REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA: REVISÃO DE LITERATURA E ESTUDO FAMILIAR DE UM CASO COM DIAGNÓSTICO TARDIO

HYPOHIDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA: LITERATURE REVIEW AND FAMILY STUDY OF A CASE WITH LATE DIAGNOSIS

DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA: REVISIÓN DE LA LITERATURA ESTUDIO FAMILIAR DE UM CASO COM DIAGNÓSTICO TARDIO

Mikelle Marques Sousa
Graduanda de Medicina
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó – FCSPC, MA, Brasil.
E-mail: mikelle-ms@hotmail.com

Carlos André Silva Brilhante
Graduando de Medicina
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó – FCSPC, MA, Brasil.
E-mail: carlosbrilhante71@gmail.com

Higo José Neri da Silva
Doutorado em Biotecnologia – UFPI
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó – FCSPC, MA, Brasil.
E-mail: higoneri@gmail.com

Pedro Agnel Dias Miranda Neto
Doutorado em Ciências da Saúde – UFMA
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó – FCSPC, MA, Brasil.
E-mail: profpedroagnel@gmail.com

Gisele Martins do Nascimento
Mestranda em Ciências e Saúde – UFPI.
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó – FCSPC, MA, Brasil.
E-mail: giselensa@hotmail.com

Adalberto Socorro da Silva
Doutorado em Imunologia – USP
Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI, Brasil.
E-mail: adalbertosocorro@gmail.com

Semiramis Jamil Hadad do Monte
Doutorado em Medicina (Nefrologia) – UNIFESP
Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI, Brasil.
E-mail: libufpi@gmail.com

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Ester Miranda Pereira
Doutorado em Biotecnologia – RENORBIO
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó – FCSPC, MA, Brasil.
Email : estermpereira@ufpi.edu.br

Resumo

A Displasia Ectodérmica Hipoidrótica (DEH) é uma doença genética rara caracterizada por alterações no desenvolvimento de estruturas derivadas da ectoderme, especialmente dentes, folículos pilosos e glândulas sudoríparas. A forma mais frequente apresenta herança ligada ao cromossomo X e está associada a variantes patogênicas no gene EDA, responsável pela codificação da ectodisplasina A, proteína essencial para a formação dos anexos ectodérmicos durante a embriogênese. Este estudo objetivou realizar uma revisão narrativa da literatura sobre os aspectos embriológicos, genéticos, clínicos e diagnósticos da DEH, associada à descrição de um caso com confirmação molecular. A revisão foi conduzida por meio de busca estruturada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Google Scholar. Adicionalmente, foi realizado relato de caso de um paciente do sexo masculino com histórico de anidrose, hipotricose e oligodontia severa. A investigação diagnóstica incluiu avaliação clínica, biópsia de pele e análise molecular por Sequenciamento de Nova Geração (NGS), realizada em laboratório especializado externo. A biópsia evidenciou ausência de glândulas sudoríparas e o exame molecular identificou a variante hemizigótica patogênica NM_001399.5.457C>T (p.Arg153Cys) no gene EDA, confirmando o diagnóstico de DEH ligada ao cromossomo X. Embora apresentasse manifestações clínicas clássicas desde a infância, o diagnóstico foi estabelecido apenas aos 35 anos de idade. Os achados evidenciam a importância do reconhecimento precoce dos sinais clínicos da DEH e reforçam a necessidade de qualificação da Atenção Primária à Saúde para efetivação das políticas públicas voltadas às doenças raras.

Palavras-chave: Displasia Ectodérmica; Doenças Raras; Atenção Primária à Saúde; Genética Médica.

Abstract

Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (HED) is a rare genetic disorder characterized by abnormalities in the development of ectoderm-derived structures, particularly teeth, hair follicles, and sweat glands. The most common form is inherited in an X-linked pattern and is associated with pathogenic variants in the EDA gene, which encodes ectodysplasin A, a protein essential for ectodermal appendage development during embryogenesis. This study aimed to perform a narrative literature review addressing the embryological, genetic, clinical, and diagnostic aspects of HED, combined with the description of a molecularly confirmed clinical case. The literature review was conducted through a

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

structured search in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, and Google Scholar databases. Additionally, a case report of a male patient presenting anhidrosis, hypotrichosis, and severe oligodontia was described. Diagnostic investigation included clinical evaluation, skin biopsy, and molecular testing performed by an external specialized laboratory using Next-Generation Sequencing (NGS). Histopathological analysis demonstrated the absence of sweat glands, while molecular testing identified the hemizygous pathogenic variant NM_001399.5:c.457C>T (p.Arg153Cys) in the EDA gene, confirming the diagnosis of X-linked HED. Although the patient exhibited classical manifestations since childhood, the diagnosis was established only at 35 years of age. These findings highlight the importance of early recognition of HED clinical manifestations and reinforce the need for professional training in Primary Health Care to improve the implementation of public policies for rare diseases.

Keywords: Ectodermal Dysplasia; Rare Diseases; Molecular Diagnosis; Ectoderm; Primary Health Care.

Resumen

La Displasia Ectodérmica Hipohidrótica (DEH) es una enfermedad genética rara caracterizada por alteraciones en el desarrollo de estructuras derivadas del ectodermo, especialmente dientes, folículos pilosos y glándulas sudoríparas. La forma más frecuente presenta herencia ligada al cromosoma X y está asociada a variantes patogénicas en el gen EDA, responsable de la codificación de la ectodisplasina A, proteína esencial para la formación de los anexos ectodérmicos durante la embriogénesis. El presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión narrativa de la literatura sobre los aspectos embriológicos, genéticos, clínicos y diagnósticos de la DEH, asociada a la descripción de un caso con confirmación molecular. La revisión fue realizada mediante una búsqueda estructurada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO y Google Scholar. Adicionalmente, se describió el caso de un paciente masculino con antecedentes de anhidrosis, hipotricosis y oligodoncia severa. La investigación diagnóstica incluyó evaluación clínica, biopsia de piel y análisis molecular mediante Secuenciación de Nueva Generación (NGS) realizado en un laboratorio especializado externo. La biopsia demostró ausencia de glándulas sudoríparas y el análisis molecular identificó la variante hemicigota patogénica NM_001399.5:c.457C>T (p.Arg153Cys) en el gen EDA, confirmando el diagnóstico de DEH ligada al cromosoma X. Aunque el paciente presentaba manifestaciones clásicas desde la infancia, el diagnóstico fue establecido únicamente a los 35 años de edad. Los hallazgos resaltan la importancia del reconocimiento precoz de los signos clínicos de la DEH y refuerzan la necesidad de capacitar a los profesionales de Atención Primaria de Salud para fortalecer la implementación de las políticas públicas dirigidas a las enfermedades raras.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Palabras clave: Displasia Ectodérmica; Enfermedades Raras; Diagnóstico Molecular; Ectodermo; Atención Primaria de Salud.

1. Introdução

A Displasia Ectodérmica Hipoidrótica (DEH) é uma doença genética rara pertencente ao grupo das displasias ectodérmicas, um conjunto heterogêneo de condições hereditárias caracterizadas por alterações no desenvolvimento de estruturas derivadas do ectoderma. Estima-se que existam mais de 150 síndromes relacionadas a esse grupo de doenças, cuja prevalência varia entre 1:10.000 e 1:100.000 nascimentos (Araújo et al., 2001; Bel et al., 2007). A DEH representa a forma mais frequente dessas condições e caracteriza-se principalmente pela tríade clínica composta por hipohidrose ou anidrose, hipotricose e alterações dentárias, como hipodontia, oligodontia ou anodontia (Ferreira et al., 2012; Giancane et al., 2013; Wright; Grange; Fete, 2017).

A etiologia da DEH está relacionada, principalmente, a variantes patogênicas em genes envolvidos na formação e diferenciação de estruturas ectodérmicas durante o desenvolvimento embrionário, destacando-se os genes *EDA* (Ectodisplasina A), *EDAR* (Receptor da Ectodisplasina A) e *EDARA*

DD (Proteína Associada ao Domínio de Morte do Receptor EDAR). Alterações nesses genes comprometem vias de sinalização essenciais para a formação de dentes, cabelos, glândulas sudoríparas e outras estruturas ectodérmicas, resultando nas manifestações clínicas características da síndrome (Kere et al., 1996; Monreal et al., 1999; Headon et al., 2001).

Embora os sinais clínicos geralmente estejam presentes desde a infância, o diagnóstico da DEH ainda representa um desafio em muitos contextos assistenciais Trzeciak; Koczorowski, 2016; SALINAS, 2009). A baixa familiaridade dos profissionais de saúde com doenças raras, associada à ausência de protocolos amplamente difundidos para reconhecimento e encaminhamento desses pacientes, pode contribuir para atrasos diagnósticos significativos (Deshmukh; Prashanth,.2012; Kovalskaia et al., 2023). Nesse cenário, a Atenção Primária à Saúde e os serviços de saúde bucal ocupam posição estratégica, uma vez que

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

manifestações como ausência dentária, alterações capilares e intolerância ao calor frequentemente constituem os primeiros sinais da doença.

Diante desse contexto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a DEH, abordando seus aspectos clínicos, genéticos e diagnósticos, ilustrada por um estudo familiar de um paciente com diagnóstico tardio confirmado por análise molecular. Além da caracterização genética do caso, discute-se a trajetória diagnóstica do paciente e as implicações do reconhecimento tardio da doença, destacando a importância da capacitação dos profissionais da Atenção Primária à Saúde e da saúde bucal para a identificação precoce de doenças raras.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo composto por uma revisão narrativa da literatura associada a um relato de caso de DEH com confirmação molecular.

A revisão da literatura foi realizada por meio de busca eletrônica nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Google Scholar. Foram utilizados, isoladamente e em combinação, os seguintes descritores em português e inglês: "Displasia Ectodérmica Hipoidrótica", "Displasia Ectodérmica Anidrótica", "Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia", "Anhidrotic Ectodermal Dysplasia", "EDA", "EDAR", "EDARADD", "WNT10A", "ectoderm", "embryogenesis", "ectodermal development", "ectodermal dysplasia genetics", "molecular diagnosis", "rare diseases" e "genotype". Os descritores foram combinados utilizando os operadores booleanos AND e OR, de acordo com a estratégia de busca adotada em cada base de dados.

