

## DYSPLASIE ECTODERMIQUE HYPO/ANHIDROTIQUE : 10 OBSERVATIONS

Nadia Ezzine Sebai, Aida Khaled, Monia Kharfi, Alia Bouzgarrou, Hana M'halla, Meriem Jones, Bécima Fazaa , Mohamed Ridha Kamoun

Service Dermatologie - Hôpital Charles Nicolle. Tunis - Tunisie

N. Ezzine Sebai, A. Khaled, M. Kharfi, A. Bouzgarrou, H. M'halla, M. Jones, B. Fazaa , M. R. Kamoun

DYSPLASIE ECTODERMIQUE HYPO/ANHIDROTIQUE:10 OBSERVATIONS

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°12) : 805 - 809

N. Ezzine Sebai, A. Khaled, M. Kharfi, A. Bouzgarrou, H. M'halla, M. Jones, B. Fazaa , M. R. Kamoun

HYPOHIDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA : TEN CASES

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°12) : 805 - 809

## R É S U M É

**Prérequis :** Les dysplasies ectodermiques , affections héréditaires rares, associent des anomalies des tissus ectodermiques et sont classées en fonction de quatre signes cardinaux: la trichodysplasie, l'hypodontie, l'onychodysplasie et l'hypohidrose.

**But :** Le but de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiocliniques, les moyens diagnostiques, l'évolution et les moyens thérapeutiques de cette maladie rare et ce à travers 10 observations de DE hypohidrotiques (DEH).

**Méthodes :** Notre étude était rétrospective analysant toutes les observations de dysplasie ectodermique an/hypohidrotique de 1977 à 2006.

**Résultats :** Dix patients ont été colligés [âge moyen: 14 ans, sex-ratio de 9/1]. Le délai diagnostique moyen était de 14 ans. Une consanguinité parentale a été signalée dans 3 cas et la notion de cas familiaux dans 1 cas. Tous les patients présentaient la dysmorphie faciale caractéristique, une hypotrichose ainsi que des anomalies dentaires (hypodontie 8/10; anodontie 2/10) et de la fonction sudorale (hypohidrose 6/10; anhidrose 4/10). L'histologie montrait une raréfaction des glandes sudorales (malades hypohidrotiques) et une absence totale (malades anhidrotiques). Trois malades avaient une kératodermie palmoplantaire. Des atteintes extra-cutanées ont été trouvées dans 8 cas (rhinites à répétitions 6/10, otite moyenne récidivante 3/10, pneumopathies à répétition 3/10, xerophthalmie 3/10).

**Conclusion :** Les 10 observations de DEA rapportées entrent dans le cadre du syndrome de Chris-Siemens Touraine. Cette série illustre le retard diagnostique et confirme la fréquence de l'hérédité récessive liée à l'X et la possibilité d'une transmission autosomique. Un diagnostic précoce permettra d'assurer une meilleure qualité de vie aux patients et surtout de proposer un conseil génétique aux parents. Notre série illustre la rareté des DEA, qui est probablement en partie expliquée par la méconnaissance de la maladie par les cliniciens.

## S U M M A R Y

**Background :** Ectodermal dysplasias are rare hereditary diseases characterised by congenital absence of ectodermally derived structures and classified according to four symptoms: trichodysplasia, hypodontia, onychodysplasia and hypohidrosis.

**Objective:** The objective of our study is to precise the epidemioclinical characteristics, the diagnostic tools, the evolution and the treatments of this rare disease through a 10-case series of hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED).

**Methods:** The present report is a retrospective study of all cases of an/hypohidrotic ectodermal dysplasia collected from 1977 to 2006. We have specified age, sex, parental consanguinity, similar familial cases, clinical and histological features, dental, oto-rhino-laryngologic, ophthalmologic and respiratory examinations.

**Results:** Ten cases of HED were collected (average age: 14 years, sex ratio 9/1). The mean duration diagnostic period was of 14 years. Parental consanguinity was registered in 3 cases but only one patient had similar familial cases. All patients had facial dysmorphism, hypotrichosis and hypo/anodontia (respectively 8/10 and 2/10). All patients had clinically and histologically documented hypoplastic (6/10) or aplastic sweat glands (4/10). Extra-cutaneous manifestations were noted in 8 patients (recurrent rhinitis 6/10, recurrent pneumopathies 3/10, xerophthalmia 3/10).

