



Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu: Olgu sunumu

Congenital insensitivity to pain syndrome: case report

Hüseyin Botanlıoğlu, Ali Şeker, Muharrem İnan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati adlı hastalıklar grubu içerisinde yer alan "Anhidrosis eşlik ettiği doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu" (DADS tip IV) vücut için önemli bir korunma aracı olan ağrı algısı eksikliğiyle seyreden bir hastalık grubudur. Hastalarda ataklar halinde vücut ısısında artış, anhidrosis, zeka geriliği ve kendine zarar verme gibi patolojiler de görülebilir. Bu yazıda, ağırlıklı olarak kemik patolojilerinin görüldüğü DADS tip IV (kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati tip IV) tanısı ile takip edilen üç hastayı tartışmayı amaçladık. İlk hastamız 13 yaşında bir erkek hastaydı ve ağabeyi aynı hastalığa bağlı gelişen enfeksiyonlar nedeniyle ölmüştü. Daha önce sol ayağındaki osteomyelit nedeniyle başka bir sağlık merkezinde üç defa ameliyat edilen hasta her iki dizinde şişlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Her iki diz ekleminde dejeneratif değişiklikler tespit edilen hastanın sağ dizine artrodez yapılması planlandı. İkinci hastamız 18 yaşında bir erkek hastaydı ve hastalığıyla ilgili aile öyküsü yoktu. Sol ayağında, sol önkolunda ve sağ omzunda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastanın bu bölgelerdeki kemik ve eklemlerde de ileri derece dejenerasyon görülmekteydi. Sağ omuz ve sol önkolundaki enfeksiyon nedeniyle hastaya debridman yapıldı. Üçüncü hastamız aile öyküsü olmayan altı yaşında bir erkek çocuğuydu. Hastaya sağ kruris kırığı nedeniyle alçı tedavisi uygulandı. Takiplerinde ekstremitesinde 3 cm kısalık gelişen hasta takip altındadır. Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromlu hastalarda septik artrit, osteomyelit, ağrısız kırıklar ve enfekte yaralarla sıklıkla karşılaşılabilir. Bu hastalarda uygulanan tedavilere yanıt alamama, tedavi sonrası gelişebilen komplikasyonlar ve nöropatik osteoartropati gibi nedenlerden amputasyon gerekebilmektedir. Bunların önlenmesi için koruyucu önlemler alınmalıdır. Gen tedavisi, gelecekte bu hastalıkların tedavisinde önemli rol oynayacaktır.

Anahtar sözcükler: Doğuştan ağrısızlık; kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati; ağrı.

"Congenital insensitivity to pain with anhidrosis" (CIPA) syndrome belongs to the group of Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy (HSAN) diseases and is a group of diseases associated with lack of pain sensation which is important for human body protection. Pathologies such as fever attacks, anhidrosis, mental retardation and self-mutilation may be seen in the patients. In this study we aimed to discuss three patients followed-up with the diagnosis of CIPA (HSAN type-4) predominantly associated with orthopaedic pathologies. The first patient was a 13-year-old boy whose elder brother had died due to infections that developed as a result of the same disease. The patient who had been operated three times for osteomyelitis in his left foot in a different health center was admitted to our clinic with bilateral knee swelling. Degenerative changes were detected in both knee joints and arthrodesis of the right knee was planned. The second patient was a 18-year-old male patient without a family history of the disease. The patient had a history of repeated infections in his left foot, left forearm and right shoulder and the bones and joints in these areas were also highly degenerated. A debridement was performed for the infections in his left forearm and right shoulder. The third patient was a six-year-old boy without a family history. He had right cruris fracture which was treated by casting. The patient is being followed-up for a 3 cm shortness of the extremity that developed during follow-up. Septic arthritis, osteomyelitis, painless fractures and infected wounds may commonly be seen in CIPA patients. Amputation may be required in these patients for reasons such as the failure of response to the treatments, complications that may develop following treatments and neuropathic osteoarthropathy. Precautions should be taken for prevention of these conditions. Gene therapy will be important for definitive treatment in future.

Key words: Congenital insensitivity; hereditary sensory and autonomic neuropathy; pain.

Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu (DADS) literatürde Dearborn tarafından ilk kez 1932 yılında tanımlanmıştır. Kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati adlı

hastalıklar grubu içerisinde yer alır. Birçok sistemi etkiler ve hastalarda vücut için önemli bir korunma aracı olan ağrı algısı yoktur. Bunun yanında ataklar halinde

vücut ısısında artış, anhidrozis, mental retardasyon ve kendine zarar verme gibi patolojiler de görülebilir. Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu başlığı altında beş alt tip hastalık vardır^[1,2] ve bunların her birinde ağrı algısındaki eksikliğin yanında farklı duyarlar da etkilenebilir. Bu nedenle ayırıcı tanısı yapılırken bu hastalıklar grubu göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu hastalık tipleri;

DADS I (Kalıtsal duyuşal radiküler nöropati- “hereditary sensory radicular neuropathy”)

En sık görülen tiptir. Otozomal dominant geçiş gösterir. Ekstremitenin uç noktalarından başlayan ağrı ve sıcaklık duyusu kaybı ile başlar. Nerdeyse tüm sinir tipleri tutulmuştur. Zamanla diğer duyarlar da etkilenir.^[3] Alt ekstremiteler daha fazla tutulur ve hastaların ayaklarında tekrarlayan yaralar oluşur. Hastalık 2-4. dekatlar arasında kendini göstermeye başlar ve bu özelliğiyle bebeklik döneminden itibaren kendini gösteren diğer alt tiplerden ayrılır. Zamanla dokunma, basınç duyarları kaybolabilir ve ilerleyici sensörinöral sağırılık görülebilir. İlerleyici ekstremita proksimal kas güçsüzlüğü sonucu hastalar, ileri yaşlarda tekerlekli sandalyeye mahkum olabilirler.^[3-5]

DADS II (Doğuştan duyuşal nöropati)

Dokunma ve basınç hislerini algılama bozukluğuyla kendini gösterir. Otozomal resesif geçiş gösterir. Diğer duyarlar da farklı ölçülerde etkilenebilir. Yenidoğan veya erken çocukluk döneminde başlar ve eldiven-çorap tarzında tutulum vardır. İnce el işlerini yapamayabilirler. Hastalarda ağrıya duyarsızlık genelde alt ekstremitede görülen tam kayıptan kısmi his azalmasına kadar değişik oranlarda görülür.^[6] Sinir biyopsilerinde miyelinli sinir liflerinin miyelinsiz olanlara göre çok daha ciddi oranda etkilendiğini gösterir. Buna bağlı olarak ağrıdan ziyade dokunma duyusu etkilenir. Bağırsak, pupil ve mesane işlev bozuklukları gibi otonomik tutulumlar görülebilir. Tendon refleksleri azalmıştır veya tamamen yoktur.^[5,7]

DADS III (Ailesel disotonomi, “Familial dysautonomia”, Riley-Day sendromu)

Bu hastalarda ağrı ve ısı algılanmasının yanında farklı seviyelerde otonomik bozukluklar görülmektedir. Hastalık yenidoğan döneminde bulgularını göstermeye başlar. Beslenme bozuklukları, hipoaktif derin tendon refleksleri ve ağrı hissini olmaması yaşamın erken dönemlerinde tespit edilebilecek bulgulardır. Bu bulgulara farklı otonomik bozukluklar (postural hipotansiyon, anormal pupil refleks davranışları, oromotor kordinasyon bozukluğu, kusma nöbetleri vb.) eşlik edebilir.^[5,8] Bu hastalarda diğer alt

tiplere oranla (tip II, IV, V) kendine zarar verme davranışı daha az görülür. Otozomal resesif geçiş gösterir. Miyelinsiz ve büyük miyelinli lifler tutulur. Hastaların önemli bir kısmı erken yaşlarda kaybedilir.^[8]

DADS IV (Anhidrozisin eşlik ettiği doğuştan ağrıya duyarsızlık, “congenital insensitivity to pain with anhidrosis-CIPA”)

