



HAL
open science

Lésions linéaires : un signe dermatologique clé de la dysplasie ectodermique liée à l’X chez la fille

C. Linder, L. Monteil, N. Chassaing, L. Costa-Mendes, J. Mazereeuw-Hautier

► **To cite this version:**

C. Linder, L. Monteil, N. Chassaing, L. Costa-Mendes, J. Mazereeuw-Hautier. Lésions linéaires : un signe dermatologique clé de la dysplasie ectodermique liée à l’X chez la fille. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2020, 147, pp.520 - 524. <10.1016/j.annder.2019.09.619>. <hal-03491183>

HAL Id: hal-03491183

<https://hal.science/hal-03491183v1>

Submitted on 30 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Cas clinique

Lésions linéaires: un signe dermatologique clé de la dysplasie ectodermique liée à l’X chez la fille

[Linear lesions: a key dermatological feature of X-linked ectodermal dysplasia in a young girl](#)

C. Linder^a, L. Monteil^c, N. Chassaing^{b, c}, L. Costa-Mendes^d, J. Mazereeuw-Hautier^{a, b}

^a: Service de Dermatologie, centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses ; ^b

Université P Sabatier

Hôpital Larrey 24, chemin de Pourville - TSA 30030 - 31059 Toulouse cedex 9

^c: Service de génétique médicale, Pôle biologie, Institut Fédératif de Biologie 330, avenue de Grande-Bretagne - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

^d: Service d’odontologie et traitement dentaire, Pôle voies respiratoires ; Faculté de chirurgie dentaire 3, chemin des Maraîchers - TSA 50032 - 31059 Toulouse Cedex 9

Auteur correspondant : Clara Linder

Université P Sabatier, Service de Dermatologie, centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses ; Hôpital Larrey

24, chemin de Pourville - TSA 30030 - 31059 Toulouse cedex 9

05 67 77 81 41, 0607717934

clara.linder@hotmail.fr

Conflit d’intérêt : aucun

Résumé

Introduction : La dysplasie ectodermique hypo/anhidrotique (DEA) liée à l'X est la forme la plus fréquente des DEA. Elle se manifeste chez le garçon par une atteinte des phanères, dents et glandes sudoripares. Chez les filles vectrices, il s'agit le plus souvent de manifestations mineures. Elles peuvent présenter des lésions linéaires cutanées, mal connues car peu rapportées. Nous en rapportons 3 cas.

Observations :

Il s'agissait de deux patientes suivies pendant plusieurs années et la mère de l'une d'entre elles.

Les deux patientes avaient eu un diagnostic précoce dans l'enfance de DEA devant des anomalies dentaires: hypodontie et dents coniques, faciès typique et xérose cutanée. La mère avait des signes plus discrets et le diagnostic était fait au moment du diagnostic chez sa fille. Toutes les 3 avaient des lésions cutanées linéaires hypopigmentées localisées sur les bras, les fesses ou le dos, associées à une diminution de la pilosité pour l'une d'elle. L'analyse génétique montrait la mutation faux-sens R156H au niveau de l'exon 3 du gène EDA chez les 3 patientes.

Conclusion : Ces lésions linéaires à type d'hypopigmentation et parfois de pilosité diminuée, permettent de poser le diagnostic précoce de DEA chez la fille, notamment si les autres signes sont discrets. Un diagnostic précoce permettra une prise en charge thérapeutique adaptée ainsi qu'un conseil génétique en cas de grossesse future.

Mots clés : Dysplasie Ectodermique Anhidrotique ; Lésions linéaires ; Mosaïcisme cellulaire

Abstract

Introduction: X-linked hypo / anhidrotic ectodermal dysplasia (AED) is the most common form of AED. It is manifested in boys by involvement of the adnexa, teeth and sweat glands. In girls, signs are usually minor and may include linear lesions that are poorly known since they are reported infrequently or overlooked. Herein we report 3 cases.

Patients and methods: There were two female patients who had been followed for several years, as well as the mother of one of the patients.

Both of the younger patients had early diagnosis of DEA in childhood based on severe dental abnormalities, i.e. hypodontia and conical teeth, a typical facies, and cutaneous xerosis. The mother had milder signs and the diagnosis was made at the time of her daughter's diagnosis. All 3 had hypopigmented linear skin lesions (arms, buttocks or back), associated with a decrease in hair in one of them. Genetic analysis showed the R156H missense mutation at exon 3 of the EDA gene in all 3 patients.

