

Immuundysregulatie, polyendocrinopathie, enteropathie, X-gebonden (IPEX)-syndroom

Kliniek, diagnostiek en behandeling

Immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX)
Clinical presentation, diagnostic process and treatment

M.D. Kruizinga¹, prof. dr. T.W. Kuijpers², mw. dr. M. Albers³, mw. dr. A. Kindermann⁴, dr. R.G.M. Bredius⁵

SAMENVATTING

In het Emma Kinderziekenhuis presenteerde een patiënt zich met meerdere gastro-intestinale problemen, allergieën en afweerproblematiek in de voorgeschiedenis. Nadat conventionele diagnostiek geen definitieve diagnose opleverde, werd gekozen voor 'whole exome sequencing'. Dit resulteerde in de diagnose immuundysregulatie, polyendocrinopathie, enteropathie, X-gebonden (IPEX)-syndroom, waarna een curatief traject, bestaande uit stamceltransplantatie, werd ingezet.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2017;17:79-84)

SUMMARY

A patient with a history of multiple gastro-intestinal problems, allergies and infections presented to the Emma Children's Hospital. When conventional diagnostic tools did not bring us to a definitive diagnosis, we chose to apply whole exome sequencing. This resulted in the diagnosis of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome, which led to curative treatment consisting of hematopoietic stem cell transplantation.

CASUSBESCHRIJVING

Een 11-jarige jongen presenteerde zich op de polikliniek Immunologie met een uitgebreide voorgeschiedenis. De patiënt was kind van niet-consanguine, gezonde ouders en werd a terme geboren. De neonatale periode werd gecompliceerd door respiratoir falen door congenitale hoogstand van beide zijden van het diafragma en tracheobronchomalacie. Daarnaast was

sprake van niet goed verklaarde hypotonie, ondanks uitgebreide diagnostiek. In de eerste levensjaren werden vervolgens meerdere gastro-intestinale problemen geconstateerd. Ten eerste waren er IgE-gemedieerde voedselallergieën tegen α -lactalbumine, β -lactoglobuline, caseïne, melkeiwit, soja en kipeiwit. Daarnaast was sprake van gastro-oesofageale reflux en aanhoudende diarree, waarna een colonoscopie volgde. Hier-

¹student geneeskunde, afdeling Kinderimmunologie en stamceltransplantatie, LUMC, Leiden, ²kinderarts-immunoloog, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam, ³klinisch geneticus, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam, ⁴kinderarts-MDL, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam, ⁵kinderarts-immunoloog, afdeling Kinderimmunologie en stamceltransplantatie, LUMC, Leiden

Correspondentie graag richten aan: dhr. M.D. Kruizinga, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Kinderimmunologie en stamceltransplantatie, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: 071 526.41.31, e-mailadres: m.d.kruizinga@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: allergie, auto-immuniteit, FOXP3, IgE, immuundeficiëntie, IPEX

Keywords: allergy, autoimmunity, FOXP3, IgE, immune deficiency, IPEX

op werd actieve, chronische inflammatie gezien, waarna de diagnose inflammatoire darmziekte (IBD) werd gesteld. Hiervoor gebruikte de patiënt azathioprine en prednison. Door voedingsproblematiek werd op 1-jarige leeftijd een PEG-sonde geplaatst. De patiënt was daarnaast op vroege leeftijd bekend met hooikoorts met een sterk verhoogd IgE (tot 2.300 E/ml). In de loop der jaren ontstond een sterke verdenking op een humorale afweerstoornis na meerdere huidinfecties, pneumonieën en abcederende infecties in de longen. Er was geen sprake van eczeem. Bij verdenking op een onderliggende immuunstoornis werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan Wiskott-Aldrichsyndroom, wat echter vanwege gebrek aan een trombopenie en positieve familieanamnese onwaarschijnlijk werd geacht.

Nadat conventionele diagnostiek niet toereikend bleek, werd gekozen voor 'whole exome sequencing'. Hierbij werd een mutatie in het *FOXP3*-gen gevonden, waarna de diagnose X-gebonden (IPEX)-syndroom gesteld kon worden. Bij verder genetisch onderzoek bleek de moeder drager van de mutatie te zijn. Een oudere, niet-aangedane broer was HLA-identiek, waarna de patiënt op 11-jarige leeftijd getransplanteerd kon worden met diens beenmerg. De transplantatie verliep relatief ongecompliceerd en de patiënt is nu één jaar na transplantatie. Er worden op dit moment geen tekenen van auto-immuniteit, allergie of afweerproblematiek van betekenis gezien.

