

先天性无痛无汗症1例报道并文献复习

陈国艳

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年9月2日

摘要

目的: 探讨先天性无痛无汗证的临床特征及反复运动系统并发症的诊疗方法。方法: 回顾性分析一例先天性无痛无汗症患儿的临床资料及检查结果, 并复习相关文献。结果: 患儿, 女, 6岁5月, 皮肤皲裂, 甲床残缺, 反复骨折伴关节肿胀, 临床诊断为先天性无痛无汗症。结论: 先天性无痛无汗证的临床表现多样, 目前尚无根治方法, 防治并发症是提高患者生存率的主要手段。

关键词

先天性无痛无汗症, 临床特征, 运动系统并发症

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis: A Case Report and Literature Review

Guoyan Chen

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Sep. 2nd, 2024

Abstract

Objective: To investigate the clinical features of congenital insensitivity to pain with anhidrosis and the diagnosis and treatment of recurrent motor system complications. **Methods:** The clinical data and examination results of a case of congenital insensitivity to pain with anhidrosis were retrospectively analyzed, and the related literature was reviewed. **Results:** The patient, female, 6 years old and 5 months old, had chapped skin, incomplete nail bed, repeated fractures with joint swelling, and was clinically diagnosed as congenital insensitivity to pain with anhidrosis. **Conclusion:** The clinical manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis are varied, and there is no

cure at present. Prevention and treatment of complications is the main means to improve the survival rate of patients.

Keywords

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis, Clinical Features, Motor System Complication

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

先天性无痛无汗症(congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA)是一种罕见的常染色体隐性遗传病[1]。医学家 Dyck 将存在痛觉丧失的各种疾病统称为遗传性感觉和自主神经病,并在此基础上对这类疾病分为5型,故CIPA又称为遗传性感觉和自主神经病IV型[2]。据估计,其在我国的发病率约为1/1.25亿,目前研究认为其发病机制为染色体1q21~1q22上的神经营养因子酪氨酸激酶受体1型基因(NTRK1)出现突变所致[3]。发病人群主要是婴儿、儿童等,成人少见[4]。目前全球报道病例数不多,本文报道本院诊治的先天性无痛无汗症1例,总结先证者的临床特点,并针对其目前反复的运动系统并发症进行相关综述。

2. 临床资料

2.1. 一般资料

先证者,女,6岁5月。因“咳嗽2周,呕吐5天”之代诉于延安大学附属医院就诊。病程期间发热3天,无寒战及抽搐,予温水擦拭身体后体温逐渐降至正常。入院治疗中发现患儿对扎针、注射等操作无疼痛反应,追问病史,先证者5岁时外院临床诊断为先天性无痛无汗症。鉴于该病及其罕见,且是我院收治的第一例,故笔者整理该先证者的临床资料,并对相关文献进行复习。

患儿系G2P2,出生时无窒息抢救史。生后正常喂养。

先证者于2月龄时出现高热,无寒战、抽搐,予以物理降温体温可降至正常。此后偶有发热,热时无汗,药物降温效果不佳,物理降温效果尚可;于7月龄萌芽后,常咬破舌体,可见溃疡,啃食双手指端,甲床部分残缺。对医疗扎针、注射等操作无疼痛反应。先证者4岁5月时,因双侧跟骨骨折住院治疗,CT检查示:双侧跟骨骨折,左踝后部及足底部皮下及软组织多发团块状高密度影,考虑钙化,家属拒绝行手术治疗,给予消肿、抗感染及石膏外固定术,好转出院。5岁3月时,因“右侧膝关节肿胀1月余”住院治疗,给予右膝关节穿刺,抗炎消肿等对症支持治疗后好转,结合患儿临床表现及影像学资料,临床诊断为先天性无痛无汗症。

2.2. 体格检查

发育正常,营养中等,神志清,精神差,呼吸平稳,全身皮肤黏膜干燥粗糙,弹性欠佳,双手及足底皮肤皲裂,双手指端甲床残缺不全,表面可见暗褐色血痂附着(见图1),足趾破坏不明显,脊柱侧弯,跛行步态,右膝关节内翻畸形(见图2),右膝、踝关节肿胀,可触及骨性隆起,主动、被动活动受限,双下肢不等长,右侧较左侧短缩约5cm,双下肢肌肉无萎缩,肌张力正常,肌力V级。视、听、触、位置觉存在,痛、温觉缺如。

现证者有 1 姐姐，患先天性无痛无汗症，临床表现相似。家族中余无相关遗传病史。父母非近亲结婚，家系调查如下(见图 3)。



Figure 1. The nail beds of both fingers were incomplete, and dark brown blood scabs were visible on the surface

