

Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): sebuah artikel dan manajemen anestesi

Ina Karina Putri G. Sugihen¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

*Correspondent Email : inakarinaputrigiting96@gmail.com

Diterima: 15 Januari 2022 | Disetujui: 27 Februari 2022 | Diterbitkan: 28 Februari 2022

Abstract. *Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) is hereditary sensory and autonomic neuropathies (HSAN) type IV caused by mutations in NTRK1 gene (neurotrophic tyrosine kinase receptor 1) located in chromosome 1q21-22, encoding the tyrosinase domain receptor high affinity nerve growth factor. It is characterized by anhidrosis, insensitivity to painful stimuli and mental retardation. Given their low prevalence from few reported cases, it is important to know its sign and symptom to be considered in the differential diagnosis. Therapy for CIPA remains unclear. Complication prevention is the only possible treatment of CIPA. In anesthetic management during surgery, those patients should still administered by analgesics for sedation and anxiolytic effects.*

Keywords: *anhidrosis; anesthetic; CIPA; pain*

Nyeri adalah mekanisme pertahanan yang menandakan adanya kerusakan atau masalah dalam tubuh. Manusia menggunakan sensasi nyeri ini untuk menghindari rangsangan berbahaya bagi tubuh. Mekanisme ini rusak pada kasus Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA) (Parrott, 2013). CIPA merupakan penyakit autosomal resesif yang ditandai dengan episode hiperpireksia, anhidrosis, insensitivitas terhadap nyeri dan self-mutilation serta beberapa kasus terkait dengan retardasi mental. Penyakit ini diklasifikasikan dalam kelompok penyakit Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies (HSAN) tipe IV (Bakri et al. 2016). Kasus CIPA pertama kali dikenalkan oleh Dearborn pada tahun 1936 dengan nama "congenital pure analgesia" (Dearborn, 1932). Saat ini insidensi CIPA saat ini yaitu 1 dari 125 juta kelahiran (Nagasako et al. 2003).

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan adalah metode Literature review. Studi Literatur (literature review) merupakan penelitian yang dilakukan oleh peneliti dengan mengumpulkan sejumlah jurnal, buku-buku, dan majalah yang berkaitan dengan masalah dan tujuan penelitian. Teknik ini dilakukan dengan tujuan untuk mengungkapkan berbagai teori-teori yang relevan dengan permasalahan yang sedang dihadapi/diteliti sebagai bahan rujukan dalam pembahasan hasil penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

CIPA merupakan penyakit autosomal resesif langka yang ditandai dengan hiperpireksia, anhidrosis, insensitivitas terhadap nyeri dan self-mutilation serta beberapa kasus terkait dengan retardasi mental. Penyakit ini diklasifikasikan dalam kelompok penyakit Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies (HSAN) IV (Bakri et al. 2016).

Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies (HSAN) sendiri memiliki 5 tipe. HSAN I (20-50th) dimulai dari hilangnya rasa nyeri dan sensasi suhu bagian distal dan dapat mengenai seluruh modalitas sensorik. Tipe ini merupakan spectrum HSAN yang paling sering. HSAN II (infant) muncul dengan penurunan kemampuan diskriminasi sentuhan dan sensasi tekanan dan ditambah beberapa modalitas sensorik lainnya. HSAN III (familial dysautonomia, Riley-Day syndrome) terjadi pada onset infant dimana menunjukkan disfungsi otonom yang luas bersama sama dengan hilangnya persepsi nyeri dan tekanan. HSAN IV (CIPA) merupakan keadaan yang sangat langka dimana terdapat insensitivitas terhadap nyeri dan deficit otonom namun sensitivitas sentuhan dan tekanan tidak terpengaruh. Sedangkan HSAN V (onset pada saat anak-anak) pada dasarnya terdapat insensitivitas nyeri dan suhu. Gejala otonomnya belum banyak diketahui dan kalaupun ada sangat minimal (Parrott, 2013; Nagasako et al. 2003).

Patogenesis

CIPA terjadi akibat adanya mutasi padagen NTRK1 (neurotrophic tyrosine kinase receptor 1) yang terletak di kromosom 1q21-22 (Nabyev et al. 2018). Mutasi NTRK1 menyebabkan perubahan pada TrkA, reseptor NGF. NGF sendiri mengatur neuron sensorik nosiseptif dan neuron otonom simpatik serta memiliki peran dalam aktivasi dan homeostasis tipe seluler lain sehingga mutasi NTRK1 akan menyebabkan defisiensi perkembangan sensorik somatik aferen nyeri dan suhu (Nabyev et al. 2018). Mutasi ini juga mempengaruhi system saraf simpatis otonom yang menyebabkan hilangnya inervasi neuron kelenjar keringat (Pérez-López et al. 2015).

