

Personal pdf file for

Mandy Wahlbuhl-Becker, Florian Faschingbauer,
Matthias W. Beckmann, Holm Schneider

With compliments of Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Breastfeeding Complications Due to Impaired Breast Development

DOI 10.1055/s-0043-100106

Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 377–382

This electronic reprint is provided for non-commercial and personal use only: this reprint may be forwarded to individual colleagues or may be used on the author's homepage. This reprint is not provided for distribution in repositories, including social and scientific networks and platforms."

Publisher and Copyright:

© 2017 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0016-5751

Reprint with the
permission by
the publisher only

 **Thieme**

Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Breastfeeding Complications Due to Impaired Breast Development

Hypohidrotische ektodermale Dysplasie: Stillschwierigkeiten aufgrund gestörter Brustentwicklung

Authors

Mandy Wahlbuhl-Becker¹, Florian Faschingbauer²,
Matthias W. Beckmann², Holm Schneider¹

Affiliations

- 1 Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Kompetenzzentrum für Ektodermale Dysplasien, Erlangen, Germany
- 2 Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik, Erlangen, Germany

Key words

hypohidrotic ectodermal dysplasia, mammary gland, breast, areola, glands of Montgomery, breastfeeding routine

Schlüsselwörter

hypohidrotische ektodermale Dysplasie, Brustdrüse (Mamma), Areola, Montgomery-Drüsen, Stillverhalten

received 11. 8. 2016

revised 15. 12. 2016

accepted 1. 1. 2017

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-100106>

Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 377–382 © Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Correspondence

Dr. Mandy Wahlbuhl-Becker
Kinder- und Jugendklinik, Abt. Molekulare Pädiatrie,
Universitätsklinikum Erlangen
Loschgstraße 15, 91054 Erlangen, Germany
mandy.wahlbuhl-becker@uk-erlangen.de



Deutsche Version unter:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-100106>

ABSTRACT

Background X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED), the most common form of ectodermal dysplasia, is caused by mutations in the gene *EDA*. While only affected men develop the full-blown clinical picture, females who are heterozygous for an *EDA* mutation often also show symptoms such as hypodontia, hypotrichosis and hypohidrosis. These women may also suffer from malformations of the mammary gland which represent not just a cosmetic problem but can limit their breastfeeding capability. This paper summarizes the findings of the first systematic study on the impact of hypohidrotic ectodermal dysplasia on breastfeeding.

Patients Thirty-eight adult female members of the German-Swiss-Austrian ectodermal dysplasia patient support group participated in a structured interview; most of them also agreed to a photodocumentation of their mammary region. Thirty-one women carried mutations in

EDA (Group A) and seven were affected by other forms of hypohidrotic ectodermal dysplasia (Group B).

Results 39% of the women of Group A reported that their breasts were of different size or entirely absent on one side. In Group B, 86% of the women reported differently sized or even absent breasts; two of these women lacked both breasts entirely. Most women described their nipples as exceptionally flat. 10% of the women of Group A had more than two nipples. The high percentage of deviations from the norm was confirmed in the photodocumentation. Both groups had few or no sebaceous glands of Montgomery in the areolar region. Around 80% of interviewed women had children and had attempted to breastfeed their first child. 67% of the mothers in Group A had had difficulty in breastfeeding their infants and generally attributed this difficulty to their flat nipples. All of the mothers in Group B reported difficulties in breastfeeding; 60% had not been able to breastfeed their first child.

Conclusion Mothers with hypohidrotic ectodermal dysplasia very often have difficulty in breastfeeding because of their impaired breast development. This causal relationship needs to be taken into account in lactation counseling.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Obwohl Mutationen im X-chromosomalen Gen *EDA*, die der häufigsten Form ektodermaler Dysplasie (XLHED) zugrunde liegen, nur bei betroffenen Männern zum Vollbild dieser Krankheit führen, weisen auch heterozygote Mutationsträgerinnen oft Symptome wie Hypodontie, Hypotrichose und Hypohidrose auf. Außerdem ist eine Fehlentwicklung der Brustdrüsen möglich, die nicht nur ein kosmetisches Problem darstellt, sondern auch die Stillfähigkeit limitieren kann. Hierzu wurden erstmals systematisch Daten erhoben.

Patienten 38 erwachsene weibliche Mitglieder der Selbsthilfegruppe Ektodermale Dysplasie e.V. standen für ein strukturiertes Interview und meist auch für eine Fotodokumentation ihrer Brustregion zur Verfügung. Darunter waren 31 Trägerinnen von Mutationen im Gen *EDA* (Gruppe A) sowie 7 Frauen mit anderen Formen der hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie (Gruppe B).

Ergebnisse 39% der Frauen aus Gruppe A gaben an, ihre Mammæ seien unterschiedlich groß bzw. auf einer Seite gar nicht vorhanden. In Gruppe B berichteten dies sogar 86%, wobei 2 Frauen beide Brustanlagen völlig fehlten. Die meisten beschrieben ihre Brustwarzen als auffällig flach. 10% der Frauen aus Gruppe A hatten mehr als 2 Mamilen. Der hohe Anteil an Normabweichungen wurde anhand der Fotodokumentationen bestätigt. Zudem waren in beiden Gruppen kaum Montgomery-Drüsen im Warzenhof zu finden. Ca. 80% der Befragten hatten Kinder und schon das erste zu stillen versucht. 67% der Mütter aus Gruppe A erlebten dabei Stillschwierigkeiten, die meist auf zu flache Brustwarzen zurückgeführt wurden. Alle Mütter aus Gruppe B berichteten über Stillprobleme; 60% seien nicht imstande gewesen, ihr 1. Kind zu stillen.

Schlussfolgerung Aufgrund gestörter Brustentwicklung kommt es bei Müttern mit hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie ungewöhnlich oft zu Stillschwierigkeiten. Dieser kausale Zusammenhang sollte bei der Laktationsberatung berücksichtigt werden.

Introduction

Skin appendages, such as hair, nails, sweat glands, sebaceous glands and mammary glands, are complex structures which mainly originate from the embryonic ectoderm. Malformations of two or more different skin appendages are classified as ectodermal dysplasias [1]. The most common condition is *hypohidrotic ectodermal dysplasia* (HED). Most cases are inherited in an X-linked pattern (XLHED or Christ-Siemens-Touraine syndrome; #MIM 305100); it is a rare condition with an incidence of approximately 1:30 000. XLHED is caused by mutations in the gene *EDA* (localization: Xq12-q13.1; #MIM 300451) which encodes ectodysplasin A, a protein from the family of tumor necrosis factor- α ligands. Mutations of the genes *EDAR* (localization: 2q11-q13; #MIM 604095) or *EDARADD* (localization: 1q42-q43; #MIM 606603) which code for the ectodysplasin A1 receptor and the associated adapter protein, respectively, produce a clinical picture similar to that of XLHED and are inherited either in an autosomal recessive or autosomal dominant pattern [2]. The cardinal symptom is a reduced or missing ability to sweat (hypohidrosis or anhidrosis).

Pathogenic changes of the X-chromosomal gene *EDA* lead to full-blown disease manifestations only in men, but heterozygous female carriers of such mutations often present with hypohidrosis of varying severity, sparse scalp hair (hypotrichosis) and missing teeth (hypodontia) as well as characteristic dental anomalies. Male XLHED patients may also show a lack of nipples or supernumerary nipples [3]; there are, as yet, no systematic investigations of affected women. Hypothelia in women is not just a cosmetic problem but can also result in difficulties when trying to breastfeed. Several isolated cases have been published, in which developmental disorders of the female breast were caused by mutations in one of the genes of the ectodysplasin A signaling pathway [4–8].

