



Ektodermal Displazili Hastaların Klinik ve İmmunolojik Özellikleri

Hülya Köse¹, Akçahan Akalın²

1 Diyarbakır Çocuk Hastanesi. Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

2 Diyarbakır Çocuk Hastanesi. Çocuk Genetik Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 11.11.2024; Revizyon: 13.02.2025; Kabul Tarihi: 14.02.2025

Öz

Giriş: Ektodermal displazi (ED) ektodermal orjinli doku ve organları etkileyen bir belirtiler grubudur. Ektodermal displaziler hidrotik ve anhidrotik hipohidrotik olarak üçe ayrılırlar. Hipohidrotik ektodermal displazi (HED), öncelikle hipohidroz (terleme yeteneğinin azalması) veya anhidroz (terleme yeteneğinin olmaması), hipotrikoz (seyrek saç) ve hipodonti (eksik ve anormal dişler) ile karakterize edilir. Vakaların yaklaşık üçte ikisinde XLHED (X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi) X'e bağlı bir bozukluk olarak kalıtılır ve vakaların geri kalanı otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtım gösterir. XLHED'e tümör nekroz faktörü (TNF) ile ilişkili ligand ailesinin bir üyesi olan ve transmembran proteini ektodisplazini kodlayan EDA genindeki varyantlar neden olur. Diğer formlar ektodisplazinin reseptör geni EDAR, EDAR ile ilişkili ölüm alanı geni EDARADD ve WNT10A'daki varyantlardan kaynaklanmaktadır. İnkontinentia pigmenti (IP), IKBKG genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarından kaynaklanır, hastalarda doğal öldürücü hücre fonksiyon bozukluğu, hipogamaglobulinemi ve hiperimmünglobülin M sendromu dahil olmak üzere çok çeşitli bağışıklık bozuklukları tanımlanmıştır.

Yöntemler: Hastalardan genomik DNA izolasyonu alınan periferik kan örneklerinden gerçekleştirildi. Çalışmada Yeni Nesil DNA Dizi Analizi (YND) yöntemi kullanıldı. Varyantları değerlendirmek için ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)(Landrum et al. 2014), The Human Gene Mutation Database (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, ExAc (<http://exac.broadinstitute.org/>) veri tabanları kullanılmıştır. Tanımlanan tüm varyantların patojenisite sınıflandırması "American College of Medical Genetics Standards and Genomics (ACMG) Guideline'a göre sınıflandırılmıştır Ig G, A, M değerleri nefelometrik yöntemle ve lenfosit alt grupları flow sitometri ile çalışıldı.

Bulgular: Bu makalede altı ED, 1 inkontinensia pigmenti olmak üzere yedi hastamızın klinik ve immünolojik özelliklerini sunduk. Olgu 1,3,4,5 ve 7'nin ağırlık ve boy persentilleri yaşlarına göre geri idi. Olgularımızın hepsinde terleme azlığı mevcuttu. Olgularımızdan 1,4 ve 7'de total alopesi saptandı. Olgu 5,6 anhidroza bağlı hipertermi nedeniyle febril konvülsiyon geçirmişlerdi. Olgu 2,3' de okul başarısında gerilik, olgu 5,6,7'de nöromotor gelişim geriliği, olgu 4' de ise dikkat eksikliği hiperaktivite saptandı. IP'li hastamız panhipogamaglobulinemi nedeniyle İVİG (intravenöz immünglobulin) tedavisi almaktadır.

Sonuç: Çocukluk çağında tekrarlayan ateş epizodları, tırnak ve saç problemleri, terlemede azalma ve dental anomalileri olan hastalarda ektodermal displazi ayırıcı tanıda düşünülmeli, immün yetmezlik açısından tetkik edilmelidir.

Anahtar kelimeler:Ektodermal displazi, immün yetmezlik, inkontinensia pigmenti

DOI: 10.5798/dicletip.1657560

Yazışma Adresi / Correspondence: Hülya Köse, Diyarbakır Çocuk Hastanesi. Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye e-mail: hulyaas@yahoo.com

Clinical and Immunological Features of Patients with Ectodermal Dysplasia

Abstract

Introduction: Ectodermal dysplasia (ED) refers to a group of conditions that affect tissues and organs originating from the ectoderm. These dysplasias are classified into three categories: hydrotic, anhidrotic, and hypohidrotic. Hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) is primarily characterized by two main features: hypohidrosis, which is a reduced ability to sweat, or anhidrosis, which is the complete absence of sweating. Other symptoms include hypotrichosis, or sparse hair, and hypodontia, which refers to missing or abnormal teeth. X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) is predominantly inherited as an X-linked disorder in about two-thirds of cases, while the rest may follow autosomal recessive or dominant patterns. XLHED results from variants in the EDA gene, a member of the tumor necrosis factor (TNF)-related ligand family, which encodes the transmembrane protein ectodysplasia. Other forms of ectodermal dysplasia can be attributed to variants in the EDAR gene (ectodysplasin receptor), the EDAR-associated death domain gene (EDARADD), and the WNT10A gene. Incontinentia pigmenti (IP) is caused by loss-of-function mutations in the IKBKG gene. Patients with this condition may exhibit a wide range of immune disorders, including natural killer cell dysfunction, hypogammaglobulinemia, and hyper IgM syndrome.

