

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis 환자의 치험례

김태근 · 최남기 · 양규호

전남대학교 치과대학 소아치과학교실

Abstract

CONGENITAL INSENSITIVITY TO PAIN WITH ANHIDROSIS: CASE REPORT

Tae-Geun Kim D.D.S., Nam-Ki Choi D.D.S., M.S.D., Ph.D.
Kyu-Ho Yang D.D.S., M.S.D, Ph.D.

Dept. of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Chonnam National University

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis(CIPA) is rare autosomal recessive disorder which is known to be hereditary sensory and autonomic neuropathies(HSAN) type IV. It is predilection for male and observed in early infant.

Its clinical features include congenital analgesia, which leads to self-mutilation; inability to sweat, which leads to defective thermoregulation; and mild to moderate mental retardation.

Its dental features include self-mutilation by nail peeling, which leads to gingival ulcer, tongue ulcer due to tongue biting, and enamel hypoplasia. Partial anodontia is often observed as well.

Seventeen-months-old boy with CIPA was reported. This is the case in which the dental characteristics are described and the dental treatment of patient is discussed.

Key words : Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis, self-mutilation

I. 서 론

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA)는 유전성 감각 및 자율신경병증(hereditary sensory and autonomic neuropathies; HSAN)의 제 4형으로¹⁾ 매우 드문 유전성 질환이다^{2,3)}. 이 질환은 상염색체 열성유전으로 추정되고 여자보다 남자에서 더 흔하며 일반적으로 유아초기에 발견된다⁴⁾.

1931년 Dearborn은 동통에 대한 불감증과 동통에 대한 무관심이라는 용어를 사용해서 처음으로 이 질환을 묘사했고⁵⁾, 1960년 Gillespie와 Perucca에 의해 Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis 용어가 처음 명명되었으며⁶⁾, 1961년 Kunkel은 신경계의 afferent part가 자극을 somesthetic cortex로 전달하는데 실패했다고 증명되었기 때문에 congenital insensitivity to pain이라는 용어가 더 적절하다고 주장했다⁷⁾. 그 후 1963년 Swanson에 의해 Congenital Insensitivity to Pain with anhidrosis가 HSAN의 제 4형으로 밝혀졌다⁸⁾.

임상적 특징은 말초신경의 병변으로 인하여 발생하는 무한증 및 그것으로 인한 반복적 발열, 선천적으로 동통을 느끼지 못하는 것으로 인한 혀나 손가락끝을 깨무는 등의 자가손상 및 자가절단, 정신발육지연등이 있다⁹⁾.

저자들은 하악치아를 환아가 스스로 발거하였고, 혀에 전반적인 궤양, 손가락 화상때 울지 않았다는 주소로 전남대학병원 소아과에 내원하여 본과에 의뢰된 CIPA환아의 17개월된 남아로 이 질환으로 인한 구강내 증상과 치료에 대해 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

II. 증 례

환아 : 박○○, 17개월, 남아

주소 : 하악치아를 환아가 발거하였고, 혀에 전반적인 궤양과 손가락 화상때 울지 않음.

과거력 : 제태기간 38주에 출생시 체중은 2.9kg 이고 임신중이나 출생시 특이 사항은 없었다. 출생시부터 땀을 흘린 적이 없었고 생후 10 - 15일부터 시작된 반복적인 발열로 여러 병원에 입원한 병력이 있었으며 발열 원인을 발견하지 못하였다. 생후 45일째 뇌척수액 검사도중 발작 병력이 있었

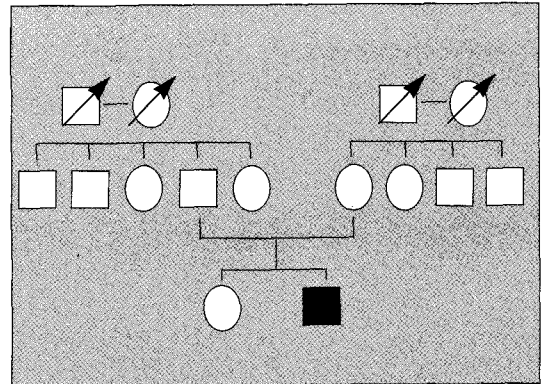


Fig. 1. Family tree

으며, brain MRI와 EEG시행중 cardiac arrest 병력이 있었고 생후 2달째 pneumonia로 입원하였고, 생후 5개월째 Kawasaki disease로 입원하였었다. 그 후 반복되는 상기도 감염 병력 있었으며, 내원 20일전 부터 고열 소견을 보여 본원에 내원하였다. 유치맹출전 가려운 증상을 환아가 민감하게 반응하여 손톱으로 하악 전치부 치은부위를 파내고 막 맹출한 치아를 환아 스스로 발거하였다.