INLEIDING

Immuundysregulatie, polyendocrinopathie, enteropathie, X-gebonden zijn de kenmerken van het IPEX-syndroom. Het betreft een zeldzame monogenetische aandoening die wordt gekarakteriseerd door auto-immuniteit tegen meerdere orgaansystemen vanaf jonge leeftijd.¹ Het syndroom, voor het eerst beschreven in 1982, wordt veroorzaakt door een mutatie in het *Forkhead Box Protein 3* (*FOXP3*)-gen.² Het gen werd pas in 2001 geassocieerd met het syndroom. Later bleek dat *FOXP3* een essentiële regulator in het immuunsysteem is en karakteristiek is voor de regulatoire T-cel.³ Inmiddels zijn ruim 200 patiënten gerapporteerd. Uit de familieanamnese komt soms een onbegrepen verleden van ernstig zieke mannelijke kinderen, wat retrospectief geïdentificeerd kan worden als passende bij IPEX. Daarnaast wordt bij moeders vaak een geschiedenis van meerdere miskramen gerapporteerd, wat een aanwijzing is dat het syndroom in utero al tot uiting kan komen.⁴ Vrouwelijke dragers van de mutatie zijn ge-

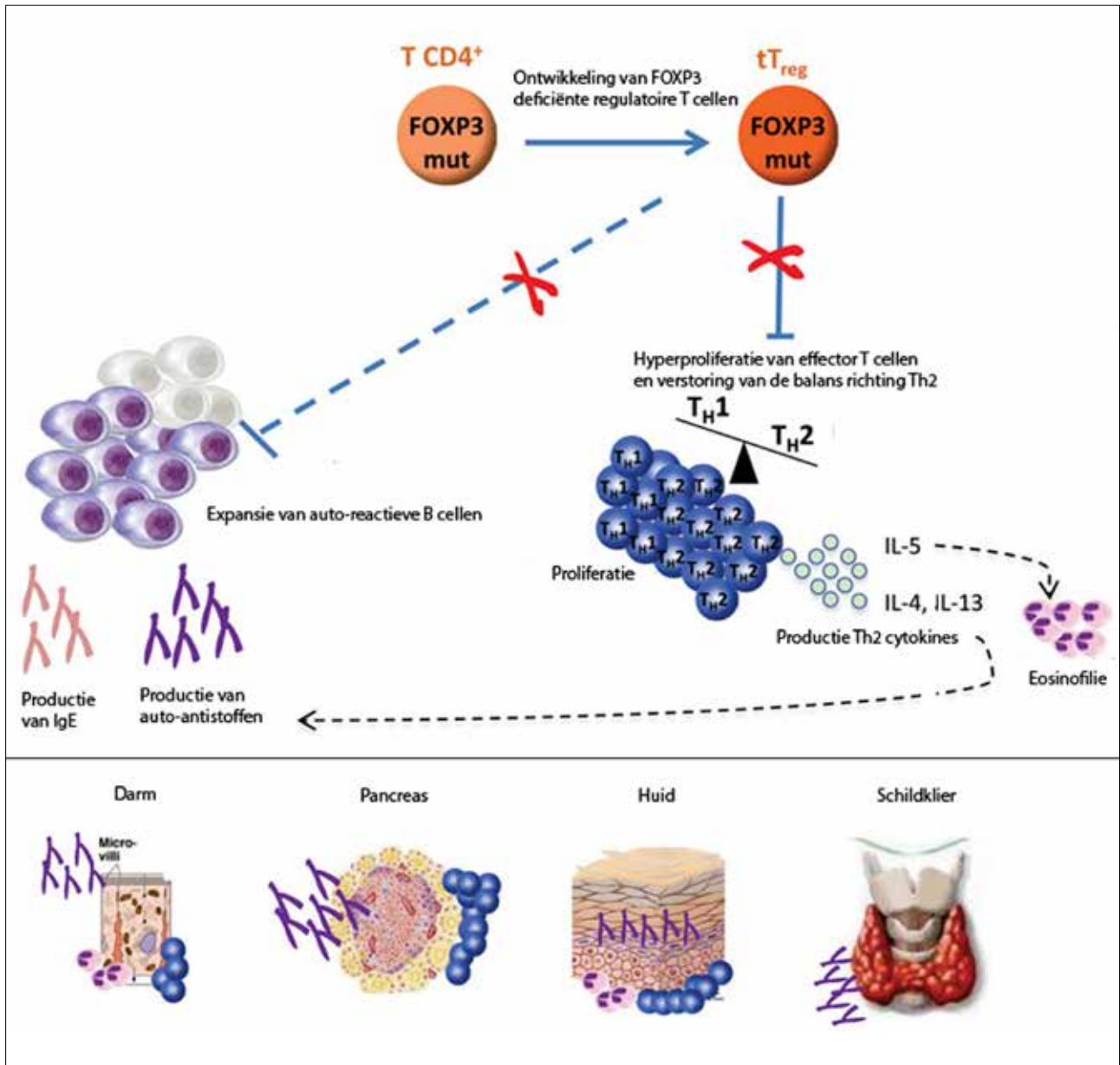
zond en hebben een normale hoeveelheid regulatoire T-cellen.⁵ Ernstige vormen van IPEX kunnen fataal zijn, zeker als diagnostiek en behandeling niet snel volgen. In dit artikel worden het klinische beeld, de diagnostiek en de behandeling besproken.

