

## Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência

*Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency*

Paolo R. Errante<sup>1</sup>, Josias B. Frazão<sup>1</sup>, Antônio Condino-Neto<sup>1</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Buscamos aqui revisar os mecanismos imunopatológicos relacionados à displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (DE-I). A displasia ectodérmica anidrótica (DE) é uma rara doença congênita que afeta várias estruturas provenientes do ectoderma, como cabelos, unhas, dentes, pele, glândulas sudoríparas e sebáceas. Em seres humanos as enfermidades displasia ectodérmica anidrótica (DE), a DE acompanhada de imunodeficiência (DE-I), e a incontinência pigmentosa (IP), têm sido associadas com diferentes mutações no gene que codifica a molécula NEMO (NF- $\kappa$ B *essential modulator*), que apresenta um papel relevante na ativação do fator de transcrição NK- $\kappa$ B e na regulação do complexo IKK (I $\kappa$ B kinase), fundamental para a ativação celular. Um número significativo de pacientes do sexo masculino com DE-I tem sido descrito como apresentando grave infecção bacteriana piogênica, deficiência seletiva de anticorpos antipolissacarídeos, da citotoxicidade medida por células NK e na atividade de fagócitos.

**Fonte dos dados:** A revisão foi realizada por levantamento bibliográfico de banco de dados obtidos através de pesquisa direta, LILACS, MEDLINE e capítulos de livros.

**Síntese dos dados:** A revisão literária demonstra a presença de pacientes com DE-I com alterações funcionais das células da linhagem linfóide. As disfunções observadas incluem déficit na produção de anticorpos, na ativação linfocitária e atividade citotóxica mediada por células NK e mais recentemente sobre a atividade de fagócitos.

**Conclusão:** NF- $\kappa$ B apresenta um papel importante no processo de homeostase da epiderme e no desenvolvimento de anexos cutâneos, além de atuar como fator de transcrição para inúmeros sinais críticos para a ativação do sistema imune e inflamação.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(6):215-219: NEMO, NF- $\kappa$ B, IKK, displasia ectodérmica com imunodeficiência, síndrome de Christ-Siemens-Tourane.*

### Introdução

A displasia ectodérmica (DE) anidrótica ou síndrome de Christ-Siemens-Tourane é uma genodermatose caracterizada por anomalias congênitas envolvendo derivados ectodérmicos, embora possa acometer estruturas de origem não ectodérmica<sup>1</sup>. Pacientes com DE apresentam hipoidrose com ou sem hipotermia; hipodontia com dentes em cavilha; hipotricose do couro cabeludo e corpo, supercílios e cílios ausentes ou escassos e unhas distróficas ou ausentes ao nascimento<sup>2</sup>.

### Abstract

**Objective:** Our aim was to review the current immunopathological mechanisms associated with anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (ED-I). The anhidrotic ectodermal dysplasia (ED) is a rare congenital disease affecting various structures from the ectoderma, like hair, nails, teeth, skin, sudoriparal and sebaceous glands. In humans anhidrotic ectodermal dysplasia (ED), accompanied with immunodeficiency (ED-I), and incontinentia pigmenti (IP), have been associated with different mutations in the gene encoding the molecule NEMO (NF- $\kappa$ B *essential modular*), which plays a relevant role on activation of NK- $\kappa$ B and regulation of the IKK complex (I $\kappa$ B kinase), fundamental for cellular activation. A significant number of male patients with ED-I present severe bacterial infections, selective antipolysaccharide antibodies deficiency, deficient natural killer cell cytotoxicity and phagocytes activity.

**Sources:** The review was made searching LILACS and MEDLINE databases, and book chapters.

**Summary of the findings:** The literature review demonstrates patients with ED-I showing impaired lymphocyte functions, including defective antibody production, lymphocyte activation, natural killer cell cytotoxicity, and phagocyte activity.

