

## 週電子報

(N20180831) 2018/08/31 出刊

發行人：陳穆寬 院長 \ 郭守仁 協同總院長 \ 劉青山 副院長 \ 陳 明 罕見疾病防治中心 主任

執行秘書：蔡玲貞、馬國欽、邱重閔

行政秘書：林寶靜、李美慧、鄭文玲、李涵薇、江惠琴、賴佐君、張惠茹、鐘純真

### 1. 重要會議

時間：9月7日(五) PM2:00 -3:30

地點：教研大樓五樓圖書館 會議室

內容：1. 罕見研究個案討論

2. 罕病專題講座 -- 家族性澱粉樣多發性神經病變 及 先天性痛不敏感症合併無汗症

### 2. 罕病介紹

ICD-10-CM 診斷代碼：L74.4

英文病名(縮寫)：Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA)

中文病名：先天性痛不敏感症合併無汗症

### 疾病機轉 / 臨床表現

CIPA 不敏感有兩個特徵：無法感受到疼痛和溫度，以及出汗減少或無汗。這種情況也稱為遺傳性感覺和自主神經病變 IV 型。CIPA 的症狀通常在出生時或嬰兒期出現，若經過仔細的醫療護理，受影響的個體大多可以活到成年期。

無法感受到疼痛和溫度通常會導致反覆的嚴重傷害。無意識的自我傷害在 CIPA 患者中很常見，通常是咬住舌頭、嘴唇或手指，這可能導致受影響區域的自發截肢。此外，患有 CIPA 的人會因皮膚和骨骼受傷而慢慢癒合。反覆創傷可導致慢性骨髓炎或稱為 Charcot 關節的病症，其中關節周圍的骨骼和組織被破壞。

通常，出汗有助於降低體溫，然而，在患有 CIPA 的人群中，無汗症經常導致反覆發作，極度高燒和熱性驚厥引起的癲癇發作。

許多受影響的人在他們的手掌或變形的指甲或腳趾甲上都有厚厚的苔蘚化，他們的頭皮也可能有 hypotrichosis；大約一半的 CIPA 患者表現出過動或情緒不穩定的跡象，許多受影響的人都有智力殘疾。

### 流行病學

CIPA 致病率不明。

## 基因醫學

*NTRK1* 基因的突變導致 CIPA。*NTRK1* 受體存在於細胞表面，特別是傳遞疼痛，溫度和觸覺的神經元（感覺神經元）。當 NGFβ 蛋白與 *NTRK1* 受體結合時，信號在細胞內傳播，告訴細胞生長和分裂，這有助於它存活。*NTRK1* 基因的突變導致蛋白質不能傳遞信號，沒有適當的信號傳導，神經元就會死亡，感覺神經元的喪失導致無法感受 CIPA 患者的疼痛。此外，患有 CIPA 失去了神經，導致他們的汗水分泌，受影響的個體中出現無汗症。

## 遺傳類型

這種情況以常染色體隱性模式遺傳，這意味著每個細胞中基因的兩個拷貝都有突變。具有常染色體隱性病徵的個體的父母每個攜帶一個突變基因的拷貝，但它們通常不顯示該症狀。

【 以上罕病介紹內容摘錄自 [National Institutes of Health](http://www.nationalinstitutesofhealth.gov) 】

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=n6iOUW523BE>

### 3. 彰基諮詢顧問醫師：

神經醫學部 – 劉青山

中醫部 – 張順昌

### 4. 遺傳診斷現況與發展：

彰化基督教醫院 基因醫學部 研究員/學術副主任 馬國欽 博士

遺傳性感覺及自律神經病變(Hereditary sensory and autonomic neuropathy, 簡稱 HSAN)是一群因為遺傳變異引起周邊感覺神經功能障礙及自律神經失調的疾病總稱，患者會喪失對溫度、痛的感覺，而出現受傷不自知的現象，而自律神經的失調則可能造成排汗異常、不正常血壓波動、腹瀉、便秘以及排尿困難等問題(Axelrod and Gold-von Simson, 2007)。依據臨床特徵的差異，HSAN 至少已經被分為八型，而部份分型又可再依據致病基因的不同，細分成不同的亞型(表一)。

先天性痛不敏感症合併無汗症(Congenital insensitivity to pain with anhidrosis, 簡稱 CIPA)為 HSAN 中的第四型，故又稱 HSAN type IV (表一)，具有多樣化的臨床表徵，包括肢體及口腔結構損傷的痛覺缺乏、無汗症、角膜潰瘍、骨頭與關節的慢性感染、骨折、骨髓炎與關節變形等，部分患者另有智能遲緩及/或情緒不穩的情形發生，症狀一般於嬰兒期至兒童期即會出現。CIPA 是因為位於一號染色體 1q23.1 位置上的 *NTRK1* 基因發生突變(Indo, 2001)，使的轉譯出來蛋白—酪胺酸酵素接受體(Tyrosine kinase receptor)功能變得不完全或失去正常傳導的能力，而影響神經元自然生長及胚胎感覺神經元與交感神經元的生存。該疾病遺傳模式為體染色體隱性遺傳，患者本身同時帶有兩個突變的對偶基因(Allele)，一般常由沒有臨床症狀的帶因父母(Carriers)各得到一個突變對偶基因。CIPA 確切的疾病發生率並不清楚，目前僅日本及以色列有較多的個案被報導。

