

## Konjenital ağrı yokluğu ve nöropatik artrit

Ufuk Talu<sup>(1)</sup>, F. Erkal Bilen<sup>(2)</sup>, Yener Temelli<sup>(3)</sup>

*Kas ve iskelet sisteminin fonksiyonlarını sağlıklı ve aksama olmadan yerine getirmesi, başta motor birimler olmak üzere, tüm sinir sisteminin anatomik ve işlevsel bütünlüğüne bağlıdır. Anatomik ve biyomekanik bütünlük için normal duyu ve proprioepsiyon şarttır. Ağrı duyusunun beraberinde getirdiği koruyucu mekanizma ortadan kalktığı zaman, özellikle yük taşıyan eklemlerde, ilerleyici dejeneratif ve destrüktif değişiklikler ortaya çıkar. Çalışmamızda yedi yaşında ikiz erkek çocuklarda, klinik ve radyolojik değerlendirme sonrasında derinleştirilen anamnez ve araştırma ile tanışılan konjenital ağrı yokluğu sendromu (HSAN tip IV) sonucunda gelişen kemik ve eklem patolojileri ile, tedavi yaklaşımı ve prognoz sunulmaktadır.*

**Anahtar kelimeler:** Ağrı yokluğu, nöropatik artrit

### *Congenital indifference to pain and neuropathic arthritis*

*Functional and anatomic integrity of the central and peripheral nervous system is the major prerequisite for maintaining perfect musculoskeletal system function. Sensorial functions and proprioception should be intact for all biomechanical properties. Severe degenerative and destructive joint changes can be caused by lack of protection afforded by the sense of pain. Here we present seven year old twin boys who were diagnosed to have congenital indifference to pain (HSAN type IV). Clinical and radiologic findings and initial diagnosis were supported and confirmed by detailed history and investigation. Accompanying degenerative joint changes, approach for treatment and prognosis are outlined.*

**Keywords:** Indifference to pain, neuropathic arthritis

Kas ve iskelet sisteminin fonksiyonlarını sağlıklı ve aksama olmadan yerine getirmesi, başta motor birimler olmak üzere, tüm sinir sisteminin anatomik ve işlevsel bütünlüğüne bağlıdır. İskelet sisteminin en önemli fonksiyonu olan hareket için kusursuz bir motor birim ve ileti ön şarttır. Ancak anatomik bütünlük ve biyomekanik özellikler için normal duyu ve proprioepsiyon gereklidir. Ağrı duyusunun beraberinde getirdiği koruyucu mekanizma ortadan kalktığı zaman, özellikle yük taşıyan eklemlerde, aşırı ve ilerleyici, dejeneratif ve destrüktif değişiklikler ortaya çıkar (8, 11).

İlk olarak 1868'de Charcot'nun (2) vurguladığı üzere; tabes dorsalis, sirengomyeli, diabetik nöropati gibi, duysal fonksiyonların bozulduğu durumlarda hızla ilerleyen eklem dejenerasyonu tipiktir (4, 11). Herediter sensoryal ve/veya otonom nöropatiler (HSAN) eklem harabiyeti ve dejenerasyonu ile sonuçlanabilen, görece nadir hastalıklardandır, ancak sıklıkla tanı konulamadığı ve varsayılandırından daha sık olduğu vurgulanmaktadır (9). HSAN'nın alt grubu olarak tanımlanan (10) konjenital ağrı yokluğuna bağlı gelişen kemik ve eklem harabiyeti ve dejenerasyonu ise çok daha nadirdir ve literatürde sıklıkla olgu sunumu şeklinde yer almıştır (3, 4, 5, 7, 8, 11, 13).

Çalışmamızda 7 yaşında, ikiz erkek çocuklarda klinik ve radyolojik değerlendirme sonrasında düşünülüp, derinleştirilen anamnez ve retrospektif araştırma ile açıklığa kavuşturulan konjenital ağrı yokluğu ve buna bağlı gelişen ve gelişebilecek ortopedik problemler, klinik ve patolojik tablo, takip ve tedavi ilkeleri sunulmaktadır.

