

Врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом у ребенка

© Е.В. ЛЕВИТИНА¹, Ю.Г. ЧУРАКОВА², О.А. РАХМАНИНА¹, В.А. ШИРОКОВ³

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625023, Тюмень, Россия;

²БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», 628609, Нижневартовск, Россия;

³ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай врожденной нечувствительности к боли у пациента детского возраста. Особенностью клинического случая является семейная отягощенность, отсутствие выраженного ангидроза, этапность постановки диагноза. Приведенное описание повышает информированность врачей о патологии, представляющей большую редкость в практической деятельности педиатра и невролога.

Ключевые слова: дети, врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Левитина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2553-7552>

Чуракова Ю.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8906-7863>

Рахманина О.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>

Широков В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>

Автор, ответственный за переписку: Левитина Елена Владиславовна — e-mail: 401261@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Левитина Е.В., Чуракова Ю.Г., Рахманина О.А., Широков В.А. Врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом у ребенка. *Российский журнал боли*. 2020;18(1):29-32. <https://doi.org/10.17116/pain20201801129>

Congenital insensitivity to pain with anhidrosis in a child

© E.V. LEVITINA¹, YU.G. CHURAKOVA², O.A. RAKHMANINA¹, V.A. SHIROKOV³

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia;

²Nizhnevartovsk Regional Children's Hospital, Nizhnevartovsk, Russia;

³Ekaterinburg Medical Research Center, Ekaterinburg, Russia.

ABSTRACT

A child with congenital insensitivity to pain is presented. The peculiarities of this case are family anamnesis, the absence of significant anhidrosis and staged diagnosis. This report increases awareness of physicians on the rare issue.

Keywords: children, congenital insensitivity to pain with anhidrosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Levitina E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2553-7552>

Churakova Yu.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8906-7863>

Rakhmanina O.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>

Shirokov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>

Corresponding author: Levitina E.V. — e-mail: 401261@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Levitina EV, Churakova YuG, Rakhmanina OA, Shirokov VA. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis in a child. *Russian journal of pain*. 2020;18(1):29-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20201801129>

Врожденная нечувствительность к боли и ангидроз (англ.: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA), также известная как наследственная сенсорная и вегетативная невропатия типа IV, является крайне редким синдромом. Впервые патология упомянута G. Dearborn в 1931 г. [1]. В 1963 г. A. Swanson опубликовал сообщение о врож-

денной нечувствительности к боли и ангидрозе у двух сиблингов [2]. Синдром определяют три клинические составляющие: нечувствительность к боли, неспособность к потоотделению и умственная отсталость. Это состояние возникает с частотой 1 на 125 млн новорожденных [3]. В представленных случаях отсутствовали расовые особен-

ности — дети с СИРА рождались в российских, турецких, северно-европейских, корейских, марокканских, греческих, иранских, индийских семьях. Из нескольких сотен (около 300) описанных случаев СИРА только около 80 имеют генетическое подтверждение. Патогенез СИРА характеризуется генетической мутацией с потерей функции гена *NTKR1* (Neurotrophic tyrosine kinase receptor, type 1). Мутации *NTKR1* подразумевают изменение в TrkA-рецепторе фактора роста нервов (NGF), который участвует в развитии ноцицептивных сенсорных нейронов и симпатических вегетативных нейронов. При наличии мутации *NTKR1* нарушается рост холинергических, симпатических нейронов, а также нейронов спинальных ганглиев. Это в свою очередь обуславливает нарушение процессов дифференцировки и миграции элементов нервного гребня, что приводит к уменьшению числа немиелинизированных волокон и отсутствию болевой и температурной чувствительности у пациентов [4–6]. Ангидроз связан с отсутствием иннервации потовых желез. Еще одним геном, с которым связывают заболевание, является *SCN9A* (sodium channel Nav1.7 proteine). Функция его точно не определена, но предполагается, что он кодирует субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала. Известно несколько мутаций этих генов: в гене *NTKR1* — c.722T>C, L213P; c.1556delG, G519fs, V709L, G718S; в гене *SCN9A* — G3312T [7].

