

گزارش یک مورد احتمالی از نورپاتی ارثی اتونومیک با نبود حساسیت به درد

فاطمه اربابی کلاتی*، عبدالحسن کاظمی**

* استادیار گروه بیماری‌های دهان، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان
 ** دانشیار مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، مرکز تحقیقات انکولوژی و همانولوژی و مرکز تحقیقات اندوکراین و بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

بیان مساله: نورپاتی ارثی اتونومیک، ناهنجاری نادر همراه با حساسیت نداشتن به درد و حرارت است، که به پنج گروه بخش می‌شود. گونه‌ی چهار آن با عنوان Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA)، شایع‌ترین گونه‌ی این اختلال است. CIPA حالت ارثی اتوزمال مغلوب دارد و بیمار دوره‌هایی از تب ایدیوپاتیک، کاهش میزان عرق با وجود داشتن غدد طبیعی، حساسیت نداشتن به درد و تغییرات حرارتی، خود آزاری و عقب ماندگی ذهنی ناچیز را نشان می‌دهد. نشانه‌های دهانی شدید ناشی از خود آزاری در این بیماران چشمگیر و گاز گرفتگی زبان، لب‌ها و دیگر مخاط دهان گزارش شده است.

گزارش مورد: یک کودک پسر ۱۵ ماهه دارای زخم‌های دهانی و سوختگی شدید انگشتان هر دو دست که به علت تماس با بخاری ایجاد گردیده بود، معاینه شد. بررسی‌های آسیب شناسی و توجه به جنبه‌های تخصصی آشکار نمود، که بیمار نسبت به درد و تغییرات حرارتی حساسیت ندارد و احتمال ابتلا به CIPA برای وی مطرح گردید.

بحث: CIPA، یک ناهنجاری اتوزمال مغلوب بسیار نادر است، که در دوران کودکی به گونه‌ی حساسیت نداشتن به درد یا خود آزاری بروز می‌کند و به گونه‌ی پاسخ ندادن عینی نسبت به درد در افراد دارای سیستم عصبی محیطی و مرکزی طبیعی است. نقص ژنی تیروزین مربوط به ژن کد کننده‌ی اسیتوز غشایی تیروزین کیناز نوروتروفیک در این بیماران شناسایی شده است. جهش در این ژن با حساسیت نداشتن مادزادی به درد، تب در هوای گرم به علت ناتوانی در عرق کردن (Anhidrosis)، خودآزاری، عقب ماندگی ذهنی و سرطان همراه است. بیشتر از نیمی از بیماران پیش از سن سه سالگی می‌میرند.

نتیجه گیری: علائم دهانی همراه با این سندرم مانند آسیب زبان و فقدان دندان‌های قدامی می‌تواند در تشخیص زودهنگام بیماری کمک کننده باشد.

واژگان کلیدی: حساسیت نداشتن به درد، زخم‌دهانی، نوروپاتی ارثی اتونومیک (CIPA)

درآمد

نورپاتی ارثی اتونومیک حسی، یک ناهنجاری نادر به گونه‌ی حساسیت نداشتن به درد و تغییرات حرارتی است (۱ و ۲). افراد مبتلا به این ناهنجاری ژنتیکی با واکنش نداشتن به ضربه‌ها، احساس درد نداشتن و احتمالاً خود آزاری شناسایی می‌گردند (۳ و ۴). این بیماران دارای جهش در ژن TrkA هستند (۵ و ۶)، که باعث پاسخ ندادن سیستم عصبی آنان در دوران شکل‌گیری جنینی به عامل رشد نورون‌ها از راه رسپتورهای محصول ژن TrkA گشته و به این جهت گسترش و تکامل طبیعی سیستم عصبی رخ نداده است (۷ و ۸). پیامد این ناهنجاری‌ها در افراد مبتلا همچون احساس درد نداشتن، زخم‌های بی‌درد در بازوها، پاها و حفره‌ی دهان، Anhidrosis، ناهنجاری‌ها و ناتوانی مغزی، عفونت و زخم‌های لب‌ها، دهان، عفونت‌های مزمن استخوانی، مفاصل، استئومیلیت و از فرم خارج شدن مفاصل بوده، که ممکن است در نهایت به آمپوتاسیون (Amputation) بینجامد (۹ و ۱۰). این ناهنجاری بر مبنای گونه‌ی توارث، نشانه‌های بیماری و گونه‌ی نورون‌هایی که مبتلا می‌گردد به پنج گروه بخش می‌گردد. گونه‌ی چهار آن که با عنوان عدم حساسیت به درد همراه با عدم ترشح عرق (Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA)) نامیده می‌شود شایع‌ترین گونه‌ی این ناهنجاری است، که علت آن نقص ژنومی در تیروزین کیناز است (۹).