가족력 : 조부모와 외조부모에서부터의 가족력 검사에서 이상소견은 없었다(Fig. 1).

임상소견 : 구의 정면 사진상 특이한 모습은 보이지 않았고(Fig. 2), 지속적인 손가락 깨물기로 왼쪽 엄지와 중지에 깨문 자국이 관찰되었다(Fig. 3). 혀의 외측변연부에 혀깨물기에 의한 광범위한 궤양이 있었으며 특히 오른쪽이 더 심한 양상을 보였다(Fig. 4). 상악에서 #53은 맹출되지 않았고, 구강위생상태는 불량하나 그외 특이한 소견은 보이지 않았다(Fig. 5). 하악에서는 #71, 72, 81, 82, 83이 조기 상실되었고 #73은 치근만 잔존한 상태였다(Fig. 6).

방사선소견 : 전악 표준필름에서 상악 #55, 65와 영구치배가 정상적으로 발육중이었다. 발육중인 #11, 21치배 사이에 과잉치가 관찰되었다. 하악에서는 전치부 치조골이 전반적으로 심하게 소실되어 있었고 #75, 85와 영구치배가 정상적으로 발육중이었다(Fig. 7).

검사실소견 : 염색체 검사에서 46, XY로 정상소견이었고, 표피와 진피에 대한 피부 생검에서

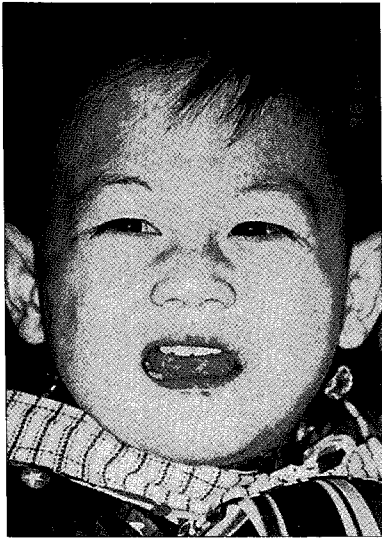


Fig. 2. Patient' s frontal view



Fig. 3. Scarred 3rd finger due to repeated finger biting



Fig. 4. Self-mutilated tongue

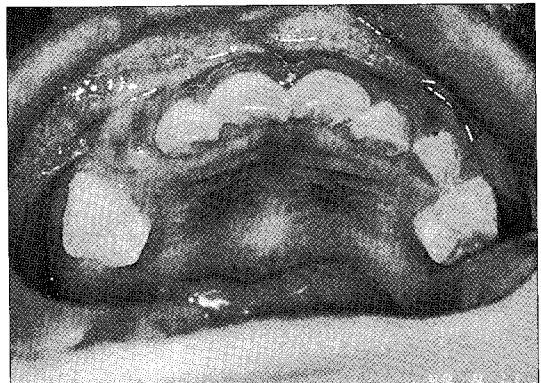


Fig. 5. At the first visit, maxillary View

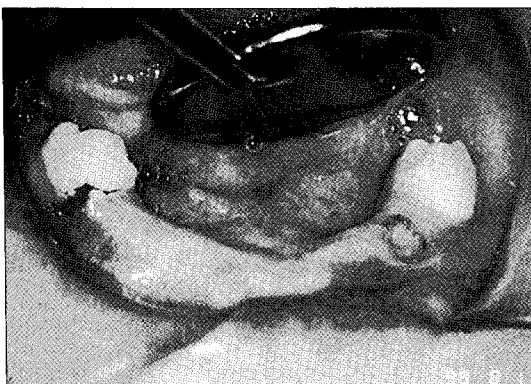


Fig. 6. At the first visit, mandibular View

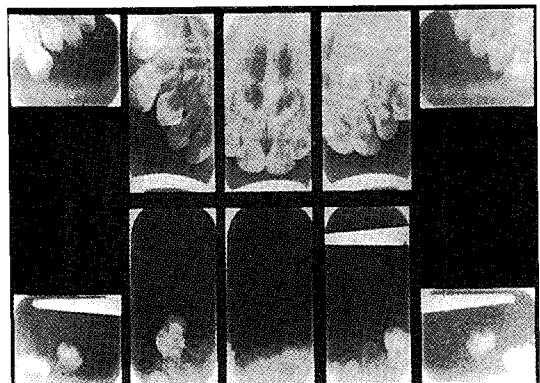


Fig. 7. Full mouth periapical dentition radiographic view



Fig. 8. Electron-micrograph of transversely sectioned sural nerve tissue. There are absence of myelinated fibers.($\times 2,000,000$)

