

KONJENİTAL AĞRI DUYARSIZLIĞI VE ANHİDROSİS (CIPA): OLGU SUNUMU

CONGENITAL INSENSITIVITY-TO-PAIN WITH ANHIDROSIS (CIPA): A CASE REPORT

Dr. Gülser KILINÇ*

Dt. Müjdet ÇETİN**

Makale Kodu/Article code: 1786
Makale Gönderilme tarihi: 21.07.2014
Kabul Tarihi: 17.10.2014

ÖZET

Konjenital ağrı duyarsızlığı ve anhidrosis (CIPA), erken çocukluk döneminde görülen, oldukça nadir, ağrı duyarsızlığı ile karakterize otozomal resesif bir otonom nöropatidir. Olguların tümünde doğumdan itibaren ağrı duyusu yoktur. Sistemik anhidroz, göz kuruluğu, terleme eksikliği, ekstremitelerde ağrısız yara ve zeka geriliği sendromun tipik bulgularındandır. Konjenital ağrı duyarsızlığı sendromu olan, 8 yaşındaki erkek hastada, dilde yaralanma şikayetiyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Diş kliniğine başvurdu. Yapılan oral muayenede dilin sağ tarafını aşırı derecede ısırıldığı ve kanamalı yara oluşturduğu görüldü. Üst sağ süt I. ve II. azı dişlerin çekimi yapılarak hastanın dilini ısırması engellendi. Bu çalışmada kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati (HSAN) tip 4 olarak bilinen CIPA olgusunu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Konjenital ağrı duyarsızlığı ve anhidrosis, Diş, CIPA sendromu, Dil

ABSTRACT

Congenital sensitivity to pain and anhidrosis (CIPA), appear in early childhood, is quite rare, autosomal recessive disorder characterized by insensitivity to pain is an autonomic neuropathy. In all cases there is no sensation of pain from birth. Systemic anhydrous, eye dryness, lack of sweating, lack of pain in the extremities and mental retardation are the typical signs of the syndrome. The 8-year-old male patient having congenital insensitivity to pain syndrome, was admitted to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Children's Dental clinics with complaints of injuries in his tongue. During the oral examination; an extreme bite wound with excessive bleeding on the right side of the language determined. Upper right 1st. and 2nd primary molars extracted in order to prevent the patient's tongue biting. In this study we aimed to present CIPA; hereditary, sensory and autonomic neuropathy (HSAN) known as type 4.

Key Words: Congenital Insensitivity Pain with Anhidrosis; teeth, CIPA Syndrome; Tongue

GİRİŞ

Ağrı hissi vücut ve dokular için korunma mekanizmasıdır. Kişide ağrı hissi eksik ise büyük sorunlar çıkabilir. Doğuştan ya da sonradan oluşan ağrı hissi ya da algısının eksik olduğu kişiler vardır. Konjenital ağrıya duyarsızlık sendromu oldukça nadir olarak görülen kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati (HSAN) tip 4 olarak bilinen hastalık olup, ilk kez 1932 yılında Dearborn tarafından tarif edilmiştir.^{1,2} Birçok sistemi etkiler ve hastada vücut için önemli bir korunma aracı olan ağrı algısı yoktur. Hastalar ağırlı uyarılara yanıtız olup, vücudun ısı kontrolünde

bozulma, nedeni açıklanamayan ateşlenme, gözyaşı kuruluğu, tekrarlayan travmatik yaralar, boy ve kilonun yaşlarına göre daha düşük olması ve değişik derecelerde mental retardasyon ile küçük miyelinize liflerin kaybı hastalığın bariz özelliklerindedir.³⁻⁵

Dick ve ark.⁶ yaptıkları çalışmada doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu altında beş farklı tip olduğu saptanmışlardır. Ağrı algısındaki yoksunluğun yanı sıra farklı duyuşlar da etkilenebilmektedir. Bu hastalığın ayırıcı tanısı yapılırken hangi tipte olduğu araştırılmalıdır.³⁻⁵ Rasmussen'in,⁷ 1996 yılında yaptığı sınıflamayı, Dick ve ark.⁶ 1993 yılında detaylandırmıştır (Tablo 1). Hastalığın nedeni tam olarak belli değildir.

