

Hypohidrotic ectodermal dysplasia

Hipohydrotyczna dysplazja ektodermalna

Piotr Jarliński, Jolanta Węglowska, Agnieszka Odziomek, Ewelina Rebizak, Jakub Marczuk

Unit Dermatologic with Subunit Dermatology, Paediatric, Provincial Hospital Technical, Wrocław, Poland

Oddział Dermatologiczny z Pododdziałem Dermatologii Dziecięcej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Wrocław, Polska
Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2020, 107, 557–561
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.103892>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Piotr Jarliński MD
Oddział Dermatologiczny
z Pododdziałem Dermatologii
Dziecięcej
Wojewódzki Szpital
Specjalistyczny
ul. H. M. Kamieńskiego 73a
51-124 Wrocław, Polska
tel.: +48 601 155 051
e-mail: piotr.jarlinski@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Ectodermal dysplasia is a group of genetically determined disorders manifesting in the developmental malfunction of ectodermal structures: teeth, hair, nails and skin glands.

Objective. We present the case of a 22-month-old boy with diagnosed hypohidrotic ectodermal dysplasia and the literature review.

Case report. A 22-month-old boy was admitted to the Dermatology Department because of severe itching and erythematous skin patches in flexural areas. During the physical examination, in addition to skin lesions, hypodontia, hypotrichosis and hypohidrosis were found. The diagnosis of hypohidrotic ectodermal dysplasia was established. As the criteria of Hanifin and Rajka were met, the boy was also diagnosed with atopic dermatitis.

Conclusions. Although hypohidrotic ectodermal dysplasia is a condition with good prognosis, a wide range of associated facial abnormalities, dental problems and other concomitant defects make patients' quality of life markedly impaired. Patients and their families need dental implant surgery, treatment of co-morbidities, psychological counseling and support.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Dysplazje ektodermalne to grupa uwarunkowanych genetycznie zaburzeń rozwojowych objawiających się nieprawidłowościami w obrębie struktur pochodzenia ektodermalnego: zębów, włosów, paznokci i gruczołów skóry.

Cel pracy. Celem pracy jest prezentacja przypadku 22-miesięcznego chłopca z rozpoznaną hipohydrotyczną dysplazją ektodermalną oraz przegląd literatury dotyczącej tej choroby.

Opis przypadku. Chłopiec 22-miesięczny został przyjęty na oddział dermatologiczny w celu przeprowadzenia diagnostyki i leczenia świądu oraz zmian skórnych. Badanie fizykalne wykazało suchość skóry oraz rumieniowe zmiany z widoczną lichenifikacją w okolicach zgięciowych. Dodatkowo wykryto nieprawidłowy rozwój zębów i włosów oraz zaburzenia termoregulacji w postaci nietolerancji wysokich temperatur. Ustalono rozpoznanie hipohydrotycznej dysplazji ektodermalnej oraz atopowego zapalenia skóry.

Wnioski. Hipohydrotyczna dysplazja ektodermalna to choroba o dobrym rokowaniu. Pacjenci i ich rodziny wymagają jednak specjalistycznej opieki stomatologiczno-implantologicznej, poradnictwa w zakresie

metod radzenia sobie z ryzykiem przegrzania ciała, leczenia chorób współwystępujących oraz wsparcia psychologicznego.

Key words: hypohidrotic ectodermal dysplasia, anhidrotic ectodermal dysplasia, x-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, Christ-Siemens-Touraine syndrome.

Słowa kluczowe: hipohidrotyczna dysplazja ektodermalna, anhidrotyczna dysplazja ektodermalna, zespół Christa-Siemensa-Touraine'a.

INTRODUCTION

Ectodermal dysplasia (ED) is a group of genetically determined disorders manifesting in the developmental malfunction of ectodermal structures: teeth, hair, nails and skin glands. They are characterized by a triad of symptoms: hypodontia, hypotrichosis and hypohidrosis (when this symptom is present, the term hypohidrotic ectodermal dysplasia) is often used). The most characteristic symptoms are cone-shaped teeth and heat intolerance due to the reduced number of sweat glands, which can lead to life-threatening hyperthermia [1–5].