**Conclusion:** NF- $\kappa$ B plays an important role in the homeostase in the skin development in addition to the immune system.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(6):215-219: NEMO, NF- $\kappa$ B, IKK, hypohidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency, Christ-Siemens-Tourane syndrome.*

Existem mais de 170 formas variantes da síndrome, com prevalência estimada em 1 para cada 100.000 nascidos vivos, na proporção de cinco homens para uma mulher<sup>3</sup>. Sendo uma enfermidade recessiva ligada ao cromossomo X, geralmente se manifesta em homens, sendo transmitida pelas mulheres<sup>2</sup>. No sexo feminino, pode ocorrer expressão parcial da síndrome, com anormalidades dentárias, hipotricose e hipoidrose sem hipertermia. Em alguns casos, o sexo

1. Departamento de Imunologia, Instituto de Ciência Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Agências financiadoras: CAPES/CNPq, FAPESP.

Artigo submetido em 18.01.2011, aceito em 07.02.2011.

feminino pode manifestar a síndrome na forma completa, com hipoidrose e hipertermia<sup>1</sup>. A DE é dividida em duas formas, a hipohidrotica e a hidrotica, conforme a presença ou ausência de glândulas sudoríparas<sup>4</sup>, sendo a forma hipohidrotica a mais comum<sup>5</sup>. As manifestações clínicas incluem ausência total ou parcial de pêlos, glândulas sudoríparas e sebáceas<sup>6</sup>, cabelos finos e esparsos, e densidade reduzida dos cílios e sobrancelhas<sup>1,2</sup>. Em casos graves, o paciente apresenta baixa estatura, implantação baixa e oblíqua da orelha, bossa frontal saliente e nariz em sela, lábios proeminentes, diminuição da dimensão vertical e espessamento periorbital<sup>3</sup>, unhas distróficas e quebradiças<sup>2</sup>, hipertermia<sup>7</sup>, hipodontia ou anodontia tanto da dentição decídua quanto permanente e incisivos conóides e pontiagudos<sup>1,2,5</sup>. Embora sejam relatadas cardiopatias, fenda palatina, sindactilia, polidactilia ou síndrome da estrodactilia<sup>6</sup>, o desenvolvimento sexual e mental desses pacientes é normal. Entretanto, foram relatados casos de dano cerebral pela hipertermia e síndrome da morte súbita do recém-nascido<sup>8</sup>.

O diagnóstico pode ser realizado através da fetoscopia, biópsia cutânea em feto masculino para determinar o número de glândulas sudoríparas, ou ainda através da utilização de sondas de DNA para localização do gene *DE* localizado no cromossomo Xq13-21.1. O diagnóstico diferencial inclui oligodontia idiopática, displasia cleidocraniana, displasia condro-ectodérmica, incontinência pigmentar e síndrome de Riger<sup>5-8</sup>.

Atualmente, sabe-se que essa enfermidade é mediada pelo fator de transcrição nuclear NF-κB, importante no processo de homeostase da epiderme e no desenvolvimento de anexos cutâneos, além de atuar como fator de transcrição para inúmeros sinais críticos para a ativação do sistema imune e inflamação.

## O papel da molécula NF-κB

### A cascata de sinalização medida por NF-κB

O fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB) é uma proteína reguladora da expressão gênica de imunoglobulinas em linfócitos B<sup>9</sup>, resposta imune e stress genotóxico, reações inflamatórias, adesão celular e proteção contra a apoptose<sup>10</sup>. O NF-κB também regula o produto de outros produtos de genes, como GM-CSF; moléculas de adesão celular (Mad-CAM-1, ELAM-1, ICAM-1, VCAM); citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-α e -β) e moléculas antiapoptóticas (TRAF-1, TRAF-2, c-IAP-1 e c-IAP-2)<sup>11-14</sup>. O NF-κB pode ser ativado por uma variedade de estímulos extracelulares, como citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1), fatores ativadores de linfócitos B e T, LPS, proteínas virais, fatores de crescimento e indutores de *stress*<sup>15-17</sup>.

