

引用本文:豆君,封其华,程江,等.误诊为幼年型特发性关节炎的先天性无痛无汗症1例[J].安徽医药,2023,27(1):113-116.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.025.

◇临床医学◇



误诊为幼年型特发性关节炎的先天性无痛无汗症1例

豆君,封其华,程江,鱼敏逸,苏徽,宋晓翔

作者单位:苏州大学附属儿童医院风湿免疫科,江苏 苏州 215000

通信作者:宋晓翔,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为风湿免疫,Email:xxsong@suda.edu.cn

基金项目:苏州市科技发展计划(民生科技)项目(SYS2018065)

摘要: **目的** 分析1例以反复关节部位肿胀为主要表现并误诊为幼年型特发性关节炎(JIA)的先天性无痛无汗症(CIPA)病人的临床诊治经过,以提高对该疾病的认识。**方法** 回顾苏州大学附属儿童医院收治的1例患儿2018年6月至2019年7月的临床与实验室检查资料,查阅CIPA相关文献,分析该病例误诊的原因,并进行CIPA的文献总结。**结果** 该例患儿以反复关节部位肿胀起病,初误诊为JIA,但相应治疗效果不佳,最终结合既往病史与详细的体格检查以及影像学表现等,经全外显子测序明确为CIPA,CIPA延迟诊断并误诊为JIA的主要原因包括:对CIPA认识不足,未能把握JIA诊断的排除性特征,采集病史不详细,体格检查未重视痛觉的不敏感等。**结论** 对临床特征不符合典型JIA的患儿,特别是既往长期低热、少汗,体格检查发现痛觉不敏感甚至缺失的患儿,要考虑到先天性无痛无汗症的可能,及时进行基因测序有助于进一步明确诊断,以避免误诊误治。

关键词: 遗传性感觉和自主神经性神经病; 先天性无痛无汗症; 幼年型特发性关节炎; 误诊

A case report of congenital insensitivity to pain with anhidrosis misdiagnosed as juvenile idiopathic arthritis

DOU Jun, FENG Qihua, CHENG Jiang, YU Minyi, SU Hui, SONG Xiaoxiang

Author Affiliation: Department of Rheumatology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical course especially the diagnosis and treatment of a patient with Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA), whose main manifestation was recurrent joint swelling and misdiagnosed as Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), hence enhance the awareness of this rare disease. **Methods** Review the clinical and laboratory examination data of a patient admitted to the Children's Hospital of Soochow University from June 2018 to July 2019 and CIPA literature were also reviewed and summarized to examine the reason of misdiagnosis. **Results** This patient was characterized by repeated joint swelling and was misdiagnosed as JIA at first, but the treatment effect was not good. Combined with previous medical history, detailed physical examination, imaging findings and whole exome sequencing, CIPA was confirmed finally by total exon sequencing. The principal reason for delayed diagnosis with CIPA and misdiagnosis as JIA include unawareness of CIPA, failure to grasp the exclusion feature in JIA diagnosis, insufficient history collection, and no paying attention to pain insensitivity on physical examination. **Conclusion** For patients who do not fulfill typical JIA, especially those with prolonged low grade fever, hyphidrosis, and pain insensitivity even absence, CIPA should be suspected, timely gene sequencing is helpful in confirming the diagnosis to avoid misdiagnosis and mistreatment.

Key words: Hereditary sensory and autonomic neuropathies; Congenital insensitivity to pain with anhidrosis; Juvenile idiopathic arthritis; Misdiagnosis

先天性无痛无汗症(congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA), OMIM 数据库编号 256800。是一种罕见的常染色体隐性遗传病,由 Swanson 等人于 1963 年首次提出,属于遗传性感觉和自主神经病Ⅳ型(hereditary sensory and autonomic neuropathy type Ⅳ, HSANⅣ),主要由 1 号染色体上编码神经生长因子受体酪氨酸激酶的

TrKA 基因突变造成疼痛不敏感和自主神经功能缺陷^[1-3]。本研究报告 1 例痛觉不完全丧失的 CIPA 病例的诊治经过,并结合 CIPA 相关文献对其误诊为幼年型特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)的原因做相应分析,同时也对 2016 年 1 月至 2020 年 10 月国内外报道的 CIPA 做一定的文献复习与总结。