**Conclusion :** Our series deals with 10 cases of HED, consisting in Chris-Siemens Touraine syndrome. It highlights the delayed diagnosis of this disease (mean: 14 years) with a diagnosis made at an adult age in four patients. Our study confirm the X-linked heredity (9/10) with a possible autosomal transmission (one female-case). HED is rarely life-threatening, but early diagnosis allows a better quality of life to patients and genetic counselling to parents. Our series illustrates the rarity of HED which is also probably due to its underestimation by clinicians.

## M O T S - C L É S

dysplasie ectodermique

## K E Y - W O R D S

Ectodermal dysplasias, Chris-Siemens Touraine syndrome

النتن الأديمي الظاهري. دراسة حول 10 حالات

الباحثون : ن. الزين سباعي - أ. خالد - م. خريف - أ. بوزقرو - ه. محالي - م. جونس - ب. فزاع - م. ر. كمون.

**ملخص :** الهدف من هذه الدراسة هو إبراز الخصائص الوبائية والعلاجية للنتن الأديمي الظاهري الذي يمثل إصابة وراثية نادرة كما نتعرض إلى خصائصه السريرية وإلى تطوره وطرق علاجه. تشتمل دراستنا على 10 حالات منها ثلاث تحمل قرابة في التزاوج نستخلص من خلال هذه الدراسة أن التشخيص كثيرا ما يكون متأخرا ونلاحظ أيضا أن الوراثة متواترة جدا. نؤكد إذا على ضرورة التشخيص المبكر الذي يحسن نوعية حياة المريض ويمكن الأولياء من الإنتفاع بنصيحة وراثية.

**الكلمات الأساسية :** النتن الأديمي الظاهري.

Les dysplasies ectodermiques (DE) sont des affections héréditaires rares, associant des anomalies des tissus dérivant de l'ectoderme. Plus de 150 formes sont décrites s'intégrant le plus souvent dans des syndromes polymalformatifs complexes. Ces dysplasies sont classées en fonction de la présence de quatre signes cardinaux : la trichodysplasie, l'hypodontie, l'onychodysplasie et l'hypohidrose. L'atteinte ou non des glandes sudorales permet de distinguer les DE dites « euhidrotiques » des DE dites an/hypohidrotiques. Un diagnostic précis n'est pas toujours possible, il est souvent basé sur un faisceau d'arguments cliniques, à défaut de preuve biologique.

### BUT

Le but de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiocliniques, les moyens diagnostiques, l'évolution et les moyens thérapeutiques de cette maladie rare et ce à travers 10 observations de DE hypohidrotiques (DEH) recensées sur une période de 30 ans.

### MALADES ET METHODES

Il s'agit d'une série rétrospective analysant toutes les observations de dysplasie ectodermique an/hypohidrotique colligées au service de Dermatologie de l'hôpital Charles

Nicolle de Tunis durant la période allant de 1977 à 2006.

Nous avons précisé, l'âge, le sexe, la notion de consanguinité parentale, la notion de cas similaires dans la famille, les éléments de l'examen physique, l'histologie cutanée, le résultat des examens stomatologiques, otorhinolaryngologiques, ophtalmologiques et pulmonaires.

### RESULTATS

Dix patients ont été colligés, âgés en moyenne de 14 ans [extrêmes: 8 mois et 29 ans], avec 4 adultes et 6 enfants. La majorité des patients était de sexe masculin (9 hommes et une fillette âgée de 10 ans). Le délai diagnostique était l'âge de découverte de la maladie pour tous les malades soit une moyenne de 14 ans et des extrêmes de 8 mois et 29 ans. Une consanguinité parentale a été signalée dans 3 cas. La notion de cas similaires dans la famille a été retrouvée chez un patient (observation n°9) qui avait une tante maternelle atteinte d'une dysplasie ectodermique anhidrotique (voir tableau I). La dysmorphie faciale caractéristique, à type de nez plat et large, de lèvres épaisses et éversées, d'une hypoplasie malaire, d'un front bombant et d'oreilles pointues, a été constatée chez tous les patients. L'examen physique avait recherché les signes cardinaux caractéristiques de la DE hypohidrotique. Nous