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Diş Kliniği

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Diş Kliniği



Sinir büyüme faktörünün etkilerinden sorumlu olan tirozin kinaz reseptörlerinin genetik olarak mutasyona uğraması sonucu embriyonik dönemde, aksonal nöron gelişimi bozulmasının hastalığa neden olduğu düşünülmektedir.² Olgularda, parmak, dudak ısırılmaları ağrısız kırıklar, kronik osteomyelitte neden olabilen eklem deformiteleri görülür. Ağız bulgularında ısırılmaya bağlı tekrarlayan dil, dudak ve buccal mukoza yaraları görülebilir ve genellikle erken yaşta süt dişlerinin çekilmesi bu hastalar için uygun olmaktadır.^{5,8-10} Ağız çevresi kuruluşuna bağlı olarak dudak kenarlarında skarlar oluşmakta ve hastalar ağızını açmakta güçlük çekmektedir.¹¹

Tablo 1: HSAN sınıflaması (Rasmussen,⁷)

Tip	HSAN 1 Kalıtsal duyusal adiküler nöropati	HSAN 2 Doğuştan duyusal nöropati	HSAN 3 Ailesel disotonomi Riley-Day sendromu	HSAN 4 CIPA	HSAN 5
Genetik geçiş	Otozomal Dominant	Otozomal Resesif	Otozomal Resesif	Otozomal Resesif	Otozomal Resesif
Görülme zamanı	İleri çocukluk (Onlu yaşlar)	Yeni doğan/ Erken çocukluk	Doğuştan	Yeni doğan/ Erken çocukluk	Yeni doğan/ Erken çocukluk
Ağrı hissi	Yok	Yok		Yok	
Mental retardasyon	Yok	Var/Yok	Var	Var	Var/Yok
Kas güçsüzlüğü	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
Terleme	Normal	Normal	Azalmış	Azalmış	Normal
Motor sinir iletim hızı	Değişken	Hafif azalma	Var/Azalmış	Var/Azalmış	Var
Duyusal sinir iletim hızı	Az/Yok	Az/Yok	Az/Yok	Az/Yok	Var
Miyelinli Lifler (ML)	Azalma	Yok	Azalma	Azalma	Azalma/Yok
Miyelinsiz Lifler (MSL)	Azalma	Azalma	Azalma	Yok	Azalma

OLGU SUNUMU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği ve Çocuk Cerrahi Kliniği tarafından ağırlı uyaranlara duyarsızlık (CIPA) teşhisi konulan hasta ve aynı üniversitenin Çocuk diş kliniğine dilini ısırma şikayetiyle başvurmuştur. Hasta 8 yaşında olup erkektir. Aileden alınan anamnez de doğumdan itibaren çocuğun terlemediği, ağrıyı hissetmediği ve özellikle dişlerini kullanarak kendine zarar verici davranışlarının olduğu belirlendi. Süt dişleri çıkması ile birlikte hastanın dilini, dudağını, elini ısırıldığı, ailesinin süt ön dişlerini çektiği ve böylelikle yaraların azaldığı saptandı. Yedi yaşında daimi ön dişlerinin çıkması ile yine dilini, tırnaklarını ısırıldığı ve

bu güne kadar dilinden iki kez cerrahi müdahale geçirdiği öğrenildi.

Ayrıca ailesi hasta 5 yaşında iken, düşmeye bağlı sağ ayağında kırık ve sol topuk kemiğinde kırık olduğunu belirtildi. Ailenin tek çocuğu olan hastada, başka sistemik rahatsızlık görülmemiş olup ve anne babası akraba değildir. Hastanın ailesinden aydınlatılmış onam alınmıştır.

Genel bulgular: Hastanın sol el parmak uçlarında ve distal falanks seviyesinde ısırılmaya bağlı travma (Resim 1), deride terlememeye bağlı kuruluk görüldü. Yardımsız yürüyebilen hastada, konuşma bozukluğu, sözlü uyaranları algılama güçlüğü ve hafif mental retardasyon saptandı. Hastanın dokusal uyarılara cevap verirken, ağırlı uyaranlara cevap vermediği gözlemlendi.



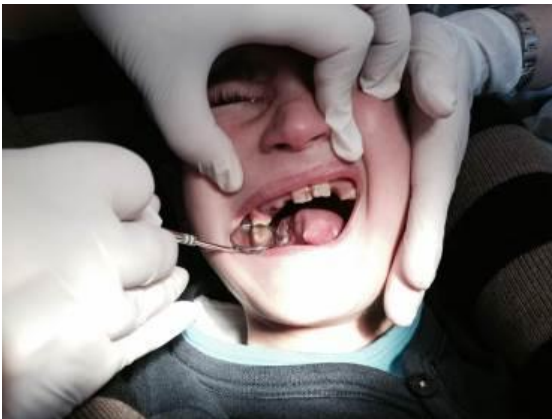
Resim 1. Hastanın sol el parmak ve tırnak uçlarında ısırılmaya bağlı yara

Oral Bulgular: Hastanın yapılan ağız içi muayenesinde; alt ve üst çene, tüm daimi santral dişleri ile daimi 1. büyük azı dişlerin, ayrıca üst çene sağ ve sol I. ve II. süt azı dişleri ile alt çene süt sol I. ve II. süt azı dişlerin ağızda olduğu diğer tüm süt dişlerinin daha önce dilini ısırıldığı için çekilmiş olduğu saptandı (Resim 2). Hastanın üst çene, sağ I-II. süt azı dişleri ile alt çene sağ daimi 1. büyük azı dişi arasına dilini alarak ısırıldığı ve dilde geniş yaraların olduğu gözlemlendi. Hastanın ağızında çürük dişe rastlanılmadı, ancak üst daimi santral dişlerinde mine hipoplazisi görüldü, süt dişlerinde ise saptanmadı.



