



RELATO DE CASO

Artropatia Neuropática de Charcot em Pacientes Portadores de Insensibilidade Congênita à Dor com Anidrose (CIPA)

Neuropathic Arthropathy in Patients with Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA)

Marcos Almeida Matos^{1*}, Angélica Maria Herrera Ibagos², Tharik Moreno Brandão¹, Mayana Rufino Lima²

¹Serviço de Ortopedia Pediátrica do Hospital Santa Izabel; ²Residentes de Ortopedia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:
Dr. Marcos Almeida Matos
marcos.almeida@hotmail.com

Received: March 18, 2021

Revised: April 25, 2022

Accepted: May 17, 2022

Published: June 30, 2022

Data Availability Statement:
All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright
© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A insensibilidade congênita à dor com anidrose, CIPA (*Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis*) é uma doença rara causada por mutação do gene que codifica o receptor neurotrópico de tirosina cinase1 (NTRK1). O presente estudo apresenta os casos de dois irmãos acometidos por esta doença com ênfase no quadro osteoarticular. Ambos tiveram lesões em pés, sendo que um iniciou com fratura do hálux e o outro apresentou úlcera plantar no retropé (mal perfurante plantar). As radiografias convencionais demonstraram haver falha de consolidação, lesões antigas em vários estágios de reparação, fragmentação óssea, osteopenia associada a osteoporose, e destruição articular compatível com artropatia neuropática do tipo Charcot. Os dois casos evoluíram para recorrência da infecção após tratamento inicial, sendo que uma das crianças necessitou amputação do hálux. Estes dois casos evidenciam a necessidade de conhecer melhor o prognóstico das lesões osteoarticulares na CIPA e exemplificam a gravidade esperada para as lesões ósseas nesta rara doença.

Palavras-chave: CIPA; Lesões; Tratamento.

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA) is a rare disease caused by a mutation in a gene that encodes the neurotropic receptor tyrosine kinase1 (NTRK1). The present study presents the cases of two brothers affected by this disease, focused on the osteoarticular condition. Both had foot injuries, one of which started with a fracture of the hallux, and the other had a plantar ulcer in the hindfoot (plantar perforator malformation). Conventional radiographs demonstrate the failure of union, old lesions in various stages of repair, bone fragmentation, osteopenia associated with osteoporosis, and joint destruction consistent with Charcot-type neuropathic arthropathy. Both cases progressed to recurrence of the infection after initial treatment, and one of the children required amputation of the hallux. These two cases highlight the need to understand the prognosis of osteoarticular lesions in CIPA and exemplify the expected severity of bone lesions in this rare disease.

Keywords: CIPA; Injuries; Treatment.

Introdução

Insensibilidade congênita à dor com anidrose, CIPA (*Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis*) ou ainda conhecida como neuropatia sensória e

autonômica hereditária tipo IV é uma condição autossômica recessiva rara.¹ A mutação do gene que codifica o receptor neurotrópico de tirosina cinase1 (NTRK1) é responsável pela totalidade dos casos.² Até agora, apenas poucas centenas de pacientes foram relatados com a doença, sendo sua prevalência estimada em cerca de 1 para cada milhão de indivíduos.³

Esta desordem cursa com insensibilidade à dor e ao estímulo térmico, associada à anidrose (redução da sudorese), com episódios eventuais de febre. Além disto, o quadro clínico se compõe de deficiência intelectual e comportamento automutilante.¹ Nesta rara desordem, múltiplas fraturas são comuns e muitas não consolidam adequadamente. Apenas dois estudos prévios relataram fraturas recorrentes com destruição articular, características da artropatia de Charcot.^{1,4}

No presente artigo, descrevemos os casos de dois irmãos atendidos e tratados no nosso serviço, afetados por CIPA, que evoluíram com osteomielite multifocal e artropatia de Charcot grave em pés.

Relato dos Casos

Caso 1

Paciente de 4 anos, portador de CIPA, com história de trauma há 6 meses em pé direito, cursando com fratura fechada do primeiro metatarsiano. Foi optado por tratamento conservador na cidade de origem (Irecê-Ba), mas evoluiu com ferimento em hálux direito, acompanhado de drenagem de secreção purulenta, havendo piora progressiva do quadro. Foi internado na unidade de origem com suspeita de infecção da ferida e celulite na área afetada, sendo tratado com antibiótico endovenoso por 10 dias (amoxicilina) por suspeita de osteomielite.