Otozomal resesif kalıtım gösterdiği ve nörotropik tirozin reseptör kinaz 1 (NTRK 1) genindeki mutasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda ağrıya ve sıcağa duyarsızlık ve otonomik bozukluklar görülür ancak dokunma ve basınç hisleri sağlamdır. Küçük yaşlarda ataklar halinde artış gösteren vücut ısısı bu hastalığın ilk bulgusu olabilir.^[9] Kendine zarar verici davranışlar, palmar ciltte kalınlaşma, zeka geriliği ve terlemenin olmaması (anhidroz) gibi durumlar eşlik eder. Nörotropik tirozin reseptör kinaz 1 sentezinden sorumlu bu genin eksikliğinde sinir büyüme faktörü (NGF-nerve growth factor) uyarılması bozulur. Bu durum embriyonik dönemde NGF bağımlı nöronların ölümüne yol açar. NGF ve bunun reseptörü olan tirozin kinaz A (TrkA) arasındaki ilişkinin bozulması bu nöronların ölümüne bağlı olarak nosisepsiyondan sorumlu sinir sisteminin gelişimini etkiler.^[10] Ekrin bezlerin uyarılması, periferik sinir sisteminin miyelinsiz liflerinin eksikliği ve küçük çaplı miyelinli liflerin sayısının azalmasıyla beraber CIPA'nın temel patolojisini oluşturur ve anhidrozisin nedenini açıklar.^[11] Bu hastalarda miyelinsiz ve küçük-miyelinli lifler tutulur. Hem merkezi hem de periferik sinir sistemi etkilenmektedir.^[12-14] Iijima ve Haga^[15] HSAN IV (Hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV) tanılı 12 hastada yaptıkları çalışmada dokunma/basınç, derin duyu ve iki nokta ayrımı ile ilgili sinirlerde uyarılma eşliğinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. HSAN grubu hastalıklar içinde tip I'den sonra en çok (bazı kaynaklara göre en sık) görülenidir.^[15,16]

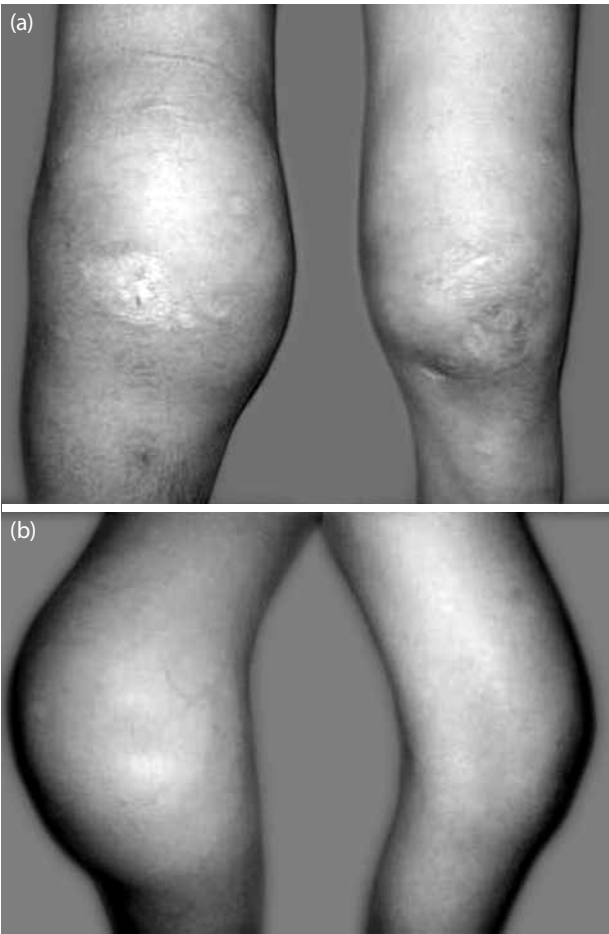
DADS V

Otozomal resesif geçiş gösterir. Bu hastalarda ağrı ve sıcaklık hissi yoktur ve kendine zarar verme davranışları (özellikle dudak ve dil ısırma) sık görülür.^[1] Bunun yanında diğer duyarlarda sorun yoktur, otonomik bozukluklar eşlik edebilir. Daha çok küçük miyelinli lifler tutulur.