A busca bibliográfica resultou inicialmente em 30 publicações potencialmente relevantes. Após a remoção de duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 20 artigos para compor a revisão. Foram incluídos artigos originais, revisões de literatura, revisões sistemáticas, relatos de caso, séries de casos, consensos e diretrizes clínicas publicados em português, inglês ou espanhol que abordassem aspectos relacionados à embriogênese, desenvolvimento da ectoderme, genética molecular,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

manifestações clínicas, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da DEH. Foram excluídos artigos duplicados, resumos de congressos sem texto completo disponível, cartas ao editor, estudos com informações insuficientes para análise e publicações que não apresentassem relação direta com os objetivos do estudo.

O relato de caso foi elaborado a partir da análise retrospectiva dos dados clínicos, histopatológicos e moleculares de um paciente com diagnóstico confirmado de DEH. Foram avaliadas informações referentes ao histórico clínico, manifestações fenotípicas, antecedentes familiares, resultados de exames complementares e investigação genética.

A avaliação histopatológica foi realizada por meio de biópsia de pele, cujo laudo evidenciou ausência de glândulas sudoríparas. A confirmação molecular foi obtida a partir de exame realizado em laboratório especializado externo de diagnóstico genético. A análise foi conduzida por Sequenciamento de Nova Geração (NGS), abrangendo o sequenciamento de 2.344 genes clinicamente relevantes associados a doenças genéticas hereditárias. O exame identificou uma variante hemizigótica patogênica no gene EDA, descrita como NM_001399.5:c.457C>T (p.Arg153Cys), compatível com DEH ligada ao cromossomo X.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CEP/UFPI), sob parecer nº 7.305.492 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 81637624.7.0000.5214.

Todos os procedimentos foram conduzidos em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e pela Declaração de Helsinque.

3.0 Resultados

3.1 Revisão de literatura

3.1.1 Embriogênese Humana: Formação dos Folhetos Germinativos e Origem das Estruturas Ectodérmicas

O desenvolvimento embrionário humano constitui um processo coordenado de proliferação, diferenciação e especialização celular que culmina na formação

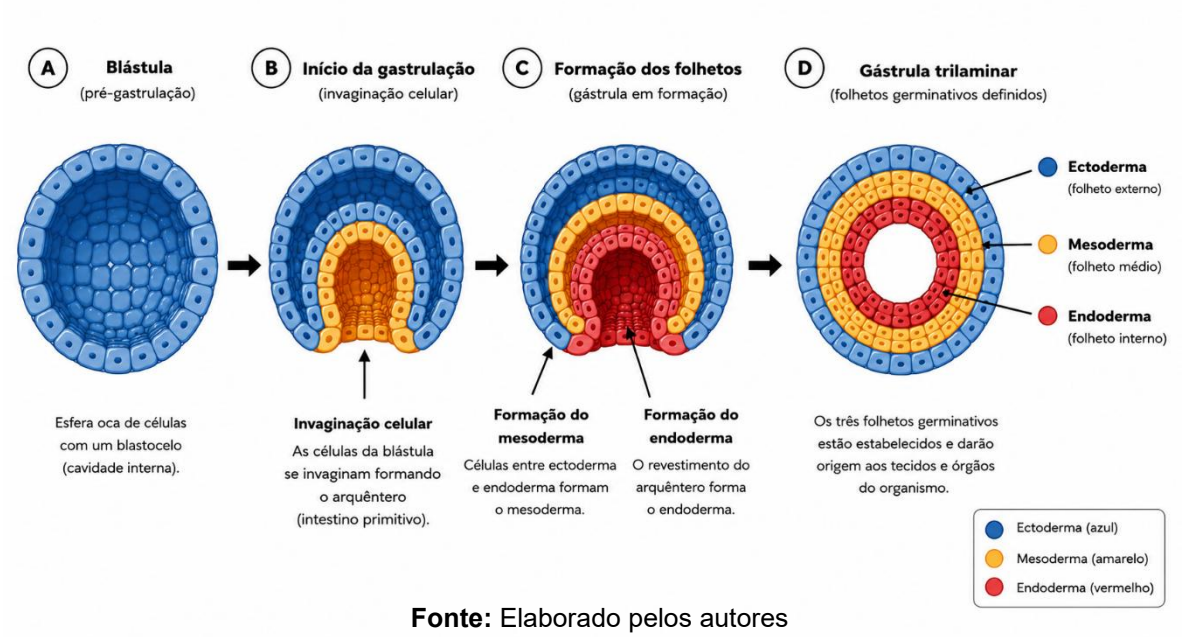
REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

dos tecidos e órgãos do organismo. Durante a terceira semana do desenvolvimento embrionário ocorre a gastrulação, evento biológico responsável pela formação dos três folhetos germinativos primários: ectoderme, mesoderme e endoderme. Esses folhetos representam a base estrutural para a formação de todos os tecidos do corpo humano e estabelecem as primeiras relações de sinalização celular que irão determinar a morfogênese dos órgãos durante a embriogênese (Sadler, 2024; Gerri et al., 2020).

A ectoderme corresponde ao folheto mais externo do embrião e origina estruturas essenciais, incluindo o sistema nervoso central, a epiderme e seus anexos (Figura 01). A mesoderme, localizada entre a ectoderme e a endoderme, dá origem a tecidos conjuntivos, músculos, sistema cardiovascular e parte do esqueleto. Já a endoderme participa da formação do revestimento epitelial do trato gastrointestinal, sistema respiratório e diversas glândulas associadas (Sadler, 2024).

Figura 1. Representação esquemática do processo de gastrulação e da formação dos três folhetos germinativos embrionários.



Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: Ilustração da gastrulação e da formação dos folhetos germinativos embrionários. (A) Blástula; (B) início da gastrulação com invaginação celular; (C) formação progressiva dos folhetos embrionários; (D) gástrula trilaminar. O ectoderma está representado em azul, o mesoderma em amarelo e o endoderma em vermelho. A gastrulação é o processo responsável pela formação dos três folhetos germinativos que darão origem aos tecidos e órgãos do organismo.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Embora cada folheto apresente funções específicas, o desenvolvimento embrionário depende da comunicação contínua entre esses tecidos por meio de sinais moleculares que regulam proliferação, migração e diferenciação celular. Alterações em genes envolvidos nesses mecanismos podem comprometer a formação normal dos órgãos e resultar em doenças do desenvolvimento, conhecidas como desordens da embriogênese (Pispa & Thesleff, 2003).

Dentre essas desordens, as displasias ectodérmicas representam um grupo de doenças genéticas causadas por alterações em proteínas essenciais para o desenvolvimento normal de estruturas derivadas da ectoderme. Variantes patogênicas em genes envolvidos na sinalização embrionária comprometem a formação adequada de dentes, cabelos, unhas e glândulas exócrinas, produzindo fenótipos característicos que refletem falhas ocorridas ainda durante a organogênese fetal (Itin, 2014; Wright et al., 2019).

3.1.2 Desenvolvimento da Ectoderme e seus Derivados

Após a gastrulação e o estabelecimento dos três folhetos germinativos primários, inicia-se um complexo processo de diferenciação celular que permitirá a formação dos diversos tecidos especializados do organismo. Nesse processo, a ectoderme passa por sucessivas etapas de especificação e regionalização, originando estruturas com funções distintas, porém dependentes de mecanismos moleculares comuns durante o desenvolvimento embrionário (Sadler, 2024).

A ectoderme é tradicionalmente dividida em três domínios principais: ectoderme superficial, neuroectoderme e crista neural. A neuroectoderme origina o sistema nervoso central e a retina, enquanto as células da crista neural participam da formação de diversas estruturas craniofaciais, neurônios periféricos, melanócitos e componentes do ectomesênquima dentário. Por sua vez, a ectoderme superficial é responsável pela formação da epiderme e de seus anexos, incluindo cabelos, unhas, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas e esmalte dentário (Sadler, 2024; Pispa & Thesleff, 2003).

Durante o desenvolvimento fetal, regiões específicas da ectoderme superficial sofrem espessamentos localizados, formando estruturas transitórias

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

denominadas placóides ectodérmicos. Essas estruturas representam os primeiros sinais morfológicos da futura formação dos anexos ectodérmicos e atuam como centros organizadores da organogênese (Pispa & Thesleff, 2003).

Os placóides ectodérmicos surgem em diferentes regiões anatômicas e dão origem a uma ampla variedade de órgãos e anexos. Apesar das diferenças estruturais observadas após o nascimento, dentes, folículos pilosos, glândulas sudoríparas, glândulas mamárias e diversas glândulas exócrinas compartilham etapas iniciais de desenvolvimento notavelmente semelhantes, sugerindo a existência de programas moleculares conservados ao longo da evolução (Mikkola, 2007).

A formação adequada dos placóides ectodérmicos depende de intensa comunicação entre o epitélio ectodérmico e os tecidos mesenquimais subjacentes. Essa comunicação ocorre por meio da liberação coordenada de moléculas sinalizadoras que regulam proliferação celular, migração, diferenciação e morfogênese. Pequenas alterações nesses mecanismos podem comprometer etapas críticas do desenvolvimento embrionário e resultar em defeitos estruturais permanentes (Pispa & Thesleff, 2003; Mikkola, 2007).

Nas displasias ectodérmicas, particularmente na DEH, variantes patogênicas em genes envolvidos na sinalização embrionária interferem diretamente na formação, manutenção ou maturação dos placóides ectodérmicos. Como consequência, estruturas que compartilham origem embrionária comum apresentam desenvolvimento incompleto ou ausente, resultando nas manifestações clínicas características da doença, como hipotricose, hipodontia e hipohidrose (Wright et al., 2019). Por isso, a compreensão da biologia dos placóides ectodérmicos é fundamental para entender como alterações moleculares específicas podem produzir um espectro clínico tão amplo.

