

# Синдром нечувствительности боли с ангидрозом у ребенка 6 лет

М.О. Смирнова, О.Н. Потапова, Е.Е. Варламов, Т.Ф. Деева, А.В. Капустин, А.Н. Пампуря

## Pain insensitivity syndrome with anhidrosis in a 6-year-old child

M.O. Smirnova, O.N. Potapova, E.E. Varlamov, T.F. Deyeva, A.V. Kapustin, A.N. Pampura

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представленный клинический случай иллюстрирует трудность постановки диагноза редкого заболевания — синдрома нечувствительности боли с ангидрозом.

**Ключевые слова:** дети, синдром нечувствительности боли с ангидрозом, наследственные сенсорные и автономные невропатии, фактор роста нервов, рецептор нейротрофической тирозинкиназы-1.

**The described clinical case illustrates how difficult to establish the diagnosis of the rare disease -the pain insensitivity syndrome with anhidrosis.**

**Key words:** children, pain insensitivity syndrome with anhidrosis, hereditary sensory and autonomic neuropathies, nerve growth factor, neutrotrophic tyrosine kinase-1 receptor.

**С**индром нечувствительности боли с ангидрозом (congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA), или наследственная сенсорная и автономная невропатия 4-го типа (MIM<sup>1</sup> № 256800) относится к группе наследственных сенсорных и автономных невропатий. Впервые в литературе данный синдром нечувствительности боли с ангидрозом описал А. Swanson у двух братьев в 1963 г. [1]. Р. Dyck [2] выделил 5 типов наследственных сенсорных и автономных невропатий, которые являются генетически и клинически гетерогенной группой заболеваний, связанных с сенсорной дисфункцией. Синдром нечувствительности боли с ангидрозом наследуется аутосомно-рецессивно [2–4], в родословных может встречаться спорадически [5]. Всего описано менее 50 случаев данного заболевания.

Патофизиология синдрома недостаточно ясна.

<sup>1</sup> Mendelian inheritance in man.

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 4:54–58

Адрес для корреспонденции: Смирнова Марина Олеговна — к.м.н., ст.науч. сотр. отделения аллергологии и клинической иммунологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

Потапова Ольга Николаевна — науч.сотр.

Варламов Евгений Евгеньевич — науч.сотр.

Деева Татьяна Федоровна — к.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии

Капустин Алексей Владимирович — к.м.н., врач отделения физиотерапии и восстановительного лечения

Пампуря Александр Николаевич — д.м.н., рук. отделения аллергологии и клинической иммунологии МНИИ педиатрии и детской хирургии  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2  
(495)484-45-57; apampura@pedklin.ru

Экспериментальным путем у больных выявлено отсутствие системы афферентных (чувствительных) нейронов первого порядка, которые являются ответственными за болевую и температурную чувствительность [4]. Предполагается, что в основе заболевания лежит наличие генетически детерминированного дефекта дифференцировки и миграции нервных элементов из нервного гребня в раннем эмбриогенезе [4, 6]. Данный генетический дефект ассоциирован с мутацией в гене *NTRK1*, кодирующем один из рецепторов фактора роста нервов — рецептор нейротрофической тирозинкиназы-1 (NTR) [7]. Указанный фактор является фактором роста симпатических, холинергических нейронов (в том числе иннервирующих потовые железы), а также чувствительных нейронов спинномозговых ганглиев, расположенных в задних корешках спинного мозга. Нарушение функции рецептора фактора роста нервов приводит к дефекту миелинизации периферических волокон [8, 9]. В биоптатах кожи больных определяется отсутствие иннервации протоков потовых желез, проявляющееся нарушением потоотделения, что обуславливает развитие ангидроза [10, 11]. Е. Rafel и соавт. методом электронной микроскопии изучили кожную ветвь лучевого нерва у пациента с синдромом нечувствительности боли и ангидрозом и выявили полное отсутствие миелинизации в афферентных волокнах, которые являются составляющими чувствительного и болевого нервно-рефлекторного пути [9]. В литературе описаны случаи, когда в результате хромосомной перестройки ген *NTRK1* становится онкогеном, что в итоге может привести

к развитию папиллярной карциномы щитовидной железы [12].