KLINISCHE PRESENTATIE

De klassieke IPEX-triade bestaat uit onbehandelbare diarree, diabetes mellitus type 1 en eczeem.^{6,7} Auto-immuniteit kan zich echter in alle orgaansystemen presenteren (zie *Figuur 1*). Er zijn meerdere patiënten beschreven met voedselallergieën, astma, hypo- of hyperthyreoïdie, auto-immuuncytopenie, hepatitis, glomerulonefritis en exocriene pancreasinsufficiëntie.⁶ Daarnaast worden splenomegalie en lymfadenopathie gezien, waarschijnlijk door infiltratie van lymfocyten. Patiënten presenteren zich aanvankelijk meestal met één of enkele uitingen van auto-immuniteit, die in de loop der jaren toenemen in aantal. Het klinische beeld wordt daarnaast bij de helft van de patiënten verergerd door recidiverende en soms levensbedreigende infecties. Hierbij is het onduidelijk of deze door de onderliggende aandoening of door agressieve immuunsuppressie worden uitgelokt.^{8,9} Bij de besproken patiënt was sprake van chronische intestinale inflammatie met diarree, voedselallergieën en recidiverende infecties. Van andere orgaanbetrokkenheid was (nog) geen sprake.

DIAGNOSTIEK

Verhoogd, vaak antigeenspecifiek, serum-IgE en eosinofilie wordt bij de meerderheid van de patiënten gezien en geldt als een belangrijke, maar aspecifieke, diagnostische aanwijzing.⁶ Concentraties van de overige immuunglobulines zijn vaak normaal of verlaagd. Een scala aan zowel aspecifieke als ziektespecifieke autoantistoffen werd gerapporteerd bij 75% van de patiënten.¹⁰ Hiernaast kunnen patiënten zich presenteren met een lymfocytose, hoewel de percentages van de lymfocytensubsets vaak ongestoord zijn. Bij weefselonderzoek van de aangedane organen, voornamelijk in de darm, worden vaak aspecifieke histologische afwijkingen gezien.¹ De definitieve diagnose kan gesteld worden door middel van genetische diagnostiek. Er zijn inmiddels meer dan 50 mutaties van het *FOXP3*-gen geassocieerd met het IPEX-syndroom, waarbij de klinische presentatie sterk kan verschillen per mutatie. De differentiaaldiagnose van IPEX-syndroom bestaat uit meerdere genetische aandoeningen en is samengevat in *Tabel 1* op pagina 82.



FIGUUR 1. Schematische weergave van het pathofysiologische mechanisme van immuundysregulatie, polyendocrinopathie, enteropathie, X-gebonden (IPEX)-syndroom.

Met toestemming overgenomen van: Bacchetta R, Barzagli F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2016. (©2016 The Authors. *Annals of the New York Academy of Sciences* published by Wiley Periodicals Inc. on behalf of The New York Academy of Sciences.)

