

SID



سرویس های ویژه



سرویس ترجمه تخصصی



کارگاه های آموزشی



بلاگ مرکز اطلاعات علمی



سامانه ویراستاری STES



فیلم های آموزشی

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی



مقاله نویسی علوم انسانی

مقاله نویسی علوم انسانی



اصول تنظیم قراردادها

اصول تنظیم قراردادها



آموزش مهارت های کاربردی در تدوین و چاپ مقاله

آموزش مهارت های کاربردی در تدوین و چاپ مقاله

گزارش یک مورد CIPA اتوزمال مغلوب با عدم حساسیت به درد

دکتر فاطمه اربابی کلاتی*، دکتر عبدالحسن کاظمی**

خلاصه

نورپاتی ارثی اتونومیک (HSAN) اختلالی نادر به صورت عدم حساسیت به درد و حرارت است که به پنج گروه تقسیم می‌شود. نوع IV آن (CIPA) و شایع‌ترین نوع این اختلال به علت نقص ژنومی در سنتز تیروزین کیناز به وجود می‌آید. در معاینه یک پسر ۱۵ ماهه دچار زخم‌های دهانی و زخم‌های خارج دهانی، سوختگی شدید انگشتان هر دو دست که به علت تماس با بخاری ایجاد گردیده بود، جلب توجه می‌کرد. بررسی‌های پاتولوژی بیشتر و توجه به جنبه‌های تخصصی مشخص نمود بیمار نسبت به درد و تغییرات حرارتی فاقد حساسیت است و احتمال ابتلا به CIPA برای وی مطرح گردید.

واژگان کلیدی: CIPA اتوزمال مغلوب، عدم حساسیت به درد

مقدمه

نورپاتی ارثی اتونومیک (HSAN) اختلالی نادر به صورت عدم حساسیت به درد و تغییرات حرارتی است (اکودا، آریا، میوا و هیروکی^۱، ۲۰۰۰؛ ادواردز - لی، کارنفورد و یو^۲، ۱۹۹۷). این اختلال اولین بار در سال ۱۹۳۲ توصیف گردیده است و افراد مبتلا به این اختلال ژنتیکی با عدم توجه به تروماها، عدم احساس درد و احتمالاً خودآزاری شناسایی می‌شوند (اکودا و همکاران، ۲۰۰۰). این بیماران دارای جهش در ژن TrkA هستند (ایندو^۳، ۲۰۰۲) که باعث عدم پاسخ سیستم عصبی آنها در دوران شکل‌گیری جنینی به عامل رشد نورون‌ها^۴ از طریق گیرنده‌های محصول ژن TrkA گشته و به این جهت توسعه و تکامل طبیعی سیستم

* استادیار گروه بیماری‌های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

** دانشیار مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، بیماری‌های عفونی و گرمسیری، انکولوژی و هماتولوژی، اندوکرین و

بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی تبریز

- 1- Okuda, K., Aria, T., Miwa, T. & Hiroki, K.
- 2- Edwards-Lee, T. A., Cornford, M. E. & Yu, K. T.
- 3- Indo, Y.
- 4- nerve growth factor