OBJECTIVE

We present the case of a 22-month-old boy with diagnosed hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) and the literature review.

CASE REPORT

A 22-month-old male infant with was admitted to the Dermatology Department because of severe itching and erythematous skin patches on the flexor surfaces of lower and upper limbs. In addition to skin problems, the grandmother taking care of the boy reported abnormal teeth development and intolerance to heat (high grade fever during summer days, a habit of lying down on a cold floor to cool down the skin).

On admission, the boy was in good general condition, without symptoms of any infection. The psychomotor development was normal and appropriate for the age. Dryness and hypopigmentation of the skin was found, as well as light-coloured, brittle hair and the lack of eyebrows (fig. 1). There were erythematous lesions with visible lichenification around the popliteal pits, elbows, wrists and hands. During the oral examination, hypodontia was noticed (only two conical shaped maxillary incisors were present) (fig. 2). Laboratory results showed eosinophilia with all

WPROWADZENIE

Dysplazje ektodermalne (*ectodermal dysplasia* – ED) to grupa uwarunkowanych genetycznie zaburzeń rozwojowych objawiających się nieprawidłowościami w obrębie struktur pochodzenia ektodermalnego: zębów, włosów, paznokci i gruczołów skóry. Na fenotyp tych chorób składają się hipodoncja, hipotrychoza i hipohidroza (w przypadku występowania tego objawu często używa się określenia hipohidrotyczna dysplazja ektodermalna). Najbardziej charakterystycznymi objawami są nieliczne, stożkowate zęby i zmniejszona zdolność regulacji temperatury ciała przez pocenie się, co może prowadzić do zagrażającej życiu hipertermii [1–5].

CEL PRACY

Celem pracy jest prezentacja przypadku 22-miesięcznego chłopca z rozpoznaną hipohidrotyczną dysplazją ektodermalną (*hypohidrotic ectodermal dysplasia* – HED) oraz przegląd najnowszej literatury dotyczącej tego zagadnienia.

OPIS PRZYPADKU

Chłopiec 22-miesięczny, z trzeciej ciąży (starsze rodzeństwo bez schorzeń dermatologicznych) został przyjęty na oddział dermatologiczny z powodu nasilonego świądu skóry i utrzymujących się kilka miesięcy rumieniowych zmian skórnych w okolicach zgięciowych. Opiekująca się chłopcem babcia zgłaszała dodatkowo nieprawidłowy rozwój zębów i wyjątkowo złą tolerancję wysokich temperatur (w upalne dni chłopiec miał wysoką gorączkę, był niespokojny, kładł się na chłodnej posadzce).

Podczas przyjęcia na oddział chłopiec był w stanie ogólnym dobrym, bez ewidentnych cech infekcji, rozwój psychomotoryczny był prawidłowy, adekwatny do wieku. W badaniu fizykalnym zwracały uwagę suchość i hipopigmentacja skóry, cienkie, rzadkie włosy, brak brwi (ryc. 1) i niedorozwój zębów (obecne były jedynie dwa stożkowate siekacze) (ryc. 2).



Figure 1. Hypotrichoza

Rycina 1. Hipotrychosis



Figure 2. Hypodontia

Rycina 2. Hipodoncja

other results within normal limits, the test for milk allergy was negative. The diagnosis of hypohidrotic ectodermal dysplasia was established. As the criteria of Hanifin and Rajka were met, the boy was also diagnosed with atopic dermatitis. Topical steroids, emollients and antihistamines were used for treatment with a significant reduction in pruritus and resolution of erythematous lesions. The patient was discharged home with a recommendation of proper skin care (emollients), maintaining proactive therapy (with hydrocortisone butyrate twice a week) and remaining under the care of the Outpatient Unit. The patient was referred to the Medical Genetics Department for a consultation where a pathogenic mutation Arg153Cys was found in the EDA gene.