Method: Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples taken from the patients. The Next Generation DNA Sequencing Analysis (NGA) method was used in the study. ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) (Landrum et al. 2014), The Human Gene Mutation Database (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), ExAc (<http://exac.broadinstitute.org/>) databases were used to evaluate the variants. Pathogenicity classification of all identified variants was classified according to the "American College of Medical Genetics Standards and Genomics (ACMG) Guideline". Ig G, A, M values were studied by nephelometric method and lymphocyte subgroups were analyzed by flow cytometry.

Results: This paper presents the clinical and immunological features of seven patients: six with ectodermal dysplasia (ED) and one with incontinentia pigmenti. The weight and height percentiles of cases 1, 3, 4, 5, and 7 were below those of their peers. All patients exhibited decreased sweating. Total alopecia was observed in cases 1, 4, and 7. Cases 5 and 6 experienced febrile convulsions due to hyperthermia resulting from their inability to sweat. Cases 2 and 3 demonstrated academic delays, while cases 5, 6, and 7 exhibited neuromotor developmental delays. Case 4 had attention deficit hyperactivity disorder. Our patient with incontinentia pigmenti is receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment due to panhypogammaglobulinemia.

Conclusion: Ectodermal dysplasia should be considered in the differential diagnosis for patients with recurrent fever episodes during childhood, along with nail and hair issues, decreased sweating, dental anomalies, and potential immunodeficiency.

Keywords: Ectodermal dysplasia, immunodeficiency, incontinentia pigmenti.

GİRİŞ

Ektodermal displazi (ED); deri, tırnak, saç, ter bezleri ve diş gibi ektoderm kaynaklı dokuları etkileyen, en az 200 farklı tipi olan heterojen bir grup hastalıktır¹. Hipohidrotik ED, immün yetmezlik ile birlikte anhidrotik ED (AED), hidrotik ED olmak üzere 3 farklı alt grupta incelenebilir². Hipohidrotik ektodermal displazi (HED), öncelikle hipohidroz (terleme yeteneğinin azalması) veya anhidroz (terleme yeteneğinin olmaması), hipotrikoz (seyrek saç) ve hipodonti (eksik ve anormal dişler) ile karakterizedir. Vakaların yaklaşık üçte ikisinde XLHED (X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi), Christ-Siemens-Touraine sendromu olarak da adlandırılan X'e bağlı bir bozukluk olarak kalıtılır ve vakaların geri kalanı otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtım

gösterir. XLHED tümör nekroz faktörü (TNF) ile ilişkili ligand ailesinin bir üyesi olan transmembran proteini ektodisplazini kodlayan EDA genindeki varyantlar neden olur. Otozomal resesif ve dominant formlar, yüzde 10 ila 15 oranında ektodisplazinin reseptör geni EDAR'daki, yüzde 1 ila 2'si EDAR ile ilişkili ölüm alanı geni EDARADD'deki ve yüzde 5 ila 6'sı WNT10A'daki varyantlardan kaynaklanmaktadır³. İmmün yetmezlik ile birlikte Anhidrotik ektodermal displazi (AED-ID;), gendeki daha hafif (hipomorfik) varyantlar nedeniyle erkeklerde görülen, NEMO olarak bilinen IKK-gama (IKBKG) X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazinin (XLHED) oldukça nadir görülen bir şeklidir⁴. Hastalar, ciddi, tekrarlayan enfeksiyonlara ek olarak,