Клинические проявления заболевания наиболее ярко проявляются в первые 3 года жизни и имеют специфические черты. Это нечувствительность к боли (замечается в связи с отсутствием негативных эмоций на вакцинацию и инъекции уже на 1-го году жизни), ангидроз (кожные покровы всегда сухие и теплые). Из-за потери ощущений боли и температуры дети сами себе причиняют травмы, кусают себя, получают ожоги и переломы. Типичными в клинической картине являются самоповреждения (выраженные повреждения языка, внутренней поверхности щек, пальцев, вплоть до их самоампутации, вырывание ресниц, ожоги), преждевременная потеря зубов (случаи самоудаления, не считая профилактическую экстракцию зубов с целью предотвращения самоповреждений), нарушение консолидации переломов (все травматические события протекают безболезненно, а поэтому поздно замечаются), формирование нейропатической артропатии (сустав Шарко). Переломы часто лечатся с трудом, приводя к ортопедическим проблемам и вторичному остеомиелиту. В связи с отсутствием потоотделения дети плохо переносят перепады температур окружающей среды, часто отмечается лихорадка до 40 °C без видимых инфекционно-воспалительных проявлений. Характерны задержка роста (нарушение процессов окостенения), гиперкератоз ладоней и стоп, гипотрихоз. В психоневрологической сфере отмечаются умственная отсталость (обычно не тяжелее умеренной степени), несколько реже микроцефалия, тазовые нарушения [8–10].

Во всех описанных в литературе случаях проводился диагностический поиск, включавший общеклинические лабораторные исследования (общий анализ крови, СОЭ, С-реактивный белок, основные биохимические показатели), которые не показывали отклонений от нормы, электромиографию (все показатели сенсорного ответа в пределах нормы), нейровизуализацию (без патологических изменений), гистаминовый тест (внутрикожное введение гистамина не вызывало появления волдыря), пилокарпин-тест (введение пилокарпина не вызывало потоотде-

ления), гистологическое исследование кожных биоптатов (отсутствие иннервации потовых желез), биопсию нерва (отсутствие немиелинизированных и маломиелинизированных волокон в пучке), в ряде случаев диагностика завершалась секвенированием экзона, чем и подтверждался диагноз. Дифференциальный диагноз проводился с другими наследственными нейропатиями — наследственной сенсорной нейропатией I типа, наследственной сенсорной и автономной нейропатией II типа, наследственной сенсорной нейропатией III типа (Райли—Дея), врожденной нечувствительностью к боли V типа, синдромом Леша—Нихана [8], а также с болевой асимболией, проявляющейся отсутствием защитных рефлексов и эмоциональной реакции в ответ на болевое раздражение и связанной с разобщением связей между сенсорной корой и лимбической системой.

Специфического лечения СИРА не существует. Единственный возможный вариант устранения причины заболевания — разработка молекулярных методов, позволяющих исправить мутацию [8, 11]. В настоящее время основные мероприятия направлены на профилактику возможных увечий, бактериальных осложнений, травм. Специально удаляется часть молочных зубов, устанавливаются протезы, чтобы избежать травм языка и конечностей. L. Perez-Lopez и соавт. [11] в 2015 г. впервые применили бифосфонаты у 7-летней девочки с целью профилактики остеопороза.

Клинический случай

Пациентка 3., 11 мес, поступила в плановом порядке в детское неврологическое отделение с целью обследования и лечения. Основные жалобы (со слов матери): задержка моторного развития (не сидит, не ползает, нет опоры на ноги), постоянно прикусывает язык, пальцы, нижнюю губу, отсутствует болевая чувствительность, легко возбудима, избыточный вес.

Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне изосенсибилизации по АВО системе, бактериального вагинита, многоводия. Роды 2-е, самостоятельные в 40 нед. Оценка по шкале Апгар 8 и 9 баллов на 1-й и 5-й минутах соответственно. Вес при рождении 3920 г, рост 57 см. В течение 17 дней получала лечение в отделении патологии новорожденных, диагноз: Родовая травма мягких тканей головы. Кефалогематома левой теменной области. Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза, синдром угнетения. Преретинальные и ретинальные кровоизлияния обоих глаз. Вакцинация по календарю проводилась до 4-месячного возраста. Аллергоанамнез не отягощен. Гемотрансфузии не проводились.

Наследственность: двоюродная сестра матери пациентки в детстве имела аналогичную симптоматику — в настоящее время указанной родственнице 20 лет, она имеет множественные шрамы на губах, откусан кончик языка, рубец после ожога на руке; чувствительность, со слов родственников, сохранена. В детстве была плаксива, возбудима. В связи с проживанием в сельской местности за медицинской помощью не обращалась. Брак родителей пациентки неблизкородственный.