DISCUSSION

Symptoms that most often attract parents' attention and suggest ED diagnosis are abnormalities in teeth development (lack of teeth, reduced number, abnormal shape) and intolerance to high temperatures (fever on hot days, avoidance of physical exertion, fever seizures without any infection) [6]. Ectodermal dysplasia may be co-occurring with other inborn disorders (craniofacial abnormalities, cleft lip/palate, ectrodactyly, ankyloblepharon) [7, 8], atopic diseases (eczema, asthma, rhinoconjunctivitis) [9, 10], and immunodeficiency [11]. Very often the hypoplasia of the glands in skin and mucous membranes results in the dry eye syndrome, xerostomia or dry deposits in the nose and external auditory canal.

Hypohidrotic ectodermal dysplasia comprises three clinically almost indistinguishable subtypes: X-linked HED (Christ-Siemens-Touraine syndrome) (OMIM #305100) and very rare autosomal recessive (AR) HED and autosomal dominant (AD) HED.

Na skórze zaobserwowano umiarkowanie nasilone zmiany rumieniowe z wyraźną lichenifikacją w okolicy dołów podkolanowych, dołów łokciowych, nadgarstków i na rękach. Na skórze pleców widoczne były liczne przeczasy. Badania laboratoryjne potwierdziły eozynofilię, pozostałe wyniki mieściły się w zakresie wartości referencyjnych. Poszerzono diagnostykę alergologiczną o badanie w kierunku alergii na białka mleka (DPA-Dx Mleko1) – wynik ujemny. Na podstawie obrazu klinicznego rozpoznano hipohydrotyczną dysplazję ektodermalną i atopowe zapalenie skóry w związku ze spełnieniem kryteriów Hanifina i Rajki. Zastosowano miejscowe preparaty przeciwzapalne, emolienty i leki antyhistaminowe I generacji. Uzyskano znaczną redukcję świądu i wycofanie się zmian rumieniowych. Chłopca wypisano do domu z zaleceniem odpowiedniego pielęgnowania skóry (emolienty), stosowania terapii proaktywnej i pozostania pod opieką poradni dermatologicznej. Pacjenta skierowano do poradni genetycznej, gdzie potwierdzono obecność patogennej mutacji Arg153Cys w genie EDA.

OMÓWIENIE

Objawami, które najczęściej przykuwają uwagę rodziców i sugerują rozpoznanie ED, są nieprawidłowości w rozwoju zębów (brak zębów, zmniejszona liczba, nieprawidłowy kształt) oraz nietolerancja wysokich temperatur (gorączka w upalne dni, niechęć do przebywania w ciepłych pomieszczeniach, unikanie wysiłku fizycznego, drgawki gorączkowe przy braku infekcji) [6]. Dysplazja ektodermalna może współwystępować z innymi zaburzeniami rozwojowymi (zaburzenia rozwoju twarzoczaszki, rozszczep wargi, podniebienia, ektrodaktylia, *ankyloblepharon*) [7, 8], chorobami atopowymi (atopowe zapalenie skóry, astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa) [9, 10], wrodzonymi zaburzeniami odporności [11]. Częstymi problemami spowodowanymi niedorozwojem

There is also a form with immunodeficiency that can be either X-linked or inherited recessively (OMIM #300291). In total, nearly 200 different ectodermal dysplasia syndromes have been described. Often, within one syndrome, the severity of symptoms may differ between patients. Most widely described syndromes are: EEC syndrome (ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft syndrome) (OMIM #129900), Clouston's syndrome (OMIM #129500), Hay-Wells syndrome (OMIM #106260), Rapp-Hodgkin syndrome (OMIM #129400), tricho-dento-osseous syndrome (OMIM #190320).

The disease is caused by abnormalities in the genes associated with ectodysplasin/NF- κ B signal transduction – EDA, EDAR, EDARADD. These molecules are responsible for interactions between ectoderm and mesoderm during early embryogenesis. Other genes responsible for ectodermal dysplasia are IKBKG (hypohidrotic dysplasia with immunodeficiency) or WNT10A, TRAF6, NFKBIA, EDA2R [12–14].

