

Левитина Е.В.¹, Чуракова Ю.Г.², Рахманина О.А.¹

Врожденная нечувствительность к боли у ребенка – редкий случай в клинической практике

1 – ФГБОУ ВО ТюмГМУ МЗ России, г. Тюмень. 2 – БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская ОКДБ», г. Нижневартовск

Levitina E.V., Churakova J.G., Rakhmanina O.A.

Congenital insensitivity to pain in a child is a rare case in clinical practice

Резюме

Представлен клинический случай пациента детского возраста с врожденной нечувствительностью к боли. Особенностью клинического случая является семейная отягощенность, отсутствие выраженного анhidроза, этапность постановки диагноза. Рассмотренное описание повышает информированность врачей по вопросу, представляющему большую редкость в практической деятельности педиатра и невролога.

Ключевые слова: Врожденная нечувствительность к боли с анhidрозом, дети

Summary

A clinical case of a child patient with congenital insensitivity to pain is presented. The peculiarity of the clinical case is the family burden, the absence of pronounced anhidrosis, the stages of diagnosis. The considered description increases the awareness of doctors on the issue, which is very rare in the practice of pediatrician and neurologist.

Key words: congenital insensitivity to pain with anhidrosis, children

Введение

Врожденная нечувствительность к боли с анhidрозом (CIPA, HSAN IV, синдром Бельмонда) – чрезвычайно редкое генетическое заболевание с аутосомным типом наследования, основными проявлениями которого являются отсутствие болевой и температурной чувствительности, анhidроз, умственная отсталость. Распространенность CIPA – 1 случай на 125 миллионов новорожденных [1]. В изученных случаях не наблюдалось расовых особенностей, дети с CIPA рождались в российских, турецких, северо-европейских, корейских, марокканских, греческих, иранских, индийских семьях. В случае из Индии отмечался близкородственный брак (первая линия родства) [2, 3]. В настоящее время в мире описано около 300 клинических случаев врожденной нечувствительности к боли с анhidрозом, из них около 80 имеют генетическое подтверждение. Заболевание связывают с дефектами двух генов: 1) гена NTRK1 (Neurotrophic tyrosine kinase receptor, type 1), кодирующего рецептор для фактора роста нервов (NGF), при наличии мутации в котором нарушается рост холинергических, симпатических нейронов, а также нейронов спинальных ганглиев; 2) гена SCN9A (sodium channel Nav1.7 proteine), кодирующего субъединицу потенциалзависимого натриевого канала, точная функция которого до сих пор не ясна. В настоящее время известны следующие мутации: в гене NTRK1 – с.722Т>С,

L213P; с.1556delG, G519fs, V709L, G718S; в гене SCN9A – G3312T [4]. В основе патологического процесса лежит нарушение процессов дифференцировки и миграции элементов нервного гребня, что приводит к уменьшению числа немиелинизированных волокон, в связи с чем у пациентов отсутствует болевая и температурная чувствительность [5]. Анhidроз обусловлен отсутствием иннервации потовых желез.

Заболевание имеет специфические клинические проявления, которые ярко проявляются в первые три года жизни. Это – нечувствительность к боли (замечается при отсутствии негативных эмоций на вакцинацию, инъекции уже на первом году жизни), анhidроз (кожные покровы всегда сухие и теплые). В связи с отсутствием пототделения дети плохо переносят перепады температур окружающей среды, часто отмечается лихорадка до 40 °С без видимых инфекционно-воспалительных проявлений, 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), задержка роста (на-

рушение процессов окостенения), гиперкератоз ладоней и стоп, гипотрихоз, умственная отсталость (обычно не тяжелее умеренной степени), рекуррентные инфекции, несколько реже отмечается микроцефалия, тазовые нарушения [6, 7, 8].