图 1. 双手指端甲床残缺不全，表面可见暗褐色血痂附着



Figure 2. Varus deformity of right knee joint

图 2. 右膝关节内翻畸形

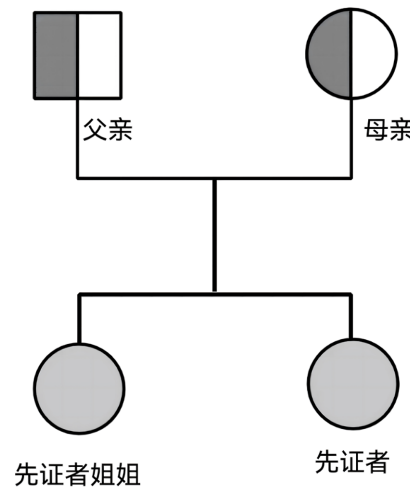


Figure 3. Family tree

图 3. 家系调查图

2.3. 辅助检查

微量元素钙、镁、铁、锌、铅均在正常范围内。十二道联心电图：1) 窦性心律不齐 2) V1~V3 导联 T 波倒置。肝脏、胆囊、胰腺、脾、肠管 CT 平扫未见明显异常。脊柱 X 线片示脊柱侧弯，余无殊(见图 4)。



Figure 4. Spinal X-ray
图 4. 脊柱 X 线

3. 讨论

先天性无痛无汗症是一种罕见的常染色体隐性遗传病，该病于 1932 年首次由 Dearborn 报道，1963 年由 Swanson 将其正式命名为先天性无痛无汗症，并沿用至今。1983 年 Dyck 将存在痛觉丧失的各种疾病统称为遗传性感觉和自主神经病，并分为感觉神经根神经病、先天性感觉性神经病、家族性自主神经异常、先天性无痛无汗症以及先天性无痛症，故先天性无痛无汗症又称为遗传性感觉和自主神经病 IV 型 [2]。我国最早报道此病是在 1984 年，以间断发热伴无汗为主要症状 [5]。

根据目前所报道的临床资料显示，CIPA 的典型临床特征是对疼痛刺激不敏感，无汗，反复发作性非感染性高热，自残行为，不同程度的骨关节病变以及智力发育障碍等。CIPA 患儿的关节并发症以及骨折发生率均很高，甚至出现手足畸形或夏科式关节病 [6]。Zhang Y. 等分析了 91 例 CIPA 患儿的临床资料，发现其骨折发生率高达 65%，其中 91% 发生在下肢；关节脱位率 30%，其中 91% 发生在髋关节；骨关节感染率 24%，Charcot 关节病发生率 29%；62% 的感染和 87% 的 Charcot 关节发展在下肢。大多数骨折发生在 1~7 岁之间 [7]。王庆利等 [8] 回顾性分析了 23 例 CIPA 患儿，总结出骨骼损伤多为无明显诱因的反复多部位发生，首发年龄多在 3~6 岁，发生部位多在下肢。6 岁以上患者骨骼损伤发生率为 100%。陈文建等 [9] 总结了 6 例 CIPA 患儿的临床特点，发现其发病较早，主要表现为反复性、早发性，在轻微外力作用下存在无痛性骨折，骨折主要部位为四肢。目前下肢多发的原因尚不清楚，可能是因为 CIPA 患者骨骼发育不良导致下肢无法正常承重。动物实验研究发现 NGF-TrkA 信号 [10] 参与了胚胎发育过程中骨的血管化形成和软骨内成骨，故李宁波 [11] 推测 NGF-TrkA 信号通路的功能异常可能会使 NGF 在磷酸化、摄取维生素 D3、血管分化等骨折愈合过程中无法发挥正常生理作用，造成骨骼关节系统发育异常，故在不明原因的、自发的、无外力的作用下，即可发生骨折；另一方面，下肢损伤后明显的步态异常容易引起关注，而上肢损伤后则可能因为无痛而难以发现。

窦银聪等 [12] 回顾性分析了 11 例 CIPA 患者的影像资料，发现病变主要位于骨干或干骺部，好发于双足跖骨，并以骨质增生硬化为主要表现；位于关节的病变则多表现为骨端增生或骨质吸收、碎裂，关节脱位。总结目前所报道的资料，CIPA 并发的骨折多采取保守治疗，但对于移位明显，对位对线差，或

