
3. Rodríguez Pérez MV, Fernández Daza PL, Cruz-Villaseñor, et al. Anestesia epidural a un niño con fractura de fémur e insensibilidad congénita al dolor. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2002; 49: 555-7.
4. Serratrice G. Congenital indifference and congenital insensitivity to pain. *Bull Acad Natl Med* 1992; 176: 609-16.
5. Erdem TL, Ozcan I, Ilguy D, Sirin S. Hereditary sensory and autonomic neuropathy: review and a case report with dental implication. *J Oral Rehabil* 2000; 27: 180-3.
6. Colomer-Oferil J. Aspectos clínicos y abordaje diagnóstico y terapéutico de las neuropatías hereditarias sensitivomotoras. *Rev Neurol* 2002; 35: 239-45.
7. Rosemberg S, Marie SK, Kliemann S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). *Pediatr Neurol* 1994; 11: 50-6.
8. Miranda C, Di Virgilio M, Selleri S, Zanotti G, Paggiardini S, Pierotti MA, et al. Novel pathogenic mechanisms of congenital insensitivity to pain with anhidrosis genetic disorder unveiled by functional analysis of neurotrophic tyrosine receptor Kinase type 1/nerve growth factor receptor mutations. *J Biol Chem* 2002; 277: 6455-62.
9. Zaenglein AL, Chang MW, Meehan SA, Axelrod FB, Orlow SJ. Extensive Riga-Fade disease of the lip and tongue. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 445-7.
10. Yagev R, Levy J, Shorer Z, Lifshitz T. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: ocular and systemic manifestations. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 322-6.

11. Igram CM, Harris MB, Dehne R. Charcot spinal arthropathy in congenital insensitivity to pain. *Orthopedics* 1996; 19: 251-5.
12. Szoke G, Renyi-Vamos A, Bider MA. Osteoarticular manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Int Orthop* 1996; 20: 107-10.
13. Redouani L, Leaute-Labreze C, Ramirez de Villar S, Taieb A, Sarlarique J. Difficulty in the management of congenital insensitivity to pain. *Arch Pediatr* 2002; 9: 701-4.
14. Okuda K, Arai T, Miwa T, Hiroki K. Anaesthetic to pain with anhidrosis. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 545-8.
15. Schilder P, Stengel E. Schmerzasympolie. *J Neurol Psychiat* 1928; 113: 143-8.
16. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 1988; 24: 41-9.
17. Ramachandran VS. Consciousness and body image: lessons from phantom limbs, Capgras syndrome and pain asymbolia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 353: 1851-9.
18. Berthier ML, Starkstein SE, Nogues MA, Robinson RG, Leiguarda RC. Bilateral sensory seizures in a patient with pain asymbolia. *Ann Neurol* 1990; 27: 109.
19. Geschwind N. Disconnection syndromes in animals and man. *Brain* 1965; 88: 269-72.