Клиническая картина синдрома нечувствительности боли с ангидрозом характеризуется манифестиацией в первый год жизни ребенка. Основными симптомами являются отсутствие болевой чувствительности при сохранности вкусовой и тактильной чувствительности, ангидроз, постоянное повышение температуры тела, отсутствие потоотделения, задержка психического развития, аутоагрессия. Потоотделение отсутствует не только на фоне высокой температуры, а также при различных пробах (электростимуляция, пилокарпиновая проба). В результате отсутствия потоотделения нарушается теплообмен через кожные покровы, что проявляется постоянным повышением температуры тела. Жаропоникающие препараты у этих больных неэффективны, и снижение температуры тела можно добиться только физическими методами охлаждения.

У больных с данным синдромом отмечаются раннее выпадение зубов, рецидивирующие остеомиелиты, асептические некрозы, генез которых связан с нарушением трофики в результате недостаточной иннервации эктодермальных структур.

В большинстве случаев наблюдается задержка психического развития, патогенез которой в настоящее время не выяснен. Особенностью неврологического статуса является отсутствие или снижение корнеального рефлекса при нормально вызывающихся остальных рефлексах. Характерно отсутствие болевой и снижение температурной чувствительности при сохранении вкусовой и тактильной. При электромиографическом исследовании нарушений нервной проводимости не определяется. У больных может выявляться патология органов зрения — язвы роговицы, кератоконус [13, 14].

Прогноз при синдроме нечувствительности боли с ангидрозом неоднозначный. При перегревании, вирусных инфекциях температура тела больных может повышаться до 42–43°C. Имеются сведения, что почти 20% пациентов умирают от гипертермии в течение первых 3 лет жизни [15]. Известны случаи летальных исходов при островоспалительных процессах, в том числе при аппендиците, так как пациенты не чувствуют боли, а повышение температуры тела у них неинформативно для диагностики. Когда больные подрастают, их жизнь постоянно подвергается опасности. Отсутствие болевых рефлексов значительно повышает вероятность травм. Кроме того, пациентам трудно адаптироваться в обществе, что связано с нарушением артикуляционного аппарата и функции речи вследствие отсутствия зубов. По этой же причине нарушены процессы пережевывания пищи, как следствие, отмечается отставание в физическом развитии детей.

Учитывая тот факт, что синдром нечувствитель-

ности боли с ангидрозом встречается редко, мы представляем историю болезни ребенка, находившегося в отделении аллергологии и клинической иммунологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

**Девочка Аминат З.** поступила в клинику в ноябре 2007 г. в возрасте 6 лет с жалобами на постоянное повышение температуры тела до 38,0–38,6°C, выпадение зубов, задержку речевого развития, вялость, слабость, эпизоды потери сознания.

Из анализа родословной известно, что у обоих родителей от предыдущих браков есть здоровые дети (рис. 1). У матери 2, 3, 5, 6-я беременности от данного брака закончились самопроизвольными выкидышами, 4-я беременность — преждевременными родами, ребенок умер на 3-и сутки после рождения (отмечались пороки развития). Пробанд от 7-й беременности, протекавшей на фоне гестоза первой половины, угрозы прерывания. Роды 3, в срок, стремительные.

С возраста 6 мес родители заметили эпизоды повышения температуры тела до 38–38,6°C. В последующем гипертермия сохранялась постоянно, при этом самочувствие ребенка не страдало и не отмечалось изменений лабораторных показателей. При снижении температуры тела ниже 37°C у девочки появлялся выраженный озноб. После согревания ребенка и повышения температуры до фебрильных значений самочувствие девочки нормализовалось. В теплое время года, во время вирусных инфекций и при перегревании температура тела ребенка повышалась до 40–42°C. На этом фоне появлялись слабость, вялость, плаксивость. Используемые жаропоникающие препараты были неэффективны. Снижения температуры удавалось добиться только физическими методами охлаждения. В связи с подозрением на хроническую инфекцию девочке неоднократно проводились курсы антибактериальной, противовирусной и иммуностимулирующей терапии, которые не оказывали никакого влияния на клиническое состояние. У ребенка никогда не отмечалось потоотделения, в том числе и при повышении

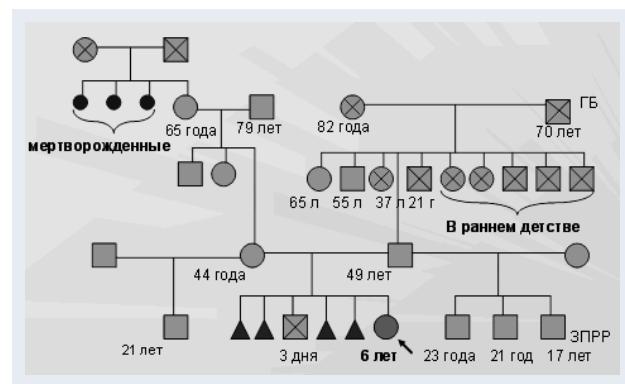


Рис. 1. Фрагмент родословной семьи З.

