



## Estudio clínico y molecular en una familia con displasia ectodérmica hipohidróica autosómica dominante

Willoughby, C. (Accepted/In press). Estudio clínico y molecular en una familia con displasia ectodérmica hipohidróica autosómica dominante. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 115(1).  
<https://doi.org/10.5546/aap.2017.e34>

[Link to publication record in Ulster University Research Portal](#)

### Published in:

Archivos Argentinos de Pediatría

### Publication Status:

Accepted/In press: 19/09/2016

### DOI:

[10.5546/aap.2017.e34](https://doi.org/10.5546/aap.2017.e34)

### Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

### General rights

Copyright for the publications made accessible via Ulster University's Research Portal is retained by the author(s) and / or other copyright owners and it is a condition of accessing these publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

### Take down policy

The Research Portal is Ulster University's institutional repository that provides access to Ulster's research outputs. Every effort has been made to ensure that content in the Research Portal does not infringe any person's rights, or applicable UK laws. If you discover content in the Research Portal that you believe breaches copyright or violates any law, please contact [pure-support@ulster.ac.uk](mailto:pure-support@ulster.ac.uk).

# Estudio clínico y molecular en una familia con displasia ectodérmica hipohidrótica autosómica dominante

## *Clinical and molecular study in a family with autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia*

Dr. Michele Callea<sup>a</sup>, Prof. Francisco Cammarata-Scalisi<sup>b</sup>, Prof. Colin E. Willoughby<sup>c</sup>, Prof. Sabrina R. Giglio<sup>d,e</sup>, Dra. Ilaria Sani<sup>d</sup>, Dra. Sara Bargiacchi<sup>d</sup>, Dra. Giovanna Traficante<sup>d</sup>, Dr. Emanuele Bellacchio<sup>f</sup>, Dr. Gianluca Tadini<sup>g,h</sup>, Prof. Izzet Yavuz<sup>i</sup>, Dra. Angela Galeotti<sup>a</sup> y Dra. Gabriella Clarichi

### RESUMEN

La displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) es una entidad infrecuente caracterizada por deficiencia en el desarrollo de estructuras derivadas del ectodermo y es causada por mutaciones en los genes *EDA*, *EDAR* o *EDARADD*, que pueden exhibir hallazgos clínicos similares, debido a una vía de señalización común. Las mutaciones en el gen *EDA* causan la DEH ligada al X, que es la forma más frecuente. Por su parte, las mutaciones en los genes *EDAR* y *EDARADD* causan la DEH con patrón de herencia autosómica dominante y recesiva. Los hallazgos clínicos más resaltantes son hipodondia, hipotricosis e hipohidrosis, que pueden llevar a episodios de hipertermia. Se presentan los hallazgos clínicos en un niño con DEH con patrón de herencia autosómica dominante, cuyo análisis molecular demostró mutación heterocigótica c.1072C>T

(p.Arg358X) en el gen *EDAR*, y se discuten los diferentes aspectos clínicos encontrados en esta mutación en los casos descritos en la literatura.

**Palabras clave:** displasia ectodérmica, displasia ectodérmica hipohidrótica autosómica dominante, receptor *EDAR*, c.1072C>T, p.Arg358X.

### ABSTRACT

Hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) is a rare disease characterized by deficiency in development of structure derived from the ectoderm and is caused by mutations in the genes *EDA*, *EDAR*, or *EDARADD*. Phenotypes caused by mutations in these three may exhibit similar clinical features, explained by a common signaling pathway. Mutations in *EDA* gene cause X linked HED, which is the most common form. Mutations in *EDAR* and *EDARADD* genes cause autosomal dominant and recessive form of HED. The most striking clinical findings in HED are hypodontia, hypotrichosis and hypohidrosis that can lead to episodes of hyperthermia.

We report on clinical findings in a child with HED with autosomal dominant inheritance pattern with a heterozygous mutation c.1072C>T (p.Arg358X) in the *EDAR* gene. A review of the literature with regard to other cases presenting the same mutation has been carried out and discussed.