Resim 2. Hastanın dilinde ısırmağa bağlı oluşmuş yara

Tedavi: Hastanın dilini ısırmasına neden olan üst çene sağ I. ve II. süt azı dişleri anestezi yapılmadan çekildi (Resim 3). Dişin çekilmesi esnasında hasta acıyı betimler herhangi bir uyarı vermedi, kanama kontrolü için klinikte bekletildi, kanama zamanı ve süresi normal olarak gözlemlendi. Hastaya serum fizyolojik solüsyonu ile ağız içini günde iki kez çalkalaması önerildi. Hasta bir hafta sonra tekrar kliniğe çağrıldı dilde iyileşmenin başladığı görüldü ve ailesi tarafından bu süre içerisinde dilini ısırmadığı belirtildi (Resim 4). Hastanın var olan dişlerinin sağlıklı korunabilmesi için topikal flor uygulaması yapıldı. Hastaya daimi küçük azı dişlerinin sürmesini takiben, oral mukoza ve dilini ısırmasını engellemek amacıyla gece koruyucu plağı ve ortodontik tedavisinin yapılması planlandı.



Resim 3. Hastanın üst çene sağ I. ve II. süt azı dişinin çekim sonrası ağız içi görünümü



Resim 4. Hasta tedaviden 1 hafta sonrasındaki dilinin görünümü

TARTIŞMA

Konjenital ağrı duyarsızlığı sendromu, ağrıya duyarsızlık, mental retardasyon, bozulmuş termoregülasyon ve terlememe ile karakterize, oldukça nadir görülen otozomal resesif geçişli bir sendromdur.^{2,9} Bar-On ve ark.¹² HSAN tanılı 13 hastada yaptıkları çalışmalarında en çok HSAN tip IV (CIPA) ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir.

Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu HSAN tip IV (CIPA) hastalarında kendine zarar verme sıklıkla görülür. Hastanın kendine zarar vermesi bebeklikte özellikle diş çıkarma döneminde başlar.¹³ Hastanın dudaklarını ve dilini ısırması sonucu meydana gelen yaralanmalar nedeniyle erken dönemde ağız içi korumalık kullanılabilir. Eğer bu tedaviden fayda görülmezse dişlerin çekilmesini veya mine yüzeyindeki keskin kenarların törpülenmesi önerilmektedir.^{7,9} Olgudaki hastada da kendine zarar verme davranışı gözlemlendi, el parmaklarında ısırmağa bağlı gelişen eski yara skarları ve dilin sağ tarafında geniş yaralar vardı.

Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu tip IV'de nedeni belirsiz sık sık ataklar halinde vücut ısısı artışları görülebilmektedir. Olgudaki hastamızda da bebeklikten itibaren sık ve tekrarlayan ateşlenmelerin olduğu belirtilmişti.¹³ Ön daimi santral dişlerinde görülen hipoplazilerin bebeklik dönemindeki ateşlenmelere ve kullanılan antibiyotiklere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çeşitli araştırmacılar tarafından bu hastalarda sık görülen septik artrit, osteomyelit veya enfekte yaralar

da vücut ısısında artışa neden olabileceği, hastanın ateşinin nedeninin araştırılmasının önemli olduğu ve odağa yönelik tedavi planlanmasının önemi vurgulanmaktadır.^{14,15} Bu hastalarda koruyucu dental tedaviler oldukça önemlidir, çürük dişler ağrı hissi olmadığı için farkına varılmadan pulpaya kadar ilerleyip enfeksiyon odağı oluşturabilir.¹⁶ Olgudaki hastamızda koruyucu dental tedavilere başlanılmıştır.

Bu hastalarda ısırmağa bağlı dil ve mukoza yaraları oldukça fazladır. Yara yerlerinin iyileşmesi için ağız bakımı yapılması gereklidir. Travmaya bağlı oluşan yara iyileşmesi uygulamalarında hastalara serum fizyolojik ile yara yerinin yıkaması önerilmektedir.¹⁷ Diş çekimi sonrası hem yara yerinin, hem de dilinde ısırmağa bağlı oluşan yaranın iyileşme süresinin hızlanması için hastaya serum fizyolojik ile günde iki kez ağız gargarası yapması ve dilini yıkaması önerilmiştir.

