

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Hipohydrotyczna dysplazja ektodermalna

Synonimy: Hipohydrotyczna dysplazja ektodermalna: 1, 7, 10A, 10B, 11A, 11B, 12, 15, 16 ang.

Hypohidrotic ectodermal dysplasia; HED

OMIM: 129490, 224900, 257980, 614929, 305100, 614940, 614941, 617337, 618535

ORPHA kod: 238468, 1810, 181, 248

ICD-10: Q82.4

Definicja choroby

Hipohydrotyczna dysplazja ektodermalna (HED) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą wielonarządową należącą do grupy dysplazji ektodermalnych. Charakteryzuje się częściowym lub całkowitym brakiem gruczołów ekrynowych, powodującym brak lub niedostateczną potliwość (anhidroza/ hipohidroza) oraz związaną z tym nietolerancją ciepła i tendencją do zagrażających życiu hipertermii. W obraz kliniczny HED wpisuje się także skąpe owłosienie skóry głowy i ciała (hipotrychoza). Typowe są zaburzenia w uzębieniu. Zazwyczaj tylko kilka nieprawidłowo uformowanych (stożkowych) zębów wyrzyna się z opóźnieniem (hipodoncja) lub występuje całkowity brak uzębienia (adoncja). Brak/ hipoplazja gruczołów śluzowych powoduje zaburzenia również w innych układów, m.in. pokarmowego, oddechowego oraz deficyty immunologiczne. Pełne objawy obecne są zazwyczaj u płci męskiej oraz w postaci dziedziczonej autosomalnie recesywnie u obu płci. Nosicielki formy HED sprzężonej z chromosomem X oraz postać autosomalnie dominująca choroby (niezależnie od płci) prezentują łagodne, zróżnicowane fenotypy.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Najczęstszą formą HED jest postać recesywna sprzężona z chromosomem X, spowodowana mutacją w genie ektodysplazyny-A (EDA). Dziedziczenie może być również uwarunkowane w sposób autosomalny dominujący lub recesywny. Choroba jest spowodowana mutacją w jednym z genów: EDA (Xq12-q13.1), EDAR (2q11-q13), EDARADD (1q42.3-q43) i WNT10A(2q35). Geny te kodują białka szlaku ektodysplastyny/NF-κB, które biorą udział w embriogenezie i są niezbędne do prawidłowego rozwoju przydatków ektodermy, takich jak gruczoły potowe, włosy i zęby. Mutacje w genie EDAR kodują receptor EDA, a w genie EDARADD - domeny śmierci związanej z receptorem ektodysplastyny anhydrotycznej. Mutacje o charakterze utraty lub zmiany funkcji dotyczą genu WNT10A zaburzają fałdowanie i stabilizację białek, co powoduje patologie m.in. struktur ektodermy.

Epidemiologia

Częstość występowania wynosi 1: 15 000 żywych urodzeń. Szacuje się jednak, że HED jest niedoszacowany i występuje nawet u 1:5 000-10 000 noworodków.

Opis kliniczny

Rozpoznanie HED może zostać postawione na różnych etapach życia dziecka. U noworodków oprócz nietolerancji ciepła i tendencji do podwyższonej temperatury, uwagę może zwrócić łuszcząca się skóra oraz przewlekła egzema. W późniejszym wieku niepokój wzbudza opóźnienie lub brak wyrzynania zębów, a także ich nieprawidłowy, stożkowaty kształt. Charakterystyczna jest hipotrychoza (cienkie, wolno rosnące, słabo pigmentowane włosy), hypohydroza (przeegrzewanie z powodu dysfunkcji gruczołów potowych) oraz hipopigmentacja skóry ciała, która jest też nienaturalnie cienka i sucha. Z kolei wokół oczu skóra jest ciemno zabarwiona (hiperpigmentacja) i delikatnie pomarszczona, co sprawia, że wygląda na przedwcześnie starzejącą się. Dymorfie twarzy obejmują: wydatne czoło, zapadnięty grzbiet nosa (tzw. „nos siodłowy”), niezwykle grube usta, duży podbródek. Wraz z wiekiem coraz mocniej uwydatniają się także inne objawy, takie jak: suche oczy z powodu nieprawidłowej funkcji gruczołów Meiboma, nawracające zapalenia płuc, symptomy podobne do astmy związane z nieprawidłowościami gruczołów oskrzelowych, ochrypliwość, a także złogi/skrzepy wydzielin w przewodach nosowych i słuchowych nierzadko wymagające mechanicznego usuwania. Wzrost fizyczny i rozwój psychomotoryczny większości pacjentów jest prawidłowy. Istnieją korelacje genotyp-fenotyp. Ze względu na różnorodność fenotypów klinicznych opisano już 8 różnych podtypów HED (w tym postaci z niedoborami odporności), możliwe jest wyodrębnienie kolejnych.