Bu olgu sunumunda, ağırlıklı olarak kemik patolojilerinin görüldüğü “DADS tip IV” tanısı ile takip edilen hastalarımızı tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Olgu 1- İlk olgumuz 13 yaşında bir erkek hastaydı. Hastamızın annesinden alınan bilgiye göre ailenin



Şekil 1. İlk olgumuzun dizlerindeki şişliğin (a) önden ve (b) yandan görüntüsü.

1995 doğumlu olan en büyük çocuğunda tekrarlayan eklem enfeksiyonları öyküsü varmış ve başka bir sağlık kuruluşunda birçok kez ameliyat edilmiş, son olarak sağ alt ekstremitesi diz üstü seviyeden ampute edilmiş. Ancak ameliyat sonrasında da çeşitli eklem ve kemiklerinde enfeksiyon oluşan bu erkek çocuğu



Şekil 2. Olgunun sağ diz eklemindeki dejeneratif değişiklikleri gösteren ön-arka ve yan direkt grafiler.

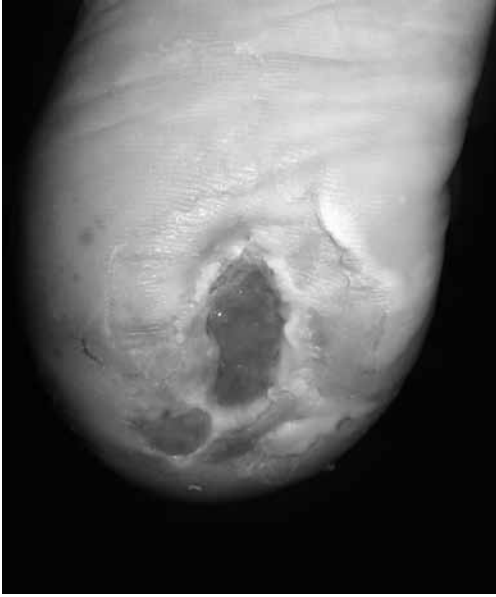
2002 yılında yedi yaşındayken hayatını kaybetmiş. Ailenin üçüncü çocuğu 1998 doğumlu bir kız çocuğuydu ve onun da her iki dizinde tekrarlayan şişlik vardı ve herhangi bir tedavi görmemişti.

Hastamızın ağrı duyusunun olmadığı dört yaşındayken sol topuğunda oluşan ve iyileşmeyen yara vesilesiyle anlaşılmış. Hasta o tarihten itibaren sol topuğunda oluşan osteomyelit nedeniyle başka bir sağlık kuruluşunda üç kez ameliyat edilmiştir. Mental retardasyonu da olan hasta her iki dizinde tekrarlayan şişlikler nedeniyle ailesi tarafından Mart 2010'da kliniğimize getirildi. Herhangi bir travma öyküsü olmayan hastanın sağ dizinde dokuz, sol dizinde ise üç aydır şişlik mevcutmuş. Fizik muayenede her iki diz ekleminde efüzyon mevcut olup; kızarıklık veya ısı artışı yoktu (Şekil 1). Sağ dizinde çok yönlü instabilite vardı ve hasta diz sabitleyici vasıtasıyla yürüyebiliyordu. Sol diz hareketleri açık ve stabildi. Hastanın her iki kalça ve üst ekstremitte muayeneleri normaldi. Herhangi bir medikal tedavi almayan hastanın her iki dizindeki şişlik nedeniyle yapılan eklem ponksiyonları sonucu aspire edilen mailerin mikrobiyolojik incelemelerinde enfeksiyonu düşündürecek herhangi bir bulgu yoktu. Serohemorajik karakterde olan bu mayilerin kültüründe üreme olmadı. Hastanın her iki diz grafilerinde özellikle de sağ dizinde ileri derece eklem dejenerasyonu ve kronik osteomyelit bulguları vardı. Sağ dizde Charcot artropatisi gelişmişti (Şekil 2). Çekilen sol ayak grafisinde daha önceki ameliyatlarda sol ayağına kalkanektomi yapıldığı görüldü (Şekil 3). Hastanın detaylı fizik muayenesinde cilt kuruluğu ve her iki elinde palmar ciltte kalınlaşma ve anhidrozisinin olduğu görüldü. Mevcut bulguları ile DADS tip IV tanısı konulan hastanın sağ dizine artrodez yapılması planlandı.

