



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.190390

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/2019101203.pdf>

先天性无痛无汗症1例并文献复习

陈艳瑛, 隆彩霞, 罗兰

(湖南省儿童医院急救中心, 长沙 410007)

[摘要] 报告2018年10月收治的1例先天性无痛无汗症, 患者年龄32 d, 采集患儿及其父母外周血进行医学外显子5 000种疾病筛查, 并对候选基因变异进行Sanger测序验证。患儿主要临床表现为无痛、无汗、反复发热。基因分子遗传学分析结果提示在患儿遗传性感觉和自主神经病4型等疾病相关基因神经营养因子酪氨酸激酶受体1型(neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1, NTRK1)中存在复合杂合突变(c.36G>A和c.851-33T>A)。结果显示两个突变分别来自父母双方。c.851-33T>A为既往已报道致病突变, c.36G>A为未报道的突变, 该突变可导致色氨酸转变成终止密码子。对于无明确致病报道的点突变, 进一步参考美国医学遗传学和基因组学学院(ACMG)基因突变解读指南, 评估其为致病基因, 生物学危害性为可能有害。先天性无痛无汗症临床罕见, 该病为单基因遗传病, 基因分子遗传学分析有助于诊断及发现新的基因突变。

[关键词] 先天性无痛无汗症; 染色体病; 基因突变; 神经营养因子酪氨酸激酶受体1型基因

Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A case report and literature review

CHEN Yanying, LONG Caixia, LUO Lan

(Emergency Center, Children's Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, China)

ABSTRACT

To analyze the clinical manifestations and gene mutations in children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA), and review related literature. An infant diagnosed with congenital insensitivity to pain with anhidrosis was reported. The main clinical manifestations of the infant were painless, no sweat, and repeated fever. Peripheral blood of the infant and his parents was collected, and candidate variants were confirmed by Sanger sequencing. The results of molecular genetic analysis showed that there were compound heterozygous mutations (c.36G>A, c.851-33T>A) of neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 (NTRK1) in the infant. c.36G>A and c.851-33T>A were inherited from his father and mother, respectively. c.851-33T>A is a previously

收稿日期(Date of reception): 2019-05-16

第一作者(First author): 陈艳瑛, Email: cyying008@163.com, ORCID: 0000-0002-5204-0448

通信作者(Corresponding author): 罗兰, Email: 335129775@qq.com, ORCID: 0000-0001-5022-1280

基金项目(Foundation item): 湖南省卫生与计划生育委员会科研计划(B20180371)。This work was supported by the Project from Health and Family Planning Commission of Hunan Province, China (B20180371).

reported mutation, c.36G>A is an unreported mutation, which can lead to the tryptophan changing into a stop codon. According to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) variant interpretation guidelines, the mutation is interpreted as pathogenic, and the biological hazard is potentially harmful. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis is a rare inherited disorder. Genetic molecular genetic analysis is helpful to diagnose and discover new gene mutations.

KEY WORDS

congenital insensitivity to pain with anhidrosis; chromosome disease; gene mutation; NTRK1 gene

先天性无痛无汗症(congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA)又称遗传性感觉和自主神经病4型(HSAN4),也称为家族性自主神经功能异常2型,是一种常染色体隐性遗传病。其主要临床表现为:对有害刺激不敏感,痛觉丧失和无汗,常伴有不明原因反复发热、感染,因对有害刺激物无反应导致自残行为如舌咬伤、手指咬伤等,且大部分有不同程度的智力发育落后^[1-2],是一种在临床上极易与多种疾病混淆而误诊的遗传病^[3-4]。现笔者报告所在科室收治的1例新生儿期即出现症状,在婴儿期诊断的CIPA病例,同时附上其背部皮肤活检结果,并对其家庭成员均进行遗传基因分析,以提高医师对该病的认识。