CIPA به گونه‌ی اتوزمال مغلوب به ارث می‌رسد و بیمار دوره‌هایی از تب غیر قابل توضیح و کاهش میزان عرق با وجود

داشتن غدد عرق طبیعی، حساسیت نداشتن به درد و تغییرات حرارتی و خود آزاری را تجربه و مبتلا به عقب ماندگی ناچیز است. نشانه‌های دهانی شدید ناشی از خود آزاری در این بیماران گاز رفتگی زبان، لب‌ها و دیگر مخاط دهان است. معمولاً نشانه‌های دندانی کمی همراه این ناهنجاری وجود دارد (۴ و ۱۰). پژوهش کنونی به معرفی یک مورد از ابتلا به این ناهنجاری می‌پردازد.

گزارش مورد

پدر و مادر کودک ۱۵ ماهه (پسر) با شکایت از زخم‌های دهانی فرزند خود به درمانگاه بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کردند. بر پایه‌ی سخنان آنها کودکشان از چهار ماه پیش دچار زخم‌های دهانی عود کننده شده بود، که دوره‌ی بهبودی این زخم‌ها یک ماه طول می‌کشید و سپس با اسکار بهبود می‌یافت. همچنین پدر و مادر بیمار بیان نمودند، که دندان‌های فرزندشان خود به خود لق شده و از دهانش بیرون می‌آمد. در معاینه‌ی بالینی نبود دندان‌های پیشین چشمگیر بود. همچنین زخم‌هایی به ابعاد ۱×۱ سانتی متر مربع در گونه‌ها و زخم دیگری به ابعاد ۰/۵×۱ سانتی متر مربع در سطح لترال زبان بیمار وجود داشت. در معاینه‌ی بیرون دهانی سوختگی شدید انگشتان هر دو دست که به علت تماس با بخاری ایجاد گردیده بود مشاهده شد (نگاره‌های ۱).

در گزارش آسیب شناسی بیوپسی به عمل آمده از زخم دهانی تنها زخم غیر اختصاصی گزارش شده بود. همچنین یکی از دندان‌های بیرون آورده شده‌ی کودک که توسط پدر و مادر وی به



نگاره‌ی ۱ ب سوختگی انگشتان بیمار به علت تماس با بخار



نگاره‌ی ۱ الف زخم‌های گونه و زبان بیمار

ساختمان‌های دهانی است که در بیمار بررسی کنونی نیز قابل دیدن بود. دیگر عوارض این ناهنجاری ایجاد تب در آب و هوای گرم به علت عدم ناتوانی در عرق کردن، عقب ماندگی ذهنی، اسکار و عفونت زبان، شکستگی استخوان، عفونت‌های مزمن استخوان و مفاصل است^(۱). شایع‌ترین و معمول‌ترین تظاهر این ناهنجاری زخم سطح و نترال زبان است، که ناشی از ضربه‌ی دندان‌های مندیبل در هنگام شیر خوردن و تغذیه‌ی بیمار بوده که همانند آسیب Riga-fede به علت تحریک دندان‌های شیری است. در واقع گاز گرفتن تکرار شونده و مهار نشدنی زبان یکی از نشانه‌های تشخیص مهم بوده و در همه‌ی بیماران دیده می‌شود^(۳ و ۱۰).

نبود دندان‌های متعدد ناشی از لق کردن آنها به علت خود آزاری در بیشتر از نیمی از بیماران وجود دارد. این ناهنجاری با نقص چشایی همراه نیست اما از دست دادن پایله‌های زبان و تشکیل اسکار باعث کاهش ثانویه حس چشایی می‌گردد^(۱ و ۹). نکته‌ی چشمگیر در مورد بیمار مورد بررسی در این گزارش است، که این بیمار با وجود حساسیت نداشتن به درد و محرک‌های حرارتی توانایی عرق کردن وی از میان نرفته بود که هیچ یک از انواع CIPA چنین چیزی دیده نشده و احتمال دارد این بیمار به گونه‌ی نا شناخته‌ای از CIPA مبتلا باشد، که این مساله نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

نتیجه گیری

علائم دهانی همراه با این سندرم مانند آسیب زبان و فقدان دندان‌های قدامی می‌تواند در تشخیص زود هنگام بیماری کمک کننده باشد، اگرچه این بیماران نسبت به درد حساسیت ندارند ولی شماری از بیماران در طی پروسه‌های جراحی احساس ناخوشایندی دارند بنابراین انجام بی‌حسی مناسب قبل از کارهای دندانپزشکی شرایط مناسبی جهت انجام درمان را فراهم می‌آورد.

