

## El fakir del parque de diversiones y la analgesia congénita

Allá por 1960 solíamos concurrir a las *matinéés* del domingo en el Parque Retiro, un amplio parque de diversiones ubicado en un predio del bajo Buenos Aires, ahora ocupado por el complejo Catalinas Norte. Recordamos la montaña rusa con sus subidas y bajadas terroríficas, los espejos deformantes, el inaccesible Palacio del Baile, el nunca intentado martillo o el disco de la risa, la rueda gigante, los autitos chocadores, la mujer sin cabeza y la sugestiva adivina. Por alguna razón el fakir viene a nuestra memoria con mayor interés: el amenazante lecho de clavos, un sujeto con delgadez extrema, tez morena y sospechoso origen oriental. Se acostaba sobre las puntas afiladas y sus ayudantes colocaban pesos sobre su abdomen para aumentar la presión; se aumentaba la prueba rompiendo tablas y objetos sobre el mismo. Nada de eso parecía dolerle.

Hace poco tiempo, un niño de 10 años, muy conocido en el norte de Pakistán como artista callejero, llamó la atención a un grupo de médicos. Caminaba sobre fuego y se atravesaba los miembros con agujas. Por esto, su familia y otras dos más, todas ellas relacionadas entre sí, fueron estudiadas. Seis de sus integrantes habían sufrido cortes, lesiones, mordeduras en la lengua y fracturas de huesos sin haberse percatado de las mismas. El examen clínico no evidenció ninguna alteración orgánica ni mental. Percibían otras modalidades sensoriales pero no dolor, los reflejos eran normales. Eran capaces de sentirse mal o llorar al estar enfermos o por maltrato. No tenían signos de neuropatía sensitiva o motora (velocidad de conducción, estudios histológicos) y por esto se los clasificó como indiferentes al dolor para distinguirlos de los insensibles por lesiones en los nervios periféricos. Este estudio se publicó en un reciente número de *Nature*<sup>1</sup>.

La analgesia congénita o insensibilidad congénita al dolor es un padecimiento hereditario muy poco frecuente de carácter autosómico recesivo o dominante<sup>2, 3</sup>. Los portadores sufren complicaciones ortopédicas como fracturas, luxaciones, escoliosis y osteomielitis, mutilaciones y amputaciones. Desde la descripción de la enfermedad por Dearborn<sup>4</sup> en 1932 hasta el 2001 se habían comunicado cerca de 40 casos<sup>2</sup>.

Los investigadores no conocían la causa de la enfermedad así que su estrategia fue la de clonado posicional (*reverse genetics*), un estudio del ADN que permite la identificación de un gen relacionado a una enfermedad genética sin saber qué función cumple mediante la utilización de una batería de marcadores genéticos. Una vez aislado el gen se identifica la proteína alterada en la enfermedad. En las tres familias paquistaníes se demostró que la causa de esta analgesia congénita se debe a mutaciones en el gen SCN9A, ubicado en el cromosoma 2 y que codifica la subunidad alfa de un canal de sodio. El canal se denomina Na<sub>v</sub>1.7 y está presente tanto en las neuronas del sistema nervioso central como del periférico, pero en particular en las células nociceptivas de pequeño diámetro del ganglio dorsal (y suponemos también que en el ganglio de Gasser del trigémino). Es una proteína de membrana compuesta por una subunidad alfa principal, que forma el poro y otra o más subunidades auxiliares beta, es bloqueado por la tetrodotoxina como otros canales de Na y activado por cambios en el potencial eléctrico celular<sup>5</sup>. El influjo de iones Na por su poro al activarse el canal es esencial para que las neuronas generen el potencial de acción propagado cada vez que sus terminales nerviosas reciben un estímulo nociceptivo.

Las familias estudiadas tenían tres tipos de mutaciones en la subunidad alfa del  $Na_v1.7$ , dos de ellas sustituciones de un aminoácido por otro y la falta de uno de ellos en la restante. Ninguna de estas mutaciones fue hallada en 300 sujetos controles no relacionados con estas familias. ¿Serían funcionales estos canales? Para esto los investigadores expresaron canales  $Na_v1.7$  normales y mutados en células de riñón embrionario, muy utilizadas para las mediciones electrofisiológicas. Las células con los canales normales respondieron ante los pulsos aplicados con todas las características de los canales de Na voltaje dependiente. En cambio no se obtuvo respuesta en las células con los canales mutados. La conclusión es directa, las neuronas con el canal mutado no podrían transmitir las señales dolorosas hacia los centros nerviosos centrales. De este modo la analgesia congénita se suma a las canalopatías, enfermedades adquiridas o congénitas debidas a un aumento o disminución en la función de los canales iónicos<sup>6</sup>.

Así como en la analgesia congénita se observa una falta de funcionamiento en los canales  $Na_v1.7$ , otros estudios han demostrado su participación en el *Desorden doloroso paroxístico* o dolor rectal familiar, una enfermedad familiar caracterizada por intenso dolor quemante en el recto, en el ojo, dolor submandibular y enrojecimiento de la cara. En este caso la canalopatía es debida a mutaciones del mismo gen que producen un exceso en la función del canal  $Na_v1.7$ <sup>7</sup>. Todos estos hallazgos no hacen más que resaltar el papel del canal  $Na_v1.7$  en la transmisión de los impulsos nociceptivos y lo señalan como el blanco de drogas en la futura terapia del dolor crónico.

¿Es posible que nuestro recordado fakir del Parque Retiro pueda haber sufrido una mutación en el cromosoma 2 afectando su gen SCN9A, similar al de las familias paquistaníes? De haberlo estudiado entonces, nos hubiésemos hecho famosos. Un escéptico podría advertirnos que era sólo un hábil simulador, conocedor de la distribución de los pesos y leyes de las presiones. Nos quedamos con nuestra idea. ¿Qué pasó con el chico que trabajaba en las calles y que llamó la atención a los médicos paquistaníes? Murió a los cuatro años de comenzado el estudio. Saltó desde el techo de una casa hacia la calle, no sabemos si fue un acto más de su espectáculo o porque no quiso seguir viviendo en esas condiciones. En todo caso no habrá sentido dolor al escapársele la vida.

*Basilio A. Kotsias*

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

e-mail: kotsias@mail.retina.ar

1. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006; 444: 894-8.
2. Karmani S, Shedden R, De Sousa C. Orthopaedic manifestations of congenital insensitivity to pain. *J R Soc Med* 2001; 94: 139-40.
3. Rodríguez Pérez MV, Fernández Daza PL, Cruz-Villaseñor JA, Cendón Ortega M, Anaya Perdomo L, Sánchez Mercado M. Anestesia epidural a un niño con fractura de fémur e insensibilidad congénita al dolor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002; 49: 555-7.
4. Dearborn GVN. A case of congenital general pure analgesia. *J Nerv Mental Dis* 1932; 75: 612-5 (citado en Karmani et al., 2001)
5. Kotsias BA. Taponés del canal de sodio y un crimen casi perfecto. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 621-4.
6. Kotsias BA. Enfermedades de los canales iónicos. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 617-28.
7. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, et al. SCN9A Mutations in paroxysmal extreme pain disorder: Allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron* 2006; 52: 743-9.