1 临床资料

先证者,男,32 d,汉族。患儿因“发热7 d”于2018年10月25日第1次入住湖南省儿童医院(以下简称我院),患儿7 d前无诱因出现发热,体温最高39.2℃(腋温),偶有咳嗽,无畏寒、寒战及抽搐,在当地医院予以积极抗感染及退热处理(具体治疗不详)等治疗1周后,体温仍难以降至正常,最低体温只能降至38℃左右,期间完善脑脊液检查未见异常。患儿系第1胎第1产(G1P1),足月剖宫产(前置胎盘),出生体重2.6 kg,32 d时体重3.5 kg。出生无窒息抢救史。有黄疸消退延迟史。新生儿期有肺炎病史。母体健康,父有甲状腺功能亢进病史,祖父有高血压病。入院体格检查:神志清楚,前囟未闭(平软),大小2 cm×2 cm,双侧睑裂不对称,左侧眼睑睑裂1 mm,右侧眼睑睑裂4 mm。双肺呼吸音粗,未闻及啰音,心(-),腹部稍隆,腹软无包块。四肢肌张力正常,生理反射存在。入院检查:白细胞计数为 $8.17 \times 10^9/L$,中性粒细胞比值为0.226,淋巴细胞比值为0.629,红细胞计数为 $3.06 \times 10^{12}/L$,血红蛋白为100 g/L,血小板总数为 $283 \times 10^9/L$ 。肾功能、心肌酶、痰培养未见异常。肝功能仅提示白蛋白为29 g/L,稍低。胸腹立位X线片:双肺纹理增多、模糊;腹部肠胀气。颅脑彩

超:颅内未见明显异常声像。腹部B超:肝脾双肾未见明显异常。腹腔胀气。予以头孢曲松抗感染及退热等治疗7 d,住院期间有发热,以低热为主,后在体温连续稳定3 d后家属签字要求出院。

患儿出院后于2018年11月16日再次因“发热1周,抽搐1次”第2次入住我院。患儿入院前1周再次出现发热,体温39.7℃(腋温),伴有抽搐1次,抽搐表现为:双眼上翻凝视,四肢强直,呼之不应,无口唇发绀,无口吐白沫,持续约2 min后缓解,缓解后疲倦入睡。无寒颤、咳嗽及呕吐、腹泻,家属予以退热处理后体温可降至正常,但有反复,未再发抽搐。至当地医院住院抗感染等治疗6 d,患儿仍有发热,1~2次/d,夜间明显,且以低热为主,一般在38.0℃(腋温),均未予特殊处理,自行可缓慢降至正常。入院体格检查:体重4.2 kg,前囟平软,双肺未闻及干湿啰音,心腹部(-)。四肢肌张力正常,生理反射存在。入院辅助检查:白细胞计数为 $10.76 \times 10^9/L$,中性粒细胞比值为0.254,淋巴细胞比值为0.642,血红蛋白为85.00 g/L;血小板总数为 $321.00 \times 10^9/L$ 。电解质、肝肾功能、心肌酶、凝血全套+弥漫性血管内凝血全套、血氨、甲轴全套、IL-6、曲霉菌抗原检测、真菌1-3-β-D葡萄糖、大小便常规检查均阴性。乳酸为3.22 mmol/L;降钙素原为0.17 ng/mL;尿乳糖不耐受检测阳性。呼吸道常见病原学检测均阴性。肺炎支原体培养、痰普通培养、痰真菌培养、血培养、大小便培养、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒筛查实验及人免疫缺陷病毒抗体筛查均阴性。人类疱疹病毒4型-DNA荧光定量检测(EBV-DNA)<400拷贝/mL,血巨细胞病毒-DNA荧光定量(BCMV-DNA)<400拷贝/mL,淋巴细胞亚群检测等均无异常。脑脊液检查、骨髓检查、血尿遗传代谢筛查未见异常。胸部CT示肺炎。腹部彩超示腹腔胀气。心脏彩超示卵圆孔未闭。头颅MRI平扫阴性。长程脑电图正常。腹部立位X线片:腹部可见较多肠气影及肠内容物分布,部分肠管积气、扩张,可见短小气液平面,盆区可见气体分布,双膈下未见明显游离气体。结核感染T细胞斑点试验阴性。过敏源食物

IgG 14项检测示对鸡蛋轻度敏感。听性脑干反应无异常。住院后予以积极抗感染及退热等处理, 患儿高热次数逐渐减少, 逐渐以低热为主, 体温 $<38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 予物理降温处理后可降至正常, 每次发热持续约1 h, 1次/d, 无咳嗽, 精神反应可, 吃奶可, 大小便正常。体重无下降。住院期间发现患儿在予以退热药物处理后无出汗现象, 且在行腰椎穿刺、骨髓穿刺检查、抽血等有创操作时哭闹不明显, 考虑患儿可能存在汗腺发育异常、痛觉不敏感, 故再次追问病史发现患儿出生以来发热时全身皮肤干燥, 从未有过出汗现象, 故考虑患儿可能患有CIPA。