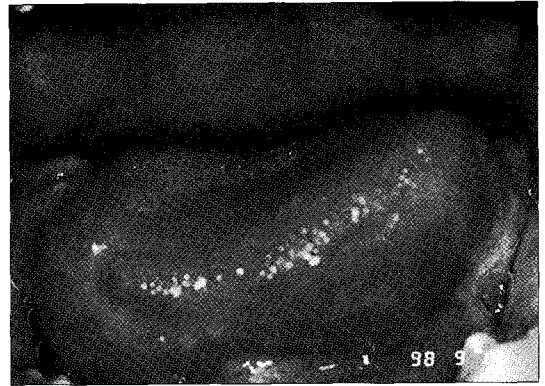


Fig. 9. After 1 month, ulcerated tongue is healing

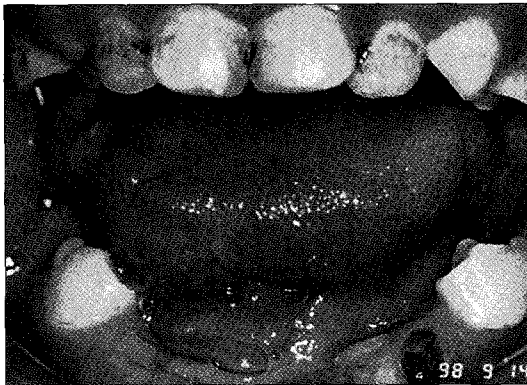


Fig. 10. After 1 month, intermaxillary view

땀샘과 도관은 정상이었다. 그리고 이 질환을 확인할 수 있는 비복신경(sural nerve) 생검에서 전자현미경적 검사시 무수신경섬유의 전반적인 손실이 관찰되었다(Fig. 8).

치료계획 : 보호자에게 우발사고 방지에 대한 교육과 유동음식 섭취, 치면세마, 불소도포, 소와열구전색등 예방처치 및 대응요법을 시행하기로 했다.

치료경과 : 보호자에게 우발사고(낙상, 혀깨물기등)방지에 대한 교육과 치면세마, 불소도포를 시행하였다. 내원 1달 후 혀의 전반적인 궤양은 치유되고 있는 상태이고(Fig. 9), 현재 우유섭취와 함께 비타민제제를 복용하고 있어 흑색 색소가 상악 치아에 침착되어 있었다(Fig. 10). 그리고 현재까지 주기적으로 외래로 내원시켜 경과를 관찰 중이다.

Ⅲ. 총괄 및 고찰

1963년 Swanson에 의해 CIPA가 유전성 감각 및 자율신경병증의 제 4형으로 밝혀진 이후¹⁾ 현재까지 전세계적으로 매우 드물게 보고되어졌다. 임상병리학적 특징에 따라서 유전성 감각 및 자율신경병증 type I : sensory radicular neuropathy, type II : congenital sensory neuropathy, type III : familial dysautomic or Riley-Day syndrome, type IV : congenital insensitivity to pain with anhidrosis, type V : congenital indifference to pain으로 나누었다¹⁸⁾(Table 1).

이 질환의 원인은 아직 밝혀져 있지 않았다. Swanson등(1965)에 의해 CIPA 질환을 가진 환자의 부검이 처음으로 보고되었다. 여기에서 후근 신경절, 배부측면 섬유속, 그리고 척수시상로가 위축되어 있는 것을 발견하여 신경세포 전구체의 이주 이상이나 성숙정지가 원인인자라고 설명하였다²⁾. Brown과 Podson(1966)은 신경능의 정상분화과정을 요약하고 이 질환의 선천적 기형을 배형성기에 혼한 결손으로 묘사했다³⁾. Levi-Montalcini R(1987)의 동물실험에 의한 연구에서 Nerve growth factor(NGF)가 축삭의 성장과 감각 및 교감신경의 발생학적 신경세포의 형성에 지대한 영향을 미친다고 발견되었고¹¹⁾ 특히 p75 neurotrophin receptor 또는 TrkA neurotrophin receptor가 결핍된 동물에서 동통에 대한 무감각, 발한 저하, 자가절단등의 증상을 보여 HSAN type IV와 유사한 증상을 보였다고 하였다¹²⁻¹⁵⁾. 최근 Indo등(1996)에 의한 연구에서 CIPA 환자들에게서 TrkA gene의 결함을 발견하였