Understanding the molecular background of the disease encourages the search for the treatment. In January 2013, the American company, Edimer Pharmaceuticals conducted a research on the drug EDI200 (a particle that would replace the EDA gene product in patients with XLHED). Despite several studies and results suggesting some improvement, it was finally concluded that the drug did not fulfil the expectations of patients and researchers. In 2016, a German paediatrician, Holm Schneider launched the TrialToCure programme, in which he decided to use of EDI200 in the fetuses with prenatal diagnosis of XLHED by amniocentesis – very good results published in the “New England Journal of Medicine” have opened a completely new chapter in XLHED treatment [15].

CONCLUSIONS

Ectodermal dysplasia is a group of genetically determined disorders manifesting in abnormalities of ectodermal structures: teeth, hair, nails and skin glands. Prognosis in the disorder is relatively good. Apart from the increased risk of febrile seizures due to hyperthermia or the risk of infection associated with immunodeficiency present in some forms of ED, the life expectancy is not different from the general population. A wide range of associated facial abnormalities, dental problems and other concomitant defects make patients' quality of life markedly impaired. Patients and their families need dental implant surgery, treatment of co-morbidities, psychological counselling and support.

It is anticipated that due to the substitution therapy, patients with prenatal diagnosis of XLHED will have a chance of successful treatment.

gruczołów wydzielniczych w obrębie skóry i błon śluzowych są zespół suchego oka, suchość w ustach czy zaleganie suchych złożeń w nosie i przewodach słuchowych zewnętrznych.

Na podstawie objawów klinicznych wyróżniamy trzy trudne do różnicowania podtypy HED: zespół Christa-Siemensa-Touraine'a (*X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia* – XLHED) (OMIM #305100) – najczęstszy, stanowiący niemal 80% przypadków, sprzężony z płcią; postaci dziedziczone autosomalnie dominująco i recesywnie; postać z niedoborem odporności, która może być dziedziczona w sposób recesywny lub sprzężony z chromosomem X (OMIM #300291).

Łącznie opisano blisko 200 różnych zespołów dysplazji ektodermalnych. Często w obrębie jednego zespołu obserwuje się bardzo różne nasilenie poszczególnych objawów. Wśród zespołów dziedziczonych autosomalnie dominująco można wymienić m.in.: zespół EEC (ektrodaktylia, dysplazja ektodermalna, rozszczepy) (OMIM #129900), zespół Cloustone'a (OMIM #129500), zespół Haya-Wellsa (OMIM #106260), zespół Rappa-Hodgkina (OMIM #129400) i zespół *tricho-dento-osseus* (OMIM #190320).

Przyczyną choroby są nieprawidłowości w genach związanych z przekazywaniem sygnału ektodysplazyna/NF- κ B – EDA, EDAR, EDARADD. Cząsteczki te odpowiadają za interakcje między ektodermą a mezodermą w czasie wczesnej embriogenezy. Inne geny odpowiedzialne za dysplazję ektodermalną to IKBKG (hipohidrotyczna dysplazja ektodermalna z niedoborem odporności), WNT10A, TRAF6, NFKBIA, EDA2R [12–14].

Poznanie molekularnego podłoża choroby zachęca do poszukiwania skutecznego leczenia przyczynowego: w styczniu 2013 r. amerykańska firma Edimer Pharmaceuticals przeprowadziła badania nad lekiem EDI200 (cząsteczką, która miałaby zastąpić produkt genu EDA u pacjentów z XLHED). Mimo kilku kolejnych badań i wyników sugerujących pewną poprawę ostatecznie stwierdzono, że lek nie spełnia pokładanych w nim nadziei. W 2016 r. niemiecki pediatra Holm Schneider zapoczątkował program TrialToCure – postanowił drogą amniocentezy podać EDI200 płodom z rozpoznaniem prenatalnie XLHED. Bardzo dobre wyniki opublikowane w *New England Journal of Medicine* otwierają nowy rozdział w leczeniu XLHED [15].