Olgu 2- İkinci olgumuz 1992 doğumlu bir erkek hastaydı. Üç çocuklu bir ailenin en küçüğü olan



Şekil 3. Olgunun sol ayak yan grafisinde daha önceden kalkanektomi yapıldığı görülmekte.



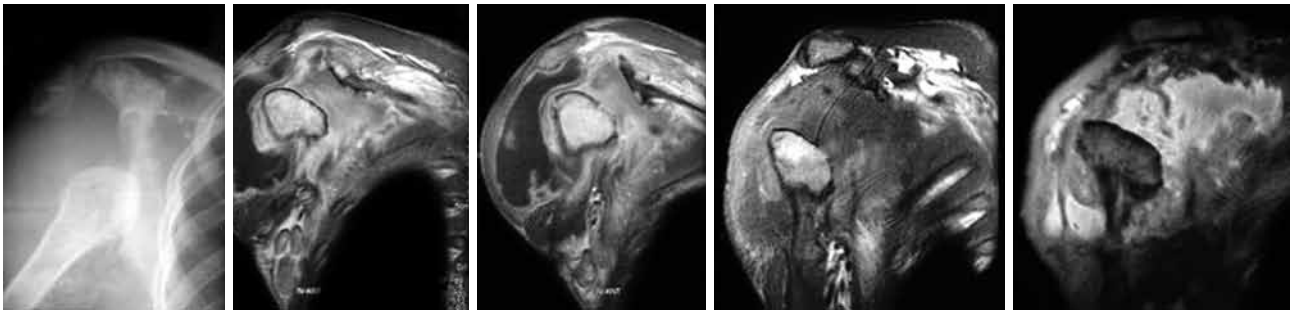
Şekil 4. İkinci olgunun sol ayak topuğundaki kronik yara.



Şekil 5. Olgunun sol el bileğindeki şişlik ve önkolundaki deformite görülmekte. Hastanın el bileğinde çok yönlü instabilite vardı.

hastanın sağlıklı olan bir ağabeyi ve bir ablası vardı. Mental retardasyon da var olan hastaya başka bir sağlık kuruluşunda DADS IV tanısı konulmuştu ve sol topuğunda yaklaşık beş yıldır iyileşmeyen bir yara vardı (Şekil 4). Sol önkol distalinde şişlik olan olgunun el bileğinin dorsal yüzünde bir adet fistül ağzı vardı. Şişlik üzerinde kızarıklık veya ısı artışı yoktu. Fistülden seröz karakterde akıntısı vardı ve el bileğinde çok yönlü instabilite gözlenmekteydi. Her iki elinde palmar ciltte kalınlaşma vardı ve parmak uçlarında muhtemelen kendine zarar vermesine bağlı olarak gelişen eski yara skarları vardı (Şekil 5). Sağ omzunda iki yıldır şişlik olan hastanın fizik muayenesinde ısı artışı ve kızarıklık tespit edilmedi. Omuz hareketleri açıktı. Hastanın yakınlarından alınan öykü yoluyla, hastaya omzundaki şişlik nedeniyle başka bir sağlık kuruluşunda üç kez debridman ve drenaj yapıldığı ancak cerrahi sonrasında tekrar şişlik oluştuğu öğrenildi. Direkt grafilerde hastanın sağ glenohumeral ekleminde çıkık olduğu ve eklem yüzlerinin deje-

nere olduğu görüldü (Şekil 6). Sol el bileği ve önkol grafilerinde radius ve ulna kemiklerinin ve karpal kemiklerin ileri derecede hasar görmüş olduğu tespit edildi (Şekil 7). Sol ayak grafilerinde de topukta başta olmak üzere tarsal kemiklerde dejenerasyon ve kronik enfeksiyon bulguları gözlemlendi (Şekil 8). Sağ omuzdan yapılan ponksiyon ile aspire edilen mayi serohemorajik karakterdeydi. Bu mayi ile sol el bileğindeki fistül ağzından alınan sürüntü örneklerinde metisiline duyarlı *Stafilokokus aureus* (*Staphylococcus aureus*; *S. aureus*) üremesi oldu ve hastaya amoxicillin-clavulanat 1000 mg 2x1 başlandı. İki hafta süre ile devam eden bu tedavi sonrası hastanın sağ omuz ve sol el bileğindeki şişlikler için drenaj yapıldı. Cerrahi sırasında omuz çevresindeki enfekte dokular temizlenip eklem irriye edildi. El bileği için de aynı işlem yapıldı. Cerrahi sonrası altı hafta oral antibiyoterapi önerisiyle taburcu edilen hastanın takiplerinde akıntılarında kesilme olduğu görüldü. Hasta mevcut durumu ile takip edilmektedir.