A ativação de NF-κB compreende a manutenção de membros da família NF-κB no citoplasma celular ligados a inibidores de NF-κB (IκB) que previnem a entrada do fator de transcrição ao núcleo. Durante a ativação celular, sinais gerados acarretam a ativação do complexo cinase IκB (IKK), que fosforila IκB; a IκB fosforilada é ubiquinada e degradada, inibindo a dimerização e translocação do NF-κB ao núcleo. Ativo, o NF-κB é translocado para o núcleo, como

um elemento regulador de transcrição gênica, ligando-se aos elementos alvos *cis* ou elementos alvos *trans*<sup>18,19</sup>. O NF-κB é um heterodímero composto por duas subunidades, uma proteína de 50 kDa, chamada de p50 ou NF-κB1 e uma outra de 65 kDa chamada de p65 ou RelA, as quais representam o protótipo clássico do NF-κB<sup>20</sup>. Existe uma proteína de 60 a 70 kDa com atividade inibitória chamada de IκB<sup>21,22</sup> que associa-se a dímeros de NF-κB, formando trimeros (p50/p65/IκB) que impedem que o NF-κB ligue-se ao DNA após sua entrada no núcleo, além de reter este complexo no citoplasma<sup>23</sup>. Na maioria das células, NF-κB encontra-se em uma forma inativa no citoplasma, associada com proteínas inibitórias da família IκB; IκBα, IκBβ e IκBε. A molécula IκB é fosforilada em dois resíduos de serina, conduzindo a liberação do heterodímero, e a porção inibitória IκB é degradada no proteossomo<sup>24</sup> após a ubiquinação, e NF-κB penetra no núcleo e ativa genes alvo de transcrição nuclear<sup>25</sup>.

Existem duas subunidades catalíticas de IκB, IKKα/IKK1 e IKKβ/IKK2, homólogas as quinases, contendo um domínio N-terminal, um domínio dupla hélice e um domínio zíper de leucina. NEMO (NF-κB *essential modulator*) é outra molécula que faz parte deste complexo, inicialmente identificado como IKKγ. Linhagens celulares defeituosas da molécula NEMO apresentam um pequeno complexo que contém IKK1 e IKK2, que não é capaz de responder a estímulos externos. A completa inibição da atividade de NF-κB acarreta mortalidade neonatal e apoptose induzida por TNF-α em modelos genéticos<sup>26</sup>.

## Enfermidades humanas associadas à NF-κB

### Incontinência pigmentosa

A incontinência pigmentosa (IP) é uma enfermidade caracterizada por lesões cutâneas e hiperpigmentação associada a um grande número de deleções ou mutações "frameshift" em um dos alelos do gene que codifica NEMO, alterando preferencialmente *IKBKG*, localizado no cromossomo X. Esta enfermidade dominante ligada ao cromossomo X causa gernerodermatose antenatal fatal em crianças do sexo masculino. Em pessoas do sexo feminino, as lesões aparecem normalmente em quatro estágios distintos com o surgimento de eritema, vesículas e pústulas; lesões verrucosas; hiperpigmentação; palidez e formação de cicatrizes<sup>27,28</sup>. Estas pessoas também podem apresentar anormalidades na formação dos dentes, olhos, cabelos e sistema nervoso central. Esta mutação em NEMO faz com que o alelo afetado não seja funcional, causando morte uterina de fetos do sexo masculino, pois a ativação de NF-κB é essencial para o processo de embriogênese e organogênese<sup>19</sup>.

Através de estudo com células obtidas a partir de abortos espontâneos, foi observado um complexo rearranjo no gene que codifica NEMO, com deleção dos exons 4-10, codificadores de uma sequência de 130 aminoácidos incapaz de promover uma resposta mediada por NF-κB. Este tipo de rearranjo foi observado até o momento em 85% dos pacientes com IP<sup>29</sup>.