者骨折不愈合的情况,可采取手术治疗。

1例4岁CIPA患儿合并跟骨骨折,予以左足管型石膏靴固定治疗,并进行长期随访,其患肢功能可恢复至正常生活[13]。但另有多篇文章报道[7][14][15],CIPA患儿合并髋关节脱位,不论给予外固定治疗还是手术治疗,均在后期出现不同程度的再脱位,也提示CIPA患者并发的髋关节脱位治疗困难,需综合评价后选择治疗方案,并在术后积极予以预防感染等并发症的治疗措施。CIPA患者并发的髋关节脱位,虽然近期手术效果良好,但远期无论解剖形态还是功能结局均差,目前不推荐手术治疗。本例先证者共发生2次骨折,均采取保守治疗而未进行骨折内固定手术,最终畸形愈合,右股骨干骺端膨大,继发右侧膝关节内翻,双下肢不等长,跛行步态。

CIPA尚无根治方法,目前只能对其引发的并发症对症治疗,如患儿发热时,通过采取物理降温 and 改变环境温度的方法来使患儿体感温度下降;合并感染时,应积极进行抗感染治疗;针对外伤、骨折等及时进行药物和手术治疗。父母提高警惕,加强监护,家庭应采取相应的保护措施,避免发生外伤和自残,同时,格外注意患儿的心理健康问题,要加强心理辅导,培养自我保护意识,提高自主学习能力并培养一定社会技能,减少意外伤害的发生[16]。一项课题[17]将CIPA患者的肠道微生物移植到小鼠体内,通过小鼠在体研究证明肠道菌群可能参与CIPA的发病机制,提示操纵肠道菌群结构的治疗策略可能有助于延缓CIPA症状。目前基因编辑技术发展迅速,但还未能实现CIPA基因治疗,相信随着医学的不断探索发展,CIPA最终将会得到有效的预防和治疗。

参考文献

- [1] Schwartzlow, C. and Kazamel, M. (2019) Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies: Adding More to the Classification. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **19**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0974-3>
- [2] Dyck, P.J., Mellinger, J.F., Reagan, T.J., Horowitz, S.J., McDonald, J.W., Litchy, W.J., et al. (1983) Not "Indifference to Pain" but Varieties of Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy. *Brain*, **106**, 373-390. <https://doi.org/10.1093/brain/106.2.373>
- [3] 刘世祺, 吴琳, 张保贵, 靳猛, 郭东立. 先天性无痛无汗症研究进展[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(17): 157-159.
- [4] 李立君, 代瑞玲, 薄铭宇, 等. 1例先天性无痛无汗症合并跟骨骨折患儿的护理[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(6): 598-600.
- [5] 顾立达, 肖曼琳, 瞿承亮. 先天性无痛无汗症1例报告[J]. 临床儿科杂志, 1984(4): 255.
- [6] Tomlinson, R.E., Li, Z., Zhang, Q., Goh, B.C., Li, Z., Thorek, D.L.J., et al. (2016) NGF-TrkA Signaling by Sensory Nerves Coordinates the Vascularization and Ossification of Developing Endochondral Bone. *Cell Reports*, **16**, 2723-2735. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.002>
- [7] Zhang, Y. and Haga, N. (2014) Skeletal Complications in Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis: A Case Series of 14 Patients and Review of Articles Published in Japanese. *Journal of Orthopaedic Science*, **19**, 827-831. <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0595-2>
- [8] 王庆利, 胡光俊, 谈世刚, 宋晓阳. 无痛无汗症患儿骨骼损伤临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(3): 200-202.
- [9] 陈文建, 白传卿, 孙军. 以早发、反复骨折为主要表现的先天性无痛无汗症患者的临床特点分析[J]. 中国保健营养, 2017, 27(12): 84-85.
- [10] Tomlinson, R.E., Li, Z., Li, Z., Minichiello, L., Riddle, R.C., Venkatesan, A., et al. (2017) NGF-TrkA Signaling in Sensory Nerves Is Required for Skeletal Adaptation to Mechanical Loads in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, E3632-E3641. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701054114>
- [11] 李宁波. 中国汉族先天性无痛无汗症患者临床表型与基因型分析及感觉神经功能研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [12] 窦银聪, 葛英辉, 李国艳, 岳瑞杰, 郭侨阁. 11例先天性无痛无汗症的骨关节病影像学分析[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32(2): 246-250.
- [13] 李立君, 代瑞玲, 薄铭宇, 袁晓倩, 王莹. 1例先天性无痛无汗症合并跟骨骨折患儿的护理[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(6): 598-601.

-
- [14] 李世伟, 杨晓东, 唐学阳. 先天性无痛无汗症反复运动系统并发症 1 例[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(7): 1016-1018.
 - [15] 李伟强, 郭跃明, 汪启筹, 马洪, 郭剑. 先天性无痛无汗症并发习惯性髋关节脱位 1 例[J]. 中国骨伤, 2010, 23(5): 388-389.
 - [16] 李璐璐, 孔元原. 先天性无痛无汗症最新研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(12): 1796-1798.
 - [17] 张咪. 肠道菌群多样性变化与先天性无痛无汗症的相关性研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2022.