

先天性无痛症(附 1 例报告及文献复习)

沈红霞¹,周剑峰¹,柴建农¹,李晓忠²

(1. 常熟市第一人民医院儿科,江苏 常熟 215500; 2. 苏州大学附属儿童医院肾脏科,江苏 苏州 215003)

[中图分类号] R722.11 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2009)03-0197-02

先天性无痛症是一种罕见的先天性感觉神经病综合征,表现为痛觉丧失或迟钝,可伴有无发及智力障碍。其最先由 Dearborn(1931 年)报告,是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,国内自 1994 年至今文献报告 26 例,国外美国 30 多个案例,日本超过 30 个家族(约 60 个病人),瑞典则有将近 40 个案例。笔者报告 1 例并结合国内文献报告的 26 例进行综合分析。

1 病例报告

患儿,女,3 岁 9 个月,以反复左足肿 2 月余入院。患儿生后就无汗,天气炎热时体温升高,出现发热,高热时伴有抽搐,服退热药效果不显著,予物理降温症状可缓解。手指咬破、烫伤、针扎及碰撞、皮肤活检时均无痛觉,有触觉。于 2007 年 12 月出现反复双足肿胀,伴发热。予抗感染治疗后好转。患儿系 G₁P₁ 孕 38⁺₃ 周自然分娩,Apgar 评分 10 分,出生体重 3 200 g,母乳喂养,10 个月断奶。3 个月会抬头,14 个月会走路,31 个月会喊“爸爸,妈妈”,现会说 3~4 字句子。父母均体健,智力发育正常。查体:智力低下,皮肤稍干,双手背见烫伤疤痕,双手十指见多处咬伤痕,左足背肿胀硬化,皮肤稍红,右足肿胀轻度,均无压痛,活动自如,触觉和深感觉正常,病理反射未引出。X 线及 MRI 均示:①双侧跟骨骨髓炎(图 1)。②左足第一跖骨周围见片状骨膜反应。皮肤活检:皮肤真皮层内见毛囊及汗腺组织(图 2)。头颅 MRI 未见异常。自身抗体全套均为阴性,患儿及其家长 DNA 已送苏州大学遗传围产实验室进行基因检测,结果显示促神经生长酪氨酸激酶受体 1(neurotrophic tyrosine receptor kinase 1, NTRK1, 以前称 TRKA)基因第 4 个外显子点突变(G1247A),其父母均为杂合子。



图 1 双足 MRI 检查 示双侧跟骨骨髓炎

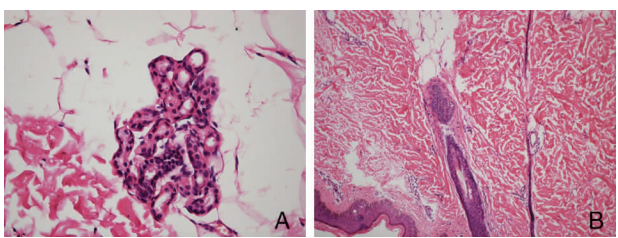


图 2 皮肤活检 真皮层内见毛囊及汗腺组织

2 讨论

先天性无痛症是一种罕见遗传性感觉自律神经障碍,主要是因为胚胎发育时,外胚层发育不全导致,可合并无汗症。Dyck 等^[1]建议根据遗传方式、病史和受累神经细胞或轴突的数目,对痛觉缺失进行分类,并以遗传性感觉和自主神经病命名,具体分 5 种类型,即 HSAN I 型(遗传性感觉神经根病变),HSAN II 型(先天性感觉神经根病变),HSAN III 型(家族性自主神经失调),HSAN IV 型(先天性感觉神经根病变合并无汗症),HSAN V 型(非渐进性神经根病变)。本文报道的 1 例属 IV 型。HSAN I 型常染色体显性遗传,与 SPTLC1 和 RAB7 基因突变有关,SPTLC1w 基因表达丝氨酸棕

[收稿日期]2008-10-07;[修回日期]2008-11-10
[作者简介]沈红霞,女,大学,主治医师。主攻方向:肾脏免疫。

桐酸转移酶,后者促进神经的鞘脂、神经酰胺、神经鞘磷脂的合成;家族性自主神经失调(FD, HSN III, 或 Riley-Day 综合征),常染色体隐性遗传,常见于东欧犹太人种,与 IKBKAP 基因突变有关,IKAP 蛋白表达下降,影响神经组织的发育;HSAN IV 型(先天性感觉神经根病变合并无汗症),常染色体隐性遗传,与 TRKA 基因突变,导致神经生长因子减少,进而造成有髓神经减少或消失,TRKA 基因有 17 个外显子,本例显示第 4 个外显子点突变(G1247A),与文献报道一致^[2]。HSAN II 型(先天性感觉神经根病变)和 HSN V 型(非渐进性神经根病变)基因尚未清楚,前者可能与 HSN 2 基因突变有关,后者可能亦与 NTRK1 基因相关^[3,4]。