**Key words:** ectodermal dysplasia, ectodermal dysplasia hypohidrotic autosomal dominant inheritance, *EDAR* receptor, c.1072C>T, p.Arg358X.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e34>

- Unit of Dentistry, Bambino Gesù Children's Hospital, (IRCCS), Rome, Italy.
- Unit of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of The Andes, Mérida, Venezuela.
- University of Liverpool, Department of Eye and Vision Science, Institute of Ageing and Chronic Disease, Liverpool, United Kingdom.
- Medical Genetics Unit, University of Florence, Department of Biomedical Experimental and Clinical Sciences "Mario Serio", Florence, Italy.
- Medical Genetics Unit, Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy.
- Bambino Gesù Children's Hospital - IRCCS, Research Laboratory, Rome, Italy.
- Pediatric Dermatology Unit and Pediatric Highly Intensive Care Unit, Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy.
- IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy.
- Department of Pediatric Dentistry, Dicle University, Faculty of Dentistry, Diyarbakir, Turkey.
- Institute for Maternal and Child Health - IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, Italy.

### Correspondencia:

Dr. Michele Callea, [mcallea@gmail.com](mailto:mcallea@gmail.com)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-5-2016

Aceptado: 19-9-2016

### INTRODUCCIÓN

Las displasias ectodérmicas (DE) comprenden un grupo infrecuente que abarca alrededor de 200 entidades genéticas diferentes, caracterizadas por alteraciones en, al menos, dos estructuras derivadas del ectodermo.<sup>1-3</sup> La displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH, OMIM 305100) es la más común y presenta, en la mayoría de los casos, un patrón de herencia ligado al X. Se debe a mutaciones en el gen *EDA* (OMIM 300451), localizado en Xq12-13.1.<sup>4,5</sup> La DEH con patrón de herencia autosómica dominante (OMIM 129490) es causada por mutaciones en el gen *EDAR* (OMIM 604095), cuyo locus se encuentra en 2q12.3, y la autosómica recesiva (OMIM 224900), por el gen *EDARADD* (OMIM 606603), localizado en 1q42-q43.<sup>4,6</sup>

La incidencia de las diferentes DE es variable y se estima en 7:10 000 nacidos vivos.<sup>5</sup> Entre los hallazgos clínicos de la DEH, se encuentran hipodondia, hipotricosis e hipohidrosis, que pueden llevar a episodios de hipertermia. El pelo es fino y de crecimiento lento.<sup>6</sup> Ocurren con agenesia congénita de los dientes y los presentes tienen una forma anormal.<sup>4</sup> La reducción en la secreción de la saliva se describe como uno de los síntomas más comunes en la cavidad oral. Mutaciones en *EDAR* representan 25% de los casos de DEH sin mutaciones en el gen *EDA*.<sup>7</sup>

Se presentan los hallazgos clínicos en un niño con DEH con patrón de herencia autosómica dominante, cuyo análisis molecular demostró mutación heterocigótica c.1072C>T (p.Arg358X) en el gen *EDAR*, y se discuten los diferentes aspectos clínicos encontrados en esta mutación en los casos presentados en la literatura.

### CASO CLÍNICO

Preescolar masculino de 2 años de edad, con la típica tríada de la DEH caracterizada por presentar pelo ralo, hipodondia e hipohidrosis. Embarazo complicado con diagnóstico prenatal de retardo del crecimiento intrauterino. Nació por cesárea a las 36 semanas con presentación podálica. El test de Apgar fue de 9 y 10 puntos al primer y quinto minuto, respectivamente. El peso al nacer fue de 2470 g ( $P < 3$ ); la talla, de 47 cm ( $P < 3$ ); y el perímetro cefálico, de