Conclusion: These hypopigmentation linear lesions, sometimes with hair loss, are well known to pediatric clinicians and dermatologists concerning early diagnosis of AED in girls, especially where the other signs are mild. Early diagnosis enables appropriate therapeutic management and genetic counseling regarding future pregnancy.

Key words: Anhidrotic Ectodermal Dysplasia; Linear lesions; Cellular mosaicism

Les dysplasies ectodermiques forment un groupe hétérogène de maladies génétiques rares dont l'incidence, toutes formes confondues, est estimée à 7/10000 naissances par an [1]. Elles comprennent l'atteinte d'au moins deux dérivés des tissus ectodermiques embryonnaires (ongles, dents, pilosité, glandes sudoripares). Il en existe plus de 180 formes, parmi lesquelles la dysplasie ectodermique hypo/anhidrotique (DEA) est la forme la plus fréquente. La DEA est caractérisée par l'association à des degrés variables d'anomalies dentaires (anodontie ou hypodontie et/ou dents de formes anormales), d'une anhidrose/hypohidrose, d'une atrichose/hypotrichose, et d'une dysmorphie faciale. Quatre gènes ont été identifiés comme impliqués dans les DEA. Le 1^{er} gène, le plus fréquent (environ 70% des cas), est EDA1 (Xq12-q1) qui code pour l'ectodysplasine [2]. Le 2^{ème} est le gène EDAR (2q11-13) qui code pour la protéine EDAR appartenant à la famille des récepteurs TNF dont l'ectodysplasine est le ligand. Le 3^{ème} est le gène EDARRAD (1q52) qui code pour une protéine adaptatrice d'EDAR. Le 4^{ème} gène est plus rarement impliqué, il s'agit du gène WNT10A (2q35). Pour ces trois derniers gènes, la transmission se fait selon le mode autosomique dominant ou récessif, les deux sexes étant donc atteints de façon équivalente, contrairement à la DEA liée à l'X dans laquelle la transmission se fait sur le mode semi dominant lié à l'X, expliquant que seuls les garçons soient atteints.

Dans la DEA liée à l'X, les filles vectrices ont des signes atténués de la maladie, rendant le diagnostic souvent difficile. Les lésions cutanées linéaires sont présentes uniquement chez la fille mais sont mal connues et peu ou pas rapportées. Nous en rapportons 3 cas.

Observations :

Cas n°1 : Il s'agit d'une enfant, née de parents non apparentés d'origine française. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement. Les paramètres morphologiques à la naissance étaient normaux. Sa sœur aînée n'avait pas d'antécédents particuliers. L'enfant a été suivie pendant 19 ans (de l'âge de 3 ans à ce jour, 22 ans). Dans ces antécédents, sans lien établi avec la DEA, on notait une ventriculomégalie avec leucomalacie périventriculaire et une scoliose. D'autre part, la

patiente avait présenté un retard pubertaire et une agénésie mammaire unilatérale droite.

Le diagnostic de DEA était porté précocement devant plusieurs anomalies. A l'âge de 6 ans, une hypodontie, des dents coniques, un faciès typique avec des oreilles décollées, des lèvres charnues, un front proéminent, des sourcils et des cils fins et clairsemés étaient constatés et déjà présents à l'âge de 3 ans (Fig. 1). La patiente était de phototype clair, avait une densité capillaire diminuée avec des cheveux blonds et fins et une xérose cutanée (Fig. 2). Les parents rapportaient une absence de sécrétion des glandes lacrymales et une diminution de sécrétion des glandes sudoripares. A l'âge de 13 ans, un trouble de la pigmentation était observé avec des macules linéaires hypopigmentées sur la face externe des deux bras (Fig. 3). Ces lésions étaient discrètes et surtout visibles l'été après bronzage des zones adjacentes. L'analyse moléculaire montrait la présence de la mutation c.466C>T (pArg156Cys) à l'état hétérozygote, au niveau de l'exon 2 du gène EDA. Le biais d'inactivation réalisé à partir d'un prélèvement sanguin n'était pas significatif. Sa mère qui n'avait aucun signe clinique de la maladie, n'était pas porteuse de la mutation.