### **Displasia ectodérmica**

A DE é uma condição clínica heterogênea caracterizada por desenvolvimento anormal de estruturas derivadas do ectoderma, como dentes, cabelos, nariz e glândulas exócrinas. A forma anidrótica/hipodrótica (DEA/DEH) é caracterizada pela presença de cabelos esparsos, anormalidades dentárias, glândulas sudoríparas escassas e episódios de hipertermia. Este fenótipo clínico tem sido descrito através de três modos de herança; forma recessiva ligada ao cromossomo X, forma autossômica dominante e autossômica recessiva<sup>30</sup>. A forma recessiva ligada ao cromossomo X é a mais comum, causada por uma mutação no gene ectodisplasia, um membro da família do TNF. A forma autossômica é causada por uma mutação no gene *EDA3* (cromossomo 2q13) que codifica EDAR, uma proteína associada à família de receptores do TNF (TNFR), sendo este gene responsável tanto pela forma dominante quanto recessiva de DEA/DEH. Em camundongos, este defeito altera a subunidade  $\alpha$  do complexo IKK<sup>31</sup>, originando defeitos tegumentares e incapacidade de ativação do NF-kB por células cutâneas<sup>32</sup>. EDAR é o receptor da isoforma ectodisplasia EDA-A1, responsável tanto pela forma dominante quanto recessiva de DEA/DEH. Mutação no gene *EDARADD* (EDAR - *associated death domain*) localizado no cromossomo 1q42 foi descrito em outra forma recessiva de DEA/DEH. Durante a morfogênese folicular e da epiderme, EDAR é ativado por EDA que utiliza EDARADD como um adaptador para a ligação intracelular que confere a sinalização do complexo e ativação de NF-kB NEMO dependente. EDA-A2, a segunda isoforma da ectodisplasia, liga-se a XEDAR, que é capaz de ativar NF-kB, onde foi identificada uma mutação no gene *XEDAR* em pacientes com DEA/DEH<sup>33</sup>.

### **Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência**

Existe um subgrupo de crianças com DE que apresentam imunodeficiência (DE-I), cujo histórico clínico é extremamente variável, incluindo tanto defeitos celulares quanto moleculares.

Crianças do sexo masculino apresentam mutação afetando o décimo e o exon final de NEMO, que codificam para o domínio zíper de leucina, e uma minoria apresenta mutações pontuais no gene em questão<sup>3</sup>. Os primeiros casos de DE-I foram descritos como resultado de uma mutação hipomórfica em IKK $\beta$ /NEMO, que codifica a subunidade reguladora do complexo IKK<sup>32-34</sup>. Existe uma forma autossômica dominante de DE-I, causada por mutação hiper mórfica em IKBA que incapacitava a fosforilação e degradação do inibidor  $\alpha$  de NF-kB (IkB $\alpha$ )<sup>35</sup>. Modelos *in vitro* e murinos de inibição de NF-kB apresentam diminuição da resposta proliferativa de células T e síntese de citocinas.

Classicamente, pacientes com DE-I apresentam resposta inflamatória reduzida a processos infecciosos, infecção de repetição do trato respiratório superior, pele, tecidos moles, ossos, trato gastrointestinal, septicemia e meningite<sup>36</sup>. A literatura descreve um número significativo de pacientes com DE-I acompanhados de infecção grave por bactérias piogênicas como *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, bactérias Gram negativas como *Pseudomonas ae-*

*ruginosa*, *Haemophilus influenzae* e micobactérias, além de deficiência na produção de anticorpos antipolissacarídeos<sup>37</sup>. A ativação de NF-kB dependente de NEMO é uma importante via de sinalização associada aos *Toll like receptors* (TLR), fenômeno visto em pacientes com resposta inflamatória reduzida acompanhada da produção deficiente de citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-18 e TNF- $\alpha$ <sup>38,39</sup>. Infecções por *Pneumocystis jirovecii* e citomegalovírus (CMV) podem ocorrer em pacientes com DE-I, mesmo na presença de atividade funcional normal de TLR, quantidade normal de imunoglobulinas séricas, de linfócitos e resposta linfoproliferativa a mitógenos. Porém, pode ser visto nesses pacientes redução da atividade citotóxica mediada por células NK e resposta linfoproliferativa a antígenos proteicos; redução da ativação do TRC por NF-kB<sup>40</sup>, TNF- $\alpha$ , LPS e IL-1<sup>30,41-44</sup>.

Pacientes com DE-I apresentam hipogamaglobulinemia com baixos níveis séricos de IgG ou IgG2 e níveis variados de outros isótipos (IgA, IgM, IgE), embora outros apresentem aumento de IgM. Em alguns desses pacientes existe uma incapacidade de resposta pela sinalização CD40-CD40L, enquanto outros apresentam mudança de isótipo de cadeia pesada de imunoglobulina normal, porém com resposta linfoproliferativa prejudicada<sup>45</sup>. Também foi verificado um prejuízo na atividade citotóxica de células NK, da resposta mediada por LPS ou produção de TNF- $\alpha$  e IL-12<sup>45</sup>, levando a uma maior susceptibilidade a infecções por micobactérias<sup>39,46</sup>.