температуры тела.

С возраста 5 мес у девочки стали появляться молочные зубы, которые затем в течение нескольких месяцев выпадали, что сопровождалось гингивитом. Периодически отмечалось повышение СОЭ в крови до 40 мм/ч.

В возрасте 3 лет у девочки развился рецидивирующий остеомиелит костей правой голени и нижней челюсти. В 3 года 2 мес во время манипуляции на нижней челюсти ребенок перенес инфекционно-токсический шок, по поводу чего был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, где в течение 5 дней проводилась искусственная вентиляция легких. В 3,5 года у девочки произошел асептический некроз правой пятитончайной кости.

В раннем возрасте родители заметили, что девочка не чувствовала боль. При ожоге ноги не плакала, отдирала образовавшиеся волдыри. При пережевывании пищи постоянно повреждала зубами язык и внутреннюю поверхность щек. При проведении инъекций не демонстрировала негативных реакций. Проявляла черты аутоагрессивного поведения — обкусывала пальцы рук. Вкусовая и тактильная чувствительность была сохранена.

При поступлении в отделение состояние ребенка было средней тяжести. При осмотре обращали на себя внимание асимметрия и деформации лица, гипертрихоз лба, гипертelorизм глаз, недоразвитие верхней и нижней челюсти, наличие дефектов слизистой языка и щек (рис. 2). На момент осмотра у ребенка осталось только 4 молочных зуба. Отмечались

рубцовые деформации ногтевых фаланг верхних и нижних конечностей.

В клиническом анализе крови отклонений от нормы не выявлено:  $Hb$  11,4 г/л, эр. 4,39  $\cdot 10^{12}$ , тр. 313  $\cdot 10^9$ , л. 7,4  $\cdot 10^9$ , п. 1%, с. 57%, э. 1%, лим. 37%, мон. 4%, СОЭ 6 мм/ч. В биохимическом анализе крови определялась диспротеинемия: альбумины сыворотки — 48% (при норме 52—66%),  $\alpha$ -глобулины — 14% (при норме 7—13%),  $\gamma$ -глобулины — 24% (при норме 15—20%), а также умеренное снижение уровня натрия — 133,9 ммоль/л (при норме 135—147 ммоль/л) и повышение уровня фосфора — 2,3 ммоль/л (при норме 1,3—2,6 ммоль/л). В общем анализе мочи и копрологическом анализе изменений не отмечалось.

При иммунологическом исследовании сыворотки крови установлено снижение уровня IgM до 0,6 г/л (норма 1,9 г/л), остальные показатели сывороточных иммуноглобулинов соответствовали норме; уровень циркулирующих иммунных комплексов — 0,175 ед. (норма до 0,110 ед.). По показателям клеточного иммунитета отмечалось снижение количества маркеров ранней активации Т-клеток (CD3+ HLA-DR) до 1,2%, 32 (норма 3—14,0%, 50—700). Остальные параметры клеточного иммунитета не были изменены. Показатели фагоцитоза находились в пределах возрастной нормы. Маркеры аутоиммунных заболеваний (LE-клетки, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК и тиропероксидазе) и инфекционных заболеваний (вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, сифилиса, хламидийной и микоплазменной инфекций) не были выявлены.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, почек, щитовидной железы патологических изменений не обнаружено. На рентгенограмме грудной клетки воспалительных изменений не отмечалось.

На ЭКГ выявлена умеренная синусовая аритмия, частота сердечных сокращений составляла 89—102 в минуту. Отмечено вертикальное положение электрической оси сердца, признаки синдрома ранней реполяризации желудочков. В положении стоя — учащение синусового ритма до 118—105 в минуту.

Эхокардиография показала наличие пролапса митрального клапана и дилатацию левого желудочка (35,8 мм при норме 33 мм). По данным магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга, пороков развития и других патологических изменений не выявлено. По результатам глобальной и стимуляционной электронейромиографии прослеживалась тенденция к снижению амплитуды потенциалов действия чувствительных волокон, при этом скорость проведения по этим волокнам была в норме. В моторной сфере патологии не отмечалось.