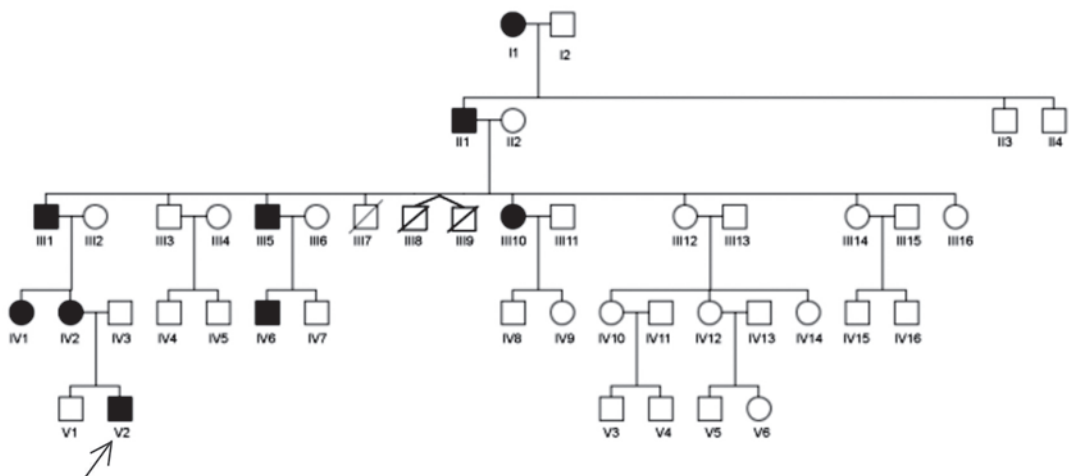
32 cm ( $P < 3$ ). Presentó adecuado desarrollo psicomotor. Tuvo retardo en la erupción dentaria a los 18 meses. Requirió de terapia a los cuatro años por presentar disfagia y dislalia.

El caso (V2) era el segundo hijo de una prole de dos hermanos; su hermano mayor era sano. Producto de unión no consanguínea, su madre (IV2) y abuelo materno (III1), así como otros miembros de la familia, mostraban un fenotipo similar (*Figura 1*).

A los 6 años y 10 meses de edad, el peso fue de 15,9 kg ( $P < 3$ ); la talla, de 109,9 cm ( $\leq 2$  desvíos estándar  $-DE-$ ); y el perímetro cefálico, de 49,6 cm ( $P 25$ ). Dismorfia facial caracterizada por prominencia frontal, pestañas y cejas escasas, nariz en silla de montar y mentón prominente. Fotofobia a la luz excesiva. Hipodondia grave y dientes en forma cónica (*Figura 2*). El pelo era ralo, escaso y fino; hipohidrosis con intolerancia a temperaturas por encima de los 24 °C; y las uñas eran hipoplásicas.

Presentó adecuado desenvolvimiento escolar. A nivel ocular, se evidenció hipermetropía y astigmatismo leve sin necesidad de corrección, alteración en el número y la función de glándulas de Meibomio. Al momento de la evaluación otorrinolaringológica, presentó otitis y rinitis recurrentes. Se mantuvo en control por la talla baja; se evidenció retardo en la edad ósea alrededor de dos años con respecto a la edad cronológica. Se descartó enfermedad celíaca,

FIGURA 1. Genealogía de una familia con displasia ectodérmica hipohidrótica autosómica dominante



El paciente (V2) está señalado con la flecha. Los cuadrados y los círculos en negro indican los afectados con displasia ectodérmica hipohidrótica, que demuestran el patrón de herencia descrito.

trastornos en la función tiroidea, hepática y renal, alteraciones en la absorción intestinal y en la actividad periférica de la hormona de crecimiento. Se realizó, además, el seguimiento por las Unidades de Odontopediatría, Dermatología, Pediatría y Genética Médica con evolución clínica favorable.

