

Sjælden immundefekt bag svær atopisk dermatitis i barnealderen

Helene Mygind Wolsk¹, Hanne V. Marquart², Bodil Laub³, Robert Gniadecki⁴, Karsten Nysom¹ & Marianne Ifversen¹

KASUISTIK

- 1) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
 2) Klinisk Immunologisk Afdeling – Vævstypelaboratoriet, Rigshospitalet
 3) Patologiafdelingen, Rigshospitalet
 4) Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
 2015;177:V06150498

Atopisk dermatitis ses hos 15-18% af alle børn, og oftest er der tale om godartede forløb [1]. Her rapporteres om et søskendepar med svært behandelbar atopisk dermatitis, tilbagevendende virale hudinfektioner, stærkt forhøjet immunglobulin (Ig) E-niveau og multiple fødemiddelallergier, hvor en nyopdaget primær immundefekt var den tilgrundliggende årsag.

Søskendeparret var født af konsangvine tyrkiske forældre (fætter og kusine). Der var to raske ældre søskende.

SYGEHISTORIER

I. Det ene barn fik to måneder gammel intraktabel atopisk dermatitis, som hyppigt var sekundært inficeret, og multiple fødemiddelallergier.

Ved en hudbiopsi, der blev foretaget, da drengen var ni år fandt man, at tilstanden var forenelig med Langerhanscelle-histiocytose, og systemisk immunsupprimerende behandling blev indledt. Der tilstødte her efter bla. pneumocystis jiroveci-pneumoni og hudinfektioner med molluscum contagiosum og varizella zoster-virus (Figur 1).

Paraklinisk fandt man et IgE-niveau på 2.056 IE/ml (referenceværdi: < 60 IE/ml) og lymfopeni fra den tidlige barndom, CD4⁺ T-celleniveau på 0,13 mia./l (referenceværdi: 0,7-2,2 mia./l) og CD8⁺ T-celleniveau på

0,13 mia./l (referenceværdi: 0,49-1,30 mia./l). Dette vedvarede trods ophør med immunsuppressiva, da drengen var ti år. Udredning for kendte T-celle-defekter (fælles gammakædedefekt, interleukin 7-receptor-defekt, *recombination-activating gene-1/2*-defekt, Wiskott-Aldrichs syndrom, Jobs syndrom og hiv) gav negativt resultat.

Da patienten var 13 år, forværredes hudaffektionen, og der var tiltagende eosinofili (5,89 mia./l) (referenceværdi: < 0,50 mia./l). En hudbiopsi viste epidermotropt kutant T-cellelymfom med fænotype CD8⁺/CD30⁺, som klinisk progredierede aggressivt. Der blev indledt behandling med højdosiskemoterapi med henblik på allogen stamcelletransplantation (SCT) med ubeslægtet donor, men patienten døde 14 år gammel, pga. dårlig almentilstand et døgn efter indgift af stamceller.

II. Det andet barn fik ca. to måneder gammel svær atopisk dermatitis, havde multiple fødemiddelallergier og infektionsudløst, indlæggelseskrævende astma. Hun havde svært forhøjet IgE-niveau op til 10.000 IE/ml og initialt CD3⁺ T-celleniveau på 0,97 mia./l (referenceværdi: 1,2-2,6 mia./l) (Tabel 1). Udvidede immunologiske undersøgelser gav mistanke om T-celledysfunktion (moderat reduceret T-celleproliferation og CD8 T-cellesignaleringsdefekt). Ved en molekylærgenetisk diagnostik påvistes der en homozygot deletion i kromosom 9p24.3 (*array comparative genomic hybridization-analyse*: chr9:244.654-261.316; hg18) indeholdende en del af *dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8)*-genet, som er associeret med kombineret immundefekt (*DOCK8*-immundefektsyndrom) [3]. Post mortem påvistes samme homozygote deletion hos broderen. Begge forældre var heterozygote bærere.

Der blev foretaget allogen SCT med en humant leukocyt-antigenidentisk rask søskendedonor (heterozygot bærer), da patienten var knap tre år. Da hun var syv år, var hun klinisk rask med normalisering af hudforandringerne, faldende IgE-niveau, ophørt astma og aftagende fødemiddelallergi.

DISKUSSION

Klassisk hyper IgE-syndrom (HIES) er forårsaget af en mutation i *STAT3* og nedarves autosomt dominant (Jobs syndrom). Andre manifestationer af autosomal

 FIGUR 1

Svær kronisk dermatitis hos en patient med primær immundefekt (hyper-immunglobulin E-syndrom). (Modelfoto).