1 临床资料

男,因“左膝关节肿胀6周”于2018年6月(时9岁9月龄)首次入住苏州大学附属儿童医院风湿免疫科,病儿入院前6周出现左膝关节肿胀,病初稍有疼痛,伴左下肢跛行,予抗感染治疗后无好转,遂就诊我院,入院查体:体温37.5℃,身高130 cm(-3s~-2s),体质量21.5 kg(-3s~-2s),神志清,精神可,无皮疹,口腔黏膜光滑、无溃疡,无牙齿缺失,双肺呼吸音粗,未闻及啰音,心律齐,心音中,未及杂音,腹平软,无压痛、反跳痛,未及异常包块,左膝关节肿胀,皮温稍高,无触压痛,四肢活动正常。实验室检查:血常规:白细胞 $7.99 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.70,淋巴细胞0.24,血红蛋白123 g/L,血小板总数 $243 \times 10^9/L$,C反应蛋白不高;铁蛋白59.7 $\mu g/L$,尿常规、肝肾功能、凝血常规、红细胞沉降率、电解质未见异常;抗核抗体:阳性(1:320);类风湿因子、抗环瓜氨酸抗体、类白细胞抗原B27(HLA-B27)等阴性;抗链球菌溶血素O、肺炎支原体、结核抗体、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒阴性,梅毒筛查实验及人免疫缺陷病毒抗体也均为阴性。膝关节CT未见骨质破坏,左膝关节MRI示“左髌骨骨髓水肿伴髌骨周围软组织水肿,左侧股四头肌肌腱损伤,左侧髌骨内外侧支持带损伤,左侧髌上囊及膝关节腔少量积液”(图1A),入院后初步诊断为“幼年性特发性关节炎”,予“布洛芬”等治疗,效果不佳。后病儿因发生手足口病,转感染科专科治疗后出院,未再复诊。

2018年12月,病儿因“左膝肿胀间断发作半年,加重1周”再至我院,查体:体温36.5℃,神清,精神可,全身皮肤稍干燥,左膝关节红肿,皮温高,无压痛,四肢活动正常,四肢针刺几乎无痛觉,余查体无殊。左侧膝关节X线片示“髌骨周围多发骨碎片影”,完善骨髓穿刺未见明显异常,其余实验室检查也未见明显异常。追问病史,病儿既往长期低热、少汗,此次查体也发现病儿对痛觉不敏感,结合影像学等检查结果,考虑CIPA,但家属拒绝基因检测。

2019年7月病儿因“右踝肿胀1月”再次就诊我院,复查抗核抗体阴性。足部CT示“双足跟骨骨折后,右足舟骨无菌性坏死考虑”(图1B)。在征得病儿及其父母知情同意后,委托北京智因东方转化医学研究中心对病儿及其家庭成员(病儿父母,病儿弟弟)进行全外显子测序。

2 结果

基因测序结果显示,病儿为NTRK1基因复合杂合突变(c.632T>A, c.851-33T>A),均为已报道的致病性突变(图2),病儿父母非近亲结婚(病儿家系图见图3),病儿父母、弟弟均无长期少汗和痛觉



图1 先天性无痛无汗症1例病儿的影像学表现:A为左膝关节MRI,显示左髌骨骨髓水肿伴髌骨周围软组织水肿,内外侧支持带损伤,股四头肌肌腱损伤,髌上囊及膝关节腔少量积液;B为足部CT平扫,显示足跟骨骨折后右足舟骨无菌性坏死

障碍^[2,4-5]。

3 讨论

CIPA也称为遗传性感觉和自主神经病变IV型,与编码原肌球蛋白受体A(TrkA)的基因突变有关,当TrkA与神经营养因子结合时,受体蛋白被激活自动磷酸化,从而启动下游的信号通路^[6-7]。1996年Indo等^[8]首先发现CIPA与NTRK1基因突变有关,NTRK1基因在直径较小的无髓纤维(C类纤维)及有髓纤维(A类纤维)、支配汗腺的交感后胆碱能神经元上均有表达,其自身磷酸化异常导致TrkA功能受损,从而导致浅表性痛觉的缺乏和无汗^[2-3,9]。目前NTRK1基因主要包括错义突变、无义突变、插入突变、剪切异常突变等,本例CIPA病人为c.851-33T>A和c.632T>A复合杂合突变,均为已报道的致病性突变,其中c.851-33T>A为我国CIPA病人较为常见的突变^[2,4]。