عصبی محقق نشده است (گریکو^۱ و همکاران، ۲۰۰۰) و به ویژه بروز جهش در ایترون^۲ شماره پنج و مجموعه‌ای از چهار جهش در اگزون^۳ شماره پانزده این ژن به عنوان جهش‌های مؤثر در بروز این بیماری در سالیان اخیر معرفی شده‌اند (بودزیوک^۴ و همکاران، ۲۰۰۱). همچنین در پژوهش روی الگوهای ژنتیکی با استفاده از مخمرها، ژن‌های LCB و LCB1، به عنوان ژن‌های معادل ژن‌های انسانی برای بروز این بیماری ذکر گردیده‌اند (گابل^۵ و همکاران، ۲۰۰۲). در دوران شکل‌گیری جنینی سیستم عصبی، تکامل نورون‌ها به طور عمده‌ای به عوامل نوروتروفیک و به ویژه به گروه عامل رشد نورون‌ها (NGFs) وابسته است که این نوروتروفین‌ها دو گروه عمده از گیرنده‌ها شامل ۱- گروه تیروزین - پروتئین کیناز^۶ و ۲- گیرنده‌های پی ۷۵^۷ را شناسایی می‌نمایند (گا^۸ و همکاران، ۲۰۰۴). در سال‌های اخیر شناسایی جهش‌های ژنتیکی در ژن دیگری غیر از TrkA در ارتباط با بروز نوروپاتی ارثی اتونومیک حسی شناسایی شده است که این ژن SPTLC1 نامیده شده است (جنیفر^۹ و همکاران، ۲۰۰۱). تبعات این اختلال‌ها در افراد مبتلا شامل عدم احساس درد، زخم‌های فاقد حس درد در بازوها، پاها و حفره دهان، تب در هوای گرم به علت عدم توانایی در عرق کردن^{۱۰}، اختلال‌ها و ناتوانی مغزی، عفونت و زخم‌های لب‌ها، دهان، عفونت‌های مزمن استخوانی، مفاصل، استئومیلیت^{۱۱} و بدشکلی مفاصل که ممکن است در نهایت به آمپوتاسیون^{۱۲} منجر گردد (تانس بیلک، ازتکین و کایی کیوگلو^{۱۳}، ۲۰۰۵؛ شولمن^{۱۴} و دیگران، ۲۰۰۱). این اختلال را بر مبنای نوع توارث، علایم بیماری و نوع نورون‌هایی که مبتلا می‌گردند به ۵ گروه تقسیم

-
- 1- Greco, A.
 - 2- intron
 - 3- exon
 - 4- Bodzioch, M.
 - 5- Gable, K.
 - 6- Trk family of tyrosine-protein kinases (Trk)
 - 7- low-affinity receptor
 - 8- Guo, Y. C.
 - 9- Jennifer, L.
 - 10- anhidrosis
 - 11- stomyelitis
 - 12- amputation
 - 13- Tuncbilek, G., Oztekin, C. & Kayikcioglu, A.
 - 14- Schulman, H.

می‌نمایند. نوع IV تحت عنوان اتوزمال مغلوب با عدم حساسیت به درد^۱ نامیده شده و شایع‌ترین نوع اختلال است و علت آن نقص ژنومی تیروزین کیناز است (شولمن و دیگران، ۲۰۰۱).

CIPA به صورت اتوزمال مغلوب به ارث می‌رسد و این به آن معنی است که والدین بیمار مبتلا به این اختلال ژنتیکی، ژن مربوط به این صفت توارثی را به صورت مغلوب در ژنوم خود داشته‌اند. بیمار دوره‌هایی از تب غیر قابل توضیح و کاهش میزان عرق علی‌رغم داشتن غدد عرق نرمال، عدم حساسیت به درد و تغییرات حرارتی و خود آزاری دارد، و مبتلا به عقب ماندگی خفیف است. علایم دهانی شدید ناشی از خود آزاری در این بیماران قابل توجه است. گاز گرفتگی زبان، لب‌ها و سایر مخاط دهان گزارش شده است. بر خلاف زخم‌های دهان که شایع است علایم دندانی کمی همراه این اختلال وجود دارد (تانسیلیک و همکاران، ۲۰۰۵). مقاله حاضر به معرفی یک مورد از ابتلا به این اختلال می‌پردازد. گزارش مورد:

والدین کودک پسر ۱۵ ماهه، با شکایت از زخم‌های دهانی فرزند خود در دی ماه ۱۳۸۴ به کلینیک بیماری‌های دهان دانشکده دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کردند. طبق اظهار آنها کودکش از ۴ ماه قبل دچار زخم‌های دهانی عود کننده شده بود که دوره بهبودی این زخم‌ها یک ماه طول می‌کشید، و سپس با اسکار بهبود می‌یافت. همچنین والدین بیمار اظهار داشتند دندان‌های فرزندشان خود به خود لق شده و از دهانش خارج می‌گردد. در معاینه بالینی فقدان دندان‌های قدامی قابل توجه بود. همچنین زخم‌هایی به ابعاد $1 \times 1 \text{ Cm}^2$ در گونه‌های سمت چپ و راست، و زخم دیگری به ابعاد $5/0 \times 1 \text{ Cm}^2$ در سطح لترال زبان بیمار وجود داشت (شکل شماره ۱). در معاینه خارج دهانی سوختگی شدید انگشتان هر دو دست که به علت تماس با بخاری ایجاد گردیده بود، جلب توجه می‌کرد (شکل شماره ۲).



شکل شماره ۲: سوختگی انگشتان دست بیمار

شکل شماره ۱: زخم‌های زبان بیمار

گزارش پاتولوژی در شهر ارومیه (محل زندگی بیمار) از زخم دهانی بیوپسی فقط زخم غیر اختصاصی نشان داده بود. بلوک بیوپسی قبلی جهت بررسی بیشتر به آزمایشگاه پاتولوژی دانشکده دندان پزشکی تبریز فرستاده شد که هیچ مطلبی اضافه بر گزارش قبلی ذکر نگردید. همچنین یکی از دندان‌های خارج شده کودک نیز جهت بررسی پاتولوژی ارسال گردید که التهاب یا ضایعه پاتولوژیک مبنی بر وجود بیماری پریدنتال گزارش نشد. پس از بررسی‌های کامل‌تر مشخص گردید بیمار نسبت به درد و تغییرات حرارتی فاقد حساسیت است 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.

نتیجه‌گیری

CIPA یک اختلال اتوزمال مغلوب بسیار نادر است. تاکنون فقط ۳۵ مورد از این اختلال در ایالات متحده و ۳۰۰ مورد در ژاپن گزارش شده است. علت افزایش آن در ژاپن، جمعیت نژادی یک دست^۱ آن است (گریکو و همکاران، ۲۰۰۰). این اختلال در دوران کودکی به صورت عدم حساسیت به درد یا خود آزاری بروز می‌کند و به صورت فقدان پاسخ عینی و غیر عینی به درد در فردی است که سیستم عصبی محیطی و مرکزی نرمال دارد (تانسیلیک و همکاران، ۲۰۰۵).

نقص ژنومی کشف شده، نقص ژن تیروزین کیناز است (گریکو و همکاران، ۲۰۰۰). جهش در این ژن با عدم حساسیت مادر زادی به درد، خود آزاری و عقب‌ماندگی ذهنی و

سرطان همراه است. بیشتر از نصف بیماران قبل از سن سه سالگی می‌میرند. بیماران مبتلا به این اختلال از راه‌هایی به خود آسیب می‌رسانند که به طور طبیعی احساس درد مانع آنها می‌گردد (تانسیلک، ۲۰۰۵). سایر عوارض این اختلال ایجاد تب در آب و هوای گرم به علت عدم توانایی عرق کردن، عقب‌ماندگی ذهنی، اسکار و عفونت زبان، شکستگی استخوان، عفونت‌های مزمن استخوان و مفاصل است (اکدا و همکاران، ۲۰۰۰؛ ادواردز - لی، ۱۹۹۷). در واقع گاز گرفتن تکرار شونده و غیر قابل کنترل زبان یکی از علایم تشخیصی مهم CIPA است و در تمام بیماران دیده می‌شود (تانسیلک و همکاران، ۲۰۰۵).