3.1.3 Interações Epitélio-Mesenquimais na Organogênese Ectodérmica

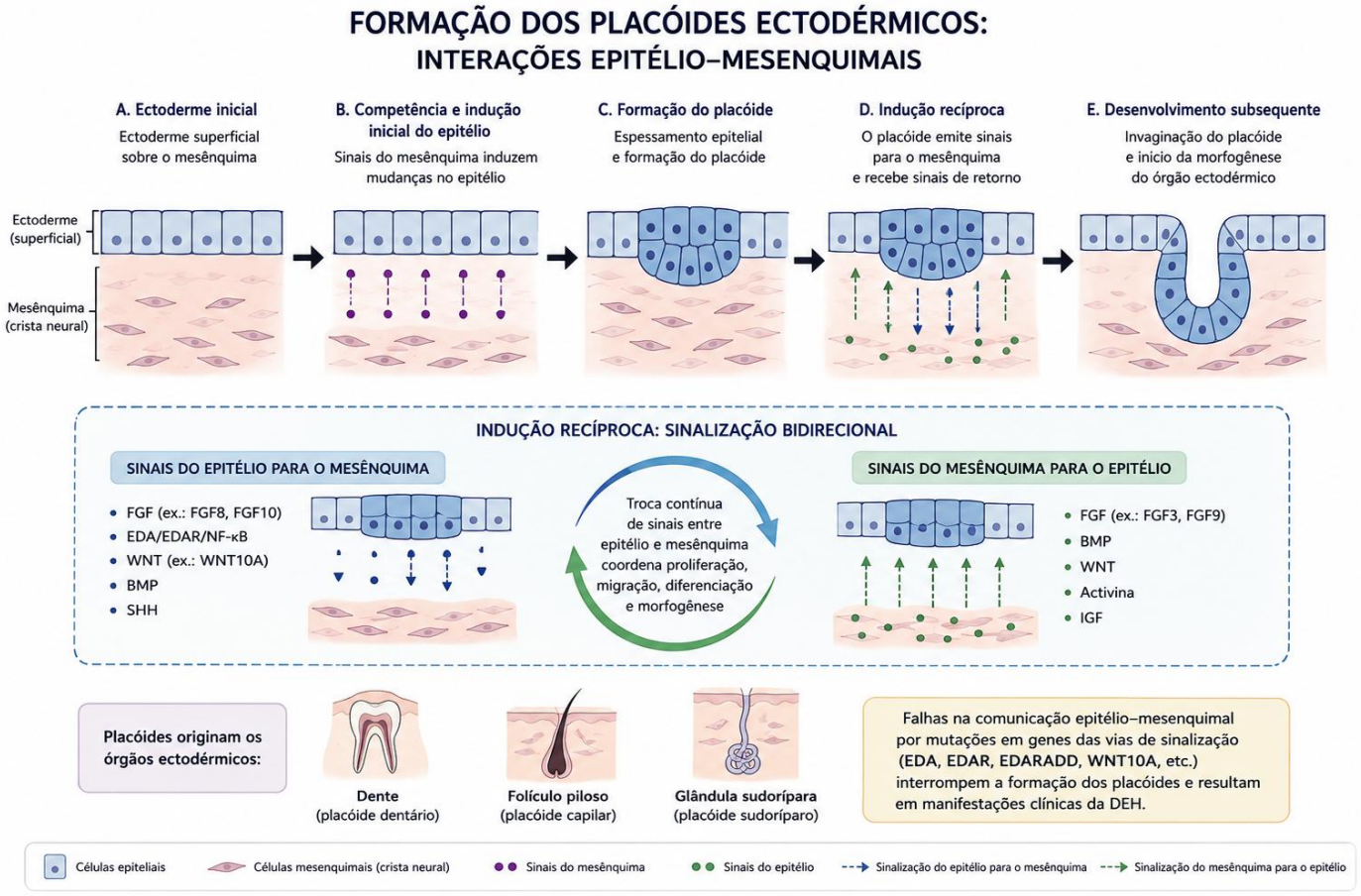
O desenvolvimento dos órgãos durante a embriogênese não depende exclusivamente da diferenciação celular intrínseca, mas resulta de uma complexa rede de interações entre tecidos vizinhos (Figura 2). Entre os mecanismos mais

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

importantes para a organogênese dos anexos ectodérmicos destacam-se as interações epitélio-mesenquimais, processos biológicos nos quais células epiteliais e células mesenquimais trocam sinais moleculares capazes de coordenar proliferação, migração, diferenciação e organização tecidual (Pispa & Thesleff, 2003).

Figura 2 - Modelo esquemático das interações epitélio-mesenquimais envolvidas na formação dos placóides ectodérmicos.



Fonte: Elaborado pelos autores com auxílio de ferramentas de IA

Legenda: A sinalização molecular entre a ectoderme superficial e o mesênquima derivado da crista neural induz a formação dos placóides ectodérmicos, estruturas precursoras dos dentes, folículos pilosos e glândulas sudoríparas. Após sua formação, os placóides estabelecem um processo contínuo de indução recíproca, mediado por vias de sinalização como EDA–EDAR–EDARADD–NF-κB, WNT, BMP, FGF e SHH, que coordenam a organogênese dos anexos ectodérmicos. Defeitos nessas vias comprometem o desenvolvimento embrionário dessas estruturas e constituem a base molecular da Displasia Ectodérmica Hipoidrótica

Nos estágios iniciais do desenvolvimento, a ectoderme superficial apresenta competência para responder aos sinais emitidos pelo mesênquima subjacente.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Essa comunicação desencadeia modificações locais na expressão gênica e no comportamento celular, permitindo o surgimento dos placóides ectodérmicos. Uma vez estabelecidos, os placóides passam a atuar como centros organizadores embrionários, emitindo sinais de retorno para o mesênquima e iniciando um processo contínuo de sinalização bidirecional conhecido como indução recíproca (Thesleff, 2003).

A indução recíproca constitui um dos princípios fundamentais da biologia do desenvolvimento. Nesse modelo, epitélio e mesênquima alternam-se como tecidos indutores e responsivos ao longo das diferentes etapas da organogênese. Como resultado, ocorre uma progressiva especialização celular que culmina na formação de órgãos funcionalmente maduros. Esse mecanismo é observado em diversos sistemas biológicos, incluindo o desenvolvimento dentário, a formação dos folículos pilosos e a morfogênese das glândulas sudoríparas (Pispa & Thesleff, 2003; Mikkola, 2007).

Durante a odontogênese, por exemplo, os primeiros sinais indutores são emitidos pelo epitélio ectodérmico. À medida que o desenvolvimento progride, o mesênquima derivado da crista neural assume o papel dominante na regulação do desenvolvimento dentário, controlando a proliferação celular, o padrão de crescimento e a diferenciação dos tecidos mineralizados. Processo semelhante ocorre nos folículos pilosos e nas glândulas sudoríparas, nos quais a comunicação contínua entre epitélio e mesênquima é indispensável para a aquisição da arquitetura final do órgão (Schneider H, 2022).

A importância dessas vias de sinalização torna-se evidente quando mutações em genes que codificam proteínas participantes desses sistemas resultam em falhas da comunicação epitélio-mesenquimal. Nesses casos, o desenvolvimento normal dos placóides ectodérmicos é interrompido, comprometendo a formação de múltiplos órgãos derivados da ectoderme. Consequentemente, alterações moleculares únicas podem produzir manifestações clínicas simultâneas em cabelos, dentes, glândulas sudoríparas e outras estruturas ectodérmicas, como observado na DEH (Wright et al., 2019).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

3.1.4 Rede Molecular do Desenvolvimento Ectodérmico

Diferentemente de modelos biológicos lineares, o desenvolvimento ectodérmico ocorre por meio de uma rede complexa de interações moleculares na qual diferentes vias de sinalização comunicam-se continuamente. Alterações em um único componente dessa rede podem desencadear efeitos em cascata capazes de comprometer múltiplos tecidos simultaneamente, justificando o amplo espectro fenotípico observado nas displasias ectodérmicas (Wright et al., 2019).

Entre as principais vias envolvidas destacam-se as vias Wingless/Integrated-1 (WNT), Proteína Morfogenética Óssea (BMP), Sonic Hedgehog (SHH), Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF) e *EDA*, consideradas essenciais para o estabelecimento dos placóides ectodérmicos e para a manutenção das interações epitélio-mesenquimais durante a organogênese (Pummila et al., 2007).

Via WNT

A via WNT constitui um dos primeiros sinais envolvidos na especificação dos placóides ectodérmicos. Sua ativação promove proliferação celular e determina os locais onde serão iniciados os processos de desenvolvimento dos anexos ectodérmicos. Estudos experimentais demonstram que a ausência da sinalização WNT impede a formação normal dos placóides, comprometendo a organogênese desde seus estágios iniciais (Mikkola, 2007).

Via Proteína Morfogenética Óssea

A via da Proteína Morfogenética Óssea (BMP) exerce papel regulador no desenvolvimento ectodérmico, atuando tanto como estimuladora quanto como inibidora da diferenciação celular, dependendo do contexto biológico. O equilíbrio entre os sinais provenientes da via BMP e das demais vias de desenvolvimento é fundamental para a formação adequada dos órgãos ectodérmicos (Pummila et al., 2007).

Via Sonic Hedgehog

A proteína Sonic Hedgehog (SHH) participa da proliferação celular e da modelagem tridimensional dos órgãos em desenvolvimento. Durante a

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

organogênese ectodérmica, a ativação da SHH contribui para o crescimento dos brotos dentários, folículos pilosos e estruturas glandulares, sendo considerada um importante mediador da expansão tecidual após a formação dos placóides (Schmidt-Ullrich et al., 2006).

Via Fator de Crescimento de Fibroblastos

Os membros da família dos Fatores de Crescimento de Fibroblastos (FGF) regulam processos de diferenciação celular e participam da manutenção da comunicação entre epitélio e mesênquima. Durante o desenvolvimento dentário e piloso, essas proteínas atuam promovendo crescimento tecidual e organização estrutural dos órgãos em formação (Pispa & Thesleff, 2003).

Via Ectodisplasina A

A via da Ectodisplasina A (EDA) representa um dos principais mecanismos reguladores do desenvolvimento ectodérmico. Sua ativação é essencial para a maturação dos placóides ectodérmicos e para a diferenciação adequada dos anexos derivados da ectoderme. Alterações nos componentes dessa via constituem a principal causa molecular da DEH, evidenciando seu papel central na embriogênese dos anexos ectodérmicos (Kere et al., 1996; Wright et al., 2019).

Tabela 1. Principais vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento ectodérmico

Via molecular	Função principal	Estruturas influenciadas
WNT	Formação dos placóides ectodérmicos	Dentes, cabelos e glândulas
BMP	Regulação da diferenciação celular	Todos os anexos ectodérmicos
SHH	Crescimento e modelagem tecidual	Dentes, cabelos e glândulas
FGF	Comunicação epitélio-mesenquimal	Dentes e folículos pilosos
EDA	Maturação dos anexos ectodérmicos	Dentes, cabelos e glândulas sudoríparas

Fonte: Elaborado pelos autores.