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 нормативных пределах), нейровизуализацию (без патологических изменений), гистаминовый тест (внутрикожное введение гистамина не вызывало появления волдыря), пилокарпиновый тест (введение пилокарпина не вызывало потоотделения), гистологическое исследование кожных биоптатов (отсутствие иннервации потовых желез), биопсия 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 (наследственная сенсорная нейропатия I типа, наследственная сенсорная и автономная нейропатия II типа, наследственная сенсорная нейропатия III типа (Райли-Дея), врожденная нечувствительность к боли V типа, синдром Леша-Нихана) [6], а также с болевой асимболией, проявляющейся отсутствием защитных рефлексов и эмоциональной реакции в ответ на болевое раздражение и связанное 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 [6, 9]. 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.M. Perez-Lopez и др. впервые применили бифосфонаты у 7-летней девочки с целью профилактики остеопороза в 2015 г. [9].

Клинический случай

Пациентка З., в возрасте 11 месяцев, поступила в плановом порядке в детское неврологическое отделение с целью дообследования и лечения с жалобами на задержку моторного развития (не сидит, не ползает, нет опоры на ноги), постоянное прикусывание языка, пальцев, нижней губы, отсутствие болевой чувствительности, эмоциональную лабильность, избыточный вес.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне изосенсибилизации по ABO системе, бактериального вагинита, многоводия. Роды вторые, самостоятельные, в 40 недель. По шкале Апгар – 8 и 9 баллов на 1 и 5 минуте соответственно. Вес при рождении – 3920 г. Рост 57 см. В течение 17 дней получала лечение в отделении патологии новорожденных

с диагнозом: Родовая травма мягких тканей головы. Кефалогематома левой теменной области. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, синдром угнетения. Преретинальные и ретинальные кровоизлияния обоих глаз. Вакцинация по календарю проводилась до 4 месяцев. Аллергоанамнез неотягощен. Гемотрансфузии не проводились.

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

С 4 месяцев мать пациентки стала отмечать сосание, прикусывание языка, губ вплоть до появления кровоизлияний и ранок. С течением времени кончик языка постепенно откусила, стала прикусывать пальцы рук, нижнюю губу. Несмотря на выраженные кровоточащие раны, эмоциональное состояние девочки не соответствовало выраженности повреждений, что свидетельствовало об отсутствии болевой чувствительности. С 6 месяцев начали беспокоить налеты на языке, затем под языком образовались язвы. С 7 месяцев наблюдалась у стоматолога с диагнозом кандидозный стоматит. В 7 месяцев была госпитализирована в детское отделение с диагнозом «Некротизирующий язвенный стоматит». ППЦНС сочетанного генеза, поздний восстановительный период. Кривошея. Анемия неуточненная, средней степени тяжести. Паратрофии 3 степени. ИМТ 34%. Медицинский персонал отмечал, что девочка не плакала при инъекционном введении препаратов. В возрасте 7 месяцев осмотрена онкологом: данных за онкогематологию нет. Цитология мазка подъязычной области: воспалительный процесс с наличием некротических масс, небольшое количество клеток плоского эпителия без признаков атипии. Эндокринолог: гормональный профиль в норме, паратрофия 3 степени. Конституционная высокорослость. Данные инструментальных исследований: УЗИ ГМ в возрасте 4 месяцев – киста сосудистого сплетения справа. ЭХОКГ в возрасте 5 месяцев: 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 месяцев: асимметрия парадентальных пространств, зубовидный отросток смещен влево. Осмотрена ортопедом: Кривошея. Рекомендован воротник Шанца, осмотр через 3 месяца.

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. ЧМН: глазные щели симметричные, зрачки симметричные, фотореак-



Рисунок 1. Повреждение языка

ции 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 месяцев, переворачивается с 6 месяцев, не садится, не сидит, не ползает. Лежа на животе голову поднимает. При тракции на руки подтягивается. Предметы в руки захватывает, удерживает, перекладывает. Опоры на ноги нет. Лежа на спине, активно поднимает ноги, тянет ко рту, при переворачивании ноги сгибает. Потоотделение в норме. Повреждения, кровоточащие раны языка, налеты, язвы (рисунки 1, 2).