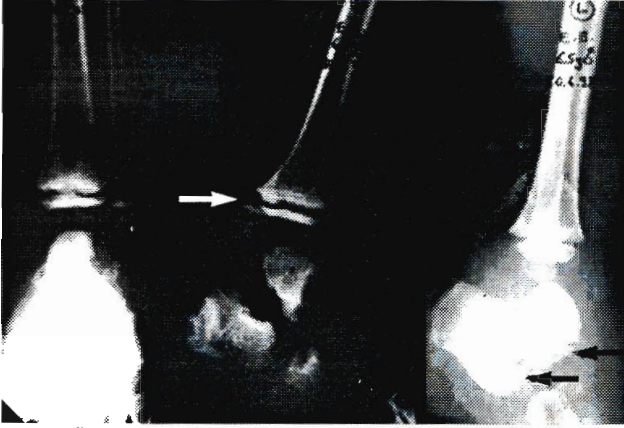
### **Olgu sunumu**

7 yaşında erkek çocuk sol ayak bileğinde şişme şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Ailesi bu şişmenin 6 aydır, 2-3 haftalık aralıklarla oluşup, birkaç gün içinde gerilediğinden, ancak son bir aydır kalıcı hal aldığından yakın muayenede sol ayak bileğinde sinovit düşündürülecek tarzda çepeçevre yaygın şişlik, hafif ısı artışı saptandı. Kızarıklık yoktu. Normal taraf ile karşılaştırıldığında ayak bileği hareketlerinin tam olduğu görüldü. Ağrılı bölgeyi saptamaya yönelik palpasyon ve pasif hareket muayenesi sırasında çocuğun rahatsızlık duymadığı ve ağrı tanımlamadığı gözlemlendi. Çekilen ön-arka, yan ve oblik ayak bileği ve ayak grafilerinde talus ve kalkaneusun kemiksel sınırlarını bozan litik alanlar saptandı. Yan grafide distal tibia metafizinin posteriorunda, fiz hattına yakın bölgede dikenleşme gözlemlendi (Şekil 1). Üç fazlı kemik sintigrafisinde kanlanma ve kan havuzu fazlarında sol ayakta belirgin perfüzyon artışı, metabolik fazda sol ayak dorsali ve kalkaneusta yoğun, artmış osteoblastik tutulum izlendi (Şekil 2). Lezyonun daha iyi tanımlanabilmesi amacıyla yapılan ayak ve ayak bileği manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde özellikle kalkaneus ve talusta belirgin, enfeksiyon ile uyumlu tutuluma ait bulgular saptandı (Şekil 3 a, b). Lökosit sayısı 6800/mm<sup>3</sup>, eritrosit 4.1 milyon/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 20mm/h, C-reaktif protein 10 ve ateşi 37.1 C° olan hastada laboratuvar bulguları çok destekleyici olmasa da olası kronik bir kemik veya eklem enfeksiyonunu ekarte edebilmek amacıyla yapılan ayak bileği ve kalkaneus iğne aspirasyonlarından 0.5'er cc hemorajik mayı geldi ve ikisinde de gram boyama ve Ziehl-Neelsen negatif kaldı, kültürde üreme olmadı.

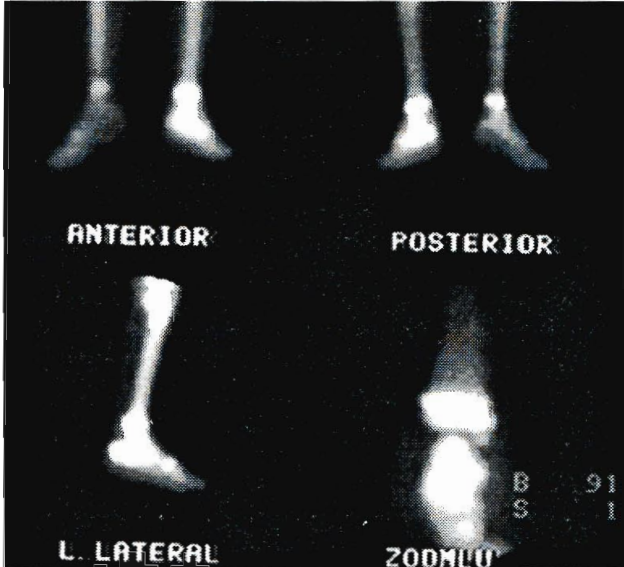
(1) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Op. Dr.