3.1.5 Via Ectodisplasina A–Receptor da Ectodisplasina A–Proteína Associada ao Domínio de Morte do Receptor da Ectodisplasina A–Fator Nuclear Kappa B

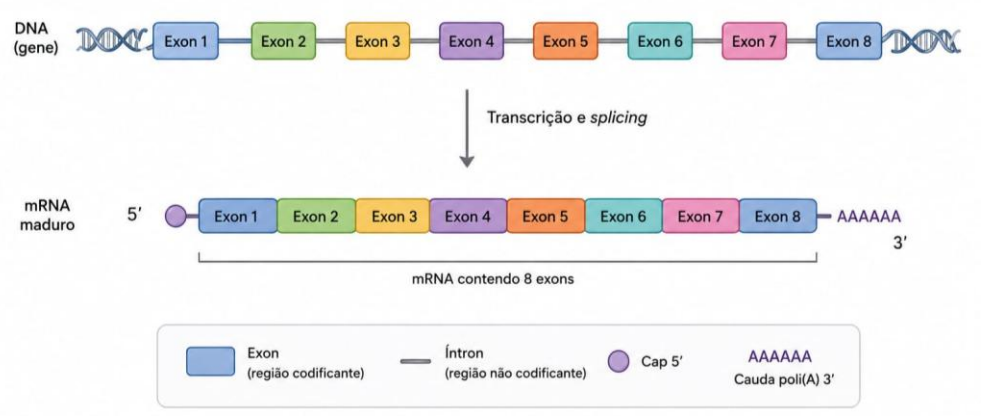
REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Entre as diversas vias de sinalização envolvidas na organogênese ectodérmica, a via da EDA desempenha papel central no desenvolvimento dos anexos derivados da ectoderme. Evidências experimentais e clínicas demonstram que alterações nos componentes dessa cascata molecular comprometem diretamente a formação de dentes, cabelos, unhas e glândulas exócrinas, sendo responsáveis pela maioria dos casos de DEH descritos na literatura (Kere et al., 1996; Wright et al., 2019).

A EDA pertence à superfamília do Fator de Necrose Tumoral e é codificada pelo gene *EDA*, localizado na região Xq12–q13.1 do cromossomo X. Esse gene é composto por múltiplos éxons (8exons) e origina diferentes isoformas proteicas por meio de processamento alternativo do RNA mensageiro (Figura 3). Dentre essas isoformas, as mais estudadas são EDA-A1 e EDA-A2, embora a isoforma EDA-A1 seja considerada a principal responsável pelo desenvolvimento dos anexos ectodérmicos (Kere et al., 1996; Elomaa et al., 2001).

Figura 3. Esquema ilustrativo do processamento de um gene composto por oito éxons.



Fonte: Elaborado pelos autores com o auxílio de ferramentas de IA

Legenda: Representação esquemática da organização do gene *EDA* e do processamento do RNA mensageiro. A figura ilustra os oito éxons do gene *EDA*, o processo de transcrição e splicing, e a formação do mRNA maduro contendo os éxons unidos após a remoção dos íntrons. Também são destacados o CAP 5' e a cauda poli(A) 3', estruturas essenciais para a estabilidade, transporte e tradução do RNA mensageiro.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Inicialmente, a EDA é sintetizada como uma proteína transmembrana do tipo II, composta por uma porção intracelular curta, um domínio transmembrana, uma região semelhante ao colágeno e um domínio terminal semelhante ao Fator de Necrose Tumoral. Para exercer sua função biológica, essa proteína necessita ser clivada por uma protease da família das furinas, liberando uma forma solúvel capaz de atuar como molécula sinalizadora extracelular (Chen et al., 2001; Elomaa et al., 2001).

Após sua liberação, a EDA-A1 liga-se especificamente ao *EDAR*, uma proteína transmembrana expressa nas células dos placóides ectodérmicos e em outros tecidos em desenvolvimento. Essa interação constitui o primeiro passo da ativação da via de sinalização responsável pela maturação dos anexos ectodérmicos (Monreal et al., 1999).

A ligação entre *EDA* e *EDAR* promove alterações conformacionais no receptor que permitem o recrutamento da *EDARADD*, uma proteína adaptadora intracelular essencial para a transmissão do sinal ao interior da célula (Headon et al., 2001).

A partir desse ponto inicia-se uma cascata molecular envolvendo diversas proteínas intermediárias, incluindo o TRAF6, culminando na ativação do Fator Nuclear Kappa B (NF-κB). Esse fator de transcrição migra para o núcleo celular e regula a expressão de genes fundamentais para a proliferação celular, diferenciação tecidual e morfogênese dos anexos ectodérmicos (Schmidt-Ullrich et al., 2006).

Estudos em modelos animais demonstraram que a ativação adequada da via NF-κB é indispensável para a manutenção dos placóides ectodérmicos e para a progressão do desenvolvimento de dentes, folículos pilosos e glândulas sudoríparas. A inativação experimental de qualquer componente dessa cascata resulta em fenótipos semelhantes aos observados em pacientes com DEH, reforçando a importância biológica dessa via durante a embriogênese (Schmidt-Ullrich et al., 2006).

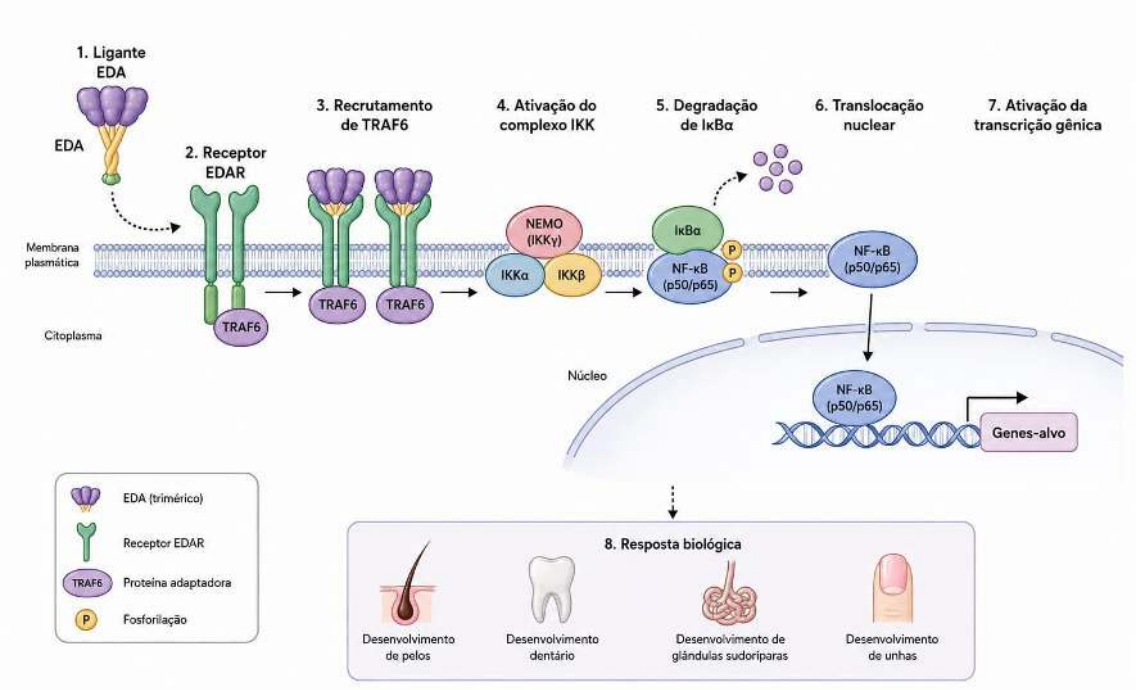
REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Além de seus efeitos diretos, a sinalização mediada pela EDA interage com outras vias fundamentais do desenvolvimento, incluindo as vias SHH, BMP e WNT (Figura 4). Essa interação permite a coordenação precisa dos eventos morfogenéticos necessários para a formação dos anexos ectodérmicos e explica por que alterações em um único gene podem produzir consequências amplas e multissistêmicas (Pummila et al., 2007).

A relevância clínica dessa cascata molecular é evidenciada pelo fato de que a maioria dos casos de DEH resulta de variantes patogênicas em genes que codificam proteínas pertencentes a essa via. Dependendo da localização e da natureza da variante genética, podem ocorrer alterações na síntese proteica, no dobramento molecular, na ligação entre receptor e ligante ou na transmissão intracelular do sinal, comprometendo diferentes etapas do desenvolvimento ectodérmico (Wilkinson et al., 2023; Cluzeau et al., 2011).

Figura 4. Representação esquemática da via de sinalização da Ectodisplasina A.



Fonte: Elaborado pelos autores com auxílio de ferramentas de IA

Legenda: Ilustração da via de sinalização *EDA/EDAR/NF-κB*. O ligante *EDA* liga-se ao receptor *EDAR*, promovendo o recrutamento da proteína adaptadora *TRAF6* e a ativação do complexo *IKK*. Esse processo resulta na degradação da proteína inibitória *IκBα*, permitindo a translocação nuclear do fator de transcrição *NF-κB* e a ativação de genes-alvo envolvidos no desenvolvimento de estruturas ectodérmicas, como pelos, dentes, glândulas sudoríparas e unhas.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

3.1.6 Bases Genéticas da Displasia Ectodérmica Hipoidrótica

A DEH apresenta elevada heterogeneidade genética, embora a maioria dos casos esteja associada a variantes patogênicas em genes pertencentes à via da EDA. Atualmente, os genes *EDA, EDAR, EDARADD* e *WNT10A* são reconhecidos como os principais responsáveis pela doença, respondendo por aproximadamente 90% dos casos molecularmente confirmados (Cluzeau et al., 2011; Wright et al., 2019).

Apesar de codificarem proteínas distintas, esses genes participam de uma mesma rede biológica responsável pela formação e manutenção dos placóides ectodérmicos durante a embriogênese. Como consequência, alterações em diferentes componentes dessa via frequentemente resultam em fenótipos clínicos semelhantes, caracterizados por graus variáveis de hipotricose, hipodontia e hipohidrose (Cluzeau et al., 2011).