Ingressou em nosso serviço no dia 22/02/2016 depois de apresentar quadro de quatro dias de febre e piora da lesão no pé. No Hospital Santa Izabel foram solicitados exames laboratoriais e estudos de imagem pertinentes. A avaliação laboratorial revelou contagem de 12.480 leucócitos com

33% de neutrófilo, PCR de 0,6 mg/L e VHS de 120mm. A ressonância magnética e radiografias do pé direito revelaram acentuado espessamento de aspecto inflamatório/infeccioso das partes moles em torno da extremidade distal do hálux, associado a alteração de sinal que favorecia processo infeccioso por contiguidade da extremidade da falange distal e metatarsiano do primeiro raio, caracterizando osteomielite (Figura 1). Foi optado por tratamento cirúrgico ortopédico para limpeza, descompressão e osteotomia do metatarso direito, além da realização de culturas que se revelaram negativas.

Durante o período de internação foi utilizado antibiótico endovenoso (oxacilina) e a alta ocorreu após nove dias. Ingressou novamente no nosso serviço por apresentar piora do quadro clínico, picos febris repetidos, acompanhados de edema, secreção purulenta na ferida operatória, leucometria de 14.400 (51% de neutrófilos), PCR de 9,96 mg/L e VHS de 167mm. Por este motivo, foi novamente submetido a procedimento cirúrgico para limpeza e desbridamento. As novas culturas foram também negativas. Recebeu alta após trinta dias para acompanhamento ambulatorial.

O paciente teve novo agravamento do quadro infeccioso depois de cerca de 60 dias, com inviabilidade funcional do hálux direito e, desta vez, optou-se por amputação, limpeza e desbridamento. A cultura evidenciou presença de infecção por *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella* multissensível. Depois da alta, completou antibioticoterapia por 6 meses em homecare (clavulin + unacyn), não apresentando mais novos internamentos pela parte da ortopedia por este mesmo motivo.

Caso 2

Paciente de 7 anos ingressa no nosso serviço acompanhado de sua mãe e irmão, igualmente portadores de CIPA. Apresenta úlcera plantar no pé esquerdo, sem data exata de aparição. Refere piora da ferida apesar de manejo adequado em posto de saúde com curativos diários. Há três dias

Figura 1. Radiografias em ântero-posterior e lateral do pé direito. Há fratura do hálux sem consolidação (pseudartrose), associada à esclerose e osteopenia óssea em metatarseanos, navicular, tálus e calcâneo; fragmentação óssea do primeiro metatarseano e possivelmente do primeiro cuneiforme com destruição articular das articulações do primeiro raio.



havia iniciada drenagem de secreção purulenta e sinais flogísticos em região calcanhar, o que levou à indicação do internamento para melhor avaliação. Além da úlcera plantar, o paciente também apresentava intenso aumento de volume no tornozelo esquerdo sem características inflamatórias. A leucometria mostrou 10.380 células com 45% de neutrófilos, PCR de 2,41 mg/L e VHS de 40mm. Radiografia e ressonância do pé esquerdo evidenciaram aumento de partes moles e adensamento adjacente a região posterior de calcâneo, soluções de continuidade/irregularidades ósseas com esclerose marginal em tuberosidade de calcâneo. Também havia sinais de osteomielite da região metaepifisiária distal da tibia com acometimento da fise correspondente e remanescente do talus, inferindo artrite infecciosa. Além disso, havia envolvimento de algumas interlinhas do retrope com possível acometimento infeccioso agudo do calcâneo e navicular (Figura 2). Estes achados foram considerados compatíveis com osteomielite aguda do calcâneo e infecção crônica do tornozelo. Por conseguinte, foi decidido realizar abordagem cirúrgica para drenagem, descompressão, desbridamento e

realização de culturas. Os resultados de culturas e hemoculturas foram negativos. Paciente evoluiu com melhora clínica e laboratorial, tendo alta cerca de dois meses após o tratamento cirúrgico. Seguiu em acompanhamento ambulatorial usando meropenem em homecare, sem recidiva do quadro.