BEHANDELING

De behandeling van IPEX rust op 2 pijlers: immuunsuppressie en stamceltransplantatie. Over de effectiviteit van chronische immuunsuppressie worden wisselende resultaten gerapporteerd. Vaak is een gepersonaliseerd regime nodig dat bestaat uit corticosteroïden in combinatie met ciclosporine, sirolimus, tacrolimus of azathioprine. Met name met sirolimusbevattende regimes worden hoopgevende resultaten geboekt.¹¹

Ondanks adequate immuunsuppressieve behandeling treedt echter veelvuldig progressie van de ziekte op. Stamceltransplantatie is de enige curatieve behandeling voor het IPEX-syndroom, waarbij vroege transplantatie voor de beste uitkomsten lijkt te zorgen.⁶ De gerapporteerde overleving na transplantatie ligt tussen 40 en 80% en is sterk afhankelijk van comorbiditeit ten tijde van de transplantatie.¹² De vaak slechte klinische conditie van patiënten maakt hen gevoeliger voor

TABEL 1. Overzicht van kenmerken bij immuundeficiënties die gepaard gaan met auto-immuniteit.⁶

	IPEX	CD25-deficiëntie	STAT5b-deficiëntie	Omenn	WAS	HIES	ALPS	APECED
Leeftijd bij start symptomen	neonataal - 1 jaar	< 1 jaar, kinderleeftijd	< 1 jaar, kinderleeftijd	neonataal - 1 jaar	< 1 jaar, kinderleeftijd	neonataal - 1 jaar	neonataal - 1 jaar	kinderleeftijd - adolescentie
Enteropathie	+++	++	++	++	+	-	+/-	+/-
Endocrinopathie	type 1 DM, thyreoïditis	thyreoïditis	GH ongevoeligheid	-	-	-	-	hypoparathyreoïdie, bijniersufficiëntie, type 1 DM, thyreoïditis
Eczeem	+	+	+	-	+	+	-	-
Erythrodermie	+	+	-	++	-	-	-	-
Overige huidbeelden				alopecia	erythema toxicum		urticaria	alopecia, vitiligo
Anemie	+	+	+/-	++	+	-	++	+/-
Trombopenie	+	+	+/-	+	+++	-	++	+/-
Neutropenie	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	++	+/-
Verhoogd IgE	++	++	++	++	++	++	-	-
Hepatosplenomegalie	+	+	-	+	-	-	+	-
'Failure to thrive'	+	+	-	+	+	-	-	-
Overig	lymfadenopathie, overige auto-immuniteit	lymfadenopathie	groeiproblematiek, chronische longproblematiek, longfibrose	lymfadenopathie, pneumonitis, enteritis	bloedingen, overige auto-immuniteit, tumoren	karacteristiek gezicht, hoog palatum, fracturen	lymfadenopathie, overige auto-immuniteit	varieel/testiculair falen, gastritis, hepatitis, keratoconjunctivitis
Erfelijkheidspatroon	X-gebonden	autosomaal recessief	autosomaal recessief	autosomaal recessief, onbekend	X-gebonden	autosomaal dominant, autosomaal recessief, onbekend	autosomaal dominant, onbekend	autosomaal recessief
Gen	FOXP3	IL-2RA (CD25)	STAT5b	RAG1/2 (90%) e.a.	WASP	STAT3/TYK2/DOCK8	FAS(L), CASP8/10	AIRE

IPEX = immuunregulatie, polyendocrinopathie, enteropathie, X-gebonden; WAS = Wiskott-Aldrichsyndroom; HIES = hyper-IgE-syndroom; ALPS = auto-immuun lymfoproliferatief syndroom; APECED = auto-immuun polyendocrinopathie candidiasis ectodermale dystrofie; DM = diabetes mellitus; GH = groeihormoon

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Immuundysregulatie, polyendocrinopathie, enteropathie, X-gebonden (IPEX)-syndroom is een zeldzame monogenetische aandoening van de regulatoire T-cellen.
- 2** IPEX-syndroom wordt gekarakteriseerd door de trias onbehandelbare diarree, diabetes mellitus type 1 en eczeem.
- 3** Overige diagnostische aanwijzingen zijn onverklaarde multi-auto-immuniteit in combinatie met hyper-IgE.
- 4** 'Whole exome sequencing' kan als diagnosticum uitkomst bieden bij onverklaarbare immunologische problematiek.
- 5** De behandeling van IPEX bestaat uit langdurige immuunsuppressie of hematopoëtische stamceltransplantatie.