genellikle daha hafif olmak ile birlikte, hipohidrotik ektodermal displaziye (HED) benzer klinik özelliklere sahiptir⁴. İnkontinentia pigmenti (IP), genellikle doğumdan önce erkeklerde ölümcül olan X'e bağlı dominant bir genodermatozdur⁵. İKBKG (genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarından kaynaklanır, hastalarda doğal öldürücü hücre fonksiyon bozukluğu, hipogamaglobulinemi ve hiperimmünglobulin M sendromu dahil olmak üzere çok çeşitli bağışıklık bozuklukları tanımlanmıştır⁶. Çalışmamızda klinik ve moleküler genetik analiz yöntemleriyle tanı konulan biri IP tanılı olmak üzere toplam yedi ektodermal displazili hastamızın klinik ve immünolojik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Hastalardan alınan periferik kan örneklerinden genomik DNA izole edildi. Çalışmada Yeni Nesil DNA Dizi Analizi (YND) yöntemi kullanılmıştır. Varyantları değerlendirmek için ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>), The Human Gene Mutation Database (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, ExAc (<http://exac.broadinstitute.org/>) veri tabanları kullanılmıştır. Tanımlanan tüm varyantların patojenisite sınıflandırması "American College of Medical Genetics Standards and Genomics (ACMG) Guideline'a göre sınıflandırılmıştır. Ig G, A, M değerleri için alınan periferik kan örnekleri önce 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı, hemolizlilik ve lipemik yönden değerlendirilerek nefelometre cihazının raklarına yerleştirildi ve partiküller tarafından saçılan ışığın yoğunluğu ölçüldü. Lenfosit alt grupları çalışması için EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden her bir lenfosit alt grubu için gerekli olan monoklonal antikorlar konulduktan sonra, sırasıyla boyama, lizing, inkübasyon ve yıkama işlemleri yapılarak akım sitometri cihazında ölçüm gerçekleştirildi. Ailelerden yazılı onam ve 7/6/2024 83 no'lu sayı ile etik onay alındı.

BULGULAR

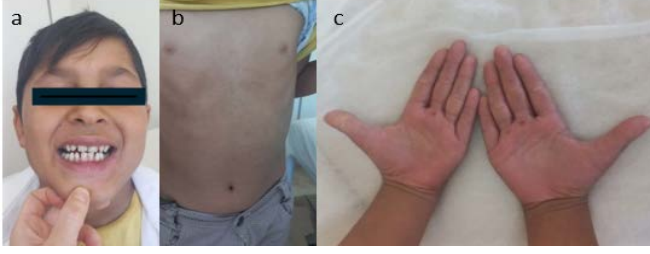
Olgu Sunumları

Olgu 1: Dört yaş kız hasta total alopesi nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın soygeçmişinde anne ve baba aynı köyden olması dışında özellik yoktu. Fizik muayenede boy: 101 cm (SDS: -1), ağırlık: 14,9 kg (SDS: -1,02) idi. Total alopesi, üst kesici dişlerde renk değişikliği, kaşlar ve kirpiklerde seyreklik saptandı. Terlemesi vardı, tırnakları uzuyordu. Dişlerde sarı kahverengi diskolarasyon mevcuttu. Yaygın kserozis kutisi olan hastanın nöromotor gelişimi normaldi, elde siğili mevcuttu. Hastanın immünolojik değerlendirmesinde nötropeni (ANS:850) ve CD8 hücre (CD8: %12) lenfopenisi saptandı. Şekil 1'de hastanın total alopesisi, konik şekilli dişleri, seyrek kaşları görülmektedir.



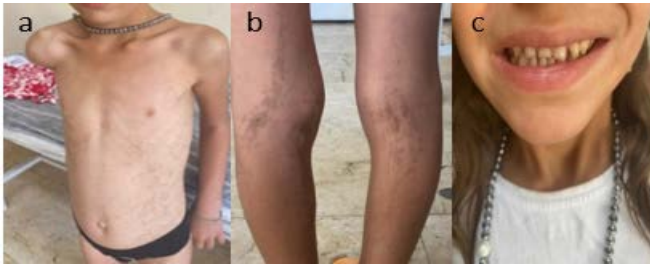
Şekil 1: Total alopesi, konik şekilli dişler, seyrek kaşlar

Olgu 2: Yedi yaş erkek hasta sıcağa karşı intolerans ve dişlerde bozukluk şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinde özellik bulunmayan hastanın soygeçmişinde 2. derece akraba evliliği mevcuttu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde, ağırlık boy persentilleri normal, ciltte yaygın kuruluk, konik şekilli dişler, palmoplantar keratozis, seyrek kaşlar ve ciltte hipotrikozis saptandı. Tırnak uzaması olan hasta seyrek, zayıf, kısa, kuru, vekırılğan saçlara sahipti. Okul başarısı kötü idi. Hastada parsiyel IgA eksikliği (IgA: 27 mg/dl) tespit edildi. Şekil 2'de konik şekilli dişler, palmoplantar hiperkeratoz gösterilmektedir.