A reduced breastfeeding capability due to anatomical or functional reasons must be considered a disease of clinical significance. Breast milk contains a mixture of nutrients tailored to the infant's needs, supplies the infant with important antibodies, and is the optimal nutrition for healthy babies. Breastfeeding offers indisputable health benefits to the infant and its mother [9]. It is therefore recommended that infants born at term should be exclusively breastfed until the beginning of the 5th month post partum. Infants should still be breastfed even when starting to supplement breast milk with other foods [10].

Disturbances of mammary gland function in women with HED are primarily the result of developmental disorders during the embryonic phase. Studies in HED mouse models have highlighted the important role of ectodysplasin A in embryonic mammary gland development [11]. The ectodysplasin signaling pathway is a key player in the early development of many vertebrates and is con-

sidered a strongly conserved evolutionary feature [12]. Placodes arising from ectodermal tissue [13] develop during the early embryonic stages; they grow into the underlying mesenchyme where they form gland buds. This process is directed by a complex interaction between activating and inhibitory signals which, in the case of the ectodysplasin pathway, finally lead to the activation of NF κ B. Disorders of the signaling pathway result in impaired organ development [14], giving rise to malformations or aplasia of certain organs such as the mammary glands. This study is the first to systematically collect data of female HED patients in order to assess the relevance of information obtained from the animal studies for the breastfeeding capability of affected individuals.

Patients and Methods

Study design

At the annual meeting of the German-Swiss-Austrian ectodermal dysplasia patient support group all interested female members of the group aged between 15 and 59 years were interviewed. Interviews were carried out after all participants had given their written informed consent. Questions took the form of a structured interview in which the women were asked about the maturation of their mammary glands during puberty and about the appearance of their breasts including the nipples and areolar area. If any of the women had already given birth, they were also asked about their ability to breastfeed and their experience of breastfeeding. In addition, the breast area was documented photographically; 12 of 38 participants did not consent to being photographed. To ensure the anonymity of the subjects during data collection and creation of the photographic documents, the interview and the photography were carried out by a single researcher who had not taken part in either the previous general information event nor in the patient briefing and who did not know any of the women personally. Data were anonymized prior to storage and processing.

Each questionnaire completed during the interview contained specific questions about breast development (age at the start of development, course of development, difference in sizes, characteristics of nipples), pregnancy (number of pregnancies, maternal age, outcome) and 10 questions on breastfeeding for every child born (decision to breastfeed, duration of exclusive or partial breastfeeding, self-assessment of ability to breastfeed, reasons for difficulty in breastfeeding, weight development of the breastfed infant, differences in breastfeeding between the first child and later children).

Patients

Of the 38 women who participated in the study 31 were heterozygous carriers of an *EDA* mutation, some of them with clinically evident XLHED; these women were pooled into Group A. Seven

women with autosomal recessive or autosomal dominant forms of HED made up Group B.

Statistical analysis

Data are given as mean values with standard deviations. Groups A and B were compared with one another and with available data from the normal population. Statistical analysis was done using the Mann-Whitney U-test. Unless stated otherwise, the level of significance was set to 5%.

Results

Characteristics of both patient groups

The mean age of the women of Group A was 38.7 ± 11.4 years, while the women of Group B had a mean age of 33 ± 8.1 years. Average age at menarche in both groups was 12 ± 1.2 years, which corresponds to the normal age at menarche in Central Europe [15]. 77.8% of the interviewed women had given birth; 85% of them had two or more children. Mean maternal age at the birth of the first child was 29 ± 5.2 years, which corresponds to the mean maternal age for primiparae in Germany [16].

Breast size and maturation during puberty

90% of the women of Group A and 43% of the women of Group B had initially considered their breast development during puberty as normal. The majority of women in Group B, however, retrospectively reported an annoying difference in size of their breasts already in puberty. At the time of the interview 39% of the women of Group A stated that their breasts were of unequal size (aniso-mastia) or entirely absent on one side, while 86% of the women of Group B deplored the underdevelopment of their breast on one or both sides (► Fig. 1 a and b). One case in Group A and 3 cases in Group B had unilateral or bilateral amastia, a complete absence of breast tissue, areola and nipple (► Fig. 1 c).

Nipple

58% of the women of Group A and 57% of the women of Group B described their nipples as exceptionally flat. 8% of the women had a nipple malformation which took the form of bilateral inverted (retracted or invaginated) nipples (► Fig. 1 b); the incidence was slightly higher in Group B (► Table 1) and significantly higher than in healthy women, of whom only 1% present with true inverted nipples [17]. The unilateral or bilateral presence of more than



► Fig. 1 Selected images from the photodocumentation of the breast region of female HED patients. a Slight difference in the size of the breasts of one patient in Group A; b Major difference in breast sizes in a patient from the same group; c Complete absence of breasts in a patient from Group B.

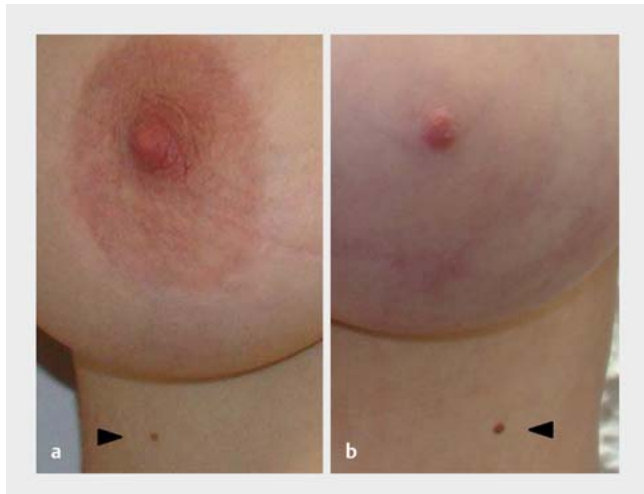
two nipples (polythelia; ► Fig. 2) was also uncommonly frequent with 10%, but was reported only in Group A (► Table 1).

Glands of Montgomery

Only one of 26 women in Group A and no woman in Group B had the normal number of 10–15 glands of Montgomery [18] on the photodocumentation of the areola (► Table 1). The mean number of glands of Montgomery did not differ significantly between the two groups (3.9 ± 6 in Group A vs. 1.4 ± 3.1 in Group B, $p = 0.26$).

► Table 1 Characteristics of the nipple and areola.

	Group A	Group B
Exceptionally flat nipples	18/31 (58%)	4/7 (57%)
Inverted nipples	2/31 (6.5%)	2/7 (28%)
Polythelia	4/31 (13%)	0/7 (0%)
Fewer than 10 glands of Montgomery per areola	25/26 (96%)	5/5 (100%)
No glands of Montgomery	11/26 (42%)	4/5 (80%)



► **Fig. 2** Polythelia in HED patients. Supernumerary nipples are indicated by black arrows.

Often no glands of Montgomery were visible in the areolar areas (► **Fig. 3b to d**).

Ability to breastfeed and experience of breastfeeding

Almost all of the interviewed mothers had seriously attempted to breastfeed their first child, although 67% of the mothers of Group A had experienced difficulties in breastfeeding, which they mostly ascribed to having too flat nipples. 19% were not able to breastfeed at all. Every mother in Group B reported difficulties in breastfeeding; 60% had not been able to breastfeed their first child. The main reasons given by the women were too flat nipples (56%) or too little milk (19%). 24% of all mothers were only able to breastfeed with the help of breastfeeding aids (e.g. nipple shields).