С 4 мес мать пациентки стала отмечать у девочки сосание и прикусывание языка и губ вплоть до появления кровоизлияний и ранок. С течением времени девочка посте-

пенно откусила кончик языка, стала прикусывать пальцы рук, нижнюю губу. При наличии кровоточащих ран эмоциональное состояние девочки не соответствовало выраженности повреждений, что свидетельствовало об отсутствии болевой чувствительности. С 6 мес начали беспокоить налеты на языке, затем под языком образовались язвы. С 7 мес наблюдалась у стоматолога с диагнозом «кандидозный стоматит». В возрасте 7 мес госпитализирована в детское отделение с диагнозом: некротизирующий язвенный стоматит. Перинатальное поражение центральной нервной системы сочетанного генеза, поздний восстановительный период. Кривошея. Анемия неутраченная, средней степени тяжести. Паратрофия III степени, индекс массы тела 34 кг/м². Медицинский персонал отмечал, что девочка не плакала при инъекционном введении препаратов. В возрасте 7 мес осмотрена онкологом: данных о наличии онкогематологии нет. Цитология мазка подъязычной области: воспалительный процесс с наличием некротических масс, небольшое количество клеток плоского эпителия без признаков атипии. Осмотрена эндокринологом: гормональный профиль в норме, паратрофия III степени. Конституционная высокорослость. Данные инструментальных исследований: ультразвуковое исследование головного мозга в возрасте 4 мес — киста сосудистого сплетения справа. Эхокардиография в возрасте 5 мес: диагональные трабекулы в полости левого желудочка. Функционирующее открытое овальное окно, межпредсердное сообщение малого размера, сократительная функция миокарда удовлетворительная. Рентгенография шейного отдела позвоночника в возрасте 8 мес: асимметрия парадентальных пространств, зубовидный отросток смещен влево. Осмотрена ортопедом: кривошея. Рекомендован воротник Шанца, осмотр через 3 мес.

Объективный статус при поступлении: общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Сознание ясное, родителей выделяет, эмоции адекватные, игрушками интересуется, лепечет. Череп обычной формы. Окружность головы 47 см. Большой родничок 1,5×1,5 см, не напряжен, не пульсирует. Черепно-мозговые нервы: глазные щели симметричные, зрачки симметричные, фотореакции живые, движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет, взгляд фиксирует. Конвергенция и аккомодация не нарушены. Лицо в покое и при эмоциях симметричное. Язык по средней линии. Небные, глоточные рефлексы живые, симметричные. Объем активных и пассивных движений полный. Голова с наклоном к правому плечу. Тонус мышц диффузно умеренно снижен. Захват кистями сохранен. Опоры на ноги нет. Глубокие рефлексы живые, симметричные. Патологических кистевых и стопных знаков нет. Чувствительность с учетом возраста достоверно не оценена. Вкус, вероятно, чувствует, от кислой еды морщится, сладкая еда нравится. По отсутствию реакции на самоповреждения можно судить о высоком пороге болевой чувствительности. Предметы захватывает без интенции. Функции тазовых органов не нарушены. Голову удерживает с 4,5 мес, переворачивается с 6 мес, не садится, не сидит, не ползает. Лежа на животе, голову поднимает. При тракции на руки подтягивается. Предметы в руки захватывает, удерживает, переключается. Опоры на ноги нет. Лежа на спине, активно поднимает ноги, тянет ко рту, при переворачивании ноги сгибает.

Данные лабораторных обследований во время настоящей госпитализации: показатели общего анализа крови,

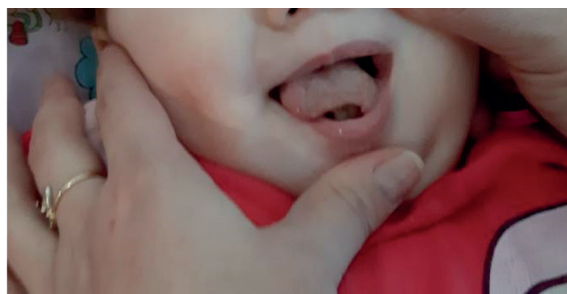


Рис. 1. Пациентка 3., 11 мес. Повреждения языка.

Fig. 1. Tongue damage.



Рис. 2. Пациентка 3., 11 мес. Кровоточащие раны языка, налеты, язвы.

Fig. 2. Bleeding wounds of the tongue, plaque, ulcers.