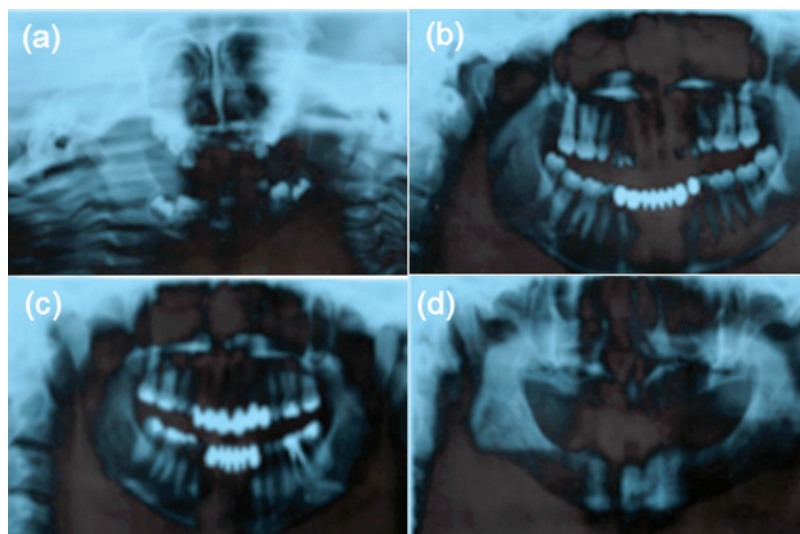
El ácido desoxirribonucleico (ADN) fue extraído a partir de sangre periférica empleando el kit comercial (QIAamp<sup>®</sup> DNA Mini Kit, Qiagen, Germany) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y cuantificado con Nanodrop 2000 (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA). Las secuencias exónicas e intrónicas flanqueantes del gen *EDAR* fueron amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) (secuencia de cebadores disponibles bajo petición) usando el protocolo de HOT Start Taq DNA polymerase (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) y las reacciones fueron llevadas a cabo en un termociclador Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Los productos de PCR fueron purificados con EXOSAP-IT<sup>®</sup> (Applied Biosystem) y secuenciados con el protocolo de ABI Prism 3130 Genetic Analyser (Applied Biosystems). Las variaciones en las secuencias fueron descritas de acuerdo con los lineamientos publicados por la Sociedad de Variación del Genoma Humano, con la adenina del

codón de iniciación ATG como primer nucleótido (número de acceso del Gen Bank de *EDAR* NM\_022336: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

A partir del ADN genómico del paciente y su madre, se llevó a cabo la secuenciación de Sanger del gen *EDAR*, a través de la cual fue identificada una mutación sin sentido c.1072C>T (p.Arg358X) en el probando (Figura 3) y su madre. Esta mutación produce el cambio de una cisteína por una timina en el nucleótido 1072 en el exón 12, la cual cambia un aminoácido arginina por un codón de parada en la posición 358 de la secuencia proteínica.

La mutación segregada con fenotipo de DEH no estuvo presente en 200 sujetos étnicamente emparejados de sujetos control y de la base de datos de polimorfismos de nucleótido simple (*database of single nucleotide polymorphisms*; dbSNP, por sus siglas en inglés), el Proyecto Genoma 1000 (<http://browser.1000genomes.org/index.html>) y los datos del Proyecto de Secuenciación de Exoma NHLBI (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>). La mutación estudiada causa pérdida completa del dominio de muerte (residuos 358-431), el cual interviene en el reclutamiento de la proteína adaptadora *EDARADD* en la unión del receptor *EDA*. Así, este dominio de muerte media la interacción y consecuente activación del factor nuclear kappa-B producido por la pérdida de la mutación.

