

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 Ektodysplasie 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 Ektodysplasie-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 Ektodysplasie-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 Ektodysplasie A bei der embryonalen Brustdrüsen-

entwicklung verdeutlicht [11]. Der Ektodysplasie-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 Ektodysplasie-Signalwegs schließlich die Aktivierung von NF κ B bewirken. Störungen des Signalfusses 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 Mammæ 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.

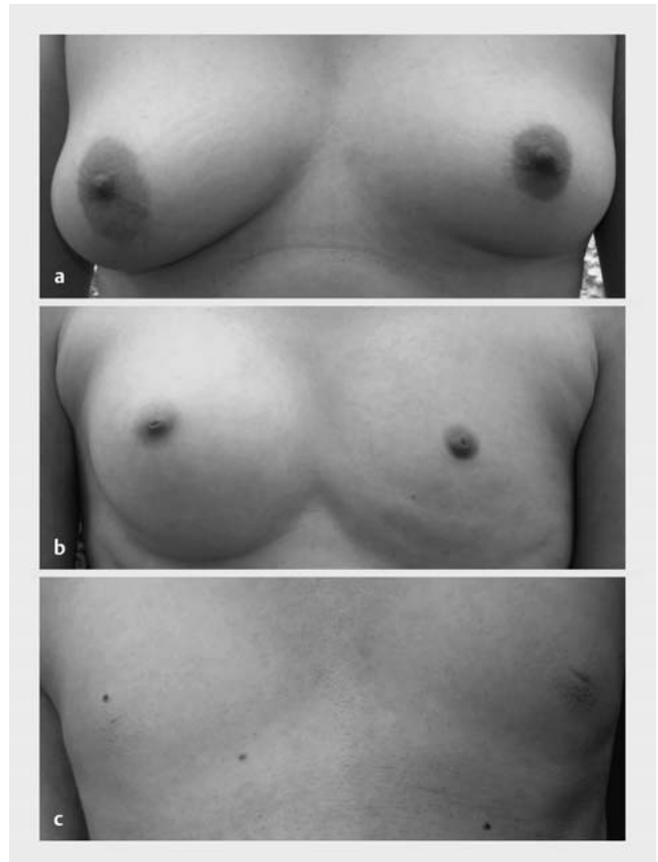
Ergebnisse

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**).



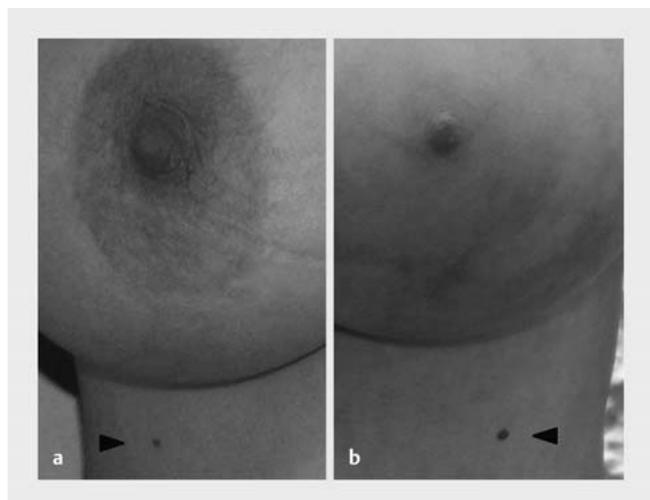
► **Abb. 1** Exemplarische Fotodokumentation der Brustregion von HED-Patientinnen. **a** Leichter Größenunterschied der Mammae einer Patientin aus Gruppe A; **b** deutlicherer Größenunterschied bei einer Patientin derselben Gruppe; **c** völliges Fehlen der Brustdrüsen bei einer Patientin aus Gruppe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

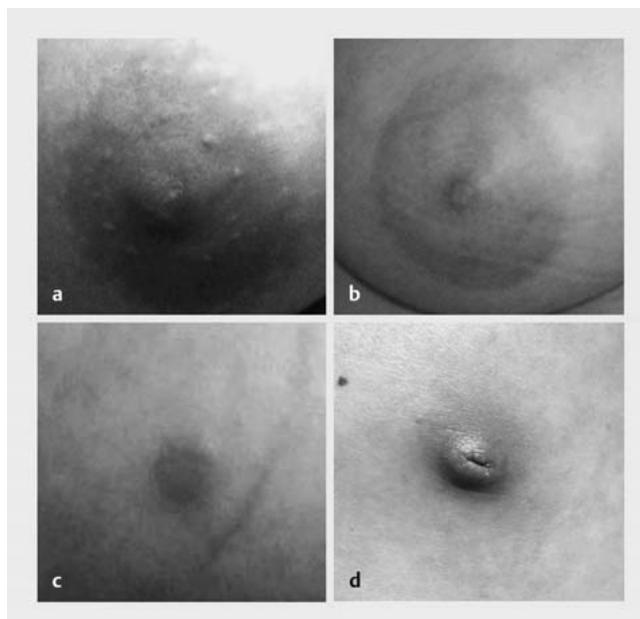
Glandulae areolares (Montgomery-Drüsen)

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 Mammae 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

- Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.
- [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