3.1.6.1 Gene EDA

O gene EDA localiza-se na região Xq12-q13.1 do cromossomo X e constitui a principal causa genética da DEH. Desde sua identificação por Kere *et al.* (1996), centenas de variantes patogênicas foram descritas em diferentes populações, tornando-o o gene mais frequentemente associado à doença.

O gene *EDA* codifica a proteína Ectodisplasina A, um ligante pertencente à superfamília do Fator de Necrose Tumoral. Sua principal função consiste em iniciar a cascata de sinalização responsável pela ativação do receptor *EDAR* e subsequente indução da via do NF-κB, fundamental para o desenvolvimento dos anexos ectodérmicos (Kere et al., 1996; Elomaa et al., 2001).

A herança ligada ao cromossomo X explica a predominância da doença em indivíduos do sexo masculino, enquanto mulheres heterozigotas podem apresentar manifestações clínicas variáveis decorrentes da inativação aleatória do cromossomo X (Wright et al., 2019).

3.1.6.2 Gene EDAR

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

O gene *EDAR* localiza-se no cromossomo 2q11-q13 e codifica o Receptor da Ectodisplasina A, proteína transmembrana responsável pelo reconhecimento da *EDA* e pela transmissão do sinal para o interior da célula (Monreal et al., 1999).

Variantes patogênicas em *EDAR* podem apresentar herança autossômica dominante ou autossômica recessiva e estão associadas a fenótipos clínicos semelhantes aos observados nas formas ligadas ao cromossomo X. A gravidade das manifestações clínicas depende da localização da variante e do impacto funcional produzido sobre a proteína receptora (Monreal et al., 1999).

3.1.6.3 Gene EDARADD

O gene *EDARADD* localiza-se na região 1q42-q43 e codifica a Proteína Associada ao Domínio de Morte do Receptor da Ectodisplasina A, componente essencial para a transmissão intracelular do sinal gerado após a ligação entre *EDA* e *EDAR* (Headon et al., 2001).

Embora menos frequentes, variantes nesse gene comprometem a ativação da via NF-κB e resultam em defeitos de desenvolvimento semelhantes aos observados em pacientes com alterações em *EDA* ou *EDAR*, reforçando a importância dessa cascata molecular para a organogênese ectodérmica (Headon et al., 2001).

3.1.6.4 Gene WNT10A

Nos últimos anos, o gene WNT10A emergiu como um dos principais genes associados às displasias ectodérmicas. Localizado na região cromossômica 2q35, ele codifica uma proteína pertencente à família WNT, responsável por regular diversos eventos da embriogênese, incluindo a formação dos placóides ectodérmicos (Cluzeau et al., 2011).

Estudos demonstram que variantes em WNT10A estão associadas a um amplo espectro fenotípico, variando desde hipodontia isolada até quadros clássicos de DEH. Essa variabilidade sugere que fatores genéticos adicionais possam modular a expressão clínica da doença (Bohring et al., 2009).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Tabela 2. Principais genes associados à DEH

Gene	Localização	Proteína codificada	Tipo de herança
EDA	Xq12-q13.1	Ectodisplasina A	Ligada ao cromossomo X
EDAR	2q11-q13	Receptor da Ectodisplasina A	Autossômica dominante ou recessiva
EDARADD	1q42-q43	Proteína adaptadora intracelular	Autossômica recessiva
WNT10A	2q35	Proteína WNT10A	Autossômica dominante ou recessiva

Fonte: Elaborado pelos autores.

3.1.6.5 Espectro Mutacional

Atualmente, centenas de variantes associadas à DEH foram descritas na literatura. Essas alterações incluem mutações missense, nonsense, frameshift, alterações de splicing, deleções e duplicações, cada uma produzindo diferentes impactos sobre a estrutura e a função proteica (Han et al., 2020).

As mutações missense resultam na substituição de um aminoácido por outro na sequência proteica. Dependendo das propriedades físico-químicas dos aminoácidos envolvidos e da localização da alteração, essas variantes podem produzir desde alterações discretas até perda completa da função proteica.

As mutações nonsense introduzem códons de parada prematuros, levando à produção de proteínas truncadas geralmente incapazes de exercer suas funções biológicas. De modo semelhante, variantes frameshift alteram o quadro de leitura do RNA mensageiro e frequentemente resultam em proteínas gravemente comprometidas (Han et al., 2020).

3.1.7 Manifestações Clínicas da Displasia Ectodérmica Hipoidrótica

As manifestações clínicas da DEH resultam diretamente do desenvolvimento anormal das estruturas derivadas da ectoderme durante a embriogênese. Embora exista considerável variabilidade fenotípica entre os pacientes, a doença é

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

classicamente caracterizada pela tríade composta por hipotricose, hipodontia ou oligodontia e hipohidrose ou anidrose (Wright et al., 2019; Callea et al., 2021).

A expressão clínica depende do grau de comprometimento dos anexos ectodérmicos e pode envolver múltiplos sistemas orgânicos. Em muitos casos, as alterações estão presentes desde o nascimento, porém o reconhecimento da doença pode ser retardado devido à variabilidade dos sinais clínicos e ao desconhecimento da condição pelos profissionais de saúde (Visinoni et al., 2009).

3.1.7.1 Alterações Craniofaciais e Dentárias

As alterações dentárias constituem uma das manifestações mais marcantes da DEH e frequentemente representam o principal motivo para encaminhamento dos pacientes para avaliação especializada. A redução do número de dentes permanentes pode variar desde hipodontia discreta até anodontia completa, sendo a oligodontia um dos achados mais frequentemente descritos (Callea et al., 2021).

Além da redução numérica, os dentes frequentemente apresentam morfologia anormal, caracterizada por coroas cônicas ou pontiagudas, especialmente em incisivos e caninos. Essas alterações comprometem funções essenciais como mastigação, fonação e desenvolvimento adequado das estruturas craniofaciais (Mues et al., 2010).

A deficiência dentária prolongada durante a infância também pode influenciar o crescimento dos maxilares, contribuindo para alterações faciais típicas da doença, incluindo diminuição da dimensão vertical da face, protrusão labial e aspecto envelhecido precoce da região perioral (Callea et al., 2021).

3.1.7.2 Alterações Pilosas

A hipotricose resulta do desenvolvimento anormal dos folículos pilosos e está presente na maioria dos pacientes com DEH. Os cabelos geralmente apresentam baixa densidade, crescimento lento, diâmetro reduzido e maior fragilidade estrutural, conferindo aspecto fino e quebradiço aos fios (Visinoni et al., 2009).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

A rarefação também pode acometer sobrancelhas, cílios, barba e pelos corporais, contribuindo significativamente para o fenótipo clínico da doença.

3.1.7.3 Alterações Cutâneas e das Glândulas Sudoríparas

A redução do número ou da função das glândulas sudoríparas constitui uma das alterações mais importantes da DEH. Como consequência, os pacientes apresentam hipohidrose ou anidrose, comprometendo a capacidade fisiológica de dissipação de calor por meio da evaporação do suor (Wright et al., 2019).

A incapacidade de termorregulação pode manifestar-se ainda na infância por episódios recorrentes de hipertermia, intolerância ao calor, irritabilidade e febres sem causa infecciosa aparente. Em situações extremas, especialmente em crianças pequenas, a hipertermia pode representar risco significativo à vida (Callea et al., 2021).

Além disso, a redução da atividade das glândulas sebáceas favorece o desenvolvimento de pele seca, descamação e dermatites recorrentes.

3.1.7.4 Alterações Oftalmológicas e Respiratórias

As glândulas lacrimais e as glândulas de Meibômio podem apresentar desenvolvimento incompleto, resultando em redução da produção e estabilidade do filme lacrimal. Como consequência, são frequentes sintomas como ressecamento ocular, irritação crônica, blefarite e conjuntivites recorrentes (Itin, 2014).

Da mesma forma, o comprometimento das glândulas mucosas do trato respiratório superior favorece ressecamento das vias aéreas, formação de crostas nasais, rinite crônica e maior suscetibilidade a infecções respiratórias recorrentes (Wright et al., 2019).

3.1.7.5 Impacto Psicossocial e Qualidade de Vida

As alterações físicas associadas à DEH frequentemente produzem repercussões significativas na qualidade de vida dos pacientes. A ausência dentária, as alterações faciais, a rarefação capilar e as limitações relacionadas à termorregulação podem interferir no desenvolvimento social, emocional e profissional dos indivíduos afetados (Callea et al., 2021).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

O impacto psicossocial tende a ser mais pronunciado em pacientes com diagnóstico tardio, nos quais anos de convivência com manifestações não reconhecidas podem contribuir para isolamento social, baixa autoestima e dificuldades de integração. Esses aspectos reforçam a importância do reconhecimento precoce da doença e da abordagem multiprofissional no acompanhamento dos pacientes.

3.1.8 Epidemiologia da Displasia Ectodérmica Hipoidrótica

A DEH é considerada uma doença rara, embora sua frequência exata permaneça difícil de determinar devido à variabilidade fenotípica, à heterogeneidade genética e ao provável subdiagnóstico de casos leves ou incompletos. A maioria dos estudos epidemiológicos disponíveis foi realizada em populações europeias, norte-americanas e asiáticas, havendo escassez de dados provenientes da América Latina e, particularmente, do Brasil (Wright et al., 2019; Cluzeau et al., 2011).

Estima-se que a incidência da forma clássica ligada ao cromossomo X varie entre um caso para cada 10.000 a 100.000 nascidos vivos, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados (Deshmukh & Prashanth, 2012; Visinoni et al., 2009). Essa ampla variação provavelmente reflete diferenças metodológicas entre os estudos, bem como a dificuldade de identificação de indivíduos com manifestações clínicas discretas.

A forma ligada ao cromossomo X representa a apresentação mais frequente da doença e acomete predominantemente indivíduos do sexo masculino. Mulheres heterozigotas podem apresentar manifestações variáveis, desde ausência completa de sintomas até formas clínicas semelhantes às observadas em homens afetados, em decorrência da inativação aleatória do cromossomo X (Wright et al., 2019).

A identificação de casos em diferentes continentes demonstrou que a DEH não apresenta predileção étnica ou geográfica específica. Entretanto, fatores como acesso aos serviços de saúde, disponibilidade de diagnóstico molecular e conhecimento dos profissionais sobre doenças raras influenciam significativamente as taxas de detecção (Cluzeau et al., 2011).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Nos últimos anos, a ampliação do acesso ao Sequenciamento de Nova Geração (NGS) contribuiu para o reconhecimento de formas clínicas anteriormente não diagnosticadas, especialmente em indivíduos com apresentações fenotípicas mais brandas ou variantes em genes menos frequentemente associados à doença, como *EDAR, EDARADD* e *WNT10A* (Wright et al., 2019).