Table 1. Features of the Five Types of HSAN

	Hereditary Sensory Radicular Neuropathy HSAN 1	Congenital Sensory Neuropathy HSAN 2	Familial Dysautonomia HSAN 3	Congenital Sensory Neuropathy with Anhidrosis HSAN 4	Congenital Indifference to Pain HSAN 5
Transmission	Autosomal dominant	Autosomal recessive	Autosomal recessive	Autosomal recessive?	Autosomal recessive
Intelligence	Normal	Normal	Normal	Mental retardation	Normal
Sensitivity to pain	Reduced on extremities	Absent	Absent	Absent	Absent
Tactile sensitivity	Absent	Absent	Normal	Normal	Normal
Heat sensitivity	Absent	Absent	Reduced	Reduced	Reduced
Osteotendinous reflexes	Absent	Absent	Absent	Normal or reduced	Normal
Self-mutilation	Present	Present	Present	Present	Present
Other symptoms	Vertigo, deafness	Hypotonia	Absence of fungiform papillae	Recurrent fever	
Neuropathologic findings	Segmental degeneration of the dorsal root ganglia	Absence of myelinated fiber, unmyelinated fibers normal or reduced	Absence of unmyelinated fibers	Absence of unmyelinated fibers, small myelinated fibers reduced	Small myelinated fibers absent, unmyelinated fibers ± reduced
Autonomic nervous system	Normal	Normal	Hyperhidrosis, disorders of body temperature, postural hypotension, decreased tearing	Anhidrosis, disorders of body temperature	Normal

고 이 유전인자가 CIPA의 원인이 될 수 있다고 주장하였다¹²⁾. 그러나 이 질환의 정확한 원인은 밝혀지지 않았다.

이 질환은 매우 드물게 발견되어 유전형태가 확실하지는 않으나 현재까지 상염색체 열성으로 알려져 있다⁹⁾. 그러나 본 환자의 가계도 조사에서 다른 가족에서는 유사한 소견을 보이는 예가 없어 이 질환이 유전적이 아닌 산발적으로 발생할 수 있는 가능성을 시사하였다⁹⁾.

CIPA의 진단은 임상소견과 조직학적 검사에 의해 이루어지며 무엇보다도 심각한 합병증을 동반할 수 있기 때문에 조기진단이 매우 중요하다. 일반적으로 임상증상에서 대부분의 환자들에서 신경계의 발달 부족으로 인한 정신발육지연이 나타나나 본 환자에서는 언어능력 발달상 정상범주이다. 조직학적 검사에서는 비복신경 생검 후 전자현미경적 검사에 의해 확진되며 무수신경섬유의 결손과 작은 크기의 수초신경섬유의 감소가 중요

한 소견이며^{17,18)} 본 환자에서도 같은 소견을 보였다. Langer등(1981)은 피부생검 소견에서 땀샘과 도관은 정상이나 무한증을 보이는 것은 교감신경 지배의 결손이라고 주장했다¹⁹⁾.

CIPA의 치료는 대증요법이다. 유아기때 조기진단 되었다면 부모에게 위험성과 발생가능한 사고에 대한 방지고육이 필요하다²⁰⁾. 최근에 Kouvelas 등(1989)²¹⁾은 치과치료에 대해 다음과 같은 방법을 제안하였다.

- 1) 부모가 비협조적이면 유치를 발거하고 상악 충의치장착을 추천했다. 더 심한 자학을 피하기 위해 이 의치는 밤이나 부모가 집에 없을 때 빼놓는다.
- 2) 협조적인 부모는 미약한 정신발육지연을 갖는 3~3½세 어린이를 스스로 물지 않도록 가르칠 수 있고 잠자는 동안 mouthguard를 장착할 수 있다.

치과치료시 러버댐 사용은 동통을 느끼지 못함으로 인한 치료중 사고나 자학을 피할 목적으로 필수적으로 사용한다. 발치, 치수절단술, 치수절제술등의 치료시 동통을 느끼지 못하기 때문에 국소마취를 하지 않을 수 있으나, epinephrine의 혈관수축작용에 의한 지혈을 목적으로 사용하는 것이 추천된다²⁰⁾.