Nosso grupo de pesquisa recentemente demonstrou o papel de NF-kB na expressão gênica e ativação dos genes *CYBB* e *NCF1* do sistema NADPH oxidase. Células U937 foram transfectadas com um vetor de expressão contendo gene repressor de NF-kB (I-kB $\alpha$ -S32A/S36A) apresentaram baixa expressão dos produtos dos genes *CYBB* e *NCF1* e menor produção de ânion superóxido. Células B de pacientes com DE apresentaram menor expressão do produto do gene *CYBB*, e baixa produção de ânion superóxido, similar a observado em pacientes com doença granulomatosa crônica (DGC) ligada ao cromossomo X (X91<sup>0</sup> CGD). A expressão dos produtos do gene *NCF1* a partir de células EDA-ID S32I foram similares aos observados à forma autossômica recessiva de DGC (A47<sup>0</sup>). Ensaio de gel shift demonstrou uma perda da capacidade do p50 recombinante humano de se ligar ao sítio 5' do gene *CYBB* em células U937 tratadas com inibidores seletivos do NF-kB, como dexametasona e gliotoxina, ou com o vetor de expressão contendo gene repressor de NF-kB<sup>47</sup>. A importância do NF-kB foi posteriormente confirmado em pacientes com DE-I através da utilização de células polimorfonucleares<sup>48</sup> e mononucleares<sup>49</sup> demonstrando que estas apresentam redução na geração de radicais livres e expressão gênica em componentes do sistema NADPH oxidase. Dessa forma, indivíduos com DE-I apresentam alteração tanto da imunidade inata quando da adaptativa, justificando a maior susceptibilidade a infecções nesses pacientes.

### **Discussão**

Inúmeras genodermatoses que envolvem múltiplos órgãos podem estar acompanhadas de imunodeficiência, como a síndrome de Neterton, Rotmund-Tomson, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, Wiskott-Aldrich e síndrome de

Christ-Siemens-Tourane. Os sintomas de infecção nesses pacientes são vistos no trato respiratório superior, pele, tecidos moles, ossos, trato gastrintestinal e eventualmente na forma de septicemia ou meningite. Pacientes com DE-I apresentam diminuição da resposta inflamatória, dos níveis séricos de anticorpos polissacarídeos, da resposta proliferativa mediada por células T, atividade citotóxica de células NK e geração de ânion superóxido, com subsequente aumento da susceptibilidade a infecções microbianas. Dessa forma pode-se concluir que NF- $\kappa$ B apresenta um papel importante não só no processo de homeostase da epiderme e no desenvolvimento de anexos cutâneos, mas também como importante fator de transcrição para inúmeros sinais críticos de ativação do sistema imune inato e adaptativo e da resposta inflamatória.