先天性无痛症多在儿童早期发现。如国内文献 26 例^[5-17]年龄在 2 d 至 13 岁,本例 3 岁 9 个月,27 例中男 21 例,女 6 例,男女比为 3.5:1。表现相同点主要有:①自幼痛觉缺失或迟钝 27 例(100%),表现为自残行为,自己咬伤舌头、嘴唇、手指无感觉,对高温(如开水或热汤)及刀伤也无感觉。皮肤常遗留各种疤痕,打针不哭等。②无汗症 21 例(78%)因缺乏汗腺的交感神经支配,所以无法流汗,从而不能排除体内过多的热量,造成反复性且无法解释的周期性高烧,呼吸困难以及致命性高热症,尤易发生在小婴儿及年龄较小幼儿身上。1 例患者 8 个月大时因高热死亡。③关节肿胀、骨折、骨髓炎 19 例(70%), (另 6 例为新生儿未有自主行为)因无痛患儿跌倒后无感觉而造成骨头骨折变形,关节脱臼以及髌关节易缺血性坏死,伤害反复出现造成感染,发生骨髓炎甚至演变成败血症。另外,手指脚趾还易产生自行脱落现象。年龄较大儿童以夏科氏关节、骨软骨炎多见。④智力障碍 14 例(52%)。I 型起病晚,常见于 10 岁以后,其他型在出生后起病,II 型表现新生儿起喂养困难,肌张力低,常有胃食管反流,III 型常有家族史,血压不稳定,无泪、直立性低血压,特殊的面容和脊柱的异常,IV 和 V 型合并无汗较为明显。

患儿自幼出现的自残行为、不注意的骨折、多处伤痕、骨髓炎、败血症、无汗、发热、智力障碍,皮肤和末梢神经活检示皮肤组织结构正常,汗腺形态无异常,周围神经无髓鞘及细小有髓鞘纤维丢失,痛觉、温度觉试验以及碘淀粉发汗定性试验是本病诊断的依据。进一步的确诊需要分子生物技术,找出基因产生突变的位置。

本病主要要与感觉障碍性疾病相鉴别:①自身摧毁性高尿酸综合征:又称 Lesch-Nyhan 综合征。

遗传规律为 X 性连锁隐性遗传。临床以精神症状为主,常见明显的自残行为,如咬断手指、口唇、舌等,精神发育延迟,有的患者见肌张力增高或舞蹈性手足抽动。实验室检查见高尿酸血症和高尿酸尿症,尿酸/肌酐之比为 20 以上,HGPRT 活性值常降到 1% 以下。②无汗性外胚层发育不良:此病皮脂腺和汗腺、毛发(包括眉毛和睫毛)、牙齿及指甲都显示畸形或缺如,软骨、角膜也可表现营养障碍,皮肤活检显示表皮角化过度及真皮内缺乏皮肤附件。

此症目前尚无有效的治疗方法,只能给予患者支持性治疗,避免他们发生自残行为,避免皮肤及骨折处反复感染,高热时给予物理降温对症处理。对症治疗是目前应对此疾病的唯一方法,预后亦与疾病的表现程度和对症治疗的力度有关,基因诊断、治疗和遗传咨询是将来发展的方向。

参 考 文 献

- [1] Dyck PJ, Mellinger JF, Reagan TJ, Horowitz SJ, McDonald JW, Litchy WJ, et al. Not indifference to pain but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy [J]. Brain, 1983, 106 (6):373-390.
- [2] Martin-Zanca D, Oskam R, Mitra G, Copeland T, Barbacid M. Molecular and biochemical characterization of the human trk oncogene [J]. Mol Cell Biol, 1989, 9(1):24-33.
- [3] Axelrod FB, Gold-von Simson G. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV [J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2:39.
- [4] Auer-Grumbach M. Hereditary sensory neuropathy type I [J]. Orphanet J Rare Dis, 2008, 3(1):7.
- [5] 宋美英. 先天性无痛无汗症(附 2 例报告) [J]. 江苏医药, 1997, 23(2):110.
- [6] 徐红珍, 柏林, 叶茂. 先天性无痛无汗症麻醉一例报告 [J]. 临床小儿外科杂志, 2003, 2(4):319.
- [7] 荣丽英, 梁红, 刘冬冬, 孙月娥, 赵玉萍. 先天性无痛无汗症五例 [J]. 中华围产医学杂志, 2001, 4(2):126.
- [8] 关虹, 王曼萍, 李明科. 先天性无痛无汗症一例 [J]. 中华医学遗传学杂志, 1994, 11(3):156.
- [9] 宋翠萍, 薛克修, 吕凯声. 先天性无痛症 2 例 [J]. 新乡医学院学报, 1996, 13(4):414-415.
- [10] 王艳林, 伍汉文. 先天性无痛症伴成骨不全一例 [J]. 湖南医科大学学报, 1996, 21(4):封三.
- [11] 王恒冰, 陈新国, 王继孟. 先天性无痛症伴神经性关节病 3 例 [J]. 中华小儿外科杂志, 1999, 20(2):126.
- [12] 陈豹, 都玉明. 小儿先天性无痛症(附 3 例 X 线报告) [J]. 实用放射学杂志, 2001, 17(9):711.
- [13] 苏国强, 邱经熙, 房建军, 王海青. 先天性无痛症骨关节改变 2 例报告 [J]. 实用放射学杂志, 2001, 17(9):711-712.
- [14] 刘仓君, 鲁北, 张孟增. 先天性无痛症一例 [J]. 放射学实践, 2006, 21(8):857.
- [15] 孙月娥, 龚新顺, 麻庆荣, 郭静, 杨正. 新生儿期发病的先天性无痛无汗症(附二例报告) [J]. 天津医药, 1999, 27(4):225.
- [16] 吕兴芬, 钟炎泉, 腾燕, 张建中. 先天性无痛症 1 例 [J]. 军医进修学院学报, 1998 年, 19(3):232.
- [17] 夏伟, 傅曾钜, 姜永芳. 先天性无痛无汗症二例 [J]. 中华医学遗传学杂志, 1998, 15(1):30.

(本文编辑:吉耕中)