Şekil 2: Konik şekilli dişler, palmoplantar hiperkeratoz, gövdede kuruluk

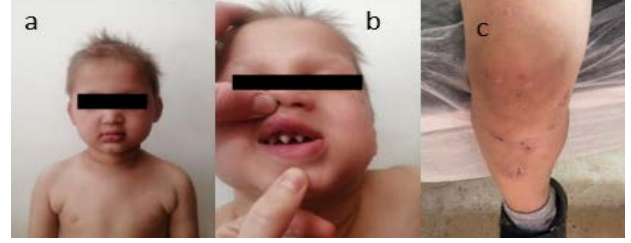
Olgu 3: Yedi yaş kız hasta, soygeçmişinde 2. derece akrabalık öyküsü mevcuttu. Sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, kronik ishal, panhipogamaglobulinemi nedeniyle üç haftada bir IVIG tedavisi almaktaydı. Fizik muayenede seyrek saçlar, konik şekilli dişler ve ciltte yaygın hiperpigmente lekeleri mevcuttu. Boy:100cm (SDS-2), ağırlık 16 kg (-2,1 SDS) idi. Özgeçmişinde epilepsi tanısı ile takipte olduğu öğrenilen hasta antikönvülsan tedavi almaktaydı. Yapılan kolonoskopide enflamatuvar bağırsak hastalığı ile uyumlu bulgular saptandı. IgE düşüklüğü (Total IgE :2 kU/L) ve lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde total T ve B hücre lenfopenisi (CD3: %47, CD4: %18, CD8: %15, CD19: %5) bulundu. Şekil 3' de vücuttaki hiperpigmente lekeler, konik şekilli dişler görülmektedir.



Şekil 3: Vücutta hiperpigmente lekeler, konik şekilli dişler

Olgu 4: Dört yaş erkek hasta sık ateşlenme ve terleme şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinde özellik saptanmayan hastanın soygeçmişinde 2. derece akraba evliliği mevcuttu. Doğumdan itibaren sık ateşlenme öyküsü olan hastanın hastanın terlemesi yoktu. Fizik muayenede ağırlık ve boy persentilleri normaldi, kırılğan tırnaklar, seyrek ve az dişler (oligodenti) kuru cilt ve total alopesi saptandı. Hafif mental gerillik ve hiperaktivite mevcuttu. İmmünolojik bulgular

arasında IgM düşüklüğü (IgM:30mg/dl) ve total IgE yüksekliği (Total IgE:1500 kU/L) saptandı. Hastanın alerjik rinit semptomları nedeniyle nazal nemlendirici ve nazal steroid başlandı. Şekil 4' de seyrek saçlar, konik dişler, ciltte hiperkeratoz şeklindeki fenotipik özellikleri sunulmuştur.



Şekil 4: Seyrek saçlar, Konik dişler, ciltte hiperkeratoz

Olgu 5: Üç yaş, dört ay erkek hasta terleme azlığı ve dişlerde dökülme şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Erkek kardeşinde, hipertermi ataklarından dolayı febril konvülsiyon geçirme öyküsü olduğu öğrenildi. Fizik muayenede boy: 99 cm (-1SDS) ağırlık: 15,3 kg (-0,5 SDS) idi. Cildi kuru, kaşları seyrek ve egzematöz lezyonları mevcuttu. İmmünolojik bulguları normaldi. Şekil 5' de konik şekilli dişler ve seyrek saçlar gösterilmektedir.



Şekil 5: Konik şekilli dişler ve seyrek saçlar

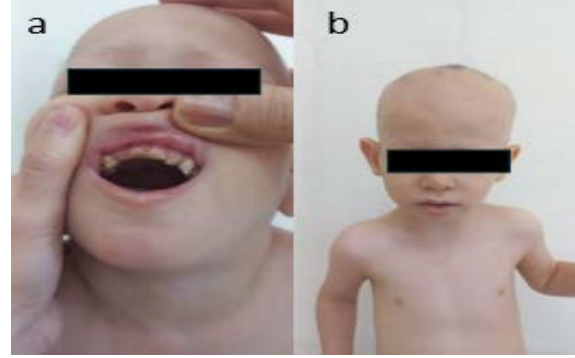
Olgu 6: Altı yaş, dört aylık erkek hasta doğumdan itibaren ateşlenme, terleme azlığı ve saç uzamaması şikayeti ile getirildi. Olgu 5'in erkek kardeşi olan hastanın hipertermi atakları nedeni ile nöbet öyküsü de mevcuttu. Fizik muayenede ağırlık ve boy persentilleri normal, cildi kuru, kaşları seyrek ve egzematöz lezyonları vardı. Hipertermi atakları nedeni ile nöbet öyküsü mevcuttu. Alerjik rinit semptomları nedeniyle

nazal steroid kullanmıştı. Total IgE (Total IgE :5 kU/L) ve NK hücre düşüklüğü (NK: %1,5) saptandı.