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des 10 patients

Observations	Sexe Age /an	Consanguinité / Cas similaires	Dysmorphie faciale	Sudation	Ex cutané	Hypotrichose	Anomalies dentaires cliniques et radiologiques	Ex ORL et Pneumologique	Ex ophtalmologique	Biopsie cutanée (glandes sudorales)
1	M: 9 ans	-/-	+	Hypohidrose Episodes fébriles en été		Cheveux clairsemés+ dépilation de la queue des sourcils	Hypodontie + présence de dents coniques	Otite sérumqueuse bilatérale + surdité + Rhinite atrophique	Syndrome sec oculaire	Rares
2	M/28 ans	-/-	+	Hypohidrose Hyperthermies inexplicables dans l'enfance		Raréfaction des cheveux et des sourcils	8 dents (prothèse dentaire)	Rhinite atrophique Pneumopathies à répétition	Syndrome sec oculaire	Rares
3	M/22 ans	-/-	+	Episodes d'hyperthermie dans l'enfance anhidrose		Alopécie diffuse, hypotrichose diffuse	Anodontie Rx panoramique : Agénésie dentaire Hypoplasie de l'os alvéolaire	Rhinite atrophique Pas de surdité	Présence de larmes	Absentes
4	F/10 ans	-/-	+	Hypohidrose		Hypotrichose surtout du corps, des cils et sourcils. Cheveux présents mais fins	Hypodontie: 2 molaires, 6 dents coniques antérieures	Pneumopathies à répétition Rhinites fréquentes	Présence de larmes	Rares
5	M/13 ans	Parents consanguins premier degré/ pas de cas similaires dans la famille	+	Hypohidrose Episodes fébriles dans l'enfance Améliorés avec l'âge		Hypotrichose diffuse	Hypodontie: absence des incisives inférieures avec dystrophie dentaire à la radio panoramique	Bronchite à répétition dans l'enfance	Présence de larmes	Rares
6	M/22 ans	-/-	+	Anhidrose	Kératodermie palmoplantaire	Hypotrichose diffuse	Hypodontie Dents coniques	Rhinite atrophique	Présences des larmes	Absentes
7	M/3 ans	-/-	+	Hypohidrose		Hypotrichose	Hypodontie avec hypoplasie de l'os alvéolaire	Rhinite, pneumopathies, otite	Présences des larmes	Rares
8	M/ 29 ans	Parents consanguins de second degré/ pas de cas similaires dans la famille	+	hypohidrose avec intolérance à la chaleur	Xérose cutanée Kératodermie palmoplantaire Ongles normaux	Atridie de tous les poils du corps, des cils et des sourcils Hypotrichose des cheveux (rares et fins)	Hypodontie Radio panoramique : trois dents uniquement	Otitis moyenne muqueuse avec perforation du tympan	Syndrome sec oculaire	Rares
9	M/4 ans	Parents consanguins premier degré/ tante maternelle atteinte	+	Anhidrose	Kératodermie palmoplantaire Ongles ronds	Duvet du cuir chevelu Cils absents Sourcils épais	2 incisives coniques uniquement	Ex ORL non fait	Non fait	Absentes
10	M/ 8 mois	-/-	+	Fièvre inexplicables avec convulsions hyperpyrétiques anhidrose		Cheveux fins, laineux et rarefiés	Dents absentes en rapport avec l'âge Radio panoramique non faite	RAS	Non précisé	Absentes

avons ainsi trouvé une hypotrichose chez tous les malades. Une alopecie diffuse des cheveux a été notée chez les 9 patients de sexe masculin avec des cheveux fins et raréfiés donnant un aspect de duvet dans certains cas. La fillette avait des cheveux présents mais fins. Tous nos malades avaient des anomalies dentaires à type d'hypodontie chez 8 malades et d'anodontie chez 2 malades (dont un était en rapport avec l'âge jeune : observation n°10). Un aspect de dents coniques a été retrouvé chez 4 malades. Une radiographie maxillaire a complété le bilan dentaire chez 8 malades et a révélé une hypoplasie de l'os alvéolaire chez 2 d'entre eux. Tous les patients avaient une perturbation de la fonction sudorale à type d'hypohidrose chez 6 malades et d'anhidrose chez 4 malades. Cinq patients avaient présenté des épisodes fébriles inexpliqués au très jeune âge. Parmi eux, le malade âgé de 8 mois a présenté des convulsions hyperpyrétiqes. Une biopsie cutanée a été pratiquée dans tous les cas avec une raréfaction des glandes sudorales chez les 6 patients présentant une hypohidrose et une absence totale des glandes sudorales chez les malades atteints d'anhidrose. Trois malades présentaient une kératodermie palmoplantaire. L'examen des ongles n'a été précisé que chez 2 malades dont un avait une hypercourbure des ongles. Six patients avaient une atteinte de la sphère ORL avec notion de rhinites à répétition associée à une atrophie de la muqueuse nasale chez 4 d'entre eux et une otite moyenne récidivante chez 3 patients, compliquée de rupture du tympan chez un malade et de surdité chez un autre. Trois malades présentaient des pneumopathies à répétition.