先天性无痛无汗症多在儿童早期即出现相应症状,主要表现为:(1)先天无痛无汗:病人自幼全身或部分无汗,且无汗部位痛觉丧失,但视、听、触、温觉、位置觉等常影响较小,常有自残行为(如咬伤舌头、嘴唇、手指无感觉,打针不哭等)及反复发热;(2)骨与关节症状:关节肿胀、骨折、骨髓炎等;(3)智力障碍(多为中等智力低下);(4)独特的临床特征:如脱发、湿疹、青光眼、牙齿有脱落崩裂现象、角膜混浊及神经麻痹性角膜炎等^[2,4,10]。

本例病儿初次就诊时以关节肿胀为主要表现,体格检查也发现左膝关节肿胀,皮温稍高,且膝关节MRI提示“左侧髌上囊及膝关节腔少量积液”,ANA“1:320阳性”,加之病程也较长,故诊断为JIA,并予以相应治疗,但该病儿尚有一些不符合JIA之处,特别是MRI上还提示“左侧股四头肌肌腱损伤,左侧髌骨内外侧支持带损伤”,这一般不会出现于JIA中,而且给予JIA相应治疗后效果欠佳,JIA的诊

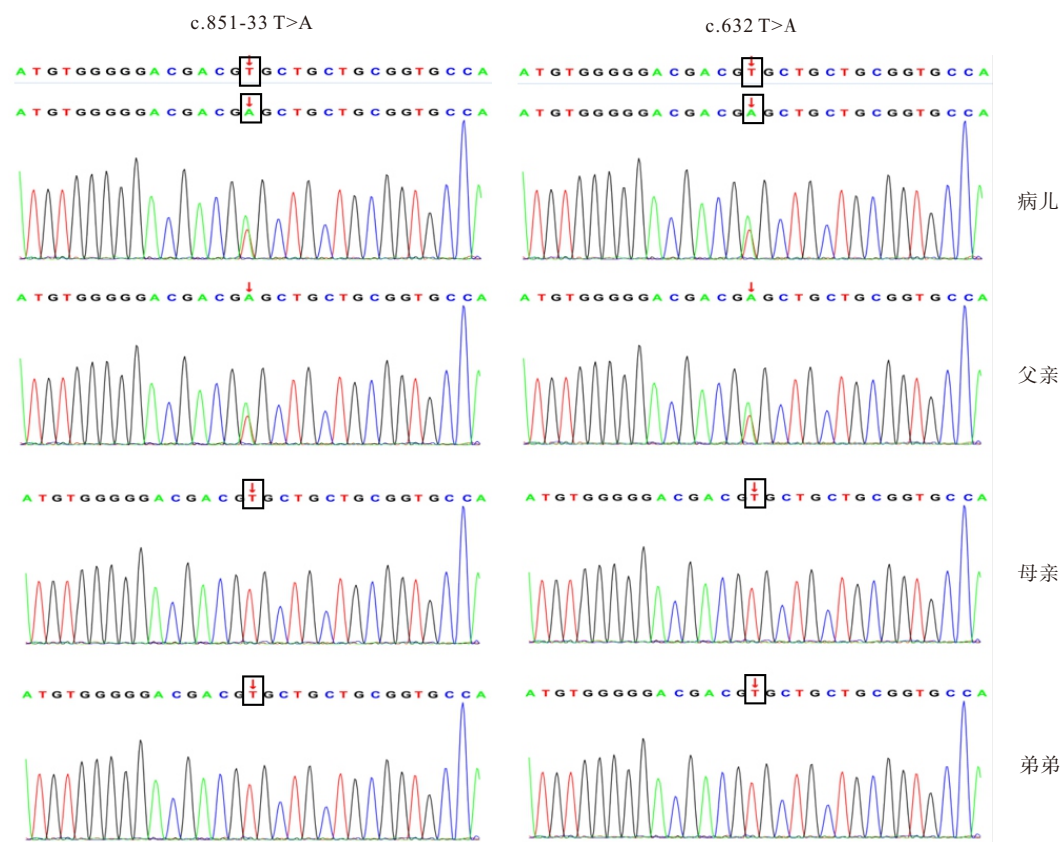


图2 先天性无痛无汗症1例病儿家系基因测序结果

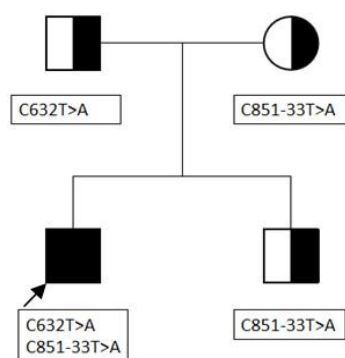


图3 先天性无痛无汗症1例病儿家系图

断是一个排除性诊断,初次入院时没有深入地排查其他疾病,并没有详细地追溯病史与仔细全面的体格检查。病儿第二次入院时因为左侧膝关节X线片示“髌骨周围多发骨碎片影”,而其病程中并无疼痛感,查体发现病儿皮肤略干燥,痛觉不敏感,追问病史发现病儿长期少汗低热,遂考虑CIPA,最终于第三次入院后经基因检测最终得以明确诊断。

分别以“先天性无痛无汗”及“congenital insensitivity to pain with anhidrosis”为关键词查询中国知网及Pubmed数据库,搜索出2016年1月至2020年10月国内外的CIPA报道病例共46例,发现病人最多以发热为首表现就诊(25/46),其次是骨与关节症状(14/46),因此CIPA病人中的骨与关节症状应予

以重视。