فقدان دندان‌های متعدد ناشی از لق کردن آنها به علت خودآزاری در بیش از نیمی از بیماران وجود دارد (لیتل وود و میچل، ۱۹۹۸). این اختلال با نقص چشایی همراه نیست اما از دست دادن پایله‌های زبان و تشکیل اسکار باعث کاهش ثانویه حس چشایی می‌گردد (تانسیلک، ۲۰۰۵). بیمار مورد بحث علی‌رغم عدم حساسیت به درد و محرک‌های حرارتی، توانایی عرق کردنش مختل نشده بود. در هیچ یک از انواع CIPA چنین چیزی مشاهده نگردیده است و احتمال دارد این بیمار به نوع ناشناخته‌ای از CIPA مبتلا باشد. این مسأله نیازمند بررسی‌های بیشتری است.

منابع

- Bodzioch, M., Lapicka, K., Aslanidis, C., Kacinski, M., Schmitz, G. (2001). Two novel mutant alleles of the gene encoding neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 (NTRK1) in a patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a splice junction mutation in intron 5 and cluster of four mutations in exon 15. *Hum Mutat*, 17(1):72.
- Edwards-Lee, T. A., Cornford, M. E., Yu, K. T. (1997). Congenital insensitivity to pain and anhidrosis with mitochondrial and axonal abnormalities. *Pediatr Neurol*, 17(4):356-61.
- Greco, A., Villa, R., Fusetti, L., Orlandi, R., Pierotti, M. A. (2000). The Gly571Arg mutation, associated with the autonomic and sensory disorder congenital insensitivity to pain with anhidrosis,

1- Littlewood, S. J. & Mitchell, L.

- causes the inactivation of the NTRK1/nerve growth factor receptor. *J Cell Physiol*, 182(1):127-33.
- Gable, K., Han, G., Monaghan, E., Bacikova, D., Natarajan, M., Williams, R. *et al.* (2002). Mutations in the yeast LCB1 and LCB2 genes, including those corresponding to the hereditary sensory neuropathy type I mutations, dominantly inactivate serine palmitoyltransferase. *J Biol Chem*, 277(12):10194-200.
- Guo, Y. C., Liao, K. K., Soong, B. W., Tsai, C. P., Niu, D. M., Lee, H. Y., Lin, K. P. (2004). Congenital insensitivity to pain with anhidrosis in Taiwan: a morphometric and genetic study. *Eur Neurol*, 51(4):206-14.
- Indo, Y. (2002). Genetics of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) or hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. Clinical, biological and molecular aspects of mutations in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Clin Auton Res*, 12 (1): 120-132.
- Jennifer, L. Dawkins¹, D. J. Hulme¹, Sonal, B., Brahmabhatt, I. *et al.* (2001). Nicholson¹ Mutations in *SPTLC1*, encoding serine palmitoyl transferase, long chain base subunit-1, cause HSN type. *Nature genetics*, 27: 309-12.
- Littlewood, S. J., & Mitchell, L. (1998). The dental problems and management of a patient suffering from congenital insensitivity to pain. *International Journal of Pediatric Dentistry*, 8: 47-50.
- Okuda, K., Arai, T., Miwa, T., Hiroki, K. (2000). Anaesthetic management of children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Paediatr Anaesth*, 10(5):545-8.
- Schulman, H., Tsodikow, V., Einhorn, M., Levy, Y., Shorer, Z., & Hertzanu, Y. (2001). Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): the spectrum of radiological findings. *Pediatr Radiol*, 31(10):701-5.
- Tuncbilek, G., Oztekin, C., Kayikcioglu, A. (2005). Calcaneal ulcer in a child with congenital insensitivity to pain syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 39:180-3.

SID



سرویس های ویژه



سرویس ترجمه تخصصی



کارگاه های آموزشی



بلاگ مرکز اطلاعات علمی



سامانه ویراستاری STES



فیلم های آموزشی

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی



مقاله نویسی علوم انسانی



اصول تنظیم قراردادها



آموزش مهارت های کاربردی در تدوین و چاپ مقاله