**Figure 1 :** Patient 7, hypotrichose, faciès caractéristique



**Figure 2 :** Patient 10, hypotrichose, faciès caractéristique



**Figure 3 :** Patient 4, hypodontie avec dents coniques, faciès caractéristique



Un syndrome sec oculaire a été retrouvé chez 3 patients. Pour 4 malades le diagnostic a été porté à l'âge adulte (observations n° 2, 3, 6, 8). Pour les 6 restants, il a été porté plus ou moins tardivement dans l'enfance [entre 8 mois et 13 ans]. Dans tous les cas la dysmorphie faciale a été d'une grande aide au diagnostic, notamment chez le patient de l'observation n°10, âgé de 8 mois, et présentant des accès fébriles inexpliqués avec convulsion hyperpyrétique (voir tableau I). En reconnaissant le faciès caractéristique, le dermatologue a recherché ainsi les autres signes de la maladie. La prise en charge a consisté à donner des conseils pour les patients et leur famille pour lutter contre l'hyperthermie, avec installation d'une climatisation chez certains d'entre eux (deux malades), issus pour la plupart de milieux défavorisés. Un seul malade avait bénéficié d'une prothèse dentaire. Les malades ayant des complications ORL et pulmonaires sont suivis dans les services spécialisés.

Le tableau I récapitule le bilan clinique et paraclinique des 10 patients.

## DISCUSSION

Les dysplasies ectodermiques sont des affections héréditaires rares dont la fréquence est estimée à 7 pour 100000 naissances, toutes formes confondues (1). Plus de 150 formes de DE ont été individualisées à ce jour, elles s'intègrent le plus souvent dans des syndromes polymalformatifs complexes. Quatre principales formes de DE dites hypohidrotiques sont actuellement les plus connues et les plus individualisées cliniquement et génétiquement. Il s'agit de la DE anhidrotique de Chris-Siemens-Touraine (DEA), forme la plus fréquente. Tous les patients de notre série répondent à la définition du syndrome de Chris-Siemens-Touraine. Le 2ème syndrome est le syndrome de ectrodactylie-DE-fente labio-palatine, le 3ème est le syndrome de Rapp-Hodgkin et le 4ème est le syndrome de Hay-Wells (1).

Sur le plan clinique, ces quatre syndromes ont en commun, la présence constante de 4 signes cardinaux : une hypo/anhidrose, une onychodysplasie, une trichodysplasie et une hypo/anodontie (1). La maladie est restée longtemps méconnue chez la plupart de nos malades avec une découverte à l'âge adulte pour 4 d'entre eux.

L'hypo/anhidrose se définit par une baisse ou une absence de sudation. L'hypohidrose minime passe souvent inaperçue, tandis que l'anhidrose entraîne une mauvaise tolérance de la fièvre, de la chaleur ambiante et des efforts physiques et soumet les sujets au risque d'hyperthermie maligne (2, 3). Dans notre étude, les patients avaient une hypo/anhidrose avec un retentissement important sur leur qualité de vie surtout en été. Cinq patients avaient des épisodes d'hyperthermies pendant l'enfance provoquant des convulsions chez un d'entre eux. Le test d'exploration le plus reproductible de cette hypo/anhidrose est le comptage du nombre de pores sudoraux par cm<sup>2</sup> en épimicroscopie par transillumination ou par transfert sur une empreinte siliconée et lecture sur microscope à éclairage latéral (1, 4). Nos malades avaient eu une biopsie cutanée qui a permis de confirmer le diagnostic de l'hypo/anhidrose, cependant il n'y avait pas de test de quantification du déficit sudoral.