Apesar desses avanços, o diagnóstico tardio ainda representa um desafio importante. Muitos pacientes percorrem longos itinerários assistenciais antes da confirmação diagnóstica, especialmente em regiões com acesso limitado a serviços especializados em genética médica. Essa realidade é particularmente preocupante em países de baixa e média renda, onde a escassez de centros de referência e a limitada disponibilidade de testes moleculares dificultam o reconhecimento precoce da condição (Visinoni et al., 2009).

No Brasil, os dados epidemiológicos sobre DEH permanecem limitados a relatos de caso e pequenas séries clínicas, inexistindo, até o momento, estudos populacionais capazes de estimar a prevalência nacional da doença. Essa lacuna dificulta o planejamento de políticas públicas, a organização de linhas de cuidado e o desenvolvimento de estratégias voltadas ao diagnóstico precoce e ao acompanhamento longitudinal desses pacientes.

A ausência de informações epidemiológicas robustas também contribui para a invisibilidade da doença nos sistemas de saúde. Consequentemente, indivíduos afetados frequentemente recebem diagnósticos tardios, mesmo quando apresentam manifestações clínicas clássicas, como ausência dentária extensa, intolerância ao calor e alterações pilosas evidentes. Esse cenário reforça a necessidade de fortalecimento das redes de atenção às doenças raras e da capacitação dos profissionais de saúde para identificação precoce dos sinais clínicos característicos da DEH.

3.1.9 Diagnóstico Clínico e Molecular da Displasia Ectodérmica Hipoidrótica

O diagnóstico da DEH baseia-se na integração entre avaliação clínica, histórico familiar e confirmação molecular. Embora as manifestações clássicas da

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

doença sejam frequentemente reconhecíveis, a expressividade variável, a heterogeneidade genética e a raridade da condição podem dificultar o diagnóstico, especialmente em indivíduos com fenótipos incompletos ou formas mais brandas (Wright et al., 2019).

Historicamente, o diagnóstico era realizado predominantemente com base nos achados clínicos, especialmente na presença da tríade composta por hipotricose, hipodontia ou oligodontia e hipohidrose ou anidrose. Entretanto, a variabilidade fenotípica observada entre pacientes e mesmo entre indivíduos da mesma família demonstrou a necessidade de métodos mais precisos para confirmação diagnóstica e aconselhamento genético (Visinoni et al., 2009).

A suspeita clínica geralmente surge durante a infância, quando se tornam evidentes alterações relacionadas à dentição, crescimento capilar ou episódios recorrentes de hipertermia. A ausência ou redução significativa da sudorese constitui um dos sinais mais importantes para o reconhecimento precoce da doença, particularmente em crianças pequenas (Callea et al., 2021).

As alterações dentárias frequentemente representam o principal motivo para encaminhamento ao especialista. A presença de oligodontia associada a dentes cônicos deve sempre levantar suspeita para displasias ectodérmicas, especialmente quando acompanhada por alterações cutâneas ou pilosas (Wright et al., 2019).

Além do exame físico, a investigação clínica deve incluir avaliação odontológica, dermatológica, oftalmológica e, quando necessário, otorrinolaringológica e pneumológica, considerando a ampla variedade de estruturas ectodérmicas potencialmente afetadas (Itin, 2014).

Os avanços da genética molecular revolucionaram o diagnóstico das displasias ectodérmicas. Atualmente, a confirmação diagnóstica baseia-se na identificação de variantes patogênicas em genes associados à doença, permitindo não apenas confirmar o diagnóstico clínico, mas também definir o padrão de herança e orientar o aconselhamento genético familiar (Cluzeau et al., 2011).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Inicialmente, o sequenciamento de Sanger foi amplamente utilizado para investigação de variantes no gene EDA, especialmente em pacientes com fenótipo clássico e padrão de herança compatível com transmissão ligada ao cromossomo X. Embora continue sendo uma ferramenta importante, sua utilização tem sido progressivamente substituída por abordagens mais abrangentes (Wright et al., 2019).

O Sequenciamento de Nova Geração (NGS) permitiu a análise simultânea de múltiplos genes associados às displasias ectodérmicas, aumentando significativamente a taxa diagnóstica e reduzindo o tempo necessário para identificação da variante causal. Essa tecnologia é particularmente útil em casos com apresentação clínica atípica ou quando não há histórico familiar evidente (Cluzeau et al., 2011).

A interpretação das variantes identificadas deve seguir as recomendações do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG), que classifica as variantes em cinco categorias: Benigna; Provavelmente benigna; Variante de significado incerto; Provavelmente patogênica; Patogênica (Richards et al., 2015). Essa padronização permite maior uniformidade na interpretação dos resultados e fornece subsídios para tomada de decisões clínicas e aconselhamento genético.

A confirmação molecular representa atualmente o padrão-ouro para o diagnóstico da DEH, permitindo não apenas a definição etiológica da doença, mas também a identificação de familiares portadores, a realização de aconselhamento genético e a elegibilidade para futuras abordagens terapêuticas direcionadas. Nesse contexto, o diagnóstico precoce torna-se essencial para minimizar complicações clínicas e possibilitar intervenções multiprofissionais oportunas ao longo da vida.

3.1.10 Manejo Clínico e Perspectivas Terapêuticas na Displasia Ectodérmica Hipoidrótica

A DEH é uma condição genética para a qual, durante décadas, o tratamento esteve restrito ao manejo dos sinais e sintomas decorrentes do desenvolvimento anormal dos anexos ectodérmicos. Entretanto, avanços recentes na compreensão

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

dos mecanismos moleculares da doença têm possibilitado o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas, incluindo estratégias de reposição proteica e intervenções pré-natais (Wright et al., 2019; Schneider et al., 2018).

O manejo da DEH requer abordagem multiprofissional e acompanhamento contínuo ao longo da vida, envolvendo diferentes especialidades médicas e odontológicas. Os objetivos principais incluem prevenir complicações relacionadas à incapacidade de termorregulação, promover reabilitação funcional e estética, melhorar a qualidade de vida e fornecer aconselhamento genético adequado aos pacientes e familiares (Callea et al., 2021).

3.1.10.1 Controle da Temperatura Corporal

A hipohidrose ou anidrose constitui uma das manifestações mais relevantes da DEH devido ao risco de hipertermia. A ausência ou redução da sudorese compromete a principal via fisiológica de dissipação do calor corporal, tornando os pacientes particularmente vulneráveis ao superaquecimento, especialmente durante a infância (Wright et al., 2019).

As medidas de controle térmico incluem: evitar exposição prolongada a ambientes quentes; utilizar roupas leves e ventiladas; manter hidratação adequada; utilizar ventiladores e climatizadores; realizar resfriamento corporal durante episódios de hipertermia. O reconhecimento precoce dessa limitação funcional é essencial para reduzir morbidade e mortalidade associadas à doença.

3.1.10.2 Reabilitação Odontológica

As alterações dentárias representam uma das principais causas de comprometimento funcional e psicossocial em indivíduos com DEH. A ausência parcial ou total dos dentes pode interferir na mastigação, fala, crescimento craniofacial e interação social (Callea et al., 2021). A reabilitação odontológica deve ser individualizada e pode incluir: próteses removíveis; próteses fixas; implantes dentários; ortodontia;cirurgia bucomaxilofacial. O acompanhamento precoce por odontopediatras e especialistas em reabilitação oral é fundamental para minimizar as consequências funcionais da oligodontia e da anodontia.

3.1.10.3 Cuidados Dermatológicos, Oftalmológicos e Respiratórios

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

A xerose cutânea, o ressecamento ocular e as alterações das vias respiratórias superiores exigem acompanhamento especializado para prevenção de complicações secundárias. Entre as medidas mais utilizadas destacam-se: hidratantes cutâneos; lubrificantes oculares; higienização das vias aéreas; tratamento de infecções secundárias; monitoramento oftalmológico periódico (Itin, 2014). Embora essas intervenções não modifiquem a causa da doença, contribuem significativamente para a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

3.1.10.4 Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético constitui componente essencial do manejo da DEH. A identificação da variante causadora permite determinar o padrão de herança, estimar riscos reprodutivos e orientar familiares potencialmente afetados ou portadores (Richards et al., 2015). Além disso, o diagnóstico molecular possibilita a realização de testes em familiares, diagnóstico pré-natal e, em alguns contextos, diagnóstico genético pré-implantacional.

3.1.10.5 Terapias Baseadas em Ectodisplasina Recombinante

Os avanços na compreensão da fisiopatologia molecular da DEH possibilitaram o desenvolvimento de terapias direcionadas à correção da deficiência funcional da Ectodisplasina A (EDA). Entre essas estratégias destaca-se o uso da proteína recombinante Fc-EDA, desenvolvida para restaurar a sinalização da via EDA–EDAR durante períodos críticos do desenvolvimento embrionário (Schneider et al., 2018).

Estudos experimentais em modelos animais demonstraram que a administração precoce da proteína recombinante pode restaurar parcialmente o desenvolvimento de dentes, glândulas sudoríparas e folículos pilosos, evidenciando o papel central da EDA na organogênese ectodérmica (Gaide & Schneider, 2003).

3.1.10.6 Terapia Pré-Natal: Uma Nova Fronteira no Tratamento da DEH

Um dos avanços mais notáveis na história da medicina fetal foi a demonstração de que a administração intra-amniótica de ectodisplasina recombinante durante a gestação pode modificar o curso natural da DEH ligada ao cromossomo X (Schneider et al., 2018).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Nesse estudo pioneiro, fetos afetados receberam a proteína recombinante ainda durante a gestação, resultando em desenvolvimento funcional de glândulas sudoríparas após o nascimento. Esses achados forneceram a primeira evidência de correção pré-natal bem-sucedida de uma doença genética do desenvolvimento humano (Schneider et al., 2018).

3.1.10.7 Perspectivas Futuras

O avanço das tecnologias de sequenciamento e da medicina de precisão tem ampliado significativamente as perspectivas terapêuticas para pacientes com DEH. Estratégias envolvendo reposição proteica, modulação de vias de sinalização e terapias gênicas encontram-se em diferentes estágios de investigação e poderão, futuramente, modificar de forma mais abrangente a história natural da doença (Wright et al., 2019).