درمانگاه آورده شده بود نیز جهت بررسی آسیب شناس فرستاده گردید، که التهاب یا ضایعه آسیب شناختی مبنی بر وجود بیماری پرودنتال گزارش نشد. بیمار از لحاظ نوتروپنی دوره‌ای بررسی گردید و آزمایش‌های خونی دوره‌ای مشکل خاصی را نشان نداد. پس از بررسی‌های بیشتر و گرفتن پیشینه‌ی کامل‌تر مشخص گردید، که بیمار نسبت به درد و تغییرات حرارتی حساسیت ندارد و پس از بررسی مقالات و مشاوره با متخصص مغز و اعصاب احتمال ابتلا به CIPA برای وی مطرح گردید و بیمار جهت بررسی‌های بیشتر به متخصص مغز و اعصاب کودکان ارجاع گردید، که متأسفانه به دلیل دوری راه مسایل خانوادگی، پدر و مادر بیمار همکاری مناسبی نداشتند و امکان ارزیابی حضوری بیمار توسط متخصص مغز و اعصاب کودکان فراهم نشد و مشاوره با ایشان بر پایه‌ی پیشینه و نتایج آزمایش خون انجام گرفت.

بحث

CIPA یک ناهنجاری اتوزمال مغلوب نادر است. این ناهنجاری در دوران کودکی به گونه‌ی حساسیت نداشتن به درد یا خود آزاری بروز می‌کند و به گونه‌ی فقدان پاسخ ندادن عینی و غیر عینی نسبت به درد در فردی است، که سیستم عصبی محیطی و مرکزی طبیعی دارد^(۹ و ۱۰).

نقص ژنومی کشف شده نقص ژن تیروزین کیناز است، که رسپتور غشایی تیروزین کیناز نوروتروفیک را کد دهی می‌کند. جهش در این ژن با نداشتن حساسیت مادر زادی به درد، تب در هوای گرم به علت ناتوانی در عرق کردن، خود آزاری، عقب ماندگی ذهنی و سرطان همراه است. بیشتر از نیمی از بیماران پیش از سن سه سالگی می‌میرند. بیماران مبتلا به این ناهنجاری از راه‌هایی به خود آسیب می‌رسانند، که به گونه‌ی طبیعی احساس درد مانع آنها می‌گردد^(۹). مهم‌ترین تظاهرات این ناهنجاری نداشتن حس درد، آسیب‌های بی‌درد به بازوها، پاها و

References

1. Okuda K, Arai T, Miwa T, Hiroki K. Anaesthetic management of children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 545-548.
2. Theodorou SD, Klimentopoulou AE, Papalouka E. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Report of a case and review of the literature. *Acta Orthop Belg* 2000; 66: 137-145.
3. Okuda K, Toshimi A, Miwa T, Hiroki K. Anaesthetic management of children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatric Anesthesia* 2000; 10: 545-548.
4. Raspall-Chaure M, Del Toro-Riera M, Gratacós M, Cuenca-León E, Ferrer I, Indo Y, Roig-Quilis M, Macaya-Ruiz A. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis associated with congenital myasthenic syndrome. *Rev Neurol* 2005; 41: 218-222.
5. Toscano E, della Casa R, Mardy S, Gaetaniello L, Sadile F, Indo Y, et al. Multisystem involvement in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA), a nerve growth factor receptor (Trk A)-related disorder. *Neuropediatrics* 2000; 31: 39-41.
6. Greco A, Villa R, Fusetti L, Orlandi R, Pierotti MA. The Gly571Arg mutation, associated with the autonomic and sensory disorder congenital insensitivity to pain with anhidrosis, causes the inactivation of the NTRK1/nerve growth factor receptor. *J Cell Physiol* 2000; 182: 127-133.
7. Schulman H, Tsodikow V, Einhorn M, Levy Y, Shorer Z, Hertzanu Y. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): the spectrum of radiological findings. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 701-705.
8. Tunçbilek G, Oztekin C, Kayıkçioğlu A. Calcaneal ulcer in a child with congenital insensitivity to pain syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2005; 39: 180-183.
9. Rozentsveig V, Katz A, Weksler N, Schwartz A, Schilly M, Klein M, Gurman GM. The anaesthetic management of patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 344-348.

« اصلاحیه »

با توجه به بررسی‌های به عمل آمده و اشتباه در ترتیب نام نویسندگان بدینوسیله مشخصات و ترتیب نویسندگان مقاله درج شده در مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز شماره ۲۲ (بهار ۱۳۸۸) تحت عنوان " *رابطه‌ی سن تقویمی، سن دندان و سن استخوانی در کودکان ۷ تا ۱۳ ساله* " به صورت زیر تصحیح می‌گردد:

مجید وفایی (نویسنده اول)

زهره هدایتی (نویسنده مسول)

سمیه حیدری