Notably, women experienced significantly less difficulties in breastfeeding subsequent children. In answer to the question: “Was there a difference between breastfeeding your first child and breastfeeding any subsequent child?” 60% of the mothers responded with “Yes”. More than 90% of these mothers experienced breastfeeding their first child as more difficult and reported that the milk flow was higher after the second pregnancy. Moreover, they also had the impression that their nipples and areolar areas had increased in size.

Discussion

Disorders of breast development are of great psychological importance during puberty and adolescence. The ensuing limitation on breastfeeding also deserves attention. Among the malformations with increased incidence in women with HED, unilateral or bilateral amastia is certainly the most medically relevant problem, given that it affected 43% of investigated women with non X-chromosomal HED (Group B) in our study. This indicates that mutations of the gene *EDAR* or *EDARADD* may result in more serious disturbances of breast development than *EDA* mutations, which is consistent with published case reports [6–8]. Further molecular



► **Fig. 3** Abnormalities of nipple and areola. **a** Normal nipple of a 39-year-old woman; **b** Characteristic flat nipple of a 41-year-old patient of Group A with no glands of Montgomery in the areola; **c** Barely protruded nipple and absent glands of Montgomery in a patient of Group B (27 years old); **d** Inverted nipple without discernible areola in a 35-year-old patient of Group B.

research will be necessary to uncover the reasons for this difference.

The above-average percentage of cases with breast asymmetry or polythelia among women with HED may only be of cosmetic importance. In healthy women, the incidence of polythelia is between 1 and 5% [19, 20]. Surgical removal is not necessary in most cases as the supernumerary nipples are rarely perceived as irritating. A noticeable difference in breast size is, however, more likely to trigger a wish for plastic surgery.

Highly interesting is the finding that the numbers of glands of Montgomery in the areolar areas of women with HED are significantly reduced, which is documented here for the first time. Glands of Montgomery are sebaceous glands; their secretions protect both nipple and areola and help create an airlock between mouth and nipple during breastfeeding while the infant is sucking. The pheromones of these glands help to guide the infant to find the nipple [21]. An abundance of glands of Montgomery is associated with earlier onset of lactation and more frequent intake of breastmilk by the infant [22]. It can therefore be assumed that the reported difficulties in breastfeeding are also associated with a lack of these glands.

The often flat nipples and malformations such as inverted nipples found in women with HED also contribute to the increased problems with breastfeeding. In a survey of healthy mothers, around 60% of the women reported having had problems with breastfeeding at one point. The main reason for the problems cited by these women were wounded nipples (mentioned by 49% of the women), while flat or inverted nipples were only present in 8% of cases [23]. Given the above-mentioned findings,

in women experiencing difficulties in breastfeeding which are not caused by visible abnormalities of the nipple shape, we would generally recommend examining the glands of Montgomery and looking for other symptoms of HED. If a diagnosis of HED is made, this must have implications for lactation counseling, for example by recommending special salves or nipple shields.

The limitations of this study include the relatively low number of subjects owing to the rarity of HED, particularly in Group B, and the unfortunately incomplete photodocumentation of subjects due to the missing consent by some participants. The lack of individual photographs, however, does not affect the finding of significantly decreased numbers of glands of Montgomery in both groups.

A further limitation could be the fact that the majority of data were collected retrospectively, making it impossible to rule out gaps or imprecise recollections. Nevertheless, the subjective perception that breastfeeding improved with the second child appears plausible to us. The most likely reason for this is that the mammary gland reacts more quickly to hormonal stimuli in subsequent pregnancies. This may be due to changes in methylation patterns of certain DNA sections which are responsible for pregnancy-related remodeling of the breast. Such changes persist after the first pregnancy and period of lactation, promoting faster reactions to hormones in subsequent pregnancies [24]. The mother's prior experience of breastfeeding probably also plays a role.

As shown in a parallel study of infants and toddlers with HED, affected children who were exclusively breastfed had a normal weight gain. If there were breastfeeding problems, the period of breastfeeding was usually too short to make valid statements on weight gain.

Specific characteristics of neonates with HED, e.g. mandibular hypoplasia, could also be a reason for difficulties in breastfeeding. As affected infants are generally still able to suck normally, these characteristics appear to be of secondary importance.

Breastfeeding and the associated difficulties are some of the most important topics discussed by affected women in the German-Swiss-Austrian ectodermal dysplasia patient support group and similar support groups in other countries. The knowledge that heterozygous carriers of *EDA* mutations have more problems with breastfeeding than healthy mothers and that these are problems for which they cannot be held responsible should take the psychological pressure off affected women after giving birth. This aspect was felt to be very important by the female members of the above-mentioned support group and should be taken into account in maternity hospitals, in order to "promote optimal treatment in the sense of encouraging breastfeeding while having regard to the welfare of both the mother and the infant" [25]. Prior to pregnancy, inverted nipple surgery, a relatively minor procedure, could be carried out in some cases and nipple and areola could be modified such that the patient's ability to breastfeed would no longer be limited. This procedure resulted in a normalization of most patients' breastfeeding capability [26,27].

For XLHED, by far the most common form of HED, a causative treatment is currently being evaluated in clinical trials in male patients (www.clinicaltrials.gov NCT01775462 and NCT01992289). New information on developmental disorders of the mammary

gland could be taken as an opportunity to open these studies to affected female individuals.

Conclusion

As a consequence of breast development disorders mothers with hypohidrotic ectodermal dysplasia have unusually high rates of difficulty in breastfeeding. This needs to be taken into account during lactation counseling and could be an argument for expanding current therapeutic trials with recombinant ectodysplasin A to include also female patients.

Acknowledgement

We would like to thank all of the women who participated in this study and the Selbsthilfegruppe Ektodermale Dysplasie e. V. for its support.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- [1] Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet* 1994; 532: 153–162
- [2] 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; 32: 70–72
- [3] Clarke A, Phillips DI, Brown R et al. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 989–996
- [4] Heckmann U. Die kongenitale bilaterale Amastie bei Mutter und Tochter; Kasuistische Mitteilung. *Geburtsh Frauenheilk* 1982; 42: 318–320
- [5] Al Marzouqi F, Michot C, Dos Santos S et al. Bilateral amastia in a female with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol* 2014; 171: 671–673
- [6] Wohlfart S, Söder S, Smahi A et al. A novel missense mutation in the gene *EDARADD* associated with an unusual phenotype of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2015; 170A: 249–253
- [7] Haghighi A, Nikuei P, Haghighi-Kakhki H et al. Whole-exome sequencing identifies a novel missense mutation in *EDAR* causing autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia with bilateral amastia and palmoplantar hyperkeratosis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1353–1356
- [8] Mégarbané H, Cluzeau C, Bodemer C et al. Unusual presentation of a severe autosomal recessive anhidrotic ectodermal dysplasia with a novel mutation in the *EDAR* gene. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2657–2662
- [9] Ip S, Chung M, Raman G et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 153: 1–186
- [10] Koletzko B, Bauer CP, Brönstrup A et al. Säuglingsernährung und Ernährung der stillenden Mutter. Aktualisierte Handlungsempfehlungen des Netzwerks Gesund ins Leben – Netzwerk Junge Familie, ein Projekt von IN FORM. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013; 161: 237–246
- [11] Lindfors PH, Voutilainen M, Mikkola ML. Ectodysplasin/NF- κ B signaling in embryonic mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2013; 18: 165–169