(2) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

(3) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

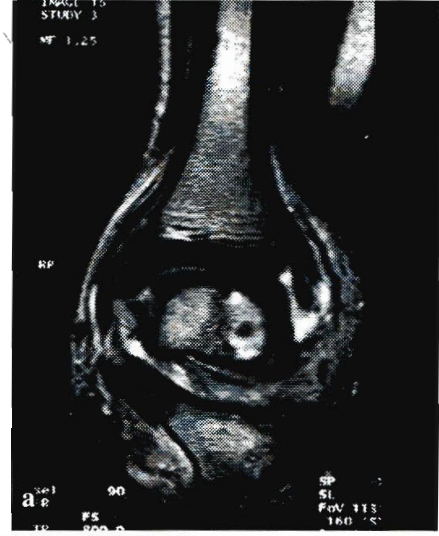


Şekil 1: Ön-arka, oblik ve yan ayak bileği ve ayak radyografilerinde, özellikle talus ve kalkaneusta belirgin destrüksiyon ve litik alanlar (siyah oklarla işaretli) görülmekte. Lateral grafide, distal tibia posteriorunda fiz hattı üzerinde görülen "dikenleşme" (beyaz okla işaretli) literatürde "tipik bir bulgu" olarak tanımlanmakta.



Şekil 2: Üç fazlı kemik sintigrafisinde, tüm düzlemlerde ve spot görüntüde, özellikle talus ve kalkaneusta belirgin perfüzyon artışı görülmekte

Ponksiyon işlemi sırasında çocukta korkma, ağlama, ayağını çekmeye çalışma ve benzeri bir tepki gelişmedi. Oldukça şaşkıncı olan bu gelişme üzerine muayene sırasında kafamızda beliren olası konjenital ağrı yokluğu şüphesi kuvvetlendi. Oldukça detaylıca yaptığımız nörolojik muayenede alt ve üst ekstremitelerde tam motor kuvvet, bilateral simetrik ve normoaktif patellar ve aşil tendon refleksleri, normal yüzeyel ve derin duyu saptandı. Isı duyusunun da normal olduğu, buna karşın iğne batırma vb. ağırlı uyarılara yanıt vermediği görüldü. Bu bulgularla ikiz kardeşini de kapsayacak şekilde ailenin detaylıca ve retrospektif sorgulanmasına geçildi, 1. derece akraba evliliği sonrasında preterm doğan ikizlerin hiç terlemedikleri, diğer kardeşin 1.5 yaşındayken kendi dilini ısırması sonrasında plastik cerrahi tedavi gördüğü öğrenildi.



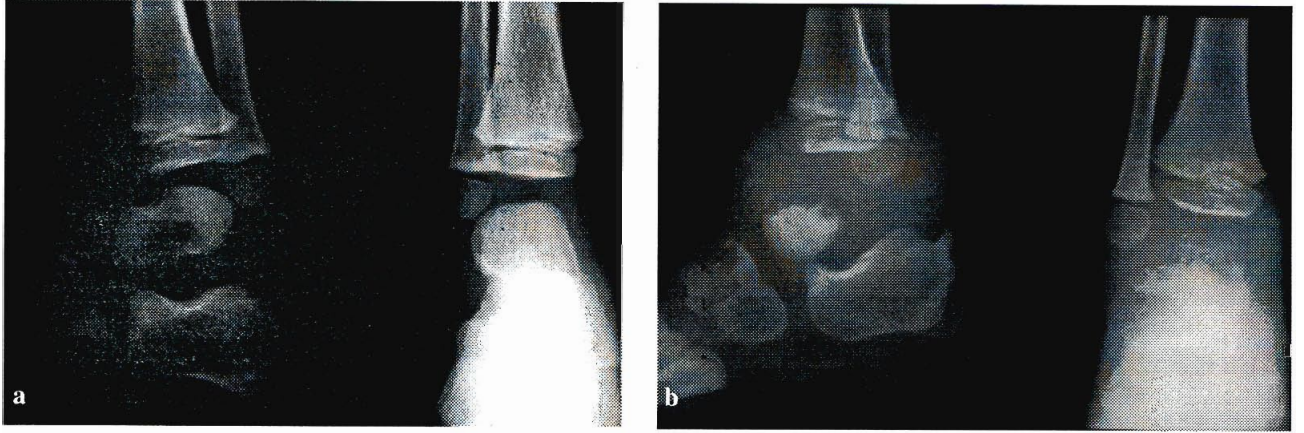
Şekil 3: Koronal (A) ve sagittal (B) düzlem MR kesitlerinde, infeksiyon ile uyumlu olduğu düşünülen, talus, kalkaneus, I. metatars ve proksimal falanksta belirginleşen patolojik sinyal değişiklikleri görülmekte.