Отсутствие потоотделения было подтверждено потовой пробой с пилокарпином и электростимуляцией.



Рис. 2. Аминат З., 6 лет. Синдром нечувствительности боли с ангиозом (объяснения в тексте).

Стоматологом и челюстно-лицевым хирургом была констатирована множественная адонтия, а также множественный адонтогенный остеомиелит в стадии ремиссии. На компьютерной томографии черепа подтверждена гипоплазия верхней и нижней челюстей.

Психологом у ребенка была диагностирована задержка психического развития, связанная с нарушением всех речевых функций. Ввиду отсутствия у девочки большинства зубов артикуляционный аппарат не был сформирован, и с ребенком было трудно вступить в контакт.

При установлении диагноза после исключения пороков развития головного и спинного мозга, воспалительных, инфекционных и аутоиммунных заболеваний, проявляющихся длительной лихорадкой, проводился дифференциальный диагноз с наследственными сенсорными и автономными невропатиями, наследственными заболеваниями эктодермального роста, синголипидозом Фабри, синдромом Леша—Нихена.

**Наследственная сенсорная и автономная невропатия 1-го типа** связана с поражением заднего корешка нервного ганглия и периферических нервов. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, характеризуется дистальной потерей чувствительности к боли, тепловой чувствительности. Однако болезнь манифестирует в более старшем возрасте, сопровождается полной потерей слуха и наличием тяжелых трофических язв, что не было выявлено у нашей пациентки.

**Наследственная сенсорная и автономная невропатия 3-го типа** (семейная дизавтономия, синдром Райли—Дея) отличается аутосомно-рецессивным типом передачи. Полагают, что в основе заболевания лежат нарушения биосинтеза катехоламинов, гомованилиновой и ванилилмандельной кислот, которые приводят к недоразвитию и прогрессирующй дегенерации сенсорной и автономной нервной системы. Среди клинических проявлений болезни — снижение или отсутствие болевой и температурной чувствительности, нарушение потоотделения, эпизодические подъемы температуры тела, отставание в умственном развитии (у половины больных). Однако для данного заболевания, помимо перечисленных, характерны другие признаки — нарушение координации, отсутствие слезотечения, отсутствие грибовидных сосочеков на языке, затруднение глотания, приступы рвоты, дисфункция желудочно-кишечного тракта, повторные пневмонии, что не было выявлено у наблюдавшейся нами девочки.

**Наследственную сенсорную и автономную невропатию 5-го типа** характеризует потеря глубокой болевой и нарушение температурной чувствительности. Заболевание может наследоваться аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно. Пациенты имеют нормальное умственное развитие, нормальные рефлексы. У них нет мышечной атрофии и атаксии, сохранена вибрационная, баро- и тактильная чувствительность. Снижение глубокой болевой чувствительности приводит к разрушению суставов (сустав Шарко). Однако при этом заболевании не нарушено потоотделение, отсутствует гипертермия, что позволило исключить данный синдром у нашей пациентки.

Вторая группа заболеваний представлена наследственными заболеваниями эктодермального роста, проявляющимися отсутствием потоотделения, нарушением роста волос и зубов и не сопровождающимися периферическими неврологическими проявлениями.

Болезнь Фабри отличает наличие парестезий, кожных ангиокератом, транзиторной протеинурии, которые не были выявлены у probanda.

Синдром Леша—Нихена клинически характеризуется аутоаггрессией, что имеет место у пациентов с синдромом нечувствительности боли с ангидрозом. Однако синдром Леша—Нихена отличается наличием гиперурикемии. Кроме того, два последних синдрома имеют X-сцепленный тип наследования и проявляются только у лиц мужского пола.

Таким образом, на основании данных анамнеза и результатов клинического обследования ребенку был поставлен диагноз: синдром врожденной нечувствительности боли с ангидрозом. Молекулярно-генетическое исследование, проведенное в Медико-генетическом научном центре РАМН (Поляков А.В.), установило в экзоне 8 гена *NTRK1* (1q21—q22) наличие мутации с.945 G>A (p.315 Trp>Stop) в гомозиготном состоянии, что подтвердило диагноз.