### Referências

- Cavalcanti AL, Santos EM, Altavista OM. Displasia ectodérmica hereditária: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Paul Odontol* 1998;6:35-7.
- Kupietzky A, Houtp M. Hipohidrotic ectodermal dysplasia: characteristics and treatment. *Quintessence Int* 1995;26:285-91.
- Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Doffinger R, Bodemer C, Munnich A, et al. The NF- $\kappa$ B signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet* 2002;11:2317-25.
- Tape MW, Tye E. Ectodermal dysplasia: literature review and a case report. *Compend Contin Educ Dent* 1995;16:524-8.
- Cucé LC, Saad CP, Nogueira MF. Displasia ectodérmica- relato de caso clínico. *Rev Bras Cirurg Implant* 2000;7:29-31.
- Hickey AJ, Vergo TJ. Prosthetic treatments for patients with ectodermal dysplasia. *J Prosthet Dent* 2001;86:364-8.
- Imirzalioglu P, Uckan S, Haydar SG. Surgical and prosthodontic treatment alternatives for children and adolescents with ectodermal dysplasia: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2002;88:569-72.
- Assumpção MS, Modesto A, Ruschel HC. Displasia Ectodérmica: relato de quatro casos com baixa expressividade. *J Bras Odontopediatr Odontol Bebê* 1998;1:49-56.
- Sen R, Baltimore, D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1998;46:706-16.
- Ghosh S, May MJ, Koop EB. NF- $\kappa$ B and real proteins: evolutionary conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998; 16:225-60.
- Stein B, Yang M. X. Repression of interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF $\kappa$ B and C/EBP $\beta$ . *Mol Cell Biol* 1995;15:4971-9.
- Baldwin JR AS. The NF $\kappa$ B and I $\kappa$ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996;14:649-83.
- Gerritsen ME, Williams AJ, Neish AS, Moore S, Shi Y, Collins T. CREB-binding protein/p300 are transcriptional coactivators of p65. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2927-32.
- Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin JR AS. NF $\kappa$ B Antiapoptosis: induction of TRAF-1 and TRAF-2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science* 1998;281:1680-3.
- Brown K, Gerstberger S, Carlson L, Franzoso G, Siebenlist, U. Control of I $\kappa$ B proteolysis by site-specific signal-induced phosphorylation. *Science* 1995;267:1485-8.
- Carlsen H, Moskaug JOL, Fromm SH, Blomhoff R. In vivo imaging of NF $\kappa$ B activity. *J Immunol* 2002;168:1441-6.
- D'Acquisto M, May MJ, Ghosh S. Inhibition of Nuclear Factor Kappa B (NF- $\kappa$ B): An Emerging Theme in Anti-Inflammatory Therapies. *Mol Interv* 2002;2:22-35.
- Smith CL, Onate SA, Tsai MJ, O'Malley BW. CREB binding protein acts synergistically with steroid receptor coactivator-1 to enhance steroid receptor-dependent transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8884-8.
- Siebenlist U, Brown K, Claudio E. Control of lymphocyte development by nuclear- $\kappa$ B. *Nature Rev Immunol* 2005;5:435-45.
- Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF- $\kappa$ B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994;12:141-79.
- Verma IM, Stevenson J. I $\kappa$ B kinase: beginning, not the end. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:11758-60.
- Verma IM, Stevenson JK, Schwarz EM, Miyamoto S. Rel/NF $\kappa$ B I $\kappa$ B family: intimate tales of association and dissociation. *Genes Dev* 1995;9:2723-35.
- Baeuerle PA, Baltimore D. I $\kappa$ B: a specific inhibitor of the NF- $\kappa$ B transcription factor. *Science* 1988;242:540-6.
- Traenckner EB, Wilk S, Baeuerle P. A proteasome inhibitor prevents activation of NF $\kappa$ B and stabilizes a newly phosphorylated form of I $\kappa$ B that is still bound to NF $\kappa$ B. *EMBO J* 1994;13:5433-41.
- Moynagh PN. The NF- $\kappa$ B pathway. *J Cell Science* 2005;118:4389-92.
- Tas SW, Jong EC, Hajji N, May MJ, Gosh S, Vervoordeldonk MJ, et al. Selective inhibition of NF- $\kappa$ B in dendritic cells by the NEMO-binding domain peptide blocks maturation and prevents T cell proliferation and polarization. *Eur J Immunol* 2005;35:1164-74.
- Zou CC, Zhao YZ. Clinical and molecular analysis of NF- $\kappa$ B essential modulator in Chinese incontinentia pigment patients. *Int J Dermatol* 2007;46:1017-22.
- Fusco F, Fimiani G, Tadini G, D'Urso M, Ursini MV. Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:264-7.
- Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. *Ped Dermatol* 2006;23:523-7.
- Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Doffinger R, Bodemer C, Munnich A, et al. The NF- $\kappa$ B signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet* 2002;11:2317-75.
- Mercurio F, Zhu H, MurraY BW, Shevchenko A, Bennett BL, Li J, et al. IKK-1 and IKK-2: cytokine activated I $\kappa$ B kinase essential for NF $\kappa$ B activation. *Science* 1997;278:860-6.
- Doffinger R, Smahi A, Bessia C, Geissman F, Feinberg J, Durany A, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF- $\kappa$ B signaling. *Nat Genet* 2001;27:277-85.
- Yan MH, Wang LC, Hymowitz SG, Schillbach S, Lee J, Goddard A, et al. Two-amino acid molecular switch in an epithelial morphogen that regulates binding to two distinct receptors. *Science* 2000;290:523-7.
- Jain A, Ca M, Liu S, Brow M, Cohen J, Strober W. Specific minisense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol* 2001;2:223-8.
- Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlow SJ, Moss C, Golabi M, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigment and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet* 2000;67:1555-62.
- Cortois G, Smati A, Reichenbach J, Doffinger R, Cancrini C, Bonnet M, et al. A hypermorphic I $\kappa$ B mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. *J Clin Invest* 2003;112:1108-15.
- Schmidl JMP, Junge SA, Hossie JP, Schneider EM, Roosnek E, Seger RA, et al. Transient hemophagocytosis with deficient cellular cytotoxicity, monoclonal immunoglobulin M gammopathy, increased T-cell numbers, and hypomorphic NEMO mutation. *Pediatrics* 2006;117:1049-56.
- Ku C-L, Picard C, Erdos M, Jeurissen A, Bustamante J, Puel A, et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* 2007;44:16-23.