Olgu 7: Altı yaş, erkek hasta nöromotor gelişim geriliği şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinde prematür doğum öyküsü olan hasta solunum sıkıntısı nedeni ile üç ay yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılmıştı. Nöromotor gelişimi geri olan hastanın sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Soygeçmişinde 3. derece akraba evliliği mevcut olan hastanın sol renal agenezisi mevcuttu. Fizik muayenede boy:75 cm (SDS:-3,18) ağırlık: 8,4 kg (SDS:-3,38) idi. Kaş ve kirpikleri agenezikti ve total alopesi tespit edildi. Dişlerinde diskolorasyon ve tırnaklarda çabuk kırılma mevcuttu. Parsiyel IgA eksikliği (IgA: 25 mg/dl)

Tablo I: Olguların Klinik ve İmmünolojik Özellikleri

saptandı. Şekil 6'de total alopesi, konik şekilli ve diskolore dişler sunulmuştur.



Şekil 6: Total alopesi, konik şekilli ve diskolore dişler
Hastaların başlıca klinik bulguları ve genetik mutasyonları Tablo I'de özetlenmiştir.

Yaş(yıl) Cinsiyet	Olgu1 4 yaş,kız	Olgu 2 7 yaş erkek	Olgu 3 7 yaş, kız	Olgu4 4 yaş, erkek	Olgu 5 3 yaş 4 ay,erkek	Olgu 6 6 yaş 4 ay,erkek	Olgu 7 6 yaş,erkek
Fizikmuayene Cilt	Cilt kuru	Cilt kuru, terleme yok palmoplantar keratozis	Ciltte hiperpigmente lekeler	Cilt kuru	Cilt kuru Kaşlar seyrek Tırnak uzaması yok Egzematöz lezyonları mevcut	Cilt kuru Kaşlar seyrek Tırnak uzaması yok Egzematöz lezyonları mevcut	Ciltte keratoz
Saç/kaş/kirpik	Total alopesi Kaşlar ve kirpikler seyrek	Seyrek, zayıf, kısa , kırılğan, kaşlar 1/3 laterali seyrek	Seyrek, zayıf, kısa , kırılğan, kaşlar 1/3 laterali seyrek	Total alopesi	Seyrek zayıf saçlar ve kaşlar	Seyrek zayıf saçlar ve kaşlar	Total alopesi
Tırnaklar Diş	Dişlerde diskolorasyon Tırnaklar distrofik	Konik şekilli dişler	Konik şekilli dişler	Dişler seyrek az(oligodenti)	Dişler seyrek az(oli) Konik şekilli	Dişler seyrek az(oli) Konik şekilli	Konik şekilli dişler Tırnaklar distrofik
Diğersistemler	Elde siğiller		Epilepsi		Febril konvülsiyon	Febril konvülsiyon	Sol renal agenezi
Tetikler			Kolonoskopinen kolonda vaskülarite artışı, rektosigmoid bölgede aftöz ülser	Allerjik rinit	Nöromotor gelişimi geri. Allerjik rinit	Nöromotor gelişimi geri.	Nöromotor gelişimi geri
İmmünolojik Bulgular	Nötropeni CD8 lenfopenisi	Parsiyel eksikliği IgA	Panhipo- gamaglobulinemi IgE düşüklüğü, CD3, CD4, CD8, CD19 lenfopenisi	IgM düşüklüğü Total yüksekliği IgE	Özellik yok	IgE düşüklüğü NK hücre düşüklüğü	Parsiyel IgA eksikliği
Genetik analiz	-	EDARADD (NM_145861.4: c.404C>T; p. Thr135Met)(homozi got)	IKBKG (NM_001099857.5: c.1167dup; p. Glu390Argfs*5)hetero zigot)	RIPK1 (NM_00135493 0.2: c.1169G>T; p. Arg390Leu) homozigot	EDA (NM_001399.5: c.1007C>T; p.Thr 338Met)hemizi got	EDA (NM_001399 .5: c.1007C>T; p.Thr (338Met) hemizigot	EDAR (NM_022336 .4. c.442T>C; p. Cys148Arg) heterozigot

TARTIŞMA

Ektodermal displaziler (ED'ler), embriyonik ektodermden türetilen yapıların en az ikisindeki anomalilerle karakterize edilen yaklaşık 200 kalıtsal bozukluktan oluşan heterojen bir gruptur ve bunlardan en az bir deri ekini (saç, tırnak, ter bezleri) veya dişleri içerir⁷.