В заключение следует подчеркнуть, что раннее установление диагноза имеет большое значение при данном заболевании, так как постоянная гипертермия и членовредительство непосредственно влияют на прогноз болезни. В настоящее время еще не разработаны специфические методы лечения синдрома врожденной нечувствительности боли с ангидрозом. Однако возможна дородовая диагностики этой патологии молекулярно-генетическими методами. Пациенты и их родители нуждаются в специальных обучающих программах для предотвращения случайного травмирования или самокалечения, что в итоге положительно влияет на состояние детей.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Swanson A.G.* Congenital insensitivity to pain with anhidrosis // Arch. Neurol. 1963. Vol. 8. P. 299—306.
2. *Dyck P.J.* Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons / In: P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin et al. (eds.) Peripheral neuropathy. Philadelphia: WB Saunders, 1993. P. 1065—1093.
3. *McKusick V.A.* Mendelian inheritance in man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
4. *Swanson A.G., Buchan G.C., Alvord E.C.Jr.* Anatomic changes in congenital insensitivity to pain // Arch. Neurol. 1965. Vol. 12. P. 12—18.
5. *Kim J.-S., Woo Y.-J., Kim G.-M. et al.* // J. Korean Med. Sci. 1999. Vol. 14. P. 460—464.
6. *Brown J.W., Podosin R.* A syndrome of the neural crest // Arch. Neurol. 1966. Vol. 15. P. 294—301.
7. *Bidel M., Barde Y.-A.* Neurotrophins key regulators of fate and cell shape in the vertebrate nervous system // Genes Dev. 2000. Vol. 124. P. 2919—2937.
8. *Okuno T., Inoue A., Izumo S.* Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. A case report // J. Bone Joint. Surg. 1990. Vol. 72. P. 279—282.
9. *Rafel E., Alberca R., Bautista J. et al.* Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Muscle Nerve. 1980. Vol. 3. P. 216—220.
10. *Bonkowsky J.L., Johnson J., Carey J.C. et al.* An infant with primary loss and palmar hyperkeratosis: a novel mutation in the NTRK1 gene causing congenital insensitivity to pain with anhidrosis // Pediatrics. 2003. Vol. 112. P. e237 — e241.
11. *Ismail E.A., AL-Shammari N., Anim J.T., Moosa A.* Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: lack of eccrine sweat gland innervation confirmed // J. Child. Neurol. 1998. Vol. 13. P. 243—246.
12. *Yagev R., Levy J., Shorer Z., Lifshitz T.* Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: ocular and systemic manifestations // Am. J. Ophthalmol. 1999. Vol. 127. P. 322—326.
13. *Bongarzone I., Pierotti M.A., Monzini N. et al.* High frequency of activation of tyrosine kinase oncogenes in human papillary thyroid carcinoma // Oncogene. 1989. Vol. 4. P. 1457—1462.
14. *Lambiase A., Merlo D., Mollinari C.* Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102, № 46. P. 16795—16800.
15. *Rosenberg S., Marie S.K.N., Kliemann S.* Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV) // Pediat. Neurol. 1994. Vol. 11. P. 50—56.

Поступила 27.04.09

**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

**И ОБЪЕДИНЕННЫЙ КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ РОССИИ И БЕЛАРУСИ**  
состоится 26 — 27 ноября 2009 года в г. Минске  
(ул. Нарочанская, д. 17, 2-я Городская клиническая больница)

**Организаторы конгресса:**

- Постоянный комитет Союзного государства
- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Министерство здравоохранения и социального развития Республики Беларусь
- Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
- Российская ассоциация педиатрических центров
- Белорусский государственный медицинский университет

Конгресс посвящен широкому кругу вопросов современной педиатрии и детской хирургии, новейшим технологиям диагностики, лечения и профилактики.

В рамках Конгресса планируется проведение симпозиумов, которые пройдут в зале пленарного заседания.

Будет организована выставка «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

**оргкомитет России, г. Москва:**

тел./факс: (495) 484-58-02 (Калашникова Татьяна Викторовна)  
(495) 487-05-69 (профессор Османов Исмаил Магомедович)  
(495) 488-00-05 (профессор Длин Владимир Викторович)  
e-mail: congress@pedklin.ru

**оргкомитет Беларуси, г. Минск:**

тел.: (017) 216-90-68, (017) 250-37-61 (профессор Сукало Александр Васильевич)  
факс: (017) 250-10-51  
e-mail: lpu2gdkb@mail.belpak.by