Discussão

Os dois irmãos do presente estudo apresentavam Insensibilidade congênita à dor com anidrose, CIPA (*Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis*). O quadro clínico era compatível com o diagnóstico, tendo em vista que os dois pacientes apresentavam distúrbio do comportamento, história de múltiplas automutilações, inclusive com perda de ponta de dedos. Havia ferimentos múltiplos nos membros e nenhuma queixa de dor por parte das duas crianças. A pele era globalmente seca e um tanto friável, com fácil descamação.

O diagnóstico também foi confirmado por sequenciamento de DNA por PCR em tempo real.

Os exames de imagem demonstravam edema intenso de partes moles com ossos

Figura 2. Radiografia em ântero-posterior e perfil do tornozelo e pé esquerdo, evidenciando destruição articular do tornozelo com fragmentação da tíbia distal e osteólise de tálus e tibia distal, associada à reação periosteal em calcâneo, além de osteopenia difusa dos ossos do pé.



acometidos apresentando padrão de mosaico (escleros associada a rarefação), deformidades grosseiras, reabsorção de tecido ósseo, associada a fragmentação. o acometimento também incluía múltiplos sítios nos pés e tornozelos, com padrão de luxação e perda do alinhamento osteoarticular normal. Estes padrões são compatíveis com o diagnóstico de artropatia neuropática do tipo Charcot.

CIPA é uma doença rara causada em sua totalidade por mutação do gene que codifica o receptor neurotrópico de tirosina cinase 1 (NTRK1) e que foi descrita pela primeira vez por Dearborn em 1932.² A doença é normalmente diagnosticada na infância devido à perda de sensibilidade à dor e tendência à automutilação, podendo haver vários fenótipos, incluindo-se associação com anidrose, pirexia recorrente, lacrimejamento deficiente e distúrbios alimentares. Segundo a classificação proposta por Dick em 1984, existem cinco fenótipos distintos, sendo todos autossômicos recessivos, excetuando-se apenas o tipo 1 que é autossômico dominante.⁵ O tipo IV coincide com os casos relatados no presente estudo, por apresentarem disfunção autonômica (caracterizada por anidrose), pirexia recorrente e deficiência intelectual marcante.⁵

O acometimento musculoesquelético na CIPA caracteriza-se por fraturas com trauma de baixa energia que normalmente falham na consolidação e podem evoluir para destruição articular progressiva.⁶ Quatro relatos prévios de artropatia de Charcot já foram descritos, sendo esta condição possivelmente secundária à neuropatia sensitiva.^{1,7} O prognóstico desta condição normalmente é grave e muitas vezes evolui para infecção osteoarticular recorrente e necessidade de cirurgia ortopédica, mas muitas vezes há necessidade de amputação parcial ou completa da região afetada.^{1,7} Ambos os casos do presente estudo tiveram osteomielite recorrente, sendo um caso clássico de mal perfurante plantar e outro cuja amputação foi inevitável. Apesar do controle inicial da doença, sabe-se que para ambos o prognóstico é ruim tanto da artropatia como da infecção.

Estes dois casos raros demonstram a necessidade de estar atento para as implicações osteoarticulares da CIPA, tendo sempre em mente o prognóstico desfavorável de todas as lesões osteoarticulares que seguramente podem evoluir para falha de consolidação, destruição articular, infecção, artropatia de Charcot ou mesmo uma combinação de todas as condições anteriores.

Referências

1. Gucev Z, Tasic V, Bogevska I, et al. Heterotopic ossifications and Charcot joints: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) and a novel NTRK1 gene mutation. *Eur J Med Genet.* 2020;63(1):103613.
2. Wang WB, Cao YJ, Lyu SS, Zuo RT, Zhang ZL, Kang QL. Identification of a novel mutation of the NTRK1 gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA). *Gene* 2018;679:253–259.
3. Haga N, Kubota M, Miwa Z. Epidemiology of hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV and V in Japan. *Am J Med Genet.* 2013;161(4):871–874.
4. Jung CL, Ki CS, Kim BJ, et al. Atypical hereditary and autonomic sensory neuropathy type IV with neither mental retardation nor pain insensitivity. *J Child Neurol.* 2013;28(12):1668–1672.
5. Dyck P. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1984. p. 1557-1599.
6. Indo Y. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Eds.), *Gene Reviews®* 2008 [Internet]. University of Washington, Seattle 1993-2018. Aug 5 [updated 2014 Apr 17].
7. Kayani B, Sewell MD, Platinum J. Orthopaedic manifestations of congenital indifference to pain with anhidrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(2):318–326.