schadelijke effecten van hoge doses chemotherapeutische (myeloablatieve) conditionering. Als alternatief is ook transplantatie met een non-myeloablatieve conditionering beschreven, wat minder toxiciteit geeft, en waarbij selectieve 'engraftment' van regulatoire T-cellen voor klinische verbetering zorgt.¹³ Het IPEX-syndroom is daarnaast, vanwege de monogenetische etiologie, een interessante kandidaat voor gentherapie. Transplantatie van genetisch gemanipuleerde stamcellen is effectief gebleken bij vergelijkbare syndromen, zoals bijvoorbeeld het Wiskott-Aldrichsyndroom.¹⁴ Een vergelijkbare aanpak bij IPEX is echter complex gebleken, gezien het feit dat *FOXP3* slechts tot expressie mag komen in de kleine subset van regulatoire T-cellen.¹⁵ De toekomst zal uitwijzen of curatie door middel van gentherapie haalbaar is.

BESCHOUWING

Deze 11-jarige patiënt presenteerde zich met hyper-IgE, geduid bij hooikoorts en astma; aanhoudende diarree, geduid bij IBD, en onverklaarbare recidiverende infecties. De diagnostiek richtte zich in de eerste plaats op de infectieproblematiek, waaruit geen eenduidige diagnose kwam. Als volgende optie werd 'whole exome sequencing' ingezet als diagnosticum. Dit is een 'next generation sequencing'-techniek waarmee de genetische code van het exoom, het gedeelte van het DNA dat codeert voor eiwitten, bepaald kan worden. Dankzij deze methode werd bij de beschreven patiënt de diagnose IPEX-syndroom gesteld, ongeveer 10 jaar na het begin van de klachten. Hierdoor kwam de hyper-IgE en IBD ook in een ander daglicht

te staan en werd een curatief behandeltraject ingezet met stamceltransplantatie. Deze casus is illustratief voor de diagnostische voordelen van 'whole exome sequencing' en 'next generation sequencing'. Het biedt de mogelijkheid om zowel niet-klassieke presentaties van bekende genetische aandoeningen te duiden als onbekende mutaties aan te tonen. Dit kan in de toekomst zorgen voor een sneller diagnostisch traject, waarna er vervolgens ook sneller voor het juiste behandelpad kan worden gekozen.

CONCLUSIE

Immuundysregulatie, polyendocrinopathie, enteropathie, X-gebonden (IPEX)-syndroom is een zeldzame aandoening met een sterk heterogene klachtenpresentatie. Bij onbegrepen immunologische problematiek kan 'whole exome sequencing' behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose.

REFERENTIES

1. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* 2002;39:537-45.
2. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982;100:731-7.
3. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of *FOXP3*. *Nat Genet* 2001;27:20-1.
4. Xavier-da-Silva MM, Moreira-Filho CA, Suzuki E, et al. Fetal-onset IPEX: report of two families and review of literature. *Clin Immunol* 2015;156:131-40.
5. Di Nunzio S, Ceconi M, Passerini L, et al. Wild-type *FOXP3* is selectively active in CD4+CD25(hi) regulatory T cells of healthy female carriers of different

FOXP3 mutations. *Blood* 2009;114:4138-41.

6. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol* 2012;3:211.

7. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci* 2016; epub ahead of print.

8. Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:744-50.

9. Halabi-Tawil M, Ruemmele FM, Fraitag S, et al. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Br J Dermatol* 2009;160:645-51.

10. Tsuda M, Torgerson TR, Selmi C, et al. The spectrum of autoantibodies in IPEX syndrome is broad and includes anti-mitochondrial autoantibodies. *J Autoimmun* 2010;35:265-8.

11. Yong PL, Russo P, Sullivan KE. Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children. *J Clin Immunol* 2008;28:581-7.

12. Barzaghi F, Bacchetta R. Update on the international study 'long-term survivors of IPEX syndrome following different therapeutic strategies'. ESID conference 2016. Personal communication.

13. Seidel MG, Fritsch G, Lion T, et al. Selective engraftment of donor CD4+25high FOXP3-positive T cells in IPEX syndrome after nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:5689-91.

14. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science* 2013;341:1233-151.

15. Passerini L, Santoni de Sio FR, et al. Gene/cell therapy approaches for Immune Dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome. *Curr Gene Ther* 2014;14:422-8.

ONTVANGEN 15 DECEMBER 2016; GEACCEPTTEERD 15 FEBRUARI 2017.