38. Liou WC, Tuomanen HC, Baltimore D. Targeted disruption of the p50 subunit of NF- $\kappa$ B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell* 1995;80:321-30.
39. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Current Opinion Immunol* 2007;20:39-48.
40. Salt BH, Niemela JE, Pandey R, Hanson EP, Deering RP, Quinones R, et al. IKK $\beta$  (nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator) mutation can be associated with opportunistic infection without impairing Tol-like receptor function. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:976-82.
41. Orange JS, Jain AJ, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor  $\kappa$ B essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:725-33.
42. Vinolo E, Sebban H, Chaffotte A, Israel A, Courtois G, Véron M, et al. A point mutation in NEMO associated with anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency pathology results in destabilization of the oligomer and reduces lipopolysaccharide and tumor necrosis factor-mediated NF- $\kappa$ B activation. *J Biol Chemistry* 2006;281:6334-48.
43. Temmerman S, Ma CA, Borges L, Kubin M, Liu S, Derry J, et al. Impaired dendritic cell function in ectodermal dysplasia with immune deficiency is linked to defective NEMO ubiquitination. *Blood* 2006;108:2324-31.
44. Wu CJ, Conze DB, Li T, Srinivasula SM, Ashwell JD. NEMO is a sensor of Lys 63-linked polyubiquitination and functions in NF- $\kappa$ B activation. *Nature Cell Biology* 2006;8:398-406.
45. Orange JS, Broudeur SR, Jain A, Bonilla FA, Schneider LC, Kretschmer R. Deficient natural killer cell cytotoxicity in patients with IKK- $\gamma$  NEMO mutations. *J Clin Invest* 2002;109:1501-9.
46. Abinun M, Spickett G, Appleton AL, Flood T, Cant AJ. Anhidrotic ectodermal dysplasia associated with specific antibody deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155:146-7.
47. Luengo-Blanco M, Prando C, Bustamante J, Aragão-Filho W C, Pereira, P V S, Rehder J, Padden C, Casanova J-L, Newburger P E, Condino-Neto A. Essential role of nuclear factor- $\kappa$ B for NADPH oxidase activity in normal and anhidrotic ectodermal dysplasia leukocytes. *Blood* 2008;112:1453-60.
48. Singh A, Zarembek K A, Kuhns D B, Gallin J I. Impaired priming and activation of the neutrophil NADPH oxidase in patients with IRAK4 or NEMO deficiency. *J Immunol* 2009;182:6410-17.
49. Errante PR, Prando C, Bustamante J, Aragão-Filho WC, Pereira PV, Rehder J, et al. Comment on impaired priming and activation of neutrophil NADPH oxidase in patients with IRAK4 and NEMO deficiency. *J Immunol* 2009;183:3559.

**Correspondência:**

Antônio Condino Neto  
Av. Prof. Lineu Prestes, 1730  
Lab. Alergia e Imunodeficiências em Humanos  
Dep. Imunologia, ICB-USP  
CEP 05508-900 – São Paulo, SP  
Fone/Fax: (11) 3091.7387  
E-mail: condino@icb.usp.br