Şekil 6. Olgunun omuz ekleminde kronik çıkık ve dejeneratif değişiklikler görülmekte.



Şekil 7. Olgunun sol önkol grafilerinde el bileği eklemi ve önkol kemiklerindeki dejenerasyon görülüyor. Karpal kemikler os psiforme dışında grafilerde izlenememekte.



Şekil 8. Olgunun sol ayak yan grafisi ve manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde topukta kronik osteomyelit bulguları ve Chopart eklemünde dejenerasyon dikkati çekmekte.

Olgu 3- Üçüncü olgu 2004 doğumlu altı yaşında bir erkek hastaydı. Teyze çocukları olan anne babasının ikinci çocuğuydu. Mental retardasyonu da bulunan hastanın ailesinden alınan öyküde, ilk olarak bebeklik döneminde parmaklarını ve dudaklarını ısırması nedeniyle götürüldüğü çocuk hastalıkları hekimi tarafından tanı konulduğu öğrenildi. On yaşında bir ağabeyi de olan hastanın ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktu. İki yaşındayken düşme sonucu gelişen sağ kruris çift kırığı nedeniyle alçı ile tedavi edilen hastanın yapılan muayenesinde alt ekstremitesinde eski kırığa bağlı yaklaşık 3 cm'lik kısalık tespit edildi (Şekil 9). Her iki el parmaklarında muhtemelen ısırma ya da yaraların olduğu görüldü. Hasta mevcut durumu ile ekstremitesindeki kısalık açısından takibimiz altındadır.

TARTIŞMA

Literatüre bakıldığında ağrının algılanması veya uygun yanıt oluşturulmasıyla ilgili sorunu olan ancak herhangi bir gruba sokulamayan hastalarla ilgili bazı yayınlar olduğu görülür. Ploner ve ark.^[17] sağ post-

santral girusunda hasar olan bir hastalarında ağrının tam olarak ayırt edilemediğini, yerinin ve hoşnutsuzluk hissinin tanımlanamadığını ancak buna rağmen uygun yanıt oluşturabildiğini bildirmişlerdir. Sandroni ve ark.^[18] ise ağrı algısı olmayan, nörolojik muayenesi ve laboratuvar çalışmaları tamamen normal olan ve bu vesileyle "ağrıyı anlayamama"dan, ağrılı uyarının duyuşsal olarak algılanamaması nedeniyle de "ağrı ayırt edememe"den farklılık gösteren bir olgu yayınlamışlardır. Bowsher ve ark.^[19] ise hiperhidrozun eşlik ettiği ağrı algısı olmayan iki hastadan bahsettikleri yazılarında bu hastalarda diğer DADS alt tiplerinin aksine diğer uyarıların algılanmasının da etkilendiğini vurgulamışlardır. Bar-On ve ark.^[20] ise DADS tanılı 13 hastalık çalışmalarında en çok tip IV ile karşılaştıklarını belirtmiş üç hastanın ise Dyck sınıflandırmasında herhangi bir gruba sokulamadığını ve bunları tip VI olarak kabul ettiklerini bildirmişlerdir.

Tüm olgularımızda mental retardasyon ve anhidrozis vardı. Özellikle ikinci olgumuzun mental retardasyonu diğerlerine göre daha ağırdı. Anhidrozis ise üç olgumuzda da vardı.



Şekil 9. Üçüncü olgunun kruris kırığının kaynama sonrası radyolojik görüntüsü.

Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu tip IV hastalarında kendine zarar verme sıklıkla görülür. Ancak bu durum DADS tip III ve Lesch-Nyhan sendromunda da görülebilir ve bu hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.^[10] Hastalarda kendine zarar verme ilk olarak bebeklikte diş çıkarma döneminde başlar. Dudaklar ve dili ısırma sonucu meydana gelen yaralanmalar nedeniyle erken dönemde ağız içi korumalık kullanılabilir. Eğer bu tedaviden fayda görülmezse dişlerin çekilmesini veya traşlanmasını savunanlar vardır.^[16,21] Üç olgumuzda da kendine zarar verme davranışını gözlemledik. Özellikle mental retardasyonun daha ağır olduğu ikinci olgumuzun el parmaklarında ısırma-ya bağlı gelişen eski yara skarları vardı.

Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu tip IV'de ataklar halinde görülebilen vücut ısısı artışları hastanın takiplerinde yanlış tedaviye yol açabilecek bir durumdur. Bu atakların nedeni bilinmemektedir. Burada önemli nokta atakların vücuttaki bir enfeksiyon odağından kaynaklanan ateşten ayırt edilmesidir. Bu hastalarda sık görülen septik artrit, osteomyelit veya enfekte yaralar da vücut ısısında artışa neden olabileceğinden hastanın ateşinin nedeni dikkatli bir şekilde araştırılmalı ve odak bulunmalı ve tedavi odağına yönelik olarak planlanmalıdır. Ters durumda ise hastaya gereksiz ve aşırı tedavi verilebilmektedir.^[22,23] Bizim ikinci olgumuzun ateşlenme ataklarının olduğu da aileden alınan öykü ile öğrenilmişti. Ancak bu atakların enfeksiyonla olan ilişkisi hastanın o döneme ait takiplerinin olmaması nedeniyle bilinmemektedir.

Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu hastalarının da septik artrit, osteomyelit, ağrısız kırıklar ve enfekte

yaralarla sıklıkla karşılaşılabilceğini daha önce de belirtmiştik. Ortopedik açıdan kendine zarar verme davranışı nedeniyle özellikle parmaklarda oluşan yaralar üstüne enfeksiyon da olursa amputasyona kadar gidebilen bir sürecin başlangıcı olabilmektedir. Bunun yanında septik artrit ve osteomyelit gibi nedenlerle defalarca ameliyat edilebilen hastalarda tedaviye yanıt alınamaması durumunda da uzvun ampute edilmesi düşünülebilmektedir. Ancak bu durum da her zaman sorunu çözememekte, ameliyat sonrası dönemde yara ayrışması, tekrarlayan enfeksiyonlar gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Sunumunu yaptığımız hastalarımızda da sözünü ettiğimiz durumlar vardı. İlk olgumuzun topuk bölgesindeki enfekte yara ve kronik osteomyelit nedeniyle defalarca ameliyat edilmiş olması, ikinci olgumuzun el bileği, sağ omuz ve sol topuğunda tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyonlarının olması bize bu hastalarda enfeksiyon tedavisinin ne kadar zorlu bir süreç olduğunu ve sonuçlarının normal nüfusa göre çok da iyi olmadığını düşündürmektedir. Oluşan enfeksiyonlarla mücadelenin çok zor ve sonuçlarının iyi olmaması nedeniyle koruyucu hekimlik bu noktada ön plana çıkmaktadır. Bu hastalarda enfeksiyona yol açabilecek yaralanmaları önceden önleyebilirsek oluşabilecek komplikasyonları da önlemiş oluruz. Bu hastalara bebeklik döneminde kendini ısırmasını önlemek amacıyla dişlikler takılabilir veya zorunda kalınması durumunda dişleri çekilebilir. Yaralanma riski olan uzuvların korunması amacıyla breysler kullanılabilir.

Enfeksiyonların yanı sıra bu hastalarda karşımıza çıkabilecek olan nöropatik osteoartropati de tedavisinde zorlanılan diğer bir sorundur. İlk olgumuzun sol dizinde, ikinci olgumuzun sağ omzunda oluşan dejenerasyon Charcot artropatisi ile uyumluydu. Bu hastaların tedavisinde koruyucu önlemlerin yanında osteotomiler ve eklem artrodezleri tercih edilebilmektedir. Bizim birinci olgumuz dizinde var olan dejenerasyon ve çok yönlü instabilite nedeniyle breys yardımıyla yürüyebilmekteydi. Bu nedenle hastamıza artrodez yapmayı planladık.