Cas n°2 : Il s'agit d'une enfant, née de parents non apparentés, d'origine française. La grossesse et l'accouchement s'étaient déroulés normalement. Les mensurations à la naissance étaient normales. Sa petite sœur n'avait aucun antécédent. L'enfant était suivie pendant 12 ans (de l'âge de 2 ans à ce jour, 15 ans). A l'âge de 2 ans, elle présentait un retard de l'éruption dentaire, une dystrophie dentaire à type d'hypodontie et de dents coniques et une dysmorphie faciale typique comprenant une hypoplasie du maxillaire inférieur, des oreilles décollées et une bouche charnue (Fig. 4 et 5). La patiente était de phototype IV, avait une chevelure brune de densité normale ainsi qu'une xérose cutanée. Des lésions linéaires hypopigmentées au niveau du dos, des fesses et du visage étaient également observées (Fig. 6). A l'âge de 14 ans, une diminution de la pilosité contrastant avec le reste de la peau était notée sur ces lésions hypopigmentées linéaires plus étendues (Fig. 7 et 8). L'analyse moléculaire montrait la présence de la mutation c.467G<A (pArg156His) exon 2 du gène EDA sous forme hétérozygote et l'analyse du biais d'inactivation réalisé à partir d'un prélèvement

sanguin n'était pas significative.

Cas n°3 : Il s'agit de la mère du cas 2.

Cette dernière n'avait jamais été diagnostiquée comme vectrice d'une DEA avant que le diagnostic ne soit porté chez sa fille. Elle avait une densité capillaire diminuée, une hypodontie minime et quelques lignes hypopigmentées dans le dos, visibles uniquement l'été lors du bronzage des zones adjacentes. La mère n'a pas su dater l'âge d'apparition de ces lésions linéaires. Elle n'avait pas de troubles de la sudation ni d'anomalies du faciès. Elle avait la même mutation génétique que sa fille.

Discussion

Nous rapportons 3 cas de DEA liée à l'X de sévérité variable chez des patientes de sexe féminin ayant un mosaïcisme se traduisant par des lésions linéaires hypopigmentées, associées à une pilosité diminuée pour l'une d'elles.

Dans la littérature nous avons trouvé plusieurs cas de sujets de sexe féminin présentant une forme typique de DEA, avec le plus souvent une atteinte dentaire et capillaire [3-6]. Chez ces dernières, la présence de modifications linéaires de la pigmentation n'était rapportée que chez une seule patiente, avec des lésions linéaires hyperpigmentées sur le visage, autour de la bouche et du nez. La présence d'une hypopilosité sur ces lésions linéaires hypopigmentées n'a pas été décrite à notre connaissance. On ne peut exclure que ces lésions linéaires discrètes soient sous rapportées, en l'absence d'un examen dermatologique soigneux, idéalement réalisé par un dermatologue attentif. L'âge d'apparition des lésions semble variable et pourrait dépendre du phototype : les lésions ont été constatées à l'âge de 13 ans chez la patiente 1 qui a des cheveux blonds, des yeux bleus et une peau claire, et à l'âge de 2 ans chez la patiente 2 qui présente des cheveux bruns et une peau mate. Quant à la modification de la pilosité associée, elle n'a été visible qu'après la puberté, lorsque la pilosité s'est développée.

Ces lésions linéaires s'expliquent par le mosaïcisme cellulaire lié à l'inactivation de l'X, occasionnant une alternance de lignes normopigmentées (avec une hyperpilosité normale) correspondant à l'expression de l'X sain; et de lignes hypopigmentées (avec une pilosité peu développée) correspondant à l'X porteur de la mutation.