在征得患儿父母同意并签署知情同意后, 取其左侧后背皮肤进行活检, 组织病理学结果(图1)提示: 镜下皮肤角质层轻度角化过度, 灶性棘层轻度增厚下延伴棘细胞空泡变性, 真皮层内可见毛囊、汗腺、皮脂腺等附属结构, 未见发育不良的汗腺, 真皮浅层见散在炎症细胞浸润, 以淋巴细胞为主。同时建议行医学外显子5 000种疾病基因筛查, 在征得患儿父母同意并签署知情同意后, 采用EDTA抗凝采血管采集患儿静脉血4 mL及其父母静脉血各2 mL, 于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。采用磁珠法纯化工序利用血液提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司)提取

文库构建需求的血液DNA, 采用Kappa二代测序文库构建试剂盒构建DNA文库(血液标本委托武汉康圣环球检验机构检测)。其父母为非近亲结婚, 家系调查见图2。利用安捷伦外显子芯片捕获+高通量测序检测对该家系进行遗传学分析, 并对候选基因变异进行Sanger测序验证, 结果在该患儿遗传性感觉和自主神经病4型等疾病相关基因神经营养因子酪氨酸激酶受体1型(neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1, NTRK1)外显子及其邻近区域发现两处杂合突变: c.36G>A, c.851-33T>A(图3, 4)。家系验证发现患儿的两个突变分别来自父母双方, 其中c.36G>A来自于父亲, c.851-33T>A来自于母亲。而c.851-33T>A杂合突变为已知致病性突变^[5-7]。c.36G>A(p.Trp12*)为无义突变, 预计会使所编码蛋白质第12位的氨基酸由色氨酸转变成终止密码子, 理论上对蛋白质结构和功能影响大。检索英国卡尔地夫医学遗传研究所构建的人类基因突变数据库(HGMDpro)及国内外文献均未见报道。对于无明确致病报道的点突变, 进一步参考美国医学遗传学和基因组学学院(ACMG)基因突变解读指南, 该位点符合致病突变-PVS1; 无人群携带率-PM2; 检测到复合杂合致病突变位点-PM3, 分级评定为致病。

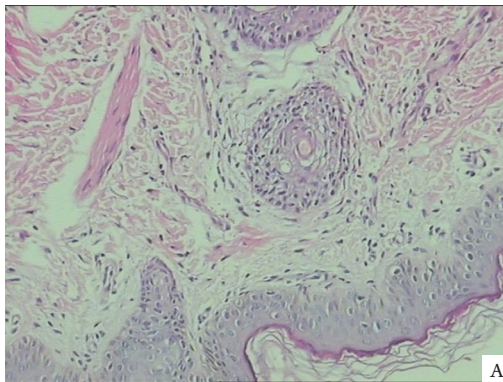


图1 CIPA患儿组织病理检查结果(HE)

Figure 1 Pathological results of CIPA patients (HE)