Ağrı canlıların kendilerini korumasını sağlayan kompleks bir duydur. Ağrı algısında eksiklik olan farklı özellikte birçok hastalığın olması bu algının ne kadar karmaşık bir sistem tarafından yönetildiğini gösterir. Bu karmaşık sistem ve ağrısızlığa yol açan hastalıkların patofizyolojisi tam olarak anlaşılabilir. Günümüz şartlarında bu hastalıkların tedavisi yoktur. Özellikle CIPA için literatürde prognozun kötü olduğunu bildiren yayınlar vardır.^[24] Gelişmekte olan teknoloji ile hastalıkların nedenlerinin anlaşılması ve gen tedavisindeki gelişmeler ileride bu hastalıklar için umut ışığı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Dyck PJ, Mellinger JF, Reagan TJ, Horowitz SJ, McDonald JW, Litchy WJ, et al. Not 'indifference to pain' but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Brain* 1983;106:373-90.
2. Thomas PK. Hereditary sensory neuropathies. *Brain Pathol* 1993;3:157-63.
3. Wright A, Dyck PJ. Hereditary sensory neuropathy with sensorineural deafness and early-onset dementia. *Neurology* 1995;45:560-2.
4. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79:105-11.
5. Axelrod FB, Gold-von Simson G, Oddoux C. Hereditary sensory and autonomic neuropathy IV. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2011.
6. Ogryzlo MA. A familial peripheral neuropathy of unknown etiology resembling Morvan's disease. *Can Med Assoc J* 1946;54:547-53.
7. Winkelmann RK, Lambert EH, Hayles AB. Congenital absence of pain. Report of a case and experimental studies. *Arch Dermatol* 1962;85:325-39.
8. Axelrod FB, Pearson J. Congenital sensory neuropathies. Diagnostic distinction from familial dysautonomia. *Am J Dis Child* 1984;138:947-54.
9. Swanson AG. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. A unique syndrome in two male siblings. *Arch Neurol* 1963;8:299-306.
10. Kim JS, Woo YJ, Kim GM, Kim CJ, Ma JS, Hwang TJ, et al. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case report. *J Korean Med Sci* 1999;14:460-4.
11. Shorer Z, Moses SW, Hershkovitz E, Pinsk V, Levy J. Neurophysiologic studies in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatr Neurol* 2001;25:397-400.
12. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T, et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 1996;13:485-8.
13. Dehen H, Willer JC, Cambier J. Congenital insensitivity to pain and endogenous morphine-like system. *Adv Pain Res Therap* 1979;3:553-7.
14. Berkovitch M, Copeliovitch L, Tauber T, Vaknin Z, Lahat E. Hereditary insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatr Neurol* 1998;19:227-9.
15. Iijima M, Haga N. Evaluation of nonnociceptive sensation in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Childs Nerv Syst* 2010;26:1085-9.
16. 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.
17. Ploner M, Freund HJ, Schnitzler A. Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 1999;81:211-4.
18. Sandroni P, Martin DP, Bruce BK, Rome JD. Congenital idiopathic inability to perceive pain: a new syndrome of insensitivity to pain and itch with preserved small fibers. *Pain* 2006;122:210-5.
19. Bowsher D, Geoffrey Woods C, Nicholas AK, Carvalho OM, Haggett CE, Tedman B, et al. Absence of pain with hyperhidrosis: a new syndrome where vascular afferents may mediate cutaneous sensation. *Pain* 2009;147:287-98.
20. Bar-On E, Weigl D, Parvari R, Katz K, Weitz R, Steinberg T. Congenital insensitivity to pain. Orthopaedic manifestations. *J Bone Joint Surg [Br]* 2002;84:252-7.
21. Rasmussen P. The congenital insensitivity-to-pain syndrome (analgesia congenita): report of a case. *Int J Paediatr Dent* 1996;6:117-22.
22. 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.
23. 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.
24. 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.