общего анализа мочи, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы в норме. Содержание аминокислот в крови: значительное повышение уровней глутамина, лейцина, метионина, тирозина. Незначительное повышение уровней аланина, валина, лизина. Аргинин, глицин — норма. Уровень глюкозы в моче: глюкоза +, галактоза, лактоза, рибоза, фруктоза, мальтоза, манноза, сахароза — результат отрицательный. Кариотип 46XX. Уровень глюкозы в моче повторно: галактоза+, лактоза+, мальтоза+, сахароза+, манноза, глюкоза, рибоза, фруктоза — результат отрицательный. Электрокардиограмма: ритм синусовый 122 в 1 мин, нарушение процессов реполяризации слабо выражено в боковых, верхушечных, заднедиафрагмальных отделах. Электронейромиография стимуляционная: сенсомоторная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия верхних и нижних конечностей с поражением моторных волокон — среднетяжелой степени, сенсорных волокон — тяжелой степени. Переднероговой и первично-мышечной патологической активности не зарегистрировано. Электромиография игольчатыми электродами: выявлена сенсомоторная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия верхних и нижних конечностей с поражением моторных волокон — среднетяжелой степени, сенсорных волокон — тяжелой степени. Переднероговой и первично-мышечной патологической активности не зарегистрировано. Электроэнцефалография с нагрузочными пробами: убедитель-

ных данных об эпилептиформной активности и межполушарной асимметрии нет. Зрительные, когнитивные, акустические стволовые вызванные потенциалы: параметры ответов в пределах возрастной и популяционной нормы. Осмотр челюстно-лицевого хирурга: поверхностные раны слизистой оболочки языка (рис. 1, 2). Неполный вывих 8.1, 8.2 зубов. Гистаминовый и пилокарпиновый тесты, молекулярно-генетические исследования не проводились. В возрасте 10 мес после выписки из неврологического отделения проведена экстракция 4 верхних и 4 нижних зубов с целью уменьшения травматизации слизистой оболочки и кожи. Получает гидроксизин в дозе 1 мг на 1 кг массы тела в сутки.

Заключение

Описанный клинический случай повышает информированность врачей о врожденной нечувствительности к боли с ангидрозом, поскольку данное заболевание представляет большую редкость в практической деятельности педиатра и невролога. Следует также отметить, что интерес к врожденной нечувствительности к боли обусловлен не только редкостью этой патологии, но и перспективами, связанными с созданием анальгетиков нового поколения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dearborn G. A case of congenital general pure analgesia. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1932;75(6):612-615.
2. Swanson AG. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. A unique syndrome in two male siblings. *Archives of Neurology*. 1963;8(3):299-306.
3. Kurnaz R, Asci M, Balta O, Aytekin K, Gunes T. Congenital insensitivity to pain syndrome accompanied by neglected orthopedic traumas and complications. *Archives of Clinical Cases*. 2017;4(1):27-33.
4. van den Bosch GE, Baartmans MGA, Vos P, Docter J, White T, Tibboel D. Pain insensitivity syndrome misinterpreted as inflicted burns. *Pediatrics*. 2014;133(5):1381-1387. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2015>
5. Kouvelas N, Terzoglou C. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: case report. *Pediatric Dentistry*. 1989;11(1):47-51.
6. Агранович О.В., Лобода Е.С., Агранович А.О., Феденко А.В. Раннее выявление нечувствительности боли с ангидрозом в педиатрической практике (клинический случай). *Российский журнал боли*. 2018;2(56):116-117.
Agranovich OV, Loboda ES, Agranovich A.O., Fedenko A.V. Early detection of pain tolerance with anhidrosis in pediatric practice (clinical case). *Rossiiskij zhurnal boli*. 2018;2(56):116-117. (In Russ.).
7. Golshani AE, Kamdar AA, Spence SC, Beckman NM. Congenital indifference to pain: An illustrated case report and literature review. *Radiology Case*. 2014;8(8):16-23. <https://doi.org/10.3941/jrcr.v8i8.2194>
8. Kim J-S, Woo Y-J, Kim G-M, Kim C-J, Ma J-S, Hwang T-J, Lee M-C. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case report. *The Journal of Korean Medical Science*. 1999;14:460-463.
9. Bonkowsky JL, Johnson J, Carey JC, Smith AG, Swoboda KJ. An infant with primary tooth loss and palmar hyperkeratosis: a novel mutation in the NTRK1 gene causing congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):237-241.
10. Ravichandra KS, Kandregula CR, Koya S, Lakhotia D. Congenital Insensitivity to pain and anhidrosis: diagnostic and therapeutic Dilemmas revisited. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2015;7:75-81.
11. Perez-Lopez LM, Cabrera-Gonzales M, Gutierrez-de la Iglesia D, Ricart S, Knor-Gimenez G. Update review and Clinical Presentation in Congenital insensitivity to pain and anhidrosis. *Case Reports in Pediatrics*. 2015;589852.

Поступила 09.01.20

Received 09.01.20

Принята к печати 20.01.20

Accepted 20.01.20