A: $\times 100$; B: $\times 200$

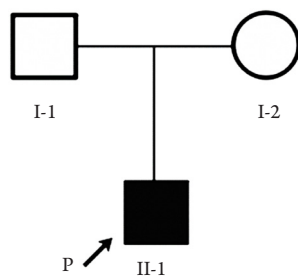


图2 CIPA患儿家系图

Figure 2 Pedigree diagram of CIPA patients

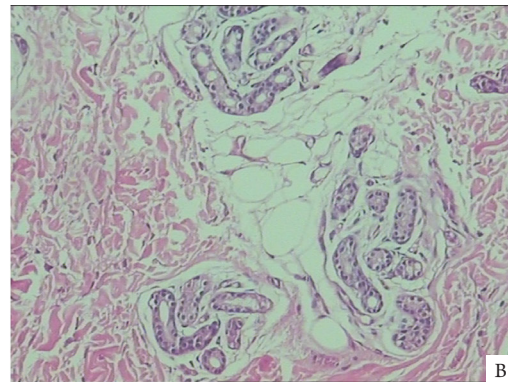


图3 chr1:156830762基因测序结果

Figure 3 chr1:156830762 gene sequencing results

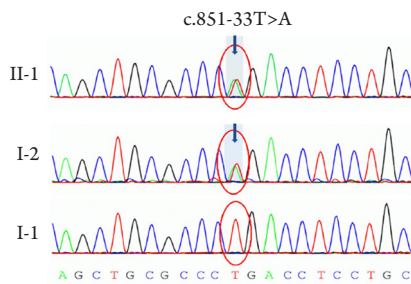


图4 chr1:156843392基因测序结果

Figure 4 chr1:156843392 gene sequencing results

2 讨论

CIPA于1932年首次被描述^[1-2]。1983年Dyck等^[2]将伴有痛觉缺乏的各种疾病命名为遗传性感觉和自主神经病。Indo等^[8]在1996年首次发现并确定定位于1q21~q22上的NTRK1为其致病基因。NTRK1基因与家族性甲状腺髓样癌、遗传性感觉和自主神经病4型(又称先天性疼痛不敏感伴无汗症)相关。其中,家族性甲状腺髓样癌疾病遗传方式为常染色体显性遗传,遗传性感觉和自主神经病4型为常染色体隐性遗传。NTRK1基因为源自结肠癌的人类trk癌基因的一部分^[9],包含17个外显子,编码790或796个氨基酸,所编码的酪氨酸激酶受体A(tyrosine kinase receptor A, TRKA)是神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的高亲和力受体,NGF-TRKA系统调节周围和中枢神经元的生长发育,维持神经元的存活,在疼痛、瘙痒和炎症感染中起着关键作用。由于NTRK1基因突变影响编码TRKA,使NGF的信号转导通路被阻断,神经轴突生长凋亡以及感觉神经元发育缺损,从而出现背根神经节和皮肤中完全缺乏无髓鞘神经纤维和小的有髓鞘神经纤维,皮肤中汗腺失去自主交感神经元的支配,引起浅表性痛觉的丧失和无汗^[10],导致遗传性感觉和自主神经病的发生。

截至2019年1月,HGMDpro收录了NTRK1基因120种突变,包括错义突变、无义突变、插入突变或者缺失突变、剪切位点突变等^[5, 11-13]。理论上,纯合、复合杂合突变均可致病,与突变位点类型相关^[5]。目前报道^[1-2]的CIPA病例多数为儿童发病。NTRK1突变在欧洲很少见。2010年中国台湾首次报道^[14]了1例6个月婴儿遗传自父母NTRK1基因突变的先天性疼痛不敏感,为纯合子插入突变。在亚洲地区,日本的CIPA发病率相对较高,2009年日本的CIPA患者数为130至210之间^[1]。国内该病发病率目前不明^[15]。以“NTRK1”和“CIPA”为关键词在PubMed检索到:在中国的34个不同的家系中,有

27种不同的NTRK1变异,其中15种新报道的突变位点^[16],有5个家系为c.851-33T>A突变。提示在中国的CIPA患者中c.851-33T>A可能为突变热点^[16]。对本例CIPA患者基因进行分子遗传学分析,在NTRK1基因外显子及其侧翼序列附近发现两处杂合突变c.851-33T>A和c.36G>A,通过万方数据平台、中国知网、PubMed检索1998年至2018年“先天性无痛无汗症”或“CIPA”相关文献,检索到资料较完整的c.851-33T>A突变23例,其中2例患者已去世,病死率为8.69%,14例男性,9例女性,1对姐妹为纯合突变,其他为杂合突变。本例患儿与文献中的23例患者,年龄(5.31±4.4)岁。主要临床症状和体征:1)感觉障碍。24例(100%)患儿均出现痛觉障碍。患儿有触觉,对痛不敏感。2)全身无汗。24例(100%)患儿均表现为不出汗。患儿多因发热却无汗被重视。3)发热。24例(100%)患儿均有反复发热,大部分患儿自出生起经常不明原因反复发热,其中5例(20.8%)反复出现原因不明的周期性高热及致命性的高热症。4)自残行为。因感觉障碍易出现自残行为,21例(84.0%)发生了自残,2例临床资料缺失,1例年龄小暂未发生。5)骨折。10例(41.7%)因患儿对疼痛感觉消失或迟钝,无法避开危险引起骨折,且因骨折后无疼痛患儿继续活动,导致骨折不愈合、畸形愈合。6)感染。9例(36%)有外伤及外伤后感染,因为患儿感觉障碍易出现自残或外伤继而并发感染。7)智力低下。18例(75.0%)出现智力低下及精神发育迟滞,主要表现为精神运动障碍,语言发育落后。