Dil, dudak ve mukozayı sık sık ısırmağa bağlı oluşan yaralanmalar nedeniyle, erken yapılan süt diş çekimlerinde çenelerde yer kaybı olacağı için bu hastaların ortodontik açıdan takipleri gerekli olacaktır.⁵

Ağrı kişilerin kendilerini korumasını sağlayan oldukça önemli bir duyu olup, bu algının eksikliğinde, farklı türde hastalıkların olması, ağrı algısının karmaşık bir sistem tarafından yönetildiğini göstermektedir. Günümüzde ağrı hissini yokluğuna neden olan hastalıkların patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir ve tedavisi yoktur. Ancak hamileliğin başlangıcında yapılan genetik testlerle hastalığın tanısı %98 oranında konulabilmektedir.^{16,18}

Sonuç olarak; HSAN tip IV (CIPA) teşhisi konulan hastaların çocuk hekimleri kadar, diş hekimleri tarafından sürekli olarak kontrol edilmeleri oldukça önemlidir. Gen tedavisindeki gelişmeler ile hastalığın nedenlerinin anlaşılması ileride bu hastalıklar için umut ışığı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Dearborn G. A case of congenital pure analgesia. *J Nerv Ment Dis* 1932; 75: 612-5.
2. Ku AS, Rodrigo CR, To PC. Anesthetic management of a child with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 848-51.
3. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain* 2003; 101: 213-9.
4. McMurray GA. Experimental study of a case of insensitivity to pain. *Arch Neurol Psych.* 1950; 64: 650-67.
5. Paduano S, Iodice G, Farella M, Silva R, Michelotti A. Orthodontic treatment and management of limited mouth opening and oral lesions in a patient with congenital insensitivity to pain: case report. *J Oral Rehabil* 2009; 36: 71-8.
6. Dick PJ. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In: Dick PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low, PA, Podreslo, JC eds. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders, 1993. p. 1065-93.
7. Rasmussen P. The congenital insensitivity-to-pain syndrome (analgesia congenita): report of a case. *Int J Paed Dent* 1996; 6: 117-22.
8. Kumar VA, Jaishankar HP, Naik P. Congenital insensitivity to pain: Review with dental implications. *Indian J Pain* 2014; 28: 13-7.
9. Amano A, Akiyama S, Ikeda M, Morisaki I. Oral manifestations of hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 425-31.
10. Bodner L, Woldenberg Y, Pinsk V, Levy J. Orofacial manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a report of 24 cases. *ASDC J Dent Child* 2002; 69: 293-6.
11. Schalka MMS, Corrêa MSN, Ciamponi AL. Congenital insensitivity-to-pain with anhidrosis (CIPA): A case report with 4-year follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 769-73.
12. Bar-On E, Weigl D, Parvari R, Katz K, Weitz R, Steinberg T. Congenital insensitivity to pain. Orthopaedic manifestations. *J Bone Joint Surg* 2002; 84: 252-7.
13. Bolgöl BS, Hamamcı N, Ağaçkiran E, Çelenk S, Ayna B. Congenital Insensitivity to Pain: A Case Report with Dental Implications *HK J Paediatr (New Series)* 2010; 15: 234-7.
14. Dyck PJ. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editors. *Peripheral neuropathy*. Vol. 3. Philadelphia: W.B. Saunders;



1993. p. 1065-93.
15. Gardner RJM, Sutherland GR. Syndromes affecting the central nervous system. In: Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS, editors. Syndromes of the head and neck. New York: Oxford University Press; 1990. p. 587-620.
 16. Butler J, Fleming P, Webb D. Congenital insensitivity to pain-review and report of a case with dental implications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 58-62.
 17. Özel E, Altundal H. Dentoalveolar ve perioral yumuşak doku yaralanmaları Atatürk Üniv. Diş Hek Fak Derg. 2006; Suppl.1: 7-13.
 18. Shatzky S, Moses S, Levy J, Pinsk V, Herskovitz E, Herzog L, et al. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) in Israeli Bedouins: genetic heterogenicity, novel mutations in the TRKA/NGF receptor gene, clinical findings, and results of nevre conduction studies. Am J Med Genet 2000; 92: 353-60.

Yazışma Adresi

Dr. Gülser KILINÇ
Dokuz Eylül Üniversitesi
Hastanesi, Çocuk Diş Kliniği,
İzmir, TÜRKİYE
Tel: 0232-4122185, 0532-4248756
e-mail: gulser.kilinc@deu.edu.tr