본 경우는 부모가 협조적이고 다루기가 양호한 환�이어서 세심한 보호와 우발사고(낙상, 혀깨물기 등)에 대한 방지에 대해 부모에게 교육하였으며 치아우식증 예방을 위해 치면세마 및 불소도포를 시행하였다. 이후 주기적으로 내원시켜 우식증 발생여부 검사와 우식증이 발생한 경우 조기 치료와 유구치가 맹출한 후 소와열구 전색을 하기로 하였다.

IV. 요 약

본 병원에 동통을 느끼지 못하는 것으로 인하여 혀나 손가락 깨물기 등의 자가 손상, 무한증, 반복적 발열등의 임상증상을 보이며 유전성이 없이 CIPA로 내원한 환�에서 보호자에게 세심한 보호와 우발사고 방지에 대한 교육이 무엇보다도 중요하며, 치면세마, 불소도포, 소와열구전색등의 예방적인 처치와 주기적으로 내원시켜 치과적인 문제

를 조기에 해결하는 것이 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Swanson AG : Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. A unique syndrome in two male siblings. Arch Neurol 8:299-306, 1963
2. Swanson AG, Buchan GC, Alvord EC Jr : Anatomic changes in congenital insensitivity to pain. Arch Neurol 12:12-18, 1965
3. Dyck PJ : Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In: Dick PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Podresol JC (Eds): Peripheral neuropathy. Philadelphia WB Saunders Co, 1993, P1065-1093
4. Rosemberg S, Marie SKN, Kliemann S : Congenital insensitivity to pain with anhidrosis(Hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). Pediatr Neurol 11:50-56, 1994
5. Dearborn G : A case of congenital pure analgesia. J Nerv Ment Dis 75:612-15, 1931
6. Gillespie JB, Perucca LG : Congenital generalized indifference to pain(congenital analgia). Am J Dis Child 100:124-26, 1960
7. Kunkel C : Pain unfelt of pain unheeded. A distinction with a difference. Arch Neurol 5:579, 1961
8. Micali G, Rizzo R, Lembo D : Aspetti dermatologici in due fratelli affeti da neuropatia sensoriale ereditaria G Int Dermatol Pediatr 3:137-144, 1991
9. 이문향, 백남선, 진동규 등 : Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis 1례 . 소아과 제40권 11:1621-1625, 1997
10. Brown JW, Podosin R : A syndrome of the neural crest. Arch Neural 15:294-301, 1966
11. Levi-Montalcini R : The nerve growth factor, thirty-five years later. EMBO J 6:1145-1154, 1987
12. Crowley C, Spencer SD, Nishimura MC et al. : Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. cell 76:1001-1011, 1994

13. Lee K, Bachman K, Landis SC et al. : Dependence on p75 for innervation of some somatic targets. *Science* 263:1447-1449, 1994
14. Lee KF, Li E, Huber IJ et al. : Targeted mutation of the gene encoding the low affinity NGF receptor p75 leads to deficits in the peripheral sensory neurons system. *Cell* 69:737-749, 1992
15. Smeyne RJ, Klein R, Schnapp A et al. : Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted TrkA/NGF receptor gene. *Nature* 368:246-249, 1994
16. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y et al. : Mutations in the TrkA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 13:485-488, 1996
17. Goebel HH, Veit S, Dyck PJ : Confirmation of virtual unmyelinated fiber absence in hereditary sensory neuropathy type IV. *J Neuropathol Exp Neurol* 39: 670-675, 1980
18. Itoh Y, Yagishita S, Nakajima S et al. : Congenital Insensitivity to pain with Anhidrosis : Morphological and morphometrical studies on the skin and peripheral nerves. *Neuropediatrics* 17:103-110, 1986
19. Langer J, Goebel HH, Veit S : Eccrine sweat glands are not innervated in hereditary sensory neuropathy type IV. An electron-microscopic study. *Acta Neuropathol(Berl)* 54:199-202, 1981
20. Nikolas K, Catherine T : Congenital Insensitivity to pain with Anhidrosis: case report. *Pediatr Dent* 11:47-51, 1989
21. Kriel RL : Abnormalities of sensory perception. in *The practice of Pediatric Neurology*, vol 1, Swaiman KF, Wright FS, St. Louise; CV Mosby Co 1982, pp222-31