本例CIPA患者基因分子遗传学分析结果显示:在NTRK1基因外显子及其侧翼序列区域有两处杂合突变——c.851-33T>A和c.36G>A,其中c.851-33T>A为既往已报道^[5-7, 17]致病突变。但c.36G>A为未报道的无义突变,参考ACMG基因突变解读指南该位点被判读为致病突变:无人携带率;复合杂合致病突变位点理论上对蛋白质结构和功能影响大。本研究CIPA先证者确定了1个新的NTRK1基因突变,为中国CIPA患者的基因分子诊断提供了新的依据,但需要更加深入地对该突变进行研究以进一步明确其致病机制。c.851-33T>A及c.36G>A杂合突变导致氨基酸发生突变,继而NTRK1基因编码的蛋白质发生改变,使得TRKA异常而不能与神经生长因子结合,继而引发一系列临床症状,如反复发热、感染、疼痛不敏感。

CIPA由于无汗,在婴儿期或幼儿期首先出现的临床表现往往是反复发热^[18],可有高热,每天均可发热,可自行退热,发热无明显规律,但其体温高低可随周围环境温度波动而波动。CIPA患者高热时在降低环境温度及物理降温后体温能自行下降^[19-20],有的患

者在环境温度过高的情况下易诱发热性惊厥^[18]。本例患者在冬季出生, 体温升高不明显, 体温升高以中低热为主, 住院期间抗感染治疗效果不理想; 且发热时在未使用退热药的情况下, 予以物理降温腋温能缓慢下降至正常, 但易反复。

国内临床医师对该病往往认识不足, 因多数CIPA患者早期以不明原因的反复非感染性发热为首发症状, 常被误诊为感染性发热, 经常规解热药和积极抗感染等治疗后体温往往下降不理想。本例患者在早期也因为不明原因的反复发热, 反复使用抗生素治疗, 效果不明显, 在病程中出现热性惊厥, 且继发真菌感染, 后予以规律完成抗真菌治疗疗程后体温有所下降, 在诊断过程中也走了一些弯路。因为CIPA患者NTRK1分子缺陷, NGF信号得不到正常转导, 容易发生严重感染, 此时需完善与感染相关检查指标以排除由感染因素引起的发热^[3,11]。

CIPA患儿由于痛觉障碍, 会出现自残行为, 如反复咬伤舌头、嘴唇和指尖等, 通常在第1颗牙齿萌出后开始, 可能导致牙齿缺失或舌头、指尖缺失。随着CIPA患儿年龄的增大, 当他们开始独自爬行和走路时, 他们经常会经历意外伤害, 导致身体创伤, 如烧伤、割伤或跌倒甚至骨折, 因不引起正常疼痛反应, 这些伤害可能经常被忽视而导致多处疤痕和骨骼或关节骨折, 可能会发生深部组织感染, 例如骨髓炎, 且愈合缓慢。一些患有CIPA的儿童可能会出现持续缓慢无痛的深部足跟溃疡而难以愈合^[18]。

CIPA极其罕见, 故容易被漏诊及误诊, 如临床上出现不明原因反复发热, 常规抗感染及退热药物治疗无效, 疼痛觉缺失, 家族中有类似病史者或者父母为近亲结婚者, 需高度怀疑本病, 可进一步完善碘-淀粉发汗实验、皮肤活检及基因分子遗传学等检查以进一步协助诊断^[2]。须与本病鉴别的疾病有: 1)先天性无汗性外胚层发育不良, 主要表现为无汗、脱发、缺牙三联征; 2)先天性无痛症, 有痛觉障碍, 但有发汗, 且智力正常; 3)遗传性异位脂肪沉积症, 本病为X染色体携带的疾病, 发病一般在幼年, 临床特征有周期性剧烈疼痛、肢端感觉障碍、少汗、皮肤血管性损害, 以及眼、心血管和肾脏的病变; 4)自毁容貌综合征, 为一种性连锁隐性遗传病, 以运动障碍、智能发育不全、强迫性攻击行为、自残及高尿酸血症为特征; 5)脊髓结核、糖尿病所致Charcot关节病, 这些疾病如出现关节症状则需与CIPA相鉴别^[1-2]。

目前对CIPA尚无有效治疗方法。该病为单基因遗传病, 暂无相关基因治疗方法, 主要采取高热时及时予以物理方法及降低周围环境温度的方法降温, 如合并感染需积极抗感染治疗。该病易造成儿