- [12] Pantalacci S, Chaumot A, Benoît G et al. Conserved features and evolutionary shifts of the EDA signaling pathway involved in vertebrate skin appendage development. *Mol Biol Evol* 2008; 25: 912–928
- [13] Mikkola ML. TNF superfamily in skin appendage development. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 219–230
- [14] Pispá J, Mikkola ML, Mustonen T et al. Ectodysplasin, Edar and TNFRSF19 are expressed in complementary and overlapping patterns during mouse embryogenesis. *Gene Expr Patterns* 2003; 3: 675–679
- [15] Keller JP. Hormon- und Fertilisationsstörungen in der Gynäkologie. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013
- [16] Pöttsch O. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden – Geburtstrends und Familiensituation in Deutschland. 2013. Online: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/Geburtstrends5122203129004.pdf>; last access: 12.12.2016
- [17] Przyrembel H; Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung – Stillen und Muttermilchernährung. Grundlagen, Erfahrungen und Empfehlungen. 2001. Online: http://www.kinderumweltgesundheit.de/index2/pdf/themen/Allergien/60052_1.pdf; last access: 12.12.2016
- [18] Jagfeld EP. Anatomie und Physiologie der weiblichen Brust. In: Jagfeld EP, Hrsg. Frauenheilkunde natürlich – Das Fachbuch für die Praxis. Norderstedt: Books on Demand GmbH; 2014: 131
- [19] Jackisch C, Schneider HPG. Gutartige Erkrankungen der weiblichen Brust. In: Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G, Hrsg. Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Berlin: de Gruyter Lehrbuch; 2003: 395–416
- [20] Göttlicher S. Über die Häufigkeit und Lokalisation von Polythelien, Polymastien und Mammae aberratae. *Geburtsh Frauenheilk* 1986; 46: 697–699
- [21] Schaal B, Doucet S, Sagot P et al. Human breast areolae as scent organs: morphological data and possible involvement in maternal-neonatal coadaptation. *Dev Psychobiol* 2006; 2: 100–110
- [22] Doucet S, Soussignan R, Sagot P et al. The secretion of areolar (Montgomery's) glands from lactating women elicits selective, unconditional responses in neonates. *PLoS One* 2009; 4: e7579
- [23] Schwegler U, Kohlhuber M, Twardella D et al. Einfluss der Stillbedingungen in den ersten Lebenstagen auf die Dauer des ausschließlichen Stillens. *Geburtsh Frauenheilk* 2008; 68: 607–614
- [24] Dos Santos CO, Dolzhenko E, Hodges E et al. An epigenetic memory of pregnancy in the mouse mammary gland. *Cell Rep* 2015; 11: 1102–1109
- [25] Jacobs A, Abou-Dakn M, Becker K et al. S3-Leitlinie „Therapie entzündlicher Brusterkrankungen in der Stillzeit“, AWMF Leitlinien-Register Nr. 015/071 (Kurzfassung). *Geburtsh Frauenheilk* 2013; 73: 1–7
- [26] Hernandez Yenty QM, Jurgens WJ, van Zuijlen PP et al. Treatment of the benign inverted nipple: a systematic review and recommendations for future therapy. *Breast* 2016; 29: 82–89
- [27] Jeong HS, Lee HK. Correction of inverted nipple using subcutaneous turn-over flaps to create a tent suspension-like effect. *PLoS One* 2015; 10: e0133588



Hypohidrotische ektodermale Dysplasie: Stillschwierigkeiten aufgrund gestörter Brustentwicklung

Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Breastfeeding Complications Due to Impaired Breast Development

Autoren

Mandy Wahlbuhl-Becker¹, Florian Faschingbauer², Matthias W. Beckmann², Holm Schneider¹

Institute

- 1 Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Kompetenzzentrum für Ektodermale Dysplasien, Erlangen
- 2 Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik, Erlangen

Schlüsselwörter

hypohidrotische ektodermale Dysplasie, Brustdrüse (Mamma), Areola, Montgomery-Drüsen, Stillverhalten

Key words

hypohidrotic ectodermal dysplasia, mammary gland, breast, areola, glands of Montgomery, breastfeeding routine

eingereicht 11.8.2016

revidiert 15.12.2016

akzeptiert 1.1.2017

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-100106>

Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 377–382 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. Mandy Wahlbuhl-Becker
Kinder- und Jugendklinik, Abt. Molekulare Pädiatrie,
Universitätsklinikum Erlangen
Loschgstraße 15, 91054 Erlangen
mandy.wahlbuhl-becker@uk-erlangen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Obwohl Mutationen im X-chromosomalen Gen *EDA*, die der häufigsten Form ektodermaler Dysplasie (XLHED) zugrunde liegen, nur bei betroffenen Männern zum Vollbild dieser Krankheit führen, weisen auch heterozygote Mutationsträgerinnen oft Symptome wie Hypodontie, Hypotrichose und Hypohidrose auf. Außerdem ist eine Fehlentwicklung der Brustdrüsen möglich, die nicht nur ein kosmetisches Problem darstellt, sondern auch die Stillfähigkeit limitieren kann. Hierzu wurden erstmals systematisch Daten erhoben.

Patienten 38 erwachsene weibliche Mitglieder der Selbsthilfegruppe Ektodermale Dysplasie e.V. standen für ein strukturiertes Interview und meist auch für eine Fotodokumentation ihrer Brustregion zur Verfügung. Darunter waren 31 Trägerinnen von Mutationen im Gen *EDA* (Gruppe A) sowie 7 Frauen mit anderen Formen der hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie (Gruppe B).

Ergebnisse 39% der Frauen aus Gruppe A gaben an, ihre Mammæe seien unterschiedlich groß bzw. auf einer Seite gar nicht vorhanden. In Gruppe B berichteten dies sogar 86%, wobei 2 Frauen beide Brustanlagen völlig fehlten. Die meisten beschrieben ihre Brustwarzen als auffällig flach. 10% der Frauen aus Gruppe A hatten mehr als 2 Mamilen. Der hohe Anteil an Normabweichungen wurde anhand der Fotodokumentationen bestätigt. Zudem waren in beiden Gruppen kaum Montgomery-Drüsen im Warzenhof zu finden. Ca. 80% der Befragten hatten Kinder und schon das erste zu stillen versucht. 67% der Mütter aus Gruppe A erlebten dabei Stillschwierigkeiten, die meist auf zu flache Brustwarzen zurückgeführt wurden. Alle Mütter aus Gruppe B berichteten über Stillprobleme; 60% seien nicht imstande gewesen, ihr 1. Kind zu stillen.

Schlussfolgerung Aufgrund gestörter Brustentwicklung kommt es bei Müttern mit hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie ungewöhnlich oft zu Stillschwierigkeiten. Dieser kausale Zusammenhang sollte bei der Laktationsberatung berücksichtigt werden.

ABSTRACT

Background X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED), the most common form of ectodermal dysplasia, is caused by mutations in the gene *EDA*. While only affected men develop the full-blown clinical picture, females who are heterozygous for an *EDA* mutation often also show symptoms such as hypodontia, hypotrichosis and hypohidrosis. These women may also suffer from malformations of the mammary gland which represent not just a cosmetic problem but can limit their breastfeeding capability. This paper summarizes the findings of the first systematic study on the impact of hypohidrotic ectodermal dysplasia on breastfeeding.

Patients Thirty-eight adult female members of the German-Swiss-Austrian ectodermal dysplasia patient support group participated in a structured interview; most of them also agreed to a photodocumentation of their mammary region. Thirty-one women carried mutations in *EDA* (Group A) and seven were affected by other forms of hypohidrotic ectodermal dysplasia (Group B).

