



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Ictioses**

## **O Estado da Questão**

**Joana Silva Moreira do Couto**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Isabel da Franca

**Covilhã, Junho de 2012**



## Dedicatória

Aos meus pais, por tornarem as palavras “tudo” e “sempre”, verdades absolutas, na minha vida.

Aos meus avós maternos e paternos, pelo amor infindável e pelos exemplos de vida.

À minha família, por ser o meu porto seguro, em toda e qualquer circunstância.

Aos meus amigos, por serem a família que escolhi para ter do meu lado.

E a todos os que, como eu, sentem na pele, muito mais do que a vida.

## Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Isabel da Franca, um sentido e profundo agradecimento por toda a disponibilidade, dedicação e empenho com que abraçou este projeto. Um imenso obrigada, não só pela preciosa orientação, mas também, pelas palavras de apoio e incentivo, que atenuaram o cansaço e o transformaram em força, e pela inspiração, porque "um nobre exemplo torna fáceis as ações difíceis" (Johann Goethe).

À Universidade da Beira Interior, em particular, à Faculdade de Ciências da Saúde, pelas condições e ensino de excelência que pautaram todos estes anos de formação médica e pessoal.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, por todo o apoio facultado aos alunos, durante todos estes anos, e pelo exemplo pessoal e profissional de altruísmo, dedicação e empenho que nos inspira a todos.

À Aspori\_APPI - Associação Portuguesa de Portadores de Ictiose - por ser a voz de um grupo tão raro, quanto especial, e por conseguir alcançar tanto, com tão pouco. "É aquilo que fazemos do que temos, e não o que nos foi dado, que distingue uma pessoa de outra" (Nelson Mandela).

Aos meus pais, a quem devo muito mais do que a vida. Obrigada pelo amor e carinho incondicionais, pela paciência e pelo incansável apoio, sem os quais não imagino ter sido possível concluir esta etapa. Um agradecimento, também, pela educação e pelos princípios que me inculcaram, desde sempre, e que fazem de mim, tudo o que hoje sou.

Aos meus avós maternos, a quem devo grande parte do que sou. Obrigada pelo amor e dedicação, durante toda a minha vida.

Aos meus avós paternos, pelos exemplos de vida, que prometo perpetuar. Continuo a sentir o imenso orgulho que tinham em mim. Obrigada por tudo.

À minha família, pelo apoio e orgulho inquestionáveis com os quais me abraçam, desde sempre.

À Lia, pela amizade e suporte incondicionais, desde o dia em que um feliz acaso nos cruzou.

À Isabel, não só pelo apoio insubstituível durante este último ano, mas por toda a amizade e carinho durante todo este percurso.

A todos os amigos que a vida se encarregou de colocar no meu caminho, nesta aventura por terras Beirãs, e com os quais tive o prazer de partilhar as venturas e desventuras desta emocionante vida académica.

Aos meus amigos de sempre, pessoas únicas e insubstituíveis, com quem cresci e sem as quais não imagino a minha existência. Por tudo o que vivemos, obrigada.

## Resumo

As ictioses são um grupo, clínica e etiologicamente heterogêneo, de dermatoses, classificado como distúrbios de queratinização ou cornificação. São consequência de defeitos metabólicos que resultam numa anormal diferenciação da epiderme, conferindo à superfície cutânea um aspecto descamativo peculiar, evocativo de escamas de peixe, de onde deriva a designação da doença (do grego *ichthys* i.e. peixe).

O objetivo desta dissertação é fazer um ponto da situação sobre os conhecimentos e avanços atuais associados às ictioses, incidindo numa perspectiva histórica até à atualidade e abordando, sucessivamente: Classificação, Etiopatogenia, Apresentação Clínica, Diagnóstico, Estratégias Terapêuticas e Perspetivas Futuras.

As ictioses têm vindo a ser classificadas de diferentes formas, ao longo do tempo, com base nos conhecimentos alcançados acerca da sua etiopatogenia, manifestações clínicas, dados genéticos e moleculares e novas caracterizações histopatológicas. Atualmente, um dos princípios utilizados para classificar as ictioses é baseado no facto da doença ser resultante de determinação genética, de carácter hereditário - Ictioses Hereditárias - ou ser consequência de patologias sistémicas, de índole adquirida - Ictioses Adquiridas.

Relativamente às ictioses hereditárias, estas subdividem-se em dois grandes grupos, as Ictioses Não Sindromáticas (a alteração genética evidencia-se em exclusivo na pele), e as Ictioses Sindromáticas, (a dermatose ocorre em associação com anomalias noutros sistemas orgânicos).

As ictioses não sindromáticas, por sua vez, dividem-se noutros três grandes grupos principais, as Ictioses Comuns, as Ictioses Congénitas Autosómicas Recessivas e as Ictioses Queratinopáticas.

No que diz respeito à etiopatogenia, durante as duas últimas décadas, têm vindo a ser descobertas as causas genéticas de grande parte dos 36 tipos de ictioses hereditárias. Quanto às respetivas bases moleculares, apenas algumas se encontram por identificar.

As alterações cutâneas associadas a este tipo de dermatoses caracterizam-se, clinicamente, por hiperqueratose, descamação cutânea difusa ou ambas. A apresentação clínica é variável, não só na gravidade (desde xerodermia até formas com elevado risco de morte neonatal), mas também na idade de manifestação e nos sintomas associados.