CIPA病人骨与关节症状可能是由于自主感觉神经功能障碍,引起周围软组织和相邻骨质的神经营养作用减弱,导致关节囊及相邻韧带松弛,骨代谢不良,从而导致病变区血管明显增多,滑膜增生、血管扩张,加之病人缺少痛觉,反复发生机械损伤,可致关节软骨破坏,骨质碎裂或硬化,新骨形成、骨膜增生和死骨形成,因感觉的异常,受破坏的关节可反复发生损伤,乃至关节脱位和崩解^[11]。因此,该病的骨与关节症状主要表现为反复骨折、关节脱位、Charcot关节、骨髓炎及关节炎等^[12]。其中骨折在1~7岁很常见,多由外力原因引起,多发生在下肢,且骨折部位的皮温一般较高。此外,自残行为导致的手足部位的骨折亦常见于该病病儿,多以多骨性溶解、缺失为特征^[11,13]。值得注意的是,由于缺乏痛觉,病儿骨折部位的畸形往往不明显,且一般不合并关节部位活动受限。由于TrkA功能缺陷,神经生长因子在神经元的生长、分化和存活及伤害感受器的调节中的功能受损,使中性粒细胞趋化活性减弱及B淋巴细胞系功能异常,易发生严重感染,因而CIPA病儿也易发生骨髓炎,后易继发病理性骨折及骨坏死^[14-15]。

该病的影像学具有一定的特征性:(1)关节软组织肿胀;(2)骨质增生硬化,骨端膨大、骨干畸形

增粗(足部以第一跖骨多见);(3)骨质破坏,关节腔内游离碎骨片,伴发病理性骨折及骨膜反应;(4)骨坏死及死骨形成;(5)关节脱位或半脱位,关节畸形;(6)关节处可形成 Charcot 关节^[16-19]。

此例患儿早期误诊为 JIA 以及 CIPA 的延迟诊断有很多原因,其中主要是对 CIPA 认识不足,以及未能把握 JIA 诊断的排除性特征,反映在具体临床工作中体现在采集病史不详细(仅仅对关节肿胀以来这段病史做了详细的追溯),体格检查未重视痛觉的不敏感等;患儿初次入院时 ANA 阳性(1:320),但其实 ANA 阳性与否并不能帮助诊断 JIA,其更多的是进一步分型已明确诊断的 JIA(ANA 阳性 JIA),该患儿再次入院时 ANA(时隔一年余)则已经为阴性,也提示在临床工作中要全面分析实验室检查结果并加以监测。在临床实践中,以下几点可帮助鉴别 CIPA 与 JIA:(1)详细地询问病史及体格检查,判断患儿是否合并无痛无汗;(2)骨与关节症状:CIPA 病人除了表现关节炎的症状外,还可合并骨折等机械性损伤表现;(3)实验室检查:JIA 常有 ESR、CRP、血清铁蛋白等炎症指标的增高,尚可有 ANA、RF 的阳性等,CIPA 病人一般以上实验室检查正常;(4)影像学表现:JIA 典型 X 线表现为关节周围梭形软组织肿胀,关节面模糊,关节边缘局限性骨吸收和侵蚀性损害,晚期关节软骨破坏可使关节间隙变窄及纤维化,甚至形成骨性强直^[20],而 CIPA 的影像学表现更类似于外力性损伤。