Results 39% of the women of Group A reported that their breasts were of different size or entirely absent on one side. In Group B, 86% of the women reported differently sized or even absent breasts; two of these women lacked both breasts entirely. Most women described their nipples as exceptionally flat. 10% of the women of Group A had more than two nipples. The high percentage of deviations from the norm was confirmed in the photodocumentation. Both groups had few or no sebaceous glands of Montgomery in the areolar region. Around 80% of interviewed women had children and had attempted to breastfeed their first child. 67% of the mothers in Group A had had difficulty in breastfeeding their infants and generally attributed this

difficulty to their flat nipples. All of the mothers in Group B reported difficulties in breastfeeding; 60% had not been able to breastfeed their first child.

Conclusion Mothers with hypohidrotic ectodermal dysplasia very often have difficulty in breastfeeding because of their impaired breast development. This causal relationship needs to be taken into account in lactation counseling.

Einleitung

Hautanhangsgebilde, zu denen die Haare, Nägel, Schweiß-, Talg- und Milchdrüsen gehören, sind komplexe Strukturen, die hauptsächlich vom embryonalen Ektoderm abstammen. Kombinierte Fehlbildungen solcher Strukturen werden der Krankheitsgruppe der ektodermalen Dysplasien zugeordnet [1]. Deren häufigste Erscheinungsform ist die *hypohidrotische ektodermale Dysplasie* (HED), die überwiegend X-chromosomal vererbt wird (XLHED oder Christ-Siemens-Touraine-Syndrom; #MIM 305100) und mit einer Inzidenz von ca. 1:30000 zu den seltenen Krankheiten zählt. Ursache der XLHED sind Mutationen des Gens *EDA* (Lokalisation: Xq12-q13.1; #MIM 300451), das Ektodysplasin A, ein Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktor- α -Liganden, kodiert. Mutationen der Gene *EDAR* (Lokalisation: 2q11-q13; #MIM 604095) oder *EDARADD* (Lokalisation: 1q42-q43; #MIM 606603), die den Ektodysplasin-A-Rezeptor bzw. das damit assoziierte Adapterprotein kodieren, rufen ein XLHED-ähnliches Krankheitsbild hervor, das autosomal-rezessiv oder -dominant vererbt wird [2]. Leitsymptom ist eine verminderte oder fehlende Schwitzfähigkeit (Hypo- bzw. Anhidrose).

Auch wenn pathogene Veränderungen des X-chromosomalen Gens *EDA* nur bei betroffenen Männern zur vollen Ausprägung der Krankheit führen, zeigen heterozygote Trägerinnen solcher Mutationen oft eine Hypohidrose unterschiedlichen Schweregrads, spärliche Kopfbehaarung (Hypotrichose) und fehlende Zähne (Hypodontie) sowie charakteristische Zahnanomalien. Bei männlichen XLHED-Patienten wurde außerdem über fehlende oder überzählige Brustwarzen berichtet [3], für betroffene Frauen liegen diesbezüglich noch keine systematischen Untersuchungen vor. Eine Hypothese wäre für Frauen nicht nur ein kosmetisches Problem, sondern könnte auch relevante Stillschwierigkeiten nach sich ziehen. Mehrfach wurden Einzelfälle publiziert, in denen Entwicklungsstörungen der weiblichen Brust aufgrund von Mutationen eines der Gene des Ektodysplasin-A-Signalwegs auftraten [4–8].

Eine aus anatomischen oder funktionellen Gründen verminderte Stillfähigkeit besitzt zweifellos Krankheitswert. Muttermilch enthält eine auf den Säugling abgestimmte Nährstoffmischung, führt dem Baby wichtige Antikörper zu und ist für gesunde Säuglinge die optimale Nahrung. Das Stillen hat unbestritten gesundheitliche Vorteile für Kind und Mutter [9]. Deshalb wird empfohlen, Reifgeborene mindestens bis zum Beginn des 5. Monats ausschließlich zu stillen. Auch nach Einführung der Beikost sollten Säuglinge weiter gestillt werden [10].

Bei Frauen mit HED sind Einschränkungen der Brustdrüsenfunktion primär auf Störungen schon während der Embryonalzeit zurückzuführen. Studien an HED-Mausmodellen haben die wichtige Rolle von Ektodysplasin A bei der embryonalen Brustdrüsen-

entwicklung verdeutlicht [11]. Der Ektodysplasin-Signalweg spielt in der Embryonalentwicklung vieler Wirbeltiere eine wichtige Rolle und gilt als evolutionär hochkonserviert [12]. In einem sehr frühen Entwicklungsstadium bilden sich – ausgehend von ektodermalem Gewebe – Plakoden [13], die in das darunterliegende Mesenchym hineinwachsen und u.a. Drüsenknospen formen. Wesentlich für diesen Prozess ist ein komplexes Zusammenspiel aktivierender und inhibitorischer Signale, die im Falle des Ektodysplasin-Signalwegs schließlich die Aktivierung von NF κ B bewirken. Störungen des Signalflusses beeinträchtigen die Organentwicklung [14] und führen zur Fehlbildung oder Nichtanlage bestimmter Organe wie der Brustdrüsen.

Um die Bedeutung dieser tierexperimentell gewonnenen Erkenntnisse für die Stillfähigkeit betroffener Frauen abzuschätzen, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie erstmals systematisch Daten von HED-Patientinnen erhoben.

Patienten und Methoden

Studiendesign

Während einer Jahrestagung der Selbsthilfegruppe Ektodermale Dysplasie e.V. wurden alle interessierten weiblichen Mitglieder im Alter von 15 bis 59 Jahren nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in einem strukturierten Interview zur pubertären Reifung ihrer Brustdrüsen und zum Aussehen ihrer Mammae einschließlich Brustwarze und Warzenhof befragt. Hatten die betreffenden Frauen bereits Kinder geboren, schlossen sich Fragen zur Stillfähigkeit bzw. zum Stillverhalten der Mütter an. Außerdem erfolgte eine Fotodokumentation der Brustregion, zu der 12 der 38 Teilnehmerinnen allerdings nicht bereit waren. Um die Anonymität der Probanden während der Datenerhebung und der Erstellung der Fotos zu gewährleisten, wurden Interview und Fotodokumentation allein von einer Wissenschaftlerin durchgeführt, die weder an der vorausgegangenen Informationsveranstaltung noch am Aufklärungsgespräch teilgenommen hatte und keine der Frauen persönlich kannte. Speicherung und weitere Verarbeitung der Daten erfolgten anonymisiert.

Jeder während des Interviews ausgefüllte Fragebogen enthielt spezifische Fragen zur Brustentwicklung (Zeitpunkt des Beginns, Verlauf, Größenunterschiede, Charakteristika der Brustwarzen), Fragen zu Schwangerschaften (Zahl, mütterliches Alter, Ausgang) und 10 Fragen je geborenem Kind zum Stillvermögen (Entscheidung für das Stillen, Dauer des ausschließlichen und des teilweisen Stillens, Selbsteinschätzung des Stillvermögens, Gründe von Stillschwierigkeiten, Gewichtsentwicklung des gestillten Kindes, Unterschiede zwischen dem Stillen des 1. Kindes und dem Stillen späterer Kinder).

Patienten

Unter den 38 Studienteilnehmerinnen waren 31 heterozygote Trägerinnen einer *EDA*-Mutation, teils mit klinisch evidenter XLHED, die zur Gruppe A zusammengefasst wurden. Sieben Frauen, die autosomal-rezessive oder -dominante Formen der HED aufwiesen, bildeten die Gruppe B.

Statistische Analysen

Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Verglichen wurden die Gruppen A und B sowohl untereinander als auch mit den verfügbaren Daten der Normalbevölkerung. Statistische Analysen erfolgten mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Sofern nicht anders angegeben, wurde das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt.