WNIOSKI

Dysplazje ektodermalne to grupa rzadkich, uwarunkowanych genetycznie zaburzeń rozwojowych. Rokowanie w tej chorobie jest dobre. Poza zagrożeniem związanym z hipertermią, która może wywołać drgawki gorączkowe z konsekwencjami neurologicznymi, lub ryzykiem infekcji związanym z zaburze-

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

niami odporności obecnymi w niektórych postaciach ED, przewidywana długość życia pacjentów nie odbiega od średniej populacyjnej. Obciążenie psychiczne wynikające z zaburzeń budowy twarzoczaszki, łuków zębowych lub innych współistniejących wad jest jednak ogromne. Pacjenci i ich rodziny potrzebują pomocy stomatologiczno-implantologicznej, porad w zakresie metod radzenia sobie z ryzykiem przegrzania ciała i leczenia chorób współwystępujących oraz wsparcia psychologicznego.

Przewiduje się, że dzięki terapii substytucyjnej pacjenci z rozpoznaniem prenatalnie XLHED będą mieli szanse na skuteczne leczenie.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

**References
Piśmiennictwo**

1. Majmundar V.D., Baxi K.: Ectodermal Dysplasia. 2020 Oct 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
2. Trzeciak W.H., Koczorowski R.: Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J Appl Genet.* 2016, 57, 51-61.
3. Wright J.T., Fete M., Schneider H., Zinser M., Koster M.I., Clarke A.J., et al.: Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am J Med Genet A* 2019, 179, 442-447.
4. Itin P.H.: Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet A* 2014, 164A, 2472-2477.
5. Joseph S., Cherackal G.J., Jacob J., Varghese A.K.: Multidisciplinary management of hypohydrotic ectodermal dysplasia – a case report. *Clin Case Rep* 2015, 3, 280-286.
6. Massey H., House J., Tipton M.: Thermoregulation in ectodermal dysplasia: a case series. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16, 4514.
7. Knaudt B., Volz T., Krug M., Burgdorf W., Röcken M., Berneburg M.: Skin symptoms in four ectodermal dysplasia syndromes including two case reports of Rapp-Hodgkin-Syndrome. *Eur J Dermatol* 2012, 22, 605-613.
8. Farrington F., Lausten L.: Oral findings in ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2009, 149A, 1907-1909.
9. Suzuki T., Tajima H., Migita M., Pawankar R., Yanagihara T., Fujita A., et al.: A case of anhidrotic ectodermal dysplasia presenting with pyrexia, atopic eczema, and food allergy. *Asia Pacific Allergy* 2019, 9, e3.
10. Milano A.: Hypohidrotic ectodermal dysplasia and atopic dermatitis. *Eur J Pediatr Dermatol* 2017, 27, 241.
11. Abinun M., Spickett G., Appleton A.L., Flood T., Cant A.J.: Anhidrotic ectodermal dysplasia associated with specific antibody deficiency. *Eur J Pediatr* 1996, 155: 146-147.
12. Wright J.T., Grange D.K., Richter M.K.: Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *GeneReviews* 2017.
13. Reyes-Realí-J., Mendoza-Ramos M.I., Garrido-Guerrero E., Méndez-Catalá C.F., Méndez-Cruz A.R., Pozo-Molina G.: Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *Int J Dermatol* 2018, 57, 965-972.
14. Cluzeau C., Hadj-Rabia S., Jambou M., Mansour S., Guigue P., Masmoudi S., et al.: Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat* 2011, 32, 70-72.
15. *Clinical Trials*. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov>.
16. Schneider H., Faschingbauer F., Schuepbach-Mallepel S., Körber I., Wohlfart S, Dick A., et al.: Prenatal correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *N Engl J Med* 2018, 378, 1604-1610.

Received: 15.05.2020

Accepted: 26.10.2020

Otrzymano: 15.02.2020 r.

Zaakceptowano: 26.10.2020 r.

How to cite this article

Jarliński P., Węglowska J., Odziomek A., Rebizak E., Marczuk J.: Hypohidrotic ectodermal dysplasia – a case study and literature review. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 557-561. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.103892>