La présence de telles lésions linéaires est importante à connaître, en association aux autres signes de la maladie, pour permettre le diagnostic de DEA liée à l'X chez des sujets féminins. En effet, ce diagnostic est souvent difficile et donc tardif, comme chez la mère de la patiente 2. Un diagnostic précoce permet de mettre en place un suivi et un traitement des complications, notamment sur le plan orthodontique. Un diagnostic précoce par une analyse moléculaire permet également une enquête familiale et un conseil génétique approprié, pouvant inclure la discussion d'un éventuel diagnostic prénatal lors d'une grossesse future chez la patiente et éventuellement chez ses apparentés dans la branche maternelle [7-8]. En cas de fœtus mâle atteint, il est important de connaître les avancées thérapeutiques récentes. En effet, il a été rapporté récemment la possibilité de réaliser un traitement prénatal d'un fœtus mâle atteint. Ce traitement consiste en l'administration par voie intra-amniotique directe d'une protéine recombinante comprenant le domaine de liaison du récepteur à l'EDA. Ce type de traitement a été testé chez 3 fœtus. A la naissance, les nourrissons transpiraient normalement et les symptômes de la DEA n'étaient pas développés à l'âge de 22 mois [9]. Un essai thérapeutique de phase II est actuellement en cours (Phase 2 study to evaluate safety, pharmacokinetics, immunogenicity and pharmacodynamics/efficacy of EDI200 in male infants with X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (XLHED) (ECP-002)) [10].

En conclusion, il est important de reconnaître ces lésions linéaires avec hypopigmentation plus ou moins hypopilosité, afin de réaliser un diagnostic précoce de fille vectrice de dysplasie ectodermique liée à l'X.

Figure 1 : Cas n°1 à l'âge de 6 ans : faciès typique avec des oreilles décollées, des lèvres charnues, un front proéminent, des sourcils et des cils fins et clairsemés.

Figure 2 : Cas n° 1 à l'âge de 6 ans : cheveux blonds, fins, de densité diminuée.

Figure 3 : Cas n°1 à l'âge de 13 ans : Lignes hypopigmentées discrètes localisées sur la face externe du bras.

Figure 4 : Cas n°2 à l'âge de 2 ans, atteinte dentaire : dents coniques et hypodontie.

Figure 5 : Cas n°2 à l'âge de 2 ans : faciès typique avec hypoplasie du maxillaire inférieur, des oreilles décollées, une bouche charnue.

Figure 6 : Cas n°2 à l'âge de 2 ans : lignes hypopigmentées des fesses.

Figure 7 : Cas n°2 : A 15 ans, lésions linéaires hypopigmentées et présentant une hypopilosité, disposées sur la face externe de la cuisse.

Figure 8 : Cas n°2 : A 15 ans, lésions linéaires hypopigmentées et hypopilosité sur la face externe de la cuisse.

Références

- [1] Itin PH, Fistarol SK. Ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;131:45-51.
- [2] Chassaing N, Bourthoumieu S, Cossee M, Calvas P, Vincent M. Mutations in EDAR account for one-quarter of non-ED1-related hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Hum Mutat* 2006;255-9.
- [3] Ørstavik KH, Knudsen GPS, Nordgarden H, Ormerod E, Strømme P, Lazarou LP, et al. Severe hypohidrotic ectodermal dysplasia in a girl caused by a de novo 9;X insertion that includes XIST and disrupts the EDA gene. *Am J Med Genet A* 2007;143:1510-3.
- [4] Lei K, Zhang Y, Dong Z, Sun Y, Yi Z, Chen Z. A novel 1-bp deletion mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation causing severe X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in a Chinese girl. *Clin Exp Dermatol* 2018;43:60-2.
- [5] Turleau C, Niaudet P, Cabanis MO, Plessis G, Cau D, de Grouchy J. X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia and t(X;12) in a female. *Clin Genet* 1989;35:462-6.
- [6] Al Marzouqi F, Michot C, Dos Santos S, Bonnefont J-P, Bodemer C, Hadj-Rabia S. Bilateral amastia in a female with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol* 2014;171:671-3.
- [7] Arnold ML, Rauskolb R, Anton-Lamprecht I, Schinzel A, Schmid W. Prenatal diagnosis of anhidrotic ectodermal dysplasia. *Prenat Diagn* 1984;4:85-98.
- [8] Shi H, Fang Q, Wang L. Prenatal diagnosis of X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with X-chromosome inversion. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85:1845-8.
- [9] Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Körber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal correction of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *N Engl J Med* 2018;378:1604-10.
- [10] Mauldin EA, Gaide O, Schneider P, Casal ML. Neonatal treatment with recombinant ectodysplasin prevents respiratory disease in dogs with X-linked ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2045-9.