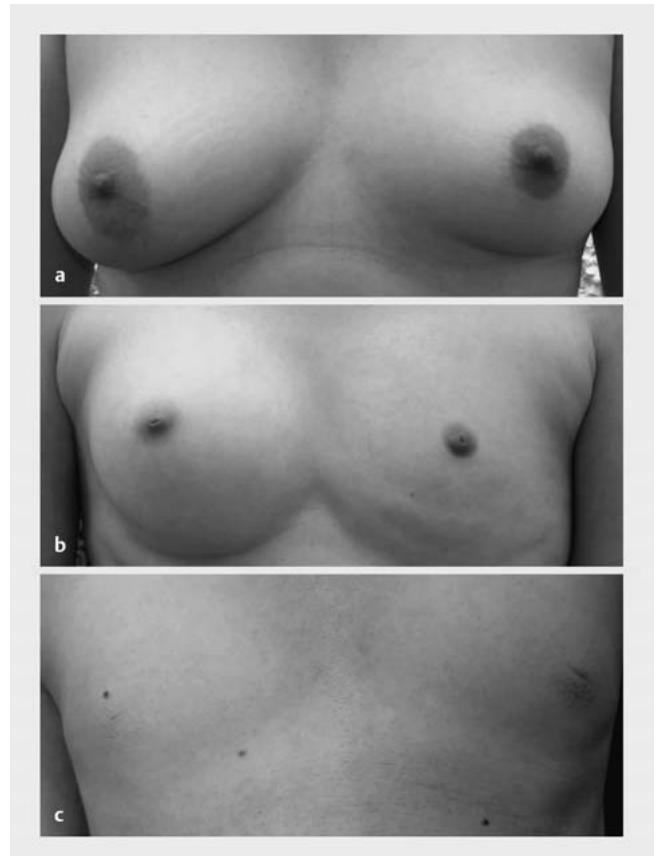
Ergebnisse

Charakteristika der beiden Patientengruppen

Das Durchschnittsalter der Gruppe A lag bei $38,7 \pm 11,4$ Jahren, die Frauen aus Gruppe B waren durchschnittlich $33 \pm 8,1$ Jahre alt. In beiden Gruppen war die erste Regelblutung im Durchschnitt mit $12 \pm 1,2$ Jahren aufgetreten, was dem normalen Menarchezeitpunkt in Mitteleuropa entspricht [15]. 77,8% der befragten Frauen hatten bereits Kinder geboren, 85% davon 2 oder mehr. Das Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt des 1. Kindes lag bei $29 \pm 5,2$ Jahren und somit im deutschlandweiten Mittel für Erstgebärende [16].

Pubertäre Reifung und Größe der Mammae

Die pubertäre Brustentwicklung empfanden 90% der Frauen aus Gruppe A und 43% der Frauen aus Gruppe B retrospektiv zunächst als normal. Allerdings berichtete die Mehrzahl der Frauen aus Gruppe B von einem störenden Größenunterschied der Mammae schon während der Pubertät. Zum Zeitpunkt der Befragung gaben 39% der Frauen aus Gruppe A an, ihre Brüste seien unterschiedlich groß (Anisomastie) bzw. auf einer Seite gar nicht vorhanden, während 86% der Frauen aus Gruppe B eine mindestens einseitige Unterentwicklung der Mammae beklagten (► **Abb. 1 a** und **b**). In einem Fall aus Gruppe A und in 3 Fällen aus Gruppe B lag eine einseitige oder beidseitige Amastie, das völlige Fehlen der Brustdrüsenanlage, vor (► **Abb. 1 c**).



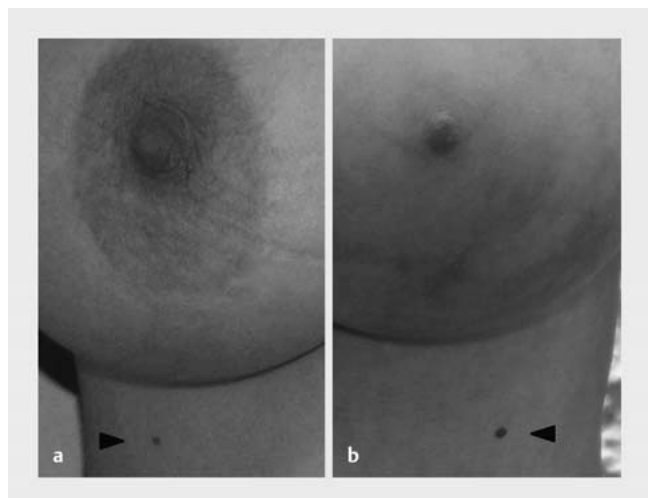
► **Abb. 1** Exemplarische Fotodokumentation der Brustregion von HED-Patientinnen. **a** Leichter Größenunterschied der Mammae einer Patientin aus Gruppe A; **b** deutlicherer Größenunterschied bei einer Patientin derselben Gruppe; **c** völliges Fehlen der Brustdrüsen bei einer Patientin aus Gruppe B.

Mamille

58% der Frauen aus Gruppe A und 57% der Frauen aus Gruppe B beschrieben ihre Brustwarzen als auffällig flach. Bei 8% der Frauen war eine Fehlbildung der Papilla mammae in Form von beidseitigen Schlupf- oder Hohlwarzen feststellbar (► **Abb. 1 b**) – häufiger in Gruppe B (► **Tab. 1**) und insgesamt deutlich häufiger als bei gesunden Frauen, von denen nur 1% von echten Schlupf- oder Hohlwarzen betroffen sind [17]. Mit 10% ebenfalls ungewöhnlich häufig war das uni- bzw. bilaterale Vorkommen von mehr als 2 Mamillen

► **Tab. 1** Charakteristika der Mamillen und des Brustwarzenhofs.

	Gruppe A	Gruppe B
auffällig flache Mamillen	18/31 (58%)	4/7 (57%)
Schlupfwarzen	2/31 (6,5%)	2/7 (28%)
Polythelie	4/31 (13%)	0/7 (0%)
weniger als 10 Montgomery-Drüsen pro Areola	25/26 (96%)	5/5 (100%)
keinerlei Montgomery-Drüsen	11/26 (42%)	4/5 (80%)



► **Abb. 2** Polythelien bei HED-Patientinnen. Überzählige Brustwarzen sind jeweils mit einem schwarzen Pfeil markiert.

len (Polythelie; Abb ► 2), was jedoch ausschließlich in Gruppe A beobachtet wurde (► **Tab. 1**).

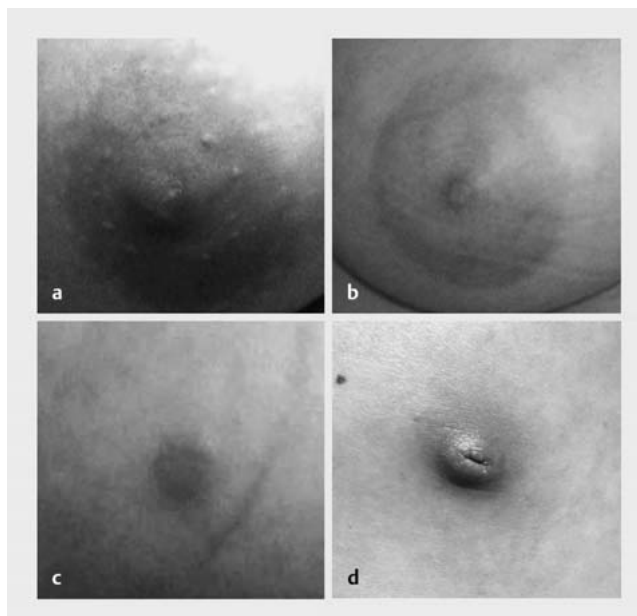
Glandulae areolares (Montgomery-Drüsen)

Nur bei einer einzigen von 26 Frauen aus Gruppe A und bei keiner Frau aus Gruppe B fand sich die normale Anzahl von 10–15 Montgomery-Drüsen [18] auf der Fotodokumentation der Warzenhöfe (► **Tab. 1**). Die durchschnittliche Zahl an Montgomery-Drüsen unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($3,9 \pm 6$ in Gruppe A vs. $1,4 \pm 3,1$ in Gruppe B, $p = 0,26$). Oft waren gar keine Montgomery-Drüsen in den Areolae sichtbar (► **Abb. 3 b bis d**).