Diagnostyka

Podejrzanie choroby jest często stawiane na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych, jednak diagnozę ostateczną potwierdza badanie genetyczne. Na postawienie ostatecznego rozpoznania pozwala wykrycie patogennych wariantów w obrębie jednego z genów: EDA u hemizygotycznych mężczyzn lub EDAR, EDARADD i WNT10A w postaciach biallelicznych u obu płci. Badania molekularne mogą obejmować testy pojedynczego lub panelu wielu genów. U mężczyzn przejawiających cechy dziedziczenia związane z chromosomem X najpierw przeprowadza się sekwencjonowanie genu EDA, a jeśli nie zostanie znaleziony wariant patogenny, następnie analizę delecji/duplikacji w jego obrębie. Jeśli probant przejawia cechy dziedziczenia autosomalnego (recesywnego bądź dominującego) należy przeprowadzić analizę sekwencji EDAR, EDARADD i WNT10A, a następnie analizę delecji/duplikacji, jeśli analiza sekwencji nie wykryje wariantu patogennego.

Leczenie

Leczenie choroby skupia się na minimalizacji objawów występujących w hipohydrotycznej dysplazji ektodermalnej oraz optymalizacji rozwoju psychospołecznego, poprawie funkcjonowania dotkniętych narządów i utrzymaniu prawidłowej temperatury ciała. W celu oceny wydzielin przewodów nosowych i słuchowych, pacjenci powinni podlegać kontroli otolaryngologicznej minimum raz w roku (w razie potrzeb częściej). Pomocne jest zapobieganie tworzeniu się złożeń poprzez nawilżanie powietrza w otoczeniu. Okulista powinien zbadać dno oka oraz przeprowadzać coroczną kontrolę ze względu na nieprawidłowe wykształcenie gruczołów Meiboma i skłonność do nadmiernego wysuszenia oczu (z tego powodu poleca się codzienne używanie kropli nawilżających). Zalecane jest leczenie ortodontyczne i stomatologiczne celem poprawy estetyki i funkcjonalności uzębienia oraz zatok. Często niezbędne jest zaopatrzenie w

implanty i protezy zębowe (wymiana u dzieci co 2,5 roku lub częściej) oraz leczenie fluorem w celu zapobiegania próchnicy. Kontrola stomatologiczna jest zalecana co 6-12 miesięcy, ma ona na celu monitorowanie rozwoju zębów, kości szczęki, żuchwy, efektywności zastosowanego leczenia oraz w razie potrzeby zastosowanie dodatkowych interwencji. Dla usprawnienia spożywania posiłków u osób z trudnościami w żuciu i połykaniu powinno się proponować poradnictwo dietetyczne oraz terapie utrzymujące nawilżenie jamy ustnej. Ze względu na zwiększone ryzyko astmy i nawracających zapaleń płuc, ważne jest również objęcie chorego opieką pulmonologiczną.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych. Pacjentów z współistniejącym niedoborem odporności powinno się objąć opieką immunologa, mogą oni wymagać indywidualnego dopasowania kalendarza szczepień.

Zalecenia szczególne

Należy unikać narażenia na ekspozycje cieplne. U niemowląt znajdujących się w inkubatorze ważne jest ciągłe kontrolowanie temperatury ciała. U pozostałych chorych należy stosować metody pomagające utrzymać prawidłową temperaturę ciała (przebywanie w klimatyzowanych pomieszczeniach, środkach transportu, zaopatrzenie w chłodzącą odzież, maty, częste spożywanie chłodnych płynów). Zaleca się stosowanie produktów do pielęgnacji skóry w przypadku egzemy i narażenia na czynniki nasilające jej suchość. Zalecane jest poradnictwo genetyczne rodzin. Należy zaoferować molekularne badania genetyczne krewnych z grupy ryzyka, aby umożliwić wczesną diagnozę i leczenie (co jest szczególnie istotne u noworodków w celu uniknięcia groźnej dla życia hipertermii). Zaleca się także unikanie przegrzewania u ciężarnych nosicielek mutacji sprzężonych z X.

Rokowanie

Jeśli choroba nie zostanie zdiagnozowana wystarczająco wcześnie w okresie niemowlęcym, hipertermia może prowadzić do uszkodzenia mózgu a nawet śmierci. Dzięki wczesnej diagnozie i odpowiedniemu leczeniu, większość pacjentów ma normalną długość życia. Osoby dorosłe po odpowiedniej nauce radzenia sobie z chorobą mogą żyć bez wsparcia osób trzecich.

Organizacje pacjenckie

The National Foundation for Ectodermal Dysplasias
The Ectodermal Dysplasia Society

Ważne strony internetowe

ORPHA.NET- Hypohidrotic ectodermal dysplasia
Rarediseases.info.nih.gov- Hypohidrotic ectodermal dysplasia
Książka GeneReviews®- Hypohidrotic ectodermal dysplasia
OMIM- Hypohidrotic ectodermal dysplasia

Autorzy opisu:

Milena Matuszczak¹, Maria Giżewska²

1 Zakład Genetyki i Patologii, Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych, 2 Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieków Rozwojowych - SPSK Nr 1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Data opisu 18.05.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.