Apesar desses avanços, o sucesso dessas abordagens dependerá do reconhecimento precoce da doença, da ampliação do acesso ao diagnóstico molecular e da organização de redes assistenciais capazes de identificar e acompanhar adequadamente os indivíduos afetados.

3.2 Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, ZAS, nascido em 08 de fevereiro de 1990 no município de Monsenhor Gil, localizado a 56km da cidade de Teresina, capital do Piauí, foi encaminhado para investigação genética aos 35 anos de idade devido à suspeita clínica de DEH. Apesar de apresentar manifestações compatíveis com a doença desde o nascimento, incluindo episódios recorrentes de hipertermia, ausência de sudorese, alterações dentárias graves e comprometimento piloso acentuado, o diagnóstico permaneceu sem definição etiológica durante toda a infância, adolescência e vida adulta.

Segundo relato do paciente e familiares, desde os primeiros meses de vida eram observados episódios frequentes de elevação da temperatura corporal, especialmente durante períodos de calor ambiental ou esforço físico. Essas manifestações foram repetidamente interpretadas como processos infecciosos recorrentes, resultando em múltiplas avaliações médicas sem estabelecimento de

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

diagnóstico definitivo. O paciente relatava intolerância importante ao calor e ausência completa de sudorese, necessitando adotar estratégias empíricas de resfriamento corporal ao longo da vida.

No exame físico, o paciente apresentava ausência quase completa de cabelos, rarefação importante dos cabelos, das sobrancelhas e escassez de cílios. O paciente também apresentava histórico consistente de anidrose, com incapacidade de produzir suor mesmo em situações de exposição ao calor. A avaliação odontológica revelou oligodontia grave, com permanência de aproximadamente oito dentes na arcada superior e ausência da maior parte dos dentes permanentes. O comprometimento dentário resultou em importantes repercussões funcionais e estéticas, impactando a mastigação, a fala e a qualidade de vida do paciente.

Considerando a associação entre anidrose, hipotricose e oligodontia severa, foi levantada a hipótese diagnóstica de DEH, sendo iniciado protocolo de investigação histopatológica que demonstrou ausência de glândulas sudoríparas, corroborando os achados clínicos de anidrose e fornecendo evidência histopatológicas compatível com DEH.

Considerando a suspeita clínica de DEH, o paciente foi encaminhado para investigação genética em laboratório especializado em diagnóstico molecular de doenças hereditárias. A análise foi realizada a partir de amostra de sangue periférico, utilizando Sequenciamento de Nova Geração (*Next-Generation Sequencing* – NGS), abrangendo o sequenciamento das regiões codificadoras e regiões adjacentes de splice de 2.344 genes clinicamente relevantes associados a doenças genéticas hereditárias.

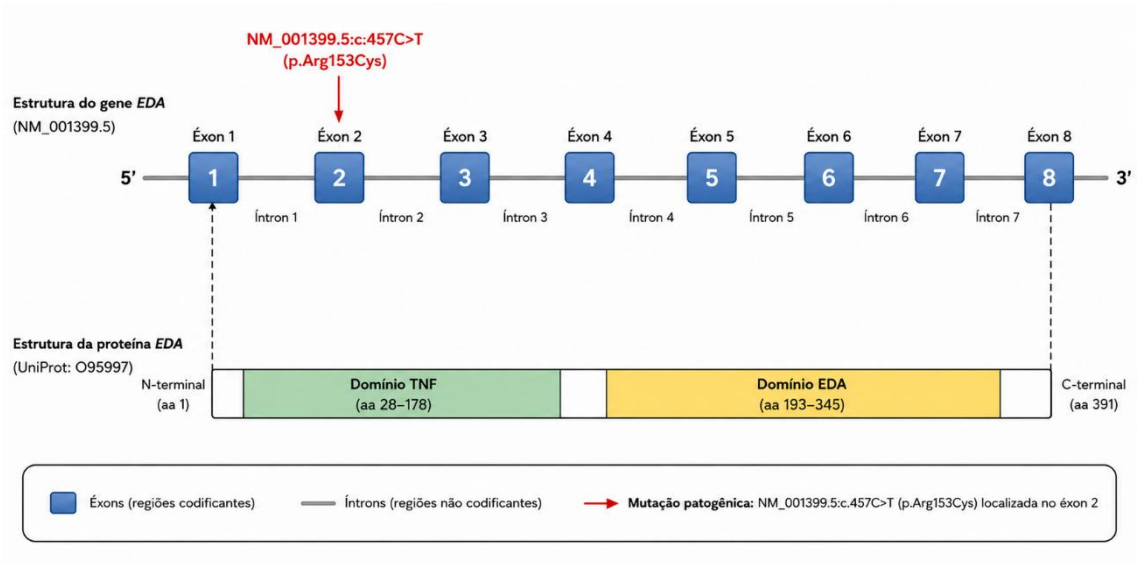
A interpretação das variantes identificadas foi realizada pelo laboratório executor de acordo com as recomendações do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (*American College of Medical Genetics and Genomics* – ACMG) e da Associação de Patologia Molecular (*Association for Molecular Pathology* – AMP), que classificam as variantes conforme seu potencial de patogenicidade (Richards et al., 2015).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

A análise identificou uma variante hemizigótica patogênica no gene **EDA (Ectodisplasin A)**, descrita como **NM_001399.5:c.457C>T (p.Arg153Cys)**, localizada no éxon 2. Essa variante promove a substituição do aminoácido arginina por cisteína na posição 153 da proteína ectodisplasina A e encontra-se previamente associada à DEH ligada ao cromossomo X (Figura 5). A alteração foi classificada como patogênica pelo laboratório responsável pela análise, em concordância com evidências previamente descritas na literatura e em bancos de dados internacionais de variantes genéticas.

Figura 5. Estrutura do gene *EDA* (NM_001399.5) e localização da variante patogênica c.457C>T (p.Arg153Cys) associada à DEH.



Fonte: Elaborado pelos autores com base em dados do gene *EDA* disponíveis no banco de dados NCBI Gene e da proteína EDA disponíveis em UniProt.

Legenda: Representação esquemática da estrutura do gene *EDA* (NM_001399.5), evidenciando seus oito éxons e sete íntrons, bem como a localização da variante patogênica c.457C>T (p.Arg153Cys) no éxon 2.

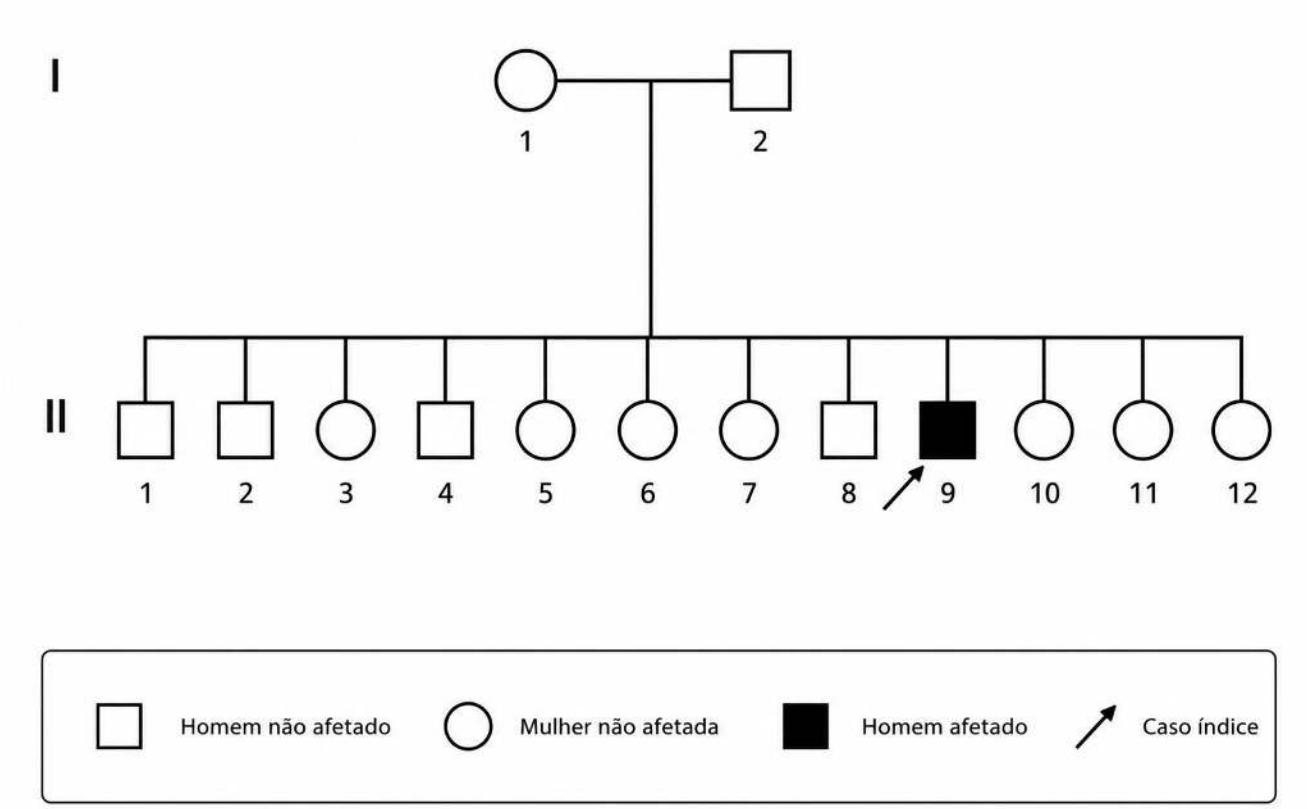
Após a confirmação molecular, por se tratar de uma doença genética hereditárias, procedeu-se para o estudo familiar. Inicialmente, foi realizada uma visita ao paciente e construção do heredograma (Figura 06). O paciente possuía progenitores vivos, 4 irmãos do sexo masculino e 7 do sexo feminino. Nenhum dos irmãos apresentava sinais e sintomas clínicos compatíveis com DEH, contudo, devido à doença possuir padrão de herança mendeliano ligado ao cromossomo X, foi realizado a investigação molecular em todas as mulheres da família, entretanto,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

todas foram negativas para a presença da mutação, o que evidencia que o caso índice foi o primeiro caso da família.