CIPA 在世界各地都極為罕見，加上該疾病與其他 HSAN 疾病外在表徵有部分相互重疊，因此在臨床診斷上有其難度，利用基因檢測可以有助於疾病的確診或是類似疾病的排除，現階段遺傳檢

測策略多先採用全基因定序進行分析，若無發現，再進行基因片段缺失/擴增檢測，截至 2018 年止，已有 105 個 *NTRK1* 遺傳變異被發表，其中超過一半都為單點突變(Point mutations) [包括：錯義突變(Missense mutation) 與無義突變(Nonsense mutation)]，其餘突變類型還包括小片段的基因缺失/擴增、剪接突變(Splicing mutations)、移碼突變(Frameshift mutation)，以及大片的 DNA 缺失等(Geng et al., 2018)。近來，受惠於次世代定序技術的快速發展，臨床上已可針對十數個 HSAN 相關疾病基因(包含 *NTRK1*) 進行同步且全面性的基因定序分析(表一)，優點為可明顯減少遺傳診斷的時間與人力耗費，疾病的即早診斷有助於預後的評估及相關療程的安排。

參考資料：

1. Axelrod FB, Gold-von Simson G. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:39.
2. Geng X, Liu Y, Ren X, Guan Y, Wang Y, Mao B, Zhao X, Zhang X. Novel *NTRK1* mutations in Chinese patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Mol Pain.* 2018;14:1744806918781140.
3. Indo Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in *TRKA* (*NTRK1*) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum Mutat.* 2001;18(6):462-471.
4. 財團法人罕見疾病基金會([http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare\\_b/view/id/81](http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/81))。

表一、遺傳性感覺及自律神經病變 (Hereditary sensory and autonomic neuropathy, HSAN)分型、相關基因、症狀出現時期及遺傳模式。先天性痛不敏感症合併無汗症(Congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA)即為 HSAN 第四型 (HSAN type IV) (以粗體字表示)。

疾病分型	基因	染色體位置	症狀出現時間	遺傳模式
HSAN type I				
Type IA	<i>SPTLC1</i>	9q22.31	成年早期	體染色體顯性
Type IB	—	3p24p22	成年早期	體染色體顯性
Type IC	<i>SPTLC2</i>	14q24.3	成年早期	體染色體顯性
Type ID	<i>ATL1</i>	14q22.1	成年早期	體染色體顯性
Type IE	<i>DNMT1</i>	19p13.2	青少年期至成年早期	體染色體顯性
Type IF	<i>ATL3</i>	11q13.1	青少年期至成年早期	體染色體顯性
HSAN type II				
Type IIA	<i>WNK1</i>	12p13.33	兒童期	體染色體隱性
Type IIB	<i>FAM134B</i>	5p15.1	兒童期	體染色體隱性
Type IIC	<i>KIF1A</i>	2q37.3	兒童期	體染色體隱性
Type IID	<i>SCN9A</i>	2q24.3	嬰兒期至兒童期	體染色體隱性
HSAN type III	<i>IKBKAP</i>	9q31.3	嬰兒期	體染色體隱性
<b>HSAN type IV</b>	<b><i>NTRK1</i></b>	<b>1q23.1</b>	<b>嬰兒期至兒童期</b>	<b>體染色體隱性</b>

(= CIPA)

HSAN type V	<i>NGF</i>	1p13.2	嬰兒期	1.體染色體隱性 2.體染色體顯性
HSAN type VI	<i>DST</i>	6p12.1	嬰兒期	體染色體隱性
HSAN type VII	<i>SCN11A</i>	3p22.2	嬰兒期	體染色體顯性
HSAN type VIII	<i>PRDM12*</i>	9q34.12	兒童期	體染色體隱性

\*僅初步資料驗證具有相關性之基因。

## 5.中醫之建議：

彰基中醫部 邱重閱 醫師

中醫認為寒氣客於筋脈則容易覺得疼痛，反過來，若熱邪留注於經絡，同時合併毛孔較為閉塞，可能對痛感會下降。由於一般人熱邪留注經絡者，多為易汗體質，除非患者處於嚴重陰虛而津不足，可能汗會減少，比如一個長期熬夜上火的人，大多陰虛嚴重汗出減少，若加上有熱困體內，臨床發現對痛感(尤其針灸)較能忍受。因此在面對先天性痛不敏感症合併無汗症者，治療策略宜清涼解表、滋陰養液。生活保健上，中醫認為養陰液的食療方向為"酸甘化陰"，常吃酸酸甜甜的食物最能給體內增加陰液，比如水果、梅子、桑椹等等，也要注意早睡可以補陰，最要忌口涼飲、冷氣或電風扇吹身體。