FIGURA 2. Radiografía panorámica en el paciente, que evidencia hipodoncia grave (a), al igual que en su madre y su tía materna (b y c, respectivamente) y el abuelo materno con anodoncia total (d)



## DISCUSIÓN

La DEH con patrón de herencia autosómica dominante no se encuentra clínicamente tan bien caracterizada como la forma más común ligada al X.<sup>8</sup> Los primeros casos de DEH por mutaciones en el gen *EDAR* fueron descritos en tres familias en los Estados Unidos.<sup>7,9-11</sup> La mutación encontrada en el presente caso fue inicialmente documentada por Monreal et al.<sup>12</sup> en una familia en los Estados Unidos y luego en dos familias en el norte de Suecia. Entre las descripciones clínicas encontradas en estas dos últimas familias, se incluyeron pérdida de 3 a 16 dientes permanentes y, como signo común, ausencia de 1 a 4 incisivos inferiores permanentes, además de reducción en la secreción de saliva y leve hipotricosis e hipohidrosis.<sup>7,13</sup>

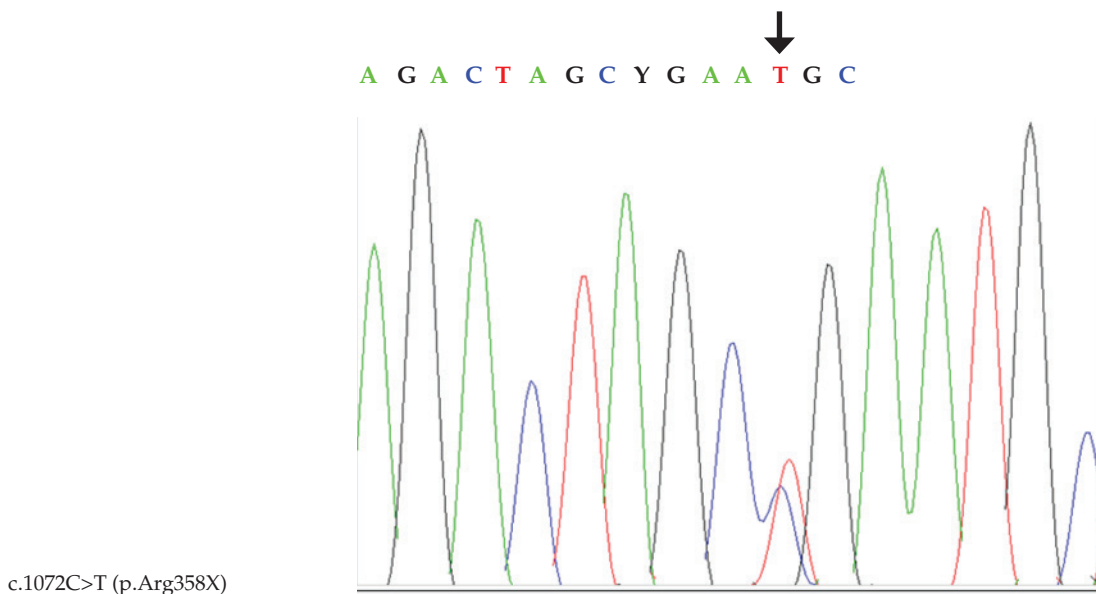
Stecksén-Blicks et al.<sup>7</sup> investigaron la estructura del pelo en tres familias suecas con mutación heterocigota c.1072C>T en el gen *EDAR* usando microscopía electrónica de barrido. Existió una clara diferencia en el diámetro y la deformidad del pelo en el grupo que presentó la mutación. Dos pacientes masculinos presentaron, además, piel seca y oligodoncia grave. Un hermano de uno de estos exhibió calvicie completa antes de los 20 años y ausencia congénita de 14 dientes permanentes, excepto

los terceros molares. La gravedad de los signos y síntomas fue más leve que en las mutaciones encontradas en el gen *EDA* y, en particular, en las hipohidrosis.<sup>7,14</sup>

Por lo general, el tratamiento es sintomático, con el uso de algunos productos farmacológicos por vía área, oral, en la piel y anexos según los requerimientos propios. El tratamiento antibioticoterápico puede emplearse de forma profiláctica o curativa. Para evitar la hipertermia, los lugares frecuentados por el paciente, por lo general, están provistos de sistemas de aire acondicionado. Actualmente, solo se dispone de tratamientos en ensayos clínicos para la DEH ligada al X y los primeros resultados se esperan en los próximos años.<sup>15</sup>