Tabel 1. Manifestasi klinis lain CIPA

Sistem Saraf Sensorik <ul style="list-style-type: none">• Lip biting, corneal scarring, digits autoamputation• Sensasi suhu (persepsi panas dan dingin)• Hipoalgesia
Sistem Saraf Otonom <ul style="list-style-type: none">• Anhidrosis• Hiperpireksia
Kognitif <ul style="list-style-type: none">• Disabilitas intelektual• Impulsif, hiperaktifitas, ceroboh• Delayed puberty
Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none">• Gerakan mengunyah tak terkoordinasi• Recurrent misdirection• Mual dan muntah
Respiratori <ul style="list-style-type: none">• Pneumonia aspirasi berulang• Hipoksemia berat
Kardiovaskular <ul style="list-style-type: none">• Cardiovascular lability• Hipotensi postural• Blotchy erythema
Muskuloskeletal <ul style="list-style-type: none">• Penyembuhan luka yang lambat• Lesi periungual• Gigi tanggal• Fraktur akibat trauma minor• Delayed bone union• Osteotitis• Septic pseudoarthrosis• Dislokasi multiple• Komplikasi neuroarthropati

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari CIPA yaitu kombinasi dari tiga gejala klasik yaitu insensitivitas terhadap nyeri, anhidrosis dan retardasi mental. Gejala lain yang dapat muncul yaitu gangguan sensasi suhu, osteolisi mandibular, perubahan wajah, gangguan pertumbuhan, osifikasi heterotopic, jaringan lunak berulang dan infeksi tulang hematogen, serta perilaku melukai diri sendiri. Manifestasi lainnya yang juga dapat muncul terdapat dalam Tabel 1 (Nabyev et al. 2018).

Diagnosis

Diagnosis dari CIPA sebagian besar berasal dari gejala klinis ditambah dengan beberapa pemeriksaan. Gejala yang spesifik dan harus ada adalah insensitivitas terhadap nyeri, anhidrosis dan disabilitas intelektual ataupun retardasi mental. Pada praktiknya, tingkat keparahan gejala CIPA sangat variatif pada pasien. Pemeriksaan fisik yang biasa dilakukan merupakan pemeriksaan sensorik dan otonom

terkait. Pemeriksaan penunjang yang mungkin dilakukan adalah biopsi kulit dimana diharapkan ditemukan menurunnya invasi kelenjar keringat ektrin. Beberapa tes lain yaitu sural nerve biopsy dimana hilangnya jumlah unmyelinated fibers dan menurunnya jumlah small myelinated fibers, axonal flare test dan genetika molecular (Nagasako et al. 2003; (Nabyev et al. 2018).

Komplikasi

Tingginya insiden infeksi pada pasien dengan CIPA juga menjadi masalah. Infeksi kulit dan tulang dalam adalah jenis yang paling umum, dan *Staphylococcus aureus* adalah patogen yang paling sering terlibat. Deregulasi suhu dapat menyebabkan demam berulang, yang dapat menyebabkan kematian jika tidak dikenali lebih awal. Komplikasi lain seperti trauma atau infeksi jaringan lunak/tulang dapat menurunkan tingkat kelangsungan hidup, meskipun semuanya merupakan kondisi yang dapat diobati jika didiagnosis tepat waktu (Daneshjou et al. 2012).

Terapi

Sampai saat ini belum ada terpai spesifik untuk CIPA. Namun yang paling penting adalah diagnosis yang akurat dan segera. Perlu dilakukan juga program training khusus yang ditujukan untuk mencegah perilaku self-mutilation atau trauma trauma lain (Kim et.al. 1999).

Pendekatan terapeutik terbaik untuk pasien dengan CIPA adalah tindakan profilaksis seperti kawat gigi untuk menahan beban dini pada fraktur non-bedah dan tindak lanjut yang akurat untuk menghindari komplikasi lain. Pada kasus fraktur dengan CIPA perlu dilekukan pada masa awal dan penggunaan awal bifosfonat untuk pencegahan osteoporosis (Pérez-López et al. 2015).

Mengatasi penyebab CIPA tentunya akan menjadi terpi yang lebih menguntungkan dibandingkan profilaksis dan terpai simpomatis. Jika CIPA dihasilkan dari mutasi kehilangan fungsi pada gen *NTRK1* yang mengkode *TrkA*, maka pengobatan molekuler yang melibatkan reseptor tirosin kinase untuk NGF mungkin akan menjadi teknik terapi yang paling efektif (Pérez-López et al. 2015).

Manajemen Anestesi CIPA

Pasien CIPA seringkali harus dilakukan tindakan operasi terkait fraktur atau masalah lainnya. Manajemen anaestesi pada pasien CIPA terkait risiko anestesi dan kebutuhan analgesic yang dibutuhkan selama operasi belum banyak dijelaskan karena keadaan penyakitnya yang langka sehingga literature yang membahas masih minimal (Parrott, 2013).

Sebuah penelitian melakukan manajemen anestesi dan outcomenya pada 5 pasien dengan CIPA. Pada penelitian tersebut dilakukan general anestesia pada semua pasien dan tidak ditemukan perubahan yang signifikan pada tekanan darah, heart rate ataupun suhu. Pada intraoperatif, opioid dapat diberikan dalam dosis kecil ataupun tidak sama sekali. Dalam penilitan ini opioid digunakan untuk sedative atau anxiolytics pada pasien yang sensasi nosiseptif dan mekanoreseptor yang masih dipertahankan (Parrott, 2013).