本病例的早期误诊与 CIPA 的延迟诊断提示在临床工作中,幼年型特发性关节炎的诊断一定要注意排除其他疾病,而增加对先天性无痛无汗症的认识,当患儿具有诸如少汗、痛觉障碍的特征时,结合基因检测,可早期诊断该病,以避免误诊治。

参考文献

- [1] ECHANIZ-LAGUNA A, ALTUZARRA C, VERLOES A, et al. NTRK1 gene-related congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a nationwide multicenter retrospective study[J]. *Neurogenetics*, 2021, 22(4): 333-341.
- [2] ZHAO F, MAO B, GENG X, et al. Molecular genetic analysis in 21 Chinese families with congenital insensitivity to pain with or without anhidrosis[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(8): 1697-1705.
- [3] INDO Y. NGF-dependent neurons and neurobiology of emotions and feelings: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 87: 1-16.
- [4] LI N, GUO S, WANG Q, et al. Heterogeneity of clinical features and mutation analysis of NTRK1 in Han Chinese patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 453-465.
- [5] 王飞龙,王洪亮,胡春辉,等. NTRK1 突变致先天性无痛无汗症 1 家系报告[J]. *国际遗传学杂志*, 2019, 42(6): 433-436.
- [6] BARKER PA, MANTYH P, ARENDT-NIELSEN L, et al. Nerve growth factor signaling and its contribution to pain[J]. 2020, 13: 1223-1241.
- [7] TESTA G, CATTANEO A, CAPSONI S. Understanding pain perception through genetic painlessness diseases: the role of NGF and proNGF[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 169: 105662. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105662.
- [8] INDO Y, TSURUTA M, HAYASHIDA Y, et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Nat Genet*, 1996, 13(4): 485-488.
- [9] DELAY L, BARBIER J, AISSOUNI Y, et al. Tyrosine kinase type A-specific signalling pathways are critical for mechanical allodynia development and bone alterations in a mouse model of rheumatoid arthritis [J/OL]. *Pain*, 2022, 163(7): e837-e849. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002492.
- [10] MACHTEI A, LEVY J, FRIGER M, et al. Osteomyelitis of the mandible in a group of 33 pediatric patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(4): 523-526.
- [11] 潘阿善,陈庆东,林许衡,等. 先天性无痛无汗症骨关节病的临床与 X 线表现特征[J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(3): 205-208.
- [12] TANDON V, LOTLIKAR RS, NAIR SS, et al. Skeletal complications in congenital insensitivity to pain and anhidrosis: a problem to reckon with [J]. *Neurological Sciences*, 2021, 42(7): 3023-3026.
- [13] 孙祥水,江波,郑鹏飞,等. 儿童先天性无痛无汗症合并四肢长骨折的临床分析[J]. *中华小儿外科杂志*, 2019(1): 48-52.
- [14] MA CM, LIN LH, CHANG HY, et al. Association of congenital anomalies with fracture of spine, trunk, and upper and lower limbs among young people: a population-based matched cohort study in Taiwan [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(36): e7980. DOI: 10.1097/MD.00000000000007980.
- [15] 李玉清,丁建平,张泽坤,等. 先天性无痛无汗症骨关节改变二例[J]. *临床放射学杂志*, 2008, (9): 1260-1261.
- [16] STAUDT MD, BAILEY CS, SIDDIQI F. Charcot spinal arthropathy in patients with congenital insensitivity to pain: a report of two cases and review of the literature[J]. *Neurosurg Rev*, 2018, 41(4): 899-908.
- [17] 张斌青,郭树农,张国庆,等. 先天性无痛无汗症骨关节病变的影像学表现[J]. *实用放射学杂志*, 2019, 35(11): 1872-1874.
- [18] 窦银聪,葛英辉,李国艳,等. 11 例先天性无痛无汗症的骨关节病影像学分析[J]. *临床放射学杂志*, 2013, 32(2): 246-250.
- [19] GUCEV Z, TASIC V, BOGEVSKA I, et al. Heterotopic ossifications and Charcot joints: congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) and a novel NTRK1 gene mutation[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(1): 103613. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.01.003.
- [20] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫专业委员会. 全身型幼年特发性关节炎诊断与治疗中国专家共识(2019年版)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(12): 969-976.

(收稿日期:2021-10-26,修回日期:2021-12-23)