Çocuk kliniği ve nörolojisi ile yapılan konsültasyonlar sonrasında pilokarpin iyontoforezine yanıtız anhidroz ve ağrı yokluğu tablosu HSAN tip IV ile uyumlu bulundu. Sural sinir biyopsisinde parsiyel demiyelinizasyon, aksonal değişiklikler ve tutulum saptandı. Yurtdışında bu konuda özelleşmiş bir merkezde yapılan elektron mikroskop tetkikinde myelinsiz ve myelinli sinir liflerinde sayıca azalma saptandı. Literatürle (6,7) uyumlu olan bu bulgularla HSAN tip IV tanısı doğrulandı.

Yapılan değerlendirmede her iki kardeşin boy ve ağırlıklarının 50. persantilde ve fizyolojik gelişmelerinin yaşlarına göre normal olduğu saptandı. Buna karşın yapılan zeka testinde debil düzeyde mental retardasyon (IQ=45) tesbit edildi.

Bu gelişmelerle ortopedik problem bir Charcot eklemi olarak ele alındı. Ayak bileği ve ayaktaki harabiyetin ilerlemesini engellemeye yönelik olarak elastik materyalden (soft cast, 3M) dizaltı, adaptif, tam temas yürüme alçısı uygulandı. 8. haftada klinik tablonun oldukça gerilemiş





Şekil 4: a. Diğer kardeşinde ilk değerlendirmede hiçbir yakınma ve radyolojik bulgu yokken , b. bir yıl sonra gelişen, sessiz ve ilerleyici destrüksiyon görülmekte

olduğu gözlenerek ayakkabı ile kullanılabilir yarı-sert materyalden ayak bileği-ayak ortezine (AFO) geçildi. Bir yıllık takip süresince klinik tabloda alevlenme olmadı; diğer ayak bileği ve kalça eklemlerinde patoloji gelişmedi. Ancak diğer kardeşinde yine sol ayak bileğinde benzer klinik tablo gelişti. Başlangıçta radyolojik bulgu saptanmasına rağmen sonraki kontrollerde klinik tablo daha iyi olduğu halde ileri derecede destrüksiyon gösteren radyolojik bulgular saptandı (Şekil 4 a, b). Benzer prensiplerle tedavi uygulandı.

## Tartışma

Oldukça nadir karşılaşılan herediter sensoryel nöropatinin varsayılandan daha sık olabileceği, bunda tanı güçlüğü rolü olduğu vurgulanmaktadır. Çeşitli sendromlarla çakışan alt grupları söz konusudur (9). Herediter sensoryel ve otonomik nöropatiler ise klinik, genetik, fizyolojik ve patolojik kriterlerle tanımlanan bir alt grubu oluşturmaktadır. DNA düzeyinde değişiklikler henüz saptanmamış olmakla birlikte, ortak klinik bozukluk duyu kaybıdır. HSAN tip I otozomal dominant geçiş gösterir, adolesan dönemde başlar, ayak deformitesi ve yanıcı tarzda ağrı ile karakterizedir. HSAN tip II, III ve IV ise otozomal resesif geçiş gösteren tipleridir. Tip II, tip I'e benzer olup daha erken başlar. Tip III Riley-Day sendromu ve famiyal disotonomi olarak da adlandırılır. Tip IV'de ise başlıca özellik konjenital ağrı yokluğuna eşlik eden anhidrozdur (10). HSAN tip IV ilk olarak 1963 yılında Swanson tarafından, "konjenital ağrı yokluğu ve anhidroz" başlığı altında, farklı bir klinik ve patolojik hastalık olarak, iki olgunun sunulmasıyla tanımlanmıştır. Daha sonra Puisley ve DiGeorge bu tabloya mental retardasyonun eklendiği üç olgu sunmuşlardır. Ancak günümüzde kabul edilen sınıflandırma Dyck ve arkadaşları tarafından 1983 yılında yapılmış; konjenital ağrı yokluğu ve anhidroz şeklindeki alt grup HSAN tip IV olarak tanımlanmıştır (6).