Pada CIPA, kontrol suhu tubuh terganggu karena anhidrat sistemik yang menyebabkan episode kenaikan suhu mendadak. Untuk itu, 20% orang yang menderita gangguan ini kehilangan nyawanya dalam 3 tahun pertama setelah lahir (Oliveira et al. 2009). Selain kontrol suhu, kontrol suhu lingkungan, dan penggunaan selimut pemanas dan pendingin dapat digunakan untuk mengontrol perubahan suhu tubuh intraoperatif. Pemantauan suhu tubuh intraoperative dapat dilakukan melalui pemantauan suhu aksila (Akdogan et al.2016).

Selama prosedur pembedahan, terlepas dari kenyataan bahwa pasien tidak responsif terhadap rasa sakit, masih perlu untuk memberikan anestesi karena fakta bahwa hiperestesia taktil dapat berkembang. Pemberian anestesi umum menghilangkan rasa takut dan kecemasan pada pasien dengan keterbelakangan mental serta mencegah pembentukan patah tulang baru karena memastikan pasien tetap tidak bergerak. Dapat diamati pada pemeriksaan literatur bahwa di sebagian besar kasus, anestesi umum lebih disukai meskipun ada juga kasus di mana sedasi adalah metode yang dipilih. Meskipun pemberian anestesi umum memiliki banyak keuntungan, dalam kasus di mana kadar katekolamin berkurang, dapat menyebabkan hipotensi yang serius (Akdogan et al.2016).

KESIMPULAN

CIPA adalah penyakit autosomal resesif HSAN IV yang memiliki gejala klasik insensitivitas nyeri, anhidrosis dan retardasi mental serta gejala lain yang mungkin saja muncul pada sistem saraf sensorik dan otonom, kognitif, gastrointestinal, respiratori, kardiovaskular dan muskuloskeletal. CIPA terjadi akibat mutasi *NTRK1* yang menyebabkan perubahan pada *TrkA*, reseptor NGF (pengatur neuron sensorik nosiseptif dan neuron otonom simpatik) (Bakri et al. 2016; Nabyev et al. 2018; Pérez-López, et all. 2015).

Diagnosis CIPA sebagian besar didapatkan dari gejala klinis pada saat anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk mendukung diagnosis yaitu biopsi kulit, tes sural nerve, axonal flare dan genetika molekuler.^{4,5} Komplikasi yang sering terjadi adalah infeksi baik pada kulit maupun tulang. Dereglulasi suhu pada suhu juga dapat menyebabkan demam berulang yang berbahaya jika tidak diketahui. Komplikasi lain adalah fraktur yang didapat dari trauma minor. Terapi CIPA sampai saat ini berupa simptomatik dan profilaksis dari komplikasi (Daneshjou et al.2012).

Manajemen anestesi pada pasien CIPA saat dilakukan operasi tetap perlu diberikan analgesic walaupun pasien tidak dapat merasakan nyeri untuk keperluan sedative dan anxiolytic (Parrott, 2013 ; Akdogan et al.2016).

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada pihak Rumah Sakit Abdul Moeloek yang telah memberikan informasi sehingga terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Akdogan A, Eroglu A, Kutanis D, Cekic B. (2016). Anesthetic management in a patient with congenital insensitivity to pain syndrome for lower extremity surgery. *Int J Anesth Res*, 4(10),340-2.
- Bakri FG, Wahbeh A, Sneina AA, Khader AA, Obeidat F, Alawwa I. (2016). Congenital insensitivity to pain and anhidrosis due to a rare mutation and that is complicated by inflammatory bowel disease and amyloidosis: a case report. *Clinical Case Report*, 4(10),997-1000.
- Daneshjou K, Jafarieh H, Raaeskarami SR.(2012). Congenital insensitivity to pain and anhidrosis (CIPA) syndrome; a report of 4 cases. *Iranian Journal of Pediatrics*, 22(3), 412–2.
- Dearborn G.(1932). A case of congenital general pure analgesia. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 75(6):612–5.
- Kim JS, Woo YJ, Kim GM, Kim CJ, Ma JS, Hwang TJ. (1999). Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case report. *J Korean Med Sel*, 14, 460.
- Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. (2003). Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain*, 101(3), 213-9.
- Nabyev VN, Seneran H, Aksoy MC. (2018). Congenital insensitivity to pain syndrome with anhidrosis. Review of literature. *J Pediatrics & Pediatr Med*, 2(4), 14-20.
- Oliveira CR, Paris VC, Pereira RA, Lara FS. (2009) Anesthesia in a patient with congenital insensitivity to pain and anhidrosis. *Rev Bras Anesthesiol*, 59(5), 602-609.
- Parrott LM. (2013) Anesthetic Management of a Patient With Congenital Insensitivity to Pain: A case report. *AANA Journal*, 81(5), 376-8.
- Pérez-López LM, Cabrera-González M, Iglesia DG, Ricart S, Knörr-Giménez G. (2015). Update review and clinical presentation in congenital insensitivity to pain and anhidrosis. *Case Reports in Pediatrics*,:1-7.