Hipotrikoz, hipohidrozo, hipodonti ED'nin önemli özellikleridir. Etkilenen bireylerin neredeyse tamamı, ince, hafif pigmentli ve yavaş büyüyen saçlara sahiptir^{8,9}. Olgularımızdan 1, 4 ve 7'de total alopesi mevcuttu. Olgularımızın tamamında kaşlar ve kirpikler seyrek idi. ED hastalarında genellikle yavaş büyüyen veya kolayca kırılan ince, açık renkli, seyrek saçlar görülür¹⁰. Alopecia universalis nadirdir ancak erken kellik meydana gelebilir. Kaşlar ve kirpikler de seyrek veya yoktur. ED hastalarındaki bulgular arasında trichorrhexis nodosa ve anormal saç shaftı pigmentasyonu bulunabilir¹¹.

Hipohidrozo, ektrin ter bezlerinin sayısının azalması ve anormal yapısı ve fonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Bireyin terleyerek serinleyememesi nedeniyle ortaya çıkan hipertermi yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olabilir. ED'li yeni doğan bebeklerde açıklanamayan ateş atakları olabilir ve muhtemelen çok kuru, soyulan bir cilde sahip olabilirler¹². Bazı hastalarda hipertermiye bağlı febril nöbetler izlenebilir. Olgu 5,6 febril konvülsiyon geçirmişlerdi. Bir araştırmada ED'li çocukların yaklaşık yüzde 60'ına başlangıçta cilt kuruluğundan dolayı egzama tanısı konmuştu¹³. Bizim 4. olgumuz da başlangıçta atopik egzama tanısı ile lokal tedaviler almıştı.

Hipodonti ED'nin üçüncü önemli özelliğidir. Çocuklarda genellikle ilk dişin sürmesi 12 ila 15 aya kadar geciktiğinde ED olduğundan şüphelenilir. Ortalama kalıcı diş sayısı dokuzdur. Merkezi kesici dişler ve köpek dişleri

sıklıkla konik veya çivi şeklindedir¹⁴. Alveoler sırtlar dişlerin azlığı nedeniyle hipoplastiktir. Dişlerin yokluğu ve alveolar çıkıntılarının az gelişmiş olması orta yüz hipoplazisine, semer burun deformitesine ve dudakların göreceli olarak dışa dönmesine neden olur¹⁵. Tüm hastalarımızda konik ve seyrek dişler başta olmak üzere diş anomalileri mevcuttu.

Ektrin bezlerinin sayısının azalması, anormal solunum mukozasına (alt solunum yolları dahil), sert veya yapışkan kulak serumuna, gözyaşı azalmasına ve tükürükte azalmaya neden olur. ED'li bireylerde alerjik rinokonjunktivit ve astım oranı genel popülasyona göre daha yüksektir¹⁶. Olgu 4 ve 5 'de alerjik rinit semptomları mevcuttu, nazal nemlendirici ve nazal steroid ile tedavi edildiler.

ED hastalarının yaşa göre boyları genel popülasyonunkinden farklı değildir, ancak yaşa göre ağırlık ve vücut kitle indeksi (BMI) küçük çocuklarda daha düşük olma eğilimindedir ve erken yetişkinlik döneminde bu seviyeye kademeli olarak ulaşılır¹⁷. Olgu 1,3,4,5,7'nin ağırlık ve boy persentilleri yaşlarına göre geridir. Bu hastalarda tükürük azalması nedeniyle yutma zorluğu ve hipodonti nedeniyle çiğneme zorluğu büyüme geriliğinde rol oynayan faktörlerdir.

ED'li hastalar da hafif mental ve bilişsel gerilik görülebilir¹⁸. Olgu 2,3 'de okul başarısında gerilik, olgu 5,6,7'de nöromotor gelişim geriliği, olgu 4' de ise dikkat eksikliği hiperaktivite mevcuttu.

XL-HED ile ilişkili bulgular arasında tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, astım, keratokonjunktivitis sikka, kuru cilt ve egzama yer alabilir¹⁹. Yapılan bir çalışmada 25 hasta beş yıl boyunca izlenmiş ve üç, hastada egzama, 22 hastada ise obstrüktif akciğer hastalığı tespit edilmiştir²⁰. Tüm olgularımızda kuru cilt ve olgu 1,4,7'de gözlerde kuruluk şikâyeti mevcuttu ve suni göz yaşı damlaları ile şikayetleri geriledi. Olgu 4 'de yoğun keratozis, atopik dermatit

mevcuttu ve total IgE yüksekti. Olgu 7'de ise tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve IgA eksikliği nedeniyle antibiyotik profilaksisi almaktadır. Olgu 3 tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve kronik ishalden müzdarıpti. Hiçbir hastamızda astım semptomları izlenmedi, ancak uzun süreli izlemde bu açıdan da takip edileceklerdir.