L'onychodystrophie réalise plusieurs aspects : une koïlonychie, une hypercourbure transversale très suggestive d'une affection congénitale et retrouvée chez un de nos patients, une onychogriphose, avec pachyonychie, une micronychie ou à l'extrême, une onychie avec hypoplasie de la phalange distale (1). La trichodysplasie, réalise soit des cheveux et poils fragiles, tortueux et fins ou au contraire grossiers secs et rêches. Cliniquement, les cheveux dystrophiques sont souvent de couleur claire, blonds argentés par dilution pigmentaire à croissance lente, avec une hypotrichie voire une atrichie. Les cils peuvent être absents ou au contraire longs et recourbés. Les sourcils sont souvent raréfiés dans leur tiers externe (1). Tous nos malades avaient une hypotrichie globale de degré variable selon les patients (moins marquée chez la fillette) et est plus prononcée au niveau des poils du corps, des cils et des sourcils. D'autres atteintes cutanées peuvent se voir au cours des DEA, telles que l'atrophie cutanée localisée voire l'aplasie cutanée (5). Des troubles de la pigmentation à type d'hypopigmentation par dilution pigmentaire ou d'hyperpigmentation localisée en particulier périorbitaire peuvent se voir. Une kératodermie palmo-plantaire, retrouvée chez trois de nos malades, peut également se voir (1).

Les anomalies dentaires, se manifestent soit par une anodontie totale, avec hypoplasie de l'os alvéolaire, c'est le cas de deux de nos malades, soit par une hypodontie avec des dents dysplasiques. Cette dysplasie se manifeste par une anomalie de l'émail dentaire, une malposition dentaire, une microdontie avec des dents coniques ou dents de cochon (4 patients dans notre série) (6, 7). Ces anomalies dentaires, seraient plus fréquentes chez les femmes hétérozygotes transmettrices et seraient un indicateur potentiel dans l'identification de ces femmes hétérozygotes (8).

Les signes cardinaux précédemment décrits, répondent à la définition de la DEA de Chris-Siemens-Touraine qui est la DEA la plus fréquente. Son tableau clinique est actuellement bien connu et se superpose parfaitement avec celui de nos 10 malades, avec une dysmorphie faciale assez caractéristique, à type de nez plat et large, des lèvres épaisses et éversées, une hypoplasie malaire, un front bombant et des oreilles pointues (1, 2). Tous nos malades avaient une dysmorphie faciale répondant à cette description qui avait permis de suspecter le diagnostic chez la plupart d'entre eux.

À côté des manifestations cutané-phanériennes et dentaires, la DEA de Chris-Siemens-Touraine peut comporter des atteintes muqueuses, ORL (9), bronchiques (1), et/ou oculaires (1) par défaut de sécrétion glandulaire. L'atteinte muqueuse peut se compliquer de rhinite (6 patients dans notre série), d'otites à répétition (3 de nos malades) ou d'un syndrome sec oculaire (3 patients dans notre série). Trois de nos malades présentaient des pneumopathies à répétition, probablement par diminution des glandes du tractus respiratoire qui peut se voir dans le syndrome de Chris-Siemens-Touraine.

Le syndrome de Chris-Siemens-Touraine se transmet le plus souvent selon le mode récessif lié à l'X (10), c'est ce qui explique l'atteinte prédominante du sexe masculin dans notre série (9 malades sur 10), mais la transmission peut également être autosomique dominante (11) ou récessive (12), expliquant

l'atteinte d'une fille dans notre série et d'une parente de premier degré chez un autre patient. L'expression phénotypique reste cependant superposable quelque soit le mode de transmission génétique (10). La DEA liée à l'X est due à une mutation du gène EDA et la forme autosomique dominante est due au gène EDAR mais aussi au gène EDARADD (13).

Les trois autres syndromes entrant dans le cadre des DEA sont : le syndrome EEC (1), le syndrome de Rapp\_Hodgkin (14) et le syndrome de Hay-Wells (1). Ces derniers présentent à côté des quatre signes cardinaux, une hypoplasie de l'étage moyen de la face et une fente labio-palatine. Ils ont tous les trois une transmission autosomique dominante. Leurs tableaux cliniques présentent de nombreux points communs. Un chevauchement entre les différentes maladies peut également se voir (15). Pour certains, il pourrait même s'agir de l'expression différente d'un seul et même syndrome (1). Chacun de ces syndromes présente cependant une particularité, avec des anomalies ophtalmologiques plus fréquentes pour le syndrome EEC, des anomalies oto-rhino-laryngologiques pour le syndrome de Rapp-Hodgkin, et des anomalies oculaires et surtout des voies excrétrices urinaires quasiment constantes dans le syndrome de Hay-wells. Aucun de ces syndromes n'a été retrouvé dans notre série.