Stillfähigkeit und Stillverhalten

Fast alle befragten Mütter hatten ihr 1. Kind ernsthaft zu stillen versucht, wobei 67% der Mütter aus Gruppe A Stillschwierigkeiten erlebten, die in den meisten Fällen auf zu flache Brustwarzen zurückgeführt wurden. 19% konnten das Kind gar nicht stillen. Sämtliche Mütter aus Gruppe B berichteten über Stillprobleme; 60% waren nicht in der Lage, ihr 1. Kind zu stillen. Als Hauptgründe gaben die Frauen an, zu flache Brustwarzen zu haben (56%) oder zu wenig Milch gebildet zu haben (19%). Bei 24% aller Mütter sei das Stillen nur mit einer Stillhilfe (z. B. Stillhütchen) möglich gewesen.

Auffällig war, dass bei nachfolgenden Kindern deutlich weniger Stillschwierigkeiten auftraten. Auf die Frage: „*Gab es Unterschiede zwischen dem Stillen des 1. Kindes und dem Stillen späterer Kinder?*“ antworteten 60% der Mütter mit „Ja“. Über 90% dieser Mütter empfanden das Stillen des 1. Kindes als schwieriger und gaben an, dass der Milchfluss nach der 2. Schwangerschaft stärker gewesen sei. Außerdem hatten sie den Eindruck, ihre Brustwarzen inklusive des Warzenhofs hätten sich vergrößert.



► **Abb. 3** Normabweichungen der Mamillen und der Areolae. a Normale Brustwarze einer 39-jährigen; b charakteristische flache Brustwarze einer 41-jährigen Patientin aus Gruppe A ohne Montgomery-Drüsen im Warzenhof; c kaum erhabene Mamille und Fehlen der Montgomery-Drüsen bei einer Patientin aus Gruppe B (27 Jahre alt); d Schlupfwarze ohne erkennbare Areola bei einer 35-jährigen Patientin aus Gruppe B.

Diskussion

Störungen der Brustdrüsenentwicklung sind besonders während der Pubertät und Adoleszenz von großer psychologischer Bedeutung. Auch die daraus resultierende Einschränkung der Stillfähigkeit verdient zweifellos Beachtung. Dabei ist das gehäufte Auftreten einer ein- oder beidseitigen Amastie bei Frauen mit HED sicherlich das medizinisch relevanteste Problem, zumal es von den hier untersuchten Frauen mit nicht X-chromosomaler HED (Gruppe B) 43% betrifft. Dies weist darauf hin, dass Mutationen der Gene *EDAR* oder *EDARADD* gravierendere Störungen der Brustdrüsenanlage zur Folge haben als *EDA*-Mutationen, was sich mit den publizierten Fallberichten deckt [6–8]. Weitere molekulare Forschung ist notwendig, um die Hintergründe dieses Unterschieds aufzuklären.

Der überdurchschnittlich hohe Anteil an Brustasymmetrien oder Polythelien bei HED mag nur kosmetisch ins Gewicht fallen. Bei gesunden Frauen liegt die Häufigkeit der Polythelie zwischen 1 und 5% [19, 20]. Eine operative Entfernung ist in den meisten Fällen nicht notwendig, da die überzähligen Brustwarzen kaum als störend empfunden werden. Ein auffälliger Größenunterschied der Mammæ hingegen gibt öfter Anlass zu plastisch-chirurgischen Eingriffen.

Hochinteressant erscheint der hier erstmals dokumentierte Befund einer stark verminderten Zahl an Montgomery-Drüsen im Brustwarzenhof von Frauen mit HED. Dies sind Talgdrüsen, deren Sekret die Haut der Stillenden schützt sowie während des Saug-

akts einen Luftabschluss zwischen Mund und Brustwarze bewirkt und deren Pheromone dem Säugling den Weg zur Mamille weisen [21]. Ein Reichtum an Montgomery-Drüsen geht mit früherer Laktation und häufigerer Nahrungsaufnahme des Säuglings einher [22]. Somit ist davon auszugehen, dass die berichteten Still-schwierigkeiten sich u. a. auf das Fehlen dieser Drüsen zurückführen lassen.

Auch die bei Frauen mit HED oft auffällig flachen Brustwarzen und Fehlbildungen wie z. B. Schlupfwarzen tragen sicherlich zu den vermehrten Stillproblemen bei. In einer Erhebung an gesunden Müttern berichteten ca. 60% der Frauen, jemals Stillprobleme gehabt zu haben. Als Hauptgrund wurden hier jedoch wunde Brustwarzen genannt (von 49% der Betroffenen), während nur in 8% der Fälle Flach- oder Hohlwarzen vorlagen [23]. Angesichts o. g. Befunde würden wir allerdings generell empfehlen, bei Stillproblemen, die nicht durch offensichtliche Besonderheiten der Mamillenform begründbar sind, einen Blick auf die Montgomery-Drüsen zu werfen und nach weiteren Symptomen der HED Ausschau zu halten. Wird eine solche Diagnose gestellt, dann sollte dies Konsequenzen für die Stillberatung haben, z. B. die Empfehlung spezieller Cremes oder Stillhütchen.

Zu den Limitationen der Studie gehören die wegen der Seltenheit der HED relativ geringe Probandenzahl, insbesondere in Gruppe B, sowie die aufgrund inkompletter Zustimmung der Teilnehmerinnen leider unvollständige Fotodokumentation. Auf den Befund eines deutlichen Mangels an Montgomery-Drüsen in beiden Gruppen dürfte das Fehlen einzelner Fotos aber keinen Einfluss haben.

Eine weitere Limitation könnte in der überwiegend retrospektiven Datenerhebung und den dabei nicht auszuschließenden Lücken oder unpräzisen Erinnerungen liegen. Dennoch erscheint uns die subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Stillfähigkeit ab dem zweitgeborenen Kind plausibel. Am ehesten lässt sie sich dadurch erklären, dass die Brustdrüse bei einer erneuten Schwangerschaft schneller auf hormonelle Stimuli reagiert. Als Ursache gelten Veränderungen der Methylierungsmuster an bestimmten Abschnitten der DNA, die für den schwangerschaftsbedingten Umbau der Brustdrüse verantwortlich sind. Diese bleiben nach der ersten Schwangerschaft und Stillzeit bestehen und ermöglichen eine raschere Reaktion auf die Hormonumstellung in folgenden Schwangerschaften [24]. Außerdem ist die schon vorhandene Stillfahrung der Mutter sicherlich ebenfalls von Bedeutung.

Wie aus einer parallel durchgeführten Studie an Säuglingen und Kleinkindern mit HED ersichtlich, war die Gewichtsentwicklung vollgestillter betroffener Kinder nicht auffällig. Gab es Stillprobleme, dann war der Zeitraum des Stillens für valide Aussagen zur Gewichtsentwicklung meistens zu kurz.