Ağrı duyusunun getirdiği koruyucu mekanizmalar ve proprioseptif reflekslerin kaybına bağlı olarak, konjenital ağrı yokluğunda eklem ve kemiklerde Charcot değişiklikleri tipik ve sıktır (5, 8, 9). Çocuklarda asemptomatik çıkıklardan, epifizer fragmantasyon ve absorpsiyona kadar geniş bir yelpaze içerir. Ayak bileği tutulumu sıktır ve

özellikle talus ve kalkaneusta hızlı ilerleyen harabiyet ve absorpsiyonla sonuçlanır (3, 5, 9, 13). Şişme, kemikte destrüksiyon ve litik değişiklikler, Charcot eklemine erken bulgularından olabileceği için septik artrit veya osteomyelit ayırımını yapmak zor olabilir (5,6). Nitekim olgumuzda da üç fazlı kemik sintigrafisi ve MRG gibi ileri tanı yöntemlerine rağmen enfeksiyon ancak ponksiyon sonrasında ekarte edilebilmiştir. Diğer yandan enfeksiyonun ekarte edilmesi önemlidir, çünkü Charcot eklemi zemininde akut fulminan veya kronik tekrarlayıcı osteomyelit mümkündür (1, 3, 7, 9).

Ayırıcı tanıda Charcot eklemiyle sonuçlanan tabes dorsalis, sirengomyeli, diyabetik nöropati gibi (3,11) klasik hastalıkların yanısıra şizofreni ve histeri gibi seyrek görülen psikiyatrik hastalıklar da vurgulanmıştır (4,8).

Konjenital ağrı yokluğunda Charcot değişikliklerinin klinik ve radyolojik olarak ilk görüldüğü yer sıklıkla ayak bileği eklemidir. Ancak başta yük taşıyan eklemler olmak üzere özellikle hastanın yaşı ilerledikçe, hemen tüm eklemler tutulabilir. Sundukları olgularda; Petrie (11) kalça, diz, omurga, Houwen (8) diz, dirsek, Drummond (3) ayak bileği ve dirsek, Hasegawa (6) ayak bileği, diz ve kalça tutulumunu göstermişlerdir. 1980'de Roberts ve arkadaşları (12), yeni bir problem olarak konjenital ağrı yokluğu olan bir çocukta tekrarlayan kalça çıkığı bildirmişlerdir. J. Guille ve arkadaşları (5) ise 1992'de, 33 yaşına kadar takip ettikleri, tekerlekli sandalyeye bağımlı bir hastada bilateral omuz eklemi tutulumunu göstermişlerdir.

Sunduğumuz her iki olguda da klinik ve radyolojik olarak başka eklem tutulumu saptanmamıştır, ancak burada yaşlarının henüz küçük olmasının rolü olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak, nadir görülen konjenital ağrı yokluğu veya HSAN'de kendisini ısırma, farkedilemeyen kırık ve çıkıklar veya yanıklar gibi anamnez tipiktir. Günümüze kadar tanımlanan ve bu hastalığa eşlik edebilecek ortopedik problemler tüm kemik ve eklemlerde kırık ve çıkıklar, osteomyelit ve septik artrit, kalça ve talusta aseptik nekroz ve eklemlerde Charcot değişiklikleridir. Ağrı duyusunun olmamasına bağlı olarak özellikle yük taşıyan eklemlerde tekrarlayıcı travmaların sonucu olarak gelişen Charcot değişiklikleri eklemde effüzyon, sublüksasyon, kemikte skleroz, erozyon ve destrüksiyon olarak karşımıza