Devant toute DEH, un bilan paraclinique minimum s'impose. Il est variable selon le type de DEA. Dans le syndrome de Chris-Siemens-Touraine, le bilan minimal doit comporter un examen ophtalmologique, ORL et pneumologique. Un arbre généalogique avec examen de toute la famille pour documenter

la transmission est utile. Dans les autres syndromes, selon le type d'atteinte, d'autres explorations peuvent être pratiquées (échographie abdominale et pelvienne, échographie cardiaque, IRM cérébrale, examen neuro-psychiatrique, TDM du massif facial en cas de fente labio-palatine) (1).

La prise en charge de ces malades doit surtout éviter les hyperthermies malignes en cas d'hypo ou d'anhydrose, et ce par le traitement précoce de la fièvre, par l'éviction des aliments chauds et des efforts excessifs voire par l'installation dans la mesure du possible de dispositifs de climatisation. Les hypodonties sévères, nécessitent des prothèses ou des implants dentaires et seront proposés dès l'adolescence. Une prise en charge psychologique des sujets et des familles peut être nécessaire (1).

## CONCLUSION

Nos malades présentent une DEA dans le cadre du syndrome de Chris-Siemens-Touraine avec un mode de transmission récessif lié à l'X pour la majorité d'entre eux. Le diagnostic a été porté après un délai assez long. Notre étude doit attirer l'attention sur la nécessité de suspecter précocement cette pathologie pour épargner aux malades le danger des hyperthermies malignes, dans un pays chaud comme la Tunisie. Le diagnostic précoce permet également de prévenir les complications (stomatologiques, otorhinolaryngologiques, oculaires et pneumologiques), ainsi que d'assurer une meilleure qualité de vie à ces malades et de proposer un conseil génétique aux parents.

## RÉFÉRENCES

1. Plottova-Puech I, Cambazard F. Dysplasies ectodermiques hypohidrotiques. *Ann Dermatol venereol* 2002 ; 129: 1276-85.
2. Itin PH, Fistarol SK. Ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004; 15; 131C: 45-51.
3. Lambert D, Nivelon-Chevalier A, Nivelon JL, Chapuis JL. Dysplasie ectodermique anhidrotique. *Ann Dermatol venereol* 1977; 104 : 298-303.
4. Kleinbrecht J, Degenhardt KH, Grubisic A, Gunther E, Svejcar J. Sweat pore counts in ectodermal dysplasia. *Hum Genet* 1981; 57: 437-9.
5. Fosco SW, Stenn KS, Bologna JN. ectodermal dysplasia associated with clefing: significance of scalp dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 249-56.
6. Leao JC, Ferreira AM, Bandeira V, Figueiroa FV, Porter SR. Anhydrotic ectodermal dysplasia (Christ-Siemens-Touraine syndrome). A case report. *Int Dent J*. 2005; 55: 89-92.
7. Prager TM, Finke C, Miethke RR. Dental findings in patients with ectodermal dysplasia. *J Orofac Orthop*. 2006; 67: 347-55.
8. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Nielsen LA, Kreiborg S. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent*. 2007; 17: 10-8.
9. Shin JJ, Hartnick CJ. Otolgic manifestations of ectodermal dysplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130: 1104-7.
10. Cambiaghi S, Restano L, Paakkonen K, Caputo R, Kere J. Clinical findings in mosaic carriers of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 217-24.
11. Aswegan AL, Josephson KD, Mowbray R, Pauli RM, Spitz RA, Williams MS. Autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia in a large family. *Am J Med Genet* 1997; 72:462-7.
12. Munoz F, Lestringant G, Sybert V, Frydman M, Alswaini A, Frossard PM, Jorgenson R, Zonana J. Definitive evidence for an autosomal recessive form of hypohidrotic ectodermal dysplasia clinically indistinguishable from the more common X-linked disorder. *Am J Hum Genet*. 1997; 61: 94-100.
13. Shimomura Y, Sato N, Miyashita A, Hashimoto T, Ito M, Kuwano R. A rare case of hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by compound heterozygous mutations in the EDAR gene. *J Invest Dermatol*. 2004; 123: 649-55.
14. Kim G, Shin H. Rapp-Hodgkin syndrome. *Dermatol Online J*. 2004; 10: 23.