TABEL 1

Kliniske og parakliniske fund.

	Barn 1	Barn 2	Hyppighed, % ^a
Atopisk dermatitis	+	+	99
Recidiverende luftvejsinfektioner	+	+	91
Bakterielle hudinfektioner	+	+	84
Virale hudinfektioner	+	0	81
Allergi	+	+	71
Mukokutan candidiasis	0	0	65
Abscesser	0	0	62
Astma	0	+	54
Autoimmun hæmolytisk anæmi	+	0	29
Malignitet	+	0	17
Forhøjet IgE-koncentration (> 500 IE/ml)	+	+	98
Eosinofili (> 0,5 mia./l)	+	+	96
Lav IgM-koncentration (< 0,40 g/l)	+	+	64
Reduceret koncentration af CD4-T-celler (< 0,7 mia./l)	+	+	45
Reduceret koncentration af CD8-T-celler (< 0,49 mia./l)	+	+	38
Reduceret koncentration af NK-celler (< 0,10 mia./l)	+	+	28
Reduceret koncentration af B-celler (< 0,27 mia./l)	+	+	12

Ig = immunglobulin; NK = *natural killer*. a) Baseret på [2].

recessivt nedarvet HIES kan give et lignende sygdomsbillede, men uden de for Jobs syndrom typiske dysmorfe træk og multiorgan dysfunktion. Enkelte af disse er blevet genetisk karakteriseret, herunder defekt i *DOCK8*, *TYK2* og *PGM3* [3, 4]. *DOCK8*-defekt er formentlig den hyppigste årsag til klinisk HIES. Kardinalsymptomerne er tidligt debuterende atopisk dermatitis, virale hudinfektioner, multiple fødemiddelallergier, stærkt forhøjet IgE-niveau og øget risiko for udvikling af malignitet [3]. Det kliniske billede er meget varierende (Tabel 1).

DOCK8-proteinet er essentielt for en normal funktion af immunforsvaret, og mangel medfører kombineret immundefekter, hvor der primært ses affektion af T-cellepopulationen, i form af både nedsat antal og nedsat overlevelse af aktiverede T-celler. Herudover ses der varierende grader af B-celle- og NK-celledysfunktion [2, 3]. Patienterne er ofte klinisk betydeligt syge, og i tilfælde, hvor behandlingen initialt er symptomatisk, er allogen SCT den eneste kurative behandling. Det er dog fortsat uafklaret, om SCT forebygger udvikling af malignitet [5].

Disse sygehistorier illustrerer, at medfødt primær immundefekt er en vigtig differentialdiagnose ved svær og tidligt debuterende atopisk dermatitis sammenfaldende med lymfopeni og/eller øget infektionstendens.

For alle primære immundefekter gælder det, at hurtig diagnosticering og behandling er afgørende for prognosen.

SUMMARY

Helene Mygind Wolsk, Hanne V. Marquart, Bodil Laub, Robert Gniadecki, Karsten Nysom & Marianne Ifversen:

Severe atopic dermatitis caused by rare immunodeficiency in childhood

Ugeskr Læger 2015;177:V06150498

Two children are presented with autosomal recessive hyper IgE syndrome caused by a mutation in the dedicator of cytokinesis 8 gene (*DOCK8*). The manifestations are typically severe atopic dermatitis, food allergies, elevated serum IgE concentration, viral skin infections and risk of malignancies. *DOCK8* deficiency was first reported in 2009, following the death of the oldest sibling. The youngest sibling was cured after allogenic stem cell transplantation. This case report illustrates the need of awareness of primary immunodeficiency in children with atypical manifestation of atopic dermatitis in combination with recurrent infections.

KORRESPONDANCE: Helene Mygind Wolsk. E-mail: helene.wolsk@dbac.dk

ANTAGET: 21. oktober 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. december 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Larsen FS, Diepgen T, Svensson Å. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:760-4.
- Aydin SE, Kilic SS, Aytakin C et al. *DOCK8* deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options – a review of 136 patients. *J Clin Immunol* 2015;35:189-98.
- Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT et al. Combined immunodeficiency associated with *DOCK8* mutations. *New Engl J Med* 2009;361:2046-55.
- Mogensen TH. Primary immunodeficiencies with elevated IgE. *Int Rev Immunol* 2015;0:1-18.
- Chu EY, Freeman AF, Jing H et al. Cutaneous manifestations of *dock8* deficiency syndrome. *Arch Dermatol* 2012;148:79-84.