çıklar. Hastalık ilerledikçe osteofitler, osteokondrit, kalsiyum birikimleri veya eklem çevresi kırıklar, omurgada dejenerasyon ve deformite görülebilir. Duysal sinir sistemine ait bir hastalık olması dışında etyolojiyi açıklayacak spesifik bir patoloji veya sebep henüz saptanamamıştır. Nörolojik açıdan bakıldığında bazı olgularda ağrı duyusunun kısmen döndüğü bildirilmiştir (13). Ortopedik açıdan kırıklarda veya Charcot eklemlerinde anatomiyi restore etmek mümkün olmadığı gibi her zaman gerekli de olmayabilir. Çünkü bu hastalar eklemlerindeki deformasyon ve artroza rağmen günlük yaşamlarını oldukça rahat idame ettirirler. Ancak ayakların plantigrad basabilmesi için her şey yapılmalıdır, aksi halde ülserasyon ve enfeksiyon kaçınılmaz olur (9). Alçı uygulamalarında son derece dikkatli olunmalıdır; alçı içine kaçan yabancı cisimlere (13) veya alçı basısına (9) bağlı, asemptomatik arteryel veya venöz tıkanmalarla karşılaşılabilir. Çocuğun bakımını üstlenen aile bireyleri en üst düzeyde eğitilmeli, yumuşak ve kalın tabanlı ayakkabılar, iyi ayak hijyeni önerilmeli, çocuk majör travmalardan, olumsuz dış ortam ve etkenlerden olabildiğince korunmalıdır.

### Kaynaklar

1. Ahmed SS, Kaji S, Samesima K, Tsuruta J, Namba K: Osteoarthropathy in hereditary sensory radicular neuropathy. *Acta Orthop Scand* 61(1):92-94, 1990.
2. Charcot JM : The Classic: On arthropathies of cerebral or spinal origin. *Clin Orthop* 296:4-7, 1993.
3. Drummond RP, Rose GK: A twenty-one-year review of a case of congenital indifference to pain. *J Bone Joint Surg* 57(B):241-3, 1975.
4. Feindel W: Note of the nerve endings in a subject with arthropathy and congenital absence of pain. *J Bone Joint Surg* 35(B):402-7, 1953.
5. Guille JT, Forlin E, Bowen JR: Charcot joint disease of the shoulders in a patient who had familial sensory neuropathy with anhidrosis. *J Bone Joint Surg* 74 (A):1415-17, 1992.
6. Hasegawa Y, Ninomiya M, Yamada Y, Hattori T: Osteoarthropathy in congenital sensory neuropathy with anhidrosis. *Clin Orthop* 258:232-36, 1990.
7. Herdem M, Polat S, Özbarlas S, Onaç E : Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (a case report). *Int Orthop* 22:139-140, 1998.
8. Houwen HV: A case of neuropathic arthritis caused by indifference to pain. *J Bone Joint Surg* 43(B):314-17, 1961.
9. Jahss MH: Neurologic disabilities of the foot and ankle, In: *Disorders of the foot and ankle*. Vol. III 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co , 2140-45, 1992.
10. Merritt H: In: *Merritt's textbook of neurology* 9th ed. Ed by Lewis P. Williams&Wilkins Co, 655, 1995.
11. Petrie JG: A case of progressive joint disorders caused by insensitivity to pain. *J Bone Joint Surg* 35(B):399-401, 1953.
12. Roberts JM, Taylor J, Burke S: Recurrent dislocation of the hip in congenital indifference to pain. *J Bone Joint Surg* 62 (A): 829-31, 1980.
13. Rose GK: Arthropathy of the ankle in congenital indifference to pain. *J Bone Joint Surg* 35 (B): 408-10, 1953.

### Yazışma Adresi:

Op. Dr. Ufuk Talu  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı  
34390 Çapa, İstanbul, Türkiye