Este caso corresponde a la primera descripción de la mutación estudiada en una familia italiana. Los hallazgos fenotípicos encontrados en el paciente fueron similares a los otros casos presentados en la literatura, por lo que se recomienda una evaluación médica multidisciplinaria. La variabilidad intra- e interfamiliar dificulta la correlación genotipo-fenotipo, por lo que la secuenciación molecular, de estar disponible, puede orientar hacia el gen causante, el patrón de herencia y las características clínicas. ■

Figura 3. Electroferograma que muestra mutación sin sentido c.1072C>T en el exón 12 del gen *EDAR* en el paciente



## Agradecimientos

A la Dra. Mariateresa Di Stazio por las imágenes y su apoyo en la realización.

## REFERENCIAS

1. Callea M, Yavuz I, Clarich G, Cammarata-Scalisi F. Estudio clínico y molecular en un escolar con displasia ectodérmica hipodrótica ligada al X. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):e341-4.
2. Salinas CF, Irvine AD, Itin PH, Di Giovanna JJ, et al. Second International Conference on a classification of ectodermal dysplasias: development of a multiaxis model. *Am J Med Genet A* 2014;164A(10):2482-9.
3. Salas-Alanis JC, Wozniak E, Mein CA, Duran Mckinster CC, et al. Mutations in *EDA* and *EDAR* genes in a large Mexican Hispanic cohort with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Ann Dermatol* 2015;27(4):474-7.
4. Callea M, Willoughby CE, Nieminen P, Di Stazio M, et al. Identification of a novel frameshift mutation in the *EDAR* gene causing autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(5):1032-4.
5. Guazzarotti L, Tadini G, Mancini GE, Giglio S, et al. Phenotypic heterogeneity and mutational spectrum in a cohort of 45 Italian males subjects with X-linked ectodermal dysplasia. *Clin Genet* 2015;87(4):338-42.
6. Callea M, Vinciguerra A, Willoughby CE, Deroma L, et al. Infantile bilateral glaucoma in a child with ectodermal dysplasia. *Ophthalmic Genet* 2013;34(1-2):58-60.
7. Stecksén-Blicks C, Falk Kieri C, Hägg D, Schmitt-Egenolf M. Hair shaft structures in *EDAR* induced ectodermal dysplasia. *BMC Med Genet* 2015;16:79.
8. Kieri CF, Bergendal B, Lind LK, Schmitt-Egenolf M, et al. *EDAR*-induced hypohidrotic ectodermal dysplasia: a clinical study on signs and symptoms in individuals with a heterozygous c.1072C>T mutation. *BMC Med Genet* 2014;15:57.
9. Jorgenson RJ, Dowben JS, Dowben SL. Autosomal dominant ectodermal dysplasia. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1987;7(4):403-12.
10. Aswegan AL, Josephson KD, Mowbray R, Pauli RM, et al. Autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia in a large family. *Am J Med Genet* 1997;72(4):462-7.
11. Rodrigues RG. Three successive generations of women with anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Natl Med Assoc* 2005;97(1):99-101.
12. Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, et al. Mutations in the human homologue of mouse *dl* cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 1999;22(4):366-9.
13. Lind LK, Stecksén-Blicks C, Lejon K, Schmitt-Egenolf M. *EDAR* mutation in autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia in two Swedish families. *BMC Med Genet* 2006;7:80.
14. Jones KB, Goodwin AF, Landan M, Seidel K, et al. Characterization of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XL-HED) hair and sweat gland phenotypes using phototrichogram analysis and live confocal imaging. *Am J Med Genet A* 2013;161A(7):1585-93.
15. Huttner K. Future developments in XLHED treatment approaches. *Am J Med Genet A* 2014;164A(10):2433-6.