Natürlich kommen auch kindliche Besonderheiten, z. B. die bei HED häufige Unterkieferhypoplasie, als Grund für Stillprobleme infrage. Da betroffene Kinder in der Regel trotzdem normal saugen können, scheinen diese aber von nachrangiger Bedeutung zu sein.

Das Stillen und die damit verbundenen Schwierigkeiten gehören innerhalb der Selbsthilfegruppe Ektodermale Dysplasie e. V. und ähnlicher Selbsthilfgruppen in anderen Ländern zu den wichtigen Themen betroffener Frauen. Mit dem Wissen, dass selbst heterozygote Trägerinnen von *EDA*-Mutationen häufiger

als gesunde Mütter Stillprobleme haben, für die sie nichts können, wird Betroffenen nach der Entbindung psychischer Druck genommen. Dieser Aspekt wurde von den weiblichen Mitgliedern der o. g. Selbsthilfegruppe als sehr bedeutsam empfunden und sollte in Geburtskliniken berücksichtigt werden, um „im Sinne der Stillförderung eine optimale Therapie unter Berücksichtigung des Wohlergehens sowohl der Mutter als auch des Kindes zu ermöglichen“ [25]. Im Vorfeld einer Schwangerschaft könnte in manchen Fällen durch eine Schlupfwarzenplastik, einen relativ kleinen Eingriff, der Warzenhof so verändert werden, dass die Stillfähigkeit nicht mehr limitiert ist. Durch eine solche Behandlung wurde bei den meisten Patientinnen eine Normalisierung des Stillvermögens erreicht [26, 27].

Für die XLHED, die mit Abstand häufigste Form der HED, gibt es zudem einen kausalen Behandlungsansatz, der in klinischen Studien an männlichen Patienten evaluiert wird (www.clinicaltrials.gov NCT01775462 und NCT01992289). Neue Erkenntnisse zu den Entwicklungsstörungen der Brustdrüse könnten zum Anlass genommen werden, diese Studien auch für weibliche Betroffene zu öffnen.

Schlussfolgerung

Aufgrund gestörter Entwicklung der Mammæ kommt es bei Müttern mit hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie ungewöhnlich oft zu Stillschwierigkeiten. Dies sollte bei der Laktationsberatung berücksichtigt werden und mag ein Argument dafür liefern, aktuelle Therapiestudien mit rekombinantem Ektodysplaslin A auch auf weibliche Betroffene auszuweiten.

Danksagung

Wir danken allen Frauen, die an dieser Studie teilgenommen haben, sowie der Selbsthilfegruppe Ektodermale Dysplasie e. V. für die Unterstützung.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet* 1994; 532: 153–162
- [2] 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; 32: 70–72
- [3] Clarke A, Phillips DI, Brown R et al. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 989–996
- [4] Heckmann U. Die kongenitale bilaterale Amastie bei Mutter und Tochter; Kasuistische Mitteilung. *Geburtsh Frauenheilk* 1982; 42: 318–320
- [5] Al Marzouqi F, Michot C, Dos Santos S et al. Bilateral amastia in a female with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol* 2014; 171: 671–673

- [6] Wohlfart S, Söder S, Smahi A et al. A novel missense mutation in the gene EDARADD associated with an unusual phenotype of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2015; 170A: 249–253
- [7] Haghighi A, Nikuei P, Haghighi-Kakhki H et al. Whole-exome sequencing identifies a novel missense mutation in EDAR causing autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia with bilateral amastia and palmo-plantar hyperkeratosis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1353–1356
- [8] Mégarbané H, Cluzeau C, Bodemer C et al. Unusual presentation of a severe autosomal recessive anhydrotic ectodermal dysplasia with a novel mutation in the EDAR gene. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2657–2662
- [9] Ip S, Chung M, Raman G et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 153: 1–186
- [10] Koletzko B, Bauer CP, Brönstrup A et al. Säuglingsernährung und Ernährung der stillenden Mutter. Aktualisierte Handlungsempfehlungen des Netzwerks Gesund ins Leben – Netzwerk Junge Familie, ein Projekt von IN FORM. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013; 161: 237–246
- [11] Lindfors PH, Voutilainen M, Mikkola ML. Ectodysplasin/NF- κ B signaling in embryonic mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2013; 18: 165–169
- [12] Pantalacci S, Chaumot A, Benoît G et al. Conserved features and evolutionary shifts of the EDA signaling pathway involved in vertebrate skin appendage development. *Mol Biol Evol* 2008; 25: 912–928
- [13] Mikkola ML. TNF superfamily in skin appendage development. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 219–230
- [14] Pispá J, Mikkola ML, Mustonen T et al. Ectodysplasin, Edar and TNFRSF19 are expressed in complementary and overlapping patterns during mouse embryogenesis. *Gene Expr Patterns* 2003; 3: 675–679
- [15] Keller JP. *Hormon- und Fertilisationsstörungen in der Gynäkologie*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013
- [16] Pötzsch O. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden – Geburtstrends und Familiensituation in Deutschland. 2013. Online: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/Geburtstrends5122203129004.pdf>; Stand: 12.12.2016
- [17] Przyrembel H; Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung – Stillen und Muttermilchernährung. Grundlagen, Erfahrungen und Empfehlungen. 2001. Online: http://www.kinderumweltgesundheit.de/index2/pdf/themen/Allergien/60052_1.pdf; Stand: 12.12.2016
- [18] Jagfeld EP. Anatomie und Physiologie der weiblichen Brust. In: Jagfeld EP, Hrsg. *Frauenheilkunde natürlich – Das Fachbuch für die Praxis*. Norderstedt: Books on Demand GmbH; 2014: 131
- [19] Jackisch C, Schneider HPG. Gutartige Erkrankungen der weiblichen Brust. In: Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G, Hrsg. *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Berlin: de Gruyter Lehrbuch; 2003: 395–416
- [20] Göttlicher S. Über die Häufigkeit und Lokalisation von Polythelien, Polymastien und Mammae aberratae. *Geburtsh Frauenheilk* 1986; 46: 697–699
- [21] Schaal B, Doucet S, Sagot P et al. Human breast areolae as scent organs: morphological data and possible involvement in maternal-neonatal coadaptation. *Dev Psychobiol* 2006; 2: 100–110
- [22] Doucet S, Soussignan R, Sagot P et al. The secretion of areolar (Montgomery's) glands from lactating women elicits selective, unconditional responses in neonates. *PLoS One* 2009; 4: e7579
- [23] Schwegler U, Kohlhuber M, Twardella D et al. Einfluss der Stillbedingungen in den ersten Lebenstagen auf die Dauer des ausschließlichen Stillens. *Geburtsh Frauenheilk* 2008; 68: 607–614
- [24] Dos Santos CO, Dolzhenko E, Hodges E et al. An epigenetic memory of pregnancy in the mouse mammary gland. *Cell Rep* 2015; 11: 1102–1109
- [25] Jacobs A, Abou-Dakn M, Becker K et al. S3-Leitlinie „Therapie entzündlicher Brusterkrankungen in der Stillzeit“, AWMF Leitlinien-Register Nr. 015/071 (Kurzfassung). *Geburtsh Frauenheilk* 2013; 73: 1–7
- [26] Hernandez Yenty QM, Jurgens WJ, van Zuijlen PP et al. Treatment of the benign inverted nipple: a systematic review and recommendations for future therapy. *Breast* 2016; 29: 82–89
- [27] Jeong HS, Lee HK. Correction of inverted nipple using subcutaneous turn-over flaps to create a tent suspension-like effect. *PLoS One* 2015; 10: e0133588