童反复出现发热性惊厥; 由于患儿有痛觉障碍, 会出现自残行为、外伤等, 故临床医生需提高对CIPA认识, 早期发现并诊断该病可为这些儿童及其家人提供适当的医疗护理和教育, 减少患儿自伤、自残行为, 以便患儿有更好的预后。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Li N, Guo S, Wang Q, et al. Heterogeneity of clinical features and mutation analysis of NTRK1 in Han Chinese patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 453-465.
- [2] Dyck PJ, Mellinger JF, Reagan TJ, et al. Not 'indifference to pain' but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy[J]. *Brain*, 1983, 106 (Pt 2): 373-390.
- [3] Li M, Liang JY, Sun ZH, et al. Novel nonsense and frameshift NTRK1 gene mutations in Chinese patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11(3): 2156-2162.
- [4] Liu Z, Liu J, Liu G, et al. Phenotypic heterogeneity of intellectual disability in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A case report and literature review[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6): 2445-2457.
- [5] 黄建琪, 陈先睿, 白海涛. 先天性无痛无汗症一家系2例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 35(9): 689-693.
HUANG Jianqi, CHEN Xianrui, BAI Haitao. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis in a family: 2 cases report [J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2016, 35(9): 689-693.
- [6] Lee ST, Lee J, Lee M, et al. Clinical and genetic analysis of Korean patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Muscle Nerve*, 2009, 40(5): 855-859.
- [7] Wang QL, Guo S, Duan G, et al. Phenotypes and genotypes in five children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 61: 63-69.
- [8] Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Nat Genet*, 1996, 13(4): 485-488.
- [9] Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences[J]. *Nature*, 1986, 319(6056): 743-748.
- [10] Bonkowsky JL, Johnson J, Carey JC, et al. An infant with primary tooth loss and palmar hyperkeratosis: a novel mutation in the NTRK1 gene causing congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(3 Pt 1): e237-e241.
- [11] Beigelman A, Levy J, Hadad N, et al. Abnormal neutrophil

- chemotactic activity in children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): the role of nerve growth factor[J]. *Clin Immunol*, 2009, 130(3): 365-372.
- [12] Perez-Lopez LM, Cabrera-Gonzalez M, Gutierrez-de LID, et al. Update review and clinical presentation in congenital insensitivity to pain and anhidrosis[J]. *Case Rep Pediatr*, 2015, 2015: 589852.
- [13] 吕芳, 王鸥, 徐晓杰, 等. NTRK1突变导致以反复骨折为主要表现的罕见先天性无痛无汗症一例家系研究[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2016, 9(3): 269-276.
- LÜ Fang, WANG Ou, XU Xiaojie, et al. Mutations in NTRK1 cause rare congenital insensitivity to pain with anhidrosis with main manifestation of repeated fractures1[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2016, 9(3): 269-276.
- [14] Lin YP, Su YN, Weng WC, et al. Novel neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 gene mutation associated with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(12): 1548-1551.
- [15] 徐慧. 小儿先天性无痛无汗症1例报告并文献复习[J]. *中国误诊学杂志*, 2012, 12(2): 435-436.
- XU Hui. A case report of congenital insensitivity to pain with anhidrosis children and literature review[J]. *Chinese Journal of Misdiagnosis*, 2012, 12(2): 435-436.
- [16] 葛海霞, 金忠芹, 武庆斌, 等. 酪氨酸激酶受体1型基因突变致先天性无痛无汗症1例报告并文献复习[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(1): 59-61.
- GE Haixia, JIN Zhongqin, WU Qingbin, et al. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis caused by NTRK1 gene mutation: A report of one case and the literature review[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2019, 34(1): 59-61.
- [17] Miura Y, Mardy S, Awaya Y, et al. Mutation and polymorphism analysis of the TRKA (NTRK1) gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) families[J]. *Hum Genet*, 2000, 106(1): 116-124.
- [18] Indo Y. NGF-dependent neurons and neurobiology of emotions and feelings: Lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 87: 1-16.
- [19] Machtei A, Levy J, Friger M, et al. Osteomyelitis of the mandible in a group of 33 pediatric patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(4): 523-526.
- [20] Ismail EA, Al-Shammari N, Anim JT, et al. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: lack of eccrine sweat gland innervation confirmed[J]. *J Child Neurol*, 1998, 13(5): 243-246.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 陈艳瑛, 隆彩霞, 罗兰. 先天性无痛无汗症1例并文献复习[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(10): 1203-1208. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.190390

Cite this article as: CHEN Yanying, LONG Caixia, LUO Lan. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A case report and literature review[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(10): 1203-1208. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.190390