Figura 6. Heredograma familiar do paciente com DEH.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Legenda: Heredograma da família estudada evidenciando o padrão de ocorrência da DEH. A seta identifica o caso índice (II-9), correspondente ao paciente investigado. Observa-se a presença de apenas um indivíduo afetado entre os descendentes, sem histórico aparente da doença nos genitores, compatível com o padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X frequentemente observado na DEH associada ao gene *EDA.*

4.0 Discussão

O presente estudo descreve um paciente com DEH ligada ao cromossomo X, apresentando a variante patogênica c.457C>T (p.Arg153Cys) no gene *EDA*, associada a um fenótipo clássico caracterizado por anidrose, hipotricose e oligodontia grave. Os achados clínicos observados são compatíveis com o papel fundamental da ectodisplasina A na formação dos anexos ectodérmicos durante a embriogênese, especialmente dentes, folículos pilosos e glândulas sudoríparas,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

conforme amplamente descrito na literatura (Wright et al., 2019; Cluzeau et al., 2011).

A variante identificada neste paciente já foi previamente associada à DEH e afeta uma região funcionalmente importante da proteína ectodisplasina A. Alterações nessa via comprometem a sinalização EDA–EDAR–NF-κB, fundamental para a formação e maturação dos placóides ectodérmicos, justificando a presença simultânea das alterações dentárias, pilosas e glandulares observadas no caso. A associação entre os achados clínicos, a ausência de glândulas sudoríparas evidenciada na biópsia de pele e a confirmação molecular reforça a consistência diagnóstica do caso apresentado.

Apesar da expressividade clínica evidente, o diagnóstico foi estabelecido apenas aos 35 anos de idade. Esse achado chama atenção porque as manifestações estavam presentes desde os primeiros anos de vida e incluíam sinais considerados altamente sugestivos da doença, como episódios recorrentes de hipertermia relacionados à ausência de sudorese, oligodontia severa e hipotricose acentuada. O atraso diagnóstico observado neste caso reflete uma realidade frequentemente descrita em indivíduos com doenças raras, nos quais a confirmação diagnóstica pode ocorrer anos ou até décadas após o surgimento dos primeiros sintomas.

A literatura demonstra que pacientes com doenças raras frequentemente enfrentam longos itinerários diagnósticos, caracterizados por múltiplas consultas, encaminhamentos sucessivos e hipóteses diagnósticas inadequadas. Esse processo, frequentemente denominado odisseia diagnóstica, resulta não apenas em atraso no acesso ao tratamento e ao aconselhamento genético, mas também em impactos psicossociais significativos para pacientes e familiares. No presente caso, episódios recorrentes de hipertermia foram repetidamente interpretados como processos infecciosos, evidenciando dificuldades no reconhecimento de sinais clínicos que poderiam ter direcionado precocemente a investigação para uma condição genética.

Nesse contexto, destaca-se o papel estratégico da Atenção Primária à Saúde na identificação precoce das doenças raras. A Política Nacional de Atenção

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Integral às Pessoas com Doenças Raras estabelece a Atenção Primária como coordenadora do cuidado e principal porta de entrada da rede assistencial, atribuindo-lhe a responsabilidade de reconhecer sinais de alerta, realizar o acompanhamento longitudinal dos pacientes e promover encaminhamentos oportunos para os serviços especializados. Entretanto, a efetivação dessa política depende diretamente da capacidade dos profissionais de saúde em reconhecer manifestações clínicas sugestivas dessas condições.

A associação entre oligodontia, alterações pilosas e intolerância ao calor representa um conjunto de sinais que poderia ter possibilitado suspeição diagnóstica ainda na infância. Dessa forma, o caso evidencia a necessidade de fortalecimento das ações de educação permanente voltadas para doenças raras, especialmente entre profissionais da Atenção Primária, pediatria, saúde bucal e enfermagem. Considerando que a maioria das doenças raras apresenta manifestações iniciais inespecíficas ou fragmentadas, a qualificação profissional torna-se um dos principais instrumentos para redução do atraso diagnóstico e ampliação do acesso aos serviços especializados.

Além disso, o caso reforça a importância da integração entre a Atenção Primária, os serviços especializados e os centros de referência em genética médica. A identificação precoce de indivíduos com suspeita de doenças raras possibilita intervenções mais oportunas, aconselhamento genético adequado e planejamento terapêutico multidisciplinar, contribuindo para melhorar a qualidade de vida e reduzir complicações evitáveis.

Portanto, além de ampliar o conhecimento sobre a apresentação clínica e molecular da DEH, o presente relato evidencia os desafios ainda existentes para a implementação efetiva das políticas públicas voltadas às doenças raras no Brasil, destacando a necessidade de investimentos contínuos na capacitação dos profissionais da Atenção Primária à Saúde, na organização das linhas de cuidado e na ampliação do acesso ao diagnóstico genético especializado.

5. Conclusão

A partir deste trabalho, foi possível compreender a complexidade clínica e

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

genética da DEH ligada ao cromossomo X, especialmente em virtude de sua apresentação multissistêmica e de seus impactos funcionais e psicossociais. A variabilidade fenotípica da doença, bem como a sobreposição dos sintomas e o ínfimo reconhecimento na atenção primária, reverbera a importância da investigação diagnóstica precoce e da correlação entre manifestações clínicas e achados moleculares.

O caso apresentado demonstrou que alterações como hipohidrose/anidrose, modificações dentárias e comprometimento cutâneo possuem implicações significativas na qualidade de vida do paciente, podendo ocasionar limitações físicas, emocionais e sociais. Sob essa perspectiva, a confirmação molecular por meio da identificação de variante patogênica no gene EDA foi fundamental para consolidação diagnóstica, melhor compreensão do quadro clínico e direcionamento do acompanhamento multiprofissional.

Além disso, evidencia-se a relevância do acompanhamento contínuo desses pacientes, principalmente devido ao risco de hipertermia e às necessidades terapêuticas odontológicas, dermatológicas e genéticas ao longo da vida. O manejo da doença permanece predominantemente sintomático e preventivo, exigindo abordagem individualizada e atuação integrada multiprofissional, a exemplo de dermatologista, geneticista, dentista, psicólogo, entre outros.

Embora este estudo contribua para ampliação do conhecimento acerca da DEH ligada ao cromossomo X, observa-se a necessidade de mais estudos clínicos e genéticos voltados à compreensão da correlação genótipo-fenótipo, evolução clínica e possíveis estratégias terapêuticas futuras. Outrossim, a inclusão de mais casos clínicos pode ajudar a construir um corpo mais robusto de evidências de doenças genéticas raras.

Dessa forma, o presente trabalho não apenas contribui para o entendimento acadêmico da doença, mas também reforça a importância do diagnóstico precoce, do aconselhamento genético e da assistência multiprofissional humanizada, visando melhor prognóstico e qualidade de vida aos pacientes acometidos por essa condição genética hereditária.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

Referências

AGUILAR-SALINAS, C. A. et al. 2008 International Conference on Ectodermal Dysplasias Classification: **Conference report**. v. 149A, n. 9, p. 1958–1969, 1 set. 2009.

ARAÚJO, B. F. DE et al. Síndrome da displasia ectodérmica anidrótica no período neonatal - relato de caso. **Jornal de Pediatria**, v. 77, p. 55–58, 1 fev. 2001.

BAL, E. et al. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. **Human Mutation**, v. 28, n. 7, p. 703–709, 1 jan. 2007.

CALLEA, Michele; SCALISI, Francisco Cammarata; YAVUZ, Izzet; DOGAN, Mehmet Sinan; WILLOUGHBY, Colin Eric; BASHYAM, Murali Dharan. HED (Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia): a review. ***Journal of International Dental and Medical Research*****,** v. 14, n. 2, p. 785-789, 2021.

CLUZEAU, C. et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. **Human Mutation**, v. 32, n. 1, p. 70–72, 1 jan. 2011.

DESHMUKH, S.; PRASHANTH, S. Ectodermal Dysplasia: A Genetic Review. **International Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 5, n. 3, p. 197–202, 2012.

FERREIRA, C. et al. Displasia Ectodérmica: relato de caso. **Arquivos em Odontologia**, v. 48, n. 1, p. 47–52, 31 mar. 2012.

GERRI, C. et al. Human Embryogenesis: A Comparative Perspective. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 36, n. 1, p. 411–440, 6 out. 2020.

GIANCANE, G. et al. Anhidrotic ectodermal dysplasia: A new mutation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 132, n. 6, p. 1451–1453, dez. 2013.

ITIN, P. H. Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 164, n. 10, p. 2472–2477, 8 abr. 2014.

KERR, C.; WELLS, R. S.; COOPER, K. Gene effect in carriers of anhidrotic ectodermal dysplasia. **Journal of Medical Genetics**, v. 3, n. 3, p. 169–176, 1 set. 1966.

KOVALSKAIA, V. A. et al. Molecular basis and genetics of hypohidrotic ectodermal dysplasias. **Vavilov Journal of Genetics and Breeding**, v. 27, n. 6, p. 676–683, 1 out. 2023.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 23/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/s347qr03
Pages: 1-36

MESHRAM, G.; KAUR, N.; HURA, K. A case report of hypohidrotic ectodermal dysplasia: A mini-review with latest updates. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 7, n. 1, p. 264, 2018.

MIKKOLA, M. L. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. v. 149A, n. 9, p. 2031–2036, 1 set. 2009.

PISPA, J.; THESLEFF, I. Mechanisms of ectodermal organogenesis. **Developmental Biology**, v. 262, n. 2, p. 195–205, 15 out. 2003.

RAINER DOFFINGER et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-κB signaling. **Nature Genetics**, v. 27, n. 3, p. 277–285, 1 mar. 2001.

SCHNEIDER, H. Ectodermal dysplasias: New perspectives on the treatment of so far immedicable genetic disorders. **Frontiers in Genetics**, v. 13, 6 set. 2022.

TRZECIAK, W. H.; KOCZOROWSKI, R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. **Journal of Applied Genetics**, v. 57, n. 1, p. 51–61, 21 ago. 2015.

WRIGHT, J. T.; GRANGE, D. K.; FETE, M. **Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301291/>.

WILKINSON, A. L.; ZORZAN, I.; RUGG-GUNN, P. J. Epigenetic Regulation of Early Human Embryo Development. **Cell Stem Cell**, v. 30, n. 12, 1 out. 2023.