Данные лабораторных обследований во время настоящей госпитализации: ОАК, ОАМ, ЛДГ, КФК – в норме. Аминокислоты в крови: значительное повышение глутамин, лейцина, метионина, тирозина. Незначительное повышение 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. ЭКГ: Ритм синусовый 122 в минуту, нарушение процессов реполяризации слабо выражено в боковых, верхушечных, задне-диафрагмальных отделах. ЭНМГ стимуляционная: имеет место 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. ЭМГ игольчатыми электродами: имеет место сенсомоторная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия верхних и нижних конечностей с поражением



Рисунок 2. Кровоточащие раны языка, налеты, язвы

моторных волокон – среднетяжелой степени, сенсорных волокон – тяжелой степени. Переднероговой и первично-мышечной патологической активности не зарегистрировано. ЭЭГ с нагрузочными пробами: убедительных данных за эпилептиформную активность и межполушарную асимметрию нет. ВП зрительные, когнитивные, акустические стволые: параметры ответов в пределах возрастной и популяционной нормы. Осмотр челюстно-лицевого хирурга: Поверхностные раны слизистой языка. Неполный вывих 8.1, 8.2 зубов. Проведен забор анализов на НБО, результат в работе. В возрасте 10 месяцев, после выписки из неврологического отделения, проведена экстракция 4 верхних и 4 нижних зубов, с целью уменьшения травматизации слизистых и кожи. Получает гидроксизин в дозе 1мг/кг/сут.

Заключение

Описанный клинический случай повышает информированность врачей по данному вопросу, поскольку представляет большую редкость в практической деятельности педиатра и невролога. Необходимо также отметить, что интерес к врожденной нечувствительности к боли обусловлен не только редкостью этой патологии, но и перспективами, которые открывает её изучение – создание анальгетиков нового поколения, не имеющих побочные эффекты НПВС и опиоидов. ■

Левитина Елена Владиславовна (Levitina Elena Vladislavovna), д.м.н., профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюм ГМУ МЗ России. Главный внештатный специалист детский невролог ДЗТО. Чуракова Юлия Геннадьевна (Churakova Julija Gennad'evna) – зав. отделения Нижневартовской окружной клинической детской больницы ХМАО, главный детский невролог ХМАО. Рахманина Ольга Александровна (Rahmanina Ol'ga Aleksandrovna) – к.м.н., доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюм ГМУ МЗ России. Автор, ответственный за переписку: Левитина Елена Владиславовна, телефон +79044983568, e-mail: 401261@mail.ru

Литература:

1. Kurnaz R., Asci M., Balta O., Aytakin K., Gunes T. Congenital insensitivity to pain syndrome accompanied by neglected orthopedic traumas and complications. *Archive to clinical cases*. 2017; 4(1): 27-33.
2. Kouvelas N., Terzoglou C. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: case report. *Pediatric dentistry*. 1989; 11 (1): 47-51.
3. Агранович О.В., Лобода Е.С., Аграновия А.О., Феденко А.В. Раннее выявление нечувствительности боли с ангидрозом в педиатрической практике (клинический случай). *Российский журнал боли*. 2018; 2(56): 116-7.
4. Golshani A.E., Kamdar A.A., Spence S.C., Beckman N.M. Congenital indifference to pain: An illustrated case report and literature review. *Radiology Case*. 2014; 8(8): 16-23.
5. Van den Bosch G.E., Baartmans M.G., Vos P., Docter J., Tonya White T., Tibboel D.. Pain insensitivity syndrome misinterpreted as inflicted burns. *Pediatrics*. 2014; 133: 1381-7.
6. 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. *J Korean Med Sci*. 1999; 14: 460-4.
7. Bonkowsky J.L., Johnson J., Carey J.C., Smith A.G., Swoboda K.J. 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; 3: 237-241.
8. Ravichandra K.S., Kandregula C.R., 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.
9. Perez-Lopez LM, Cabrera-Gonzalez M, Gutierrez-de la Iglesia D, Ricart S, Knorr-Gimenez G (2015) Update review and clinical presentation in congenital insensitivity to pain and anhidrosis. *Case reports in pediatrics*. 2015: 589852.