ED'de görülebilen immünolojik bozukluklar arasında polisakkaritlere karşı bozulmuş antikor yanıtı, hipogamaglobulinemi, hiper IgM sendromu, bozulmuş NK hücre sitotoksitesi ve otoimmün hastalıklar yer alır²¹. Bizim hasta grubumuz da parsiyel IgA eksikliği, IgM düşüklüğü, panhipogamaglobulinemi, NK hücre eksikliği olmak üzere çeşitli derecelerde immün yetmezlik tespit edilmiştir. Heterojen immün sistem bulguları, ED'li hastaların geniş spektrumunu yansıtmaktadır.

IP'nin klinik özellikleri değişkendir ve neredeyse tüm hastalarda karakteristik kutanöz lezyonlar ilk belirtisidir. IP'nin cilt lezyonları doğumda veya yaşamın ilk birkaç ayında görülür ve Evre 1 (vezikobüllöz), Evre 2 (siğil benzeri lezyonlar), ergenliğe kadar süren Evre 3 (hiperpigmente) ve Evre 4 (atrofik/hipopigmente) olmak üzere dört karakteristik aşamadan geçer²². Bizim IP'li hastamızda Evre 3 hiperpigmente lezyonlar mevcuttu. IP'li hastaların çoğunda konik dişler ve tamaanodonti veya hipodonti görülür. Alopesi; seyrek saç; ve kaş ve kirpik anomalileri bulunur. Nöbetler, nörobilişsel bozukluk ve felç gibi nörolojik semptomlar tanımlanmıştır²³. IP tanılı hastamızda konik şekilli dişler, seyrek ve zayıf saçlar mevcut olup, epilepsi nedeniyle antikonvülsan tedavi almaktadır. Yapılan kolonoskopide inen kolonda vaskülarite artışı, rektosigmoid bölgede aftöz ülser saptandı. Fekal kalproktin düzeyi yüksek olan hastaya enflamatuvar kolit tanısı konularak azotiopürin tedavisi başlandı. IP'li hastalarda enflamatuvar kolit²⁴ vaka raporları şeklinde bildirilmiştir. Literatürde dört aylık erkek hastanın kolit tablosu nedeniyle infliksimab ile başarılı olarak

tedavi edildiği bildirilmiştir²⁵. NF-κB esansiyel modülatör (NEMO) eksikliği (IKBKG mutasyonu) şiddetli kolit, ektodermal displazi ve immün yetmezlik ile erken başlangıçlı enflamatuvar bağırsak hastalığına neden olabilir. NEMO, bağırsak mukozal immünite ve epitel bütünlüğünü sağlayan NF-κB aktivasyonunun ayrılmaz bir parçasıdır. Mekanizması muhtemelen bağışıklık ve epitel disfonksiyonudur²⁶. On bir yaş erkek hastada IKBKG geninde G505C (A169P) missense mutasyonu saptanmış ve enflamatuvar kolit tablosu yine infliksimab ile tedavi edilmiştir²⁷. IKBKG tarafından kodlanan NF-κB'nin temel bir modülatörü olan NEMO'daki mutasyonlar, inkontinansi pigmenti ve immün yetmezlikli X bağlantılı ektodermal displazi ile ilişkilidir ve NEMO, NF-κB aktivasyonu için bir adaptör protein görevi görür, bunların hepsi RIPK1 kinaz aktivasyonunun ve kinaz bağımlı hücre ölümünün negatif düzenleyicileridir. RIPK1 aktivasyonu TNF aracılı apoptozu, nekroptozu ve enflamatuvar yolları kontrol eder²⁸. Olgu 4'de RIPK1 c.1196>G (pArg390Leu) homozigot bir mutasyon saptandı, yapılan YND analizine ektodermal displaziye neden olan genlerde hastalık yapıcı mutasyon saptanmamasına rağmen saçların seyrek olması, az terlemesinin bulunması ve konik şekilli diş mevcudiyeti ve RIPK genindeki bu varyantın, NF-κB yolağındaki defekte yol açması nedeni ile klinik olarak ektodermal displazi ile uyumlu bulundu ve ileri moleküler genetik analize yönlendirildi.

Çalışmanın kısıtlılıkları

1. Hasta 1'in moleküler genetik tanısı bulunmamaktadır. Bu hastaya mevcut klinik bulgular ile tanı konmuştur.
2. Aile segregasyonu yapılamamıştır.

SONUÇ

Çocukluk çağında tekrarlayan ateş epizodları, tırnak ve saç problemleri, terlemede azalma ve dental anomalileri olan hastalarda ektodermal

displazi ayırıcı tanıda düşünülmesi, immün yetmezlik açısından tetkik edilmelidir.

Etik Kurul Onayı: Ailelerden yazılı onam ve Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi'nden 7/6/2024 83 no'lu sayı ile etik onay alındı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Peschel N, Wright JT, Koster MI, et al. Molecular Pathway-Based Classification of Ectodermal Dysplasias: First Five-Yearly Update. *Genes (Basel)*. 2022 Dec 10;13:2327.
2. Pagnan NA, Visinoni ÁF. Update on ectodermal dysplasias clinical classification. *Am J Med Genet A*. 2014 Oct;164A:2415-23.
3. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat*. 2011 Jan;32:70-2
4. Fusco F, Pescatore A, Conte MI, et al. EDA-ID and IP, two faces of the same coin: how the same IKBKG/NEMO mutation affecting the NF-κB pathway can cause immunodeficiency and/or inflammation. *Int Rev Immunol*. 2015;34:445-59.
5. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet*. 2000 Dec;67:1555-62.
6. Courtois G, Smahi A, Reichenbach J, et al. A hypermorphic IκappaBα mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. *J Clin Invest*. 2003 Oct;112:1108-15
7. Wohlfart S, Meiller R, Hammersen J, et al. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jan 10;15:7.
8. Guckes AD, Roberts MW, McCarthy GR. Pattern of permanent teeth present in individuals with ectodermal dysplasia and severe hypodontia suggests treatment with dental implants. *Pediatr Dent*. 1998 Jul-Aug;20:278-80.
9. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, et al. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent*. 2007 Jan;17:10-8.
10. Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Allergol Int*. 2012 Jun;61:207-17.
11. Hsu MM, Chao SC, Lu AC. A novel missense mutation (Gln306His) in exon 7 of the ED1 gene causing anhidrotic ectodermal dysplasia with prominent milia-like facial sebaceous papules. *Br J Dermatol*. 2003 Aug;149:443-5.
12. Anbouba GM, Carmany EP, Natoli JL. The characterization of hypodontia, hypohidrosis, and hypotrichosis associated with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A systematic review. *Am J Med Genet A*. 2020 Apr;182:831-841
13. Mark BJ, Becker BA, Halloran DR, et al. Prevalence of atopic disorders and immunodeficiency in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Jun;108:435-8.
14. Guckes AD, Roberts MW, McCarthy GR. Pattern of permanent teeth present in individuals with ectodermal dysplasia and severe hypodontia suggests treatment with dental implants. *Pediatr Dent*. 1998 Jul-Aug;20:278-80.
15. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, et al. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent*. 2007 Jan;17:10-8.
16. Fete T. Respiratory problems in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Am J Med Genet A*. 2014 Oct;164A:2478-81.
17. Motil KJ, Fete TJ, Fraley JK, et al. Growth characteristics of children with ectodermal dysplasia syndromes. *Pediatrics*. 2005 Aug;116: e229-34

18. Maxim RA, Zinner SH, et al . Psychoeducational characteristics of children with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Scientific WorldJournal*. 2012; 2012:532371.
19. Li X, Wu X, Elston DM, et al. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia with c.28delG Mutation in Ectodysplasin A Gene and Severe Atopic Dermatitis Treated Successfully with Tofacitinib. *Acta Derm Venereol*. 2021 Jan 4;101: adv00352
20. Wohlfart S, Meiller R, Hammersen J, et al. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jan 10;15:7.
21. Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Allergol Int*. 2012 Jun;61:207-17.
22. Narayanan MJ, Rangasamy S, Narayanan V. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Handb Clin Neurol*. 2015;132: 271-80.
23. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 13; 8:25.
24. Harry Knights, Waseem Qasim, Winnie Ip, et al. Inflammatory bone lesions and inflammatory arthritis in a young girl with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency, *Rheumatology*, October 2018,57: key 273.012
25. Artac H, Emsen A, Ucaryilmaz H, et al. Infliximab therapy for inflammatory colitis in an infant with NEMO deficiency. *Immunol Res*. 2019 Oct;67:450-453.
26. Hall CHT, de Zoeten EF. Understanding very early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) in relation to inborn errors of immunity. *Immunol Rev*. 2024 Mar;322:329-338.
27. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2012 Feb;32:39-49.
28. Zhang J, Jin T, Akseptijevich I, Zhou Q. RIPK1-Associated Inborn Errors of Innate Immunity. *Front Immunol*. 2021 Jun 7;12: 676946.