O estabelecimento de um diagnóstico específico pode afigurar-se difícil, dada a complexa heterogeneidade clinicopatológica das ictioses e a diversidade dos mecanismos causais. O clínico deve basear-se nos seguintes fatores: história médica e familiar detalhadas; características da apresentação clínica; biópsias de pele, com análises histológicas e ultraestruturais; e, em alguns casos, se disponíveis, análises bioquímicas. A confirmação do diagnóstico deve ser efetuada por um estudo de genética molecular (nem sempre acessível), com análise de mutações, que serve de suporte para aconselhamento genético do doente e da sua família e possibilita a realização de um diagnóstico pré-natal (em famílias de risco).

O tratamento é sintomático uma vez que a doença subsiste, até ao momento, sem cura. Consiste na aplicação contínua de emolientes tópicos, uso de óleos de lavagem para o banho, aplicação de cremes ou pomadas com agentes queratolíticos, remoção mecânica das escamas e utilização de terapia retinóide, um importante avanço na terapêutica destas doenças.

Relativamente a perspectivas futuras, considera-se que um melhor entendimento acerca da patofisiologia das diferentes ictioses contribuirá para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas e inovadoras, já que não se afiguram, ainda, perspectivas de descoberta de uma cura.

## **Palavras-chave**

Ictioses, Classificação, Etiologia e Patogenia, Diagnóstico, Tratamento

## Abstract

Ichthyoses are a clinically and etiologically heterogeneous group of skin conditions, classified as disorders of keratinization or cornification. They are the consequence of metabolic defects that result in an abnormal epidermal differentiation, giving the skin a peculiar scaly aspect, reminiscent of fish scales, from which derives the name of the disease (from the Greek *ichthys* i.e. fish).

The purpose of this dissertation is to make a progress report on current knowledge and advances associated with ichthyoses, focusing on a historical perspective to the present day and addressing successively: Classification, Etiology and Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis, Therapeutic Strategies and Future Prospects.

Ichthyoses have been classified in diverse ways, over time, based on the current knowledge about its etiologic, pathogenic, clinical, histologic, genetic and molecular features.

Currently, classification of ichthyoses is based on whether they are the result of a hereditary genetic defect - Hereditary Ichthyoses - or they are the consequence of systemic diseases - Acquired Ichthyoses.

Hereditary ichthyoses are subdivided into two major groups, Nonsyndromic Forms (the phenotypic expression of the disorder is only seen in the skin) and Syndromic Forms (a skin condition occurs in association with anomalies in other organs).

Nonsyndromic Forms are divided into three major groups: Common Ichthyoses, Autosomal Recessive Congenital Ichthyoses and Keratinopathic Ichthyoses.

The genetic causes for most of the 36 types of inherited ichthyoses have been discovered over the last two decades. As for their molecular bases, only a few remain to be identified.

Cutaneous alterations associated with ichthyoses are clinically characterized as hyperkeratosis and/or diffuse scaling. Clinical presentation varies not only in severity (ranges from xerosis to life-threatening forms) but also in the age of onset and associated symptoms.

Reaching a specific diagnosis may prove difficult given the complex heterogeneity of ichthyoses. The diagnosis should be based on the following data: family and medical history, clinical presentation features, skin biopsies with histological, ultrastructural, and in some cases, biochemical analyses (if available). It should be confirmed by mutation analysis (not always available) to allow for genetic counseling of the patients and their families. It also permits DNA-based prenatal diagnosis in families at risk.

Treatment is essentially symptomatic for a cure has not yet been found. It consists on the mechanical removal of the scales, continuous application of topical emollients, bath oils and creams or ointments with keratolytic agents, and retinoid therapy, a significant improvement as the therapeutic field of ichthyoses is concerned.

For future perspectives, it is considered that a better understanding of the pathophysiology of the different ichthyoses will contribute to the development of innovative and specific therapeutic strategies, as there are still no perspectives of finding a cure.

## **Keywords**

Ichthyoses, Classification, Etiology and Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

# Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Motivação / Justificação do Tema.....	2
2. Material e Métodos.....	3
3. As Ictioses .....	3
3.1. Definição.....	3
3.2. Sinopse Histórica.....	4
3.3. Classificação e Nomenclatura Atuais.....	6
3.4. Etiopatogenia.....	11
3.4.1. Epiderme Normal.....	11
3.4.2. Ictioses Comuns .....	12
3.4.3. Ictioses Congénitas Autossómicas Recessivas.....	13
3.4.4. Ictioses Queratinopáticas.....	14
3.4.5. Outras Formas de Ictioses Não Sindromáticas.....	15
3.4.6. Ictioses Sindromáticas .....	15
3.4.7. Ictioses Adquiridas .....	18
3.5. Apresentação Clínica.....	19
3.5.1. Ictioses Comuns .....	19
3.5.2. Ictioses Congénitas Autossómicas Recessivas.....	21
3.5.3. Ictioses Queratinopáticas.....	23
3.5.4. Outras Formas de Ictioses Não Sindromáticas.....	25
3.5.5. Ictioses Sindromáticas .....	27
3.5.6. Ictioses Adquiridas .....	33
3.6. Diagnóstico.....	33
3.6.1. Abordagem Diferencial.....	34
3.7. Estratégias Terapêuticas .....	38
4. Conclusões Finais.....	40
4.1. Perspetivas Futuras .....	42
Bibliografia .....	43

## Lista de Figuras

Figura 1 - Manifestações clínicas de IV

Figura 2 - Manifestações clínicas de IRLX

Figura 3 - Manifestações clínicas de IA e de IL

Figura 4 - Manifestações clínicas de EIC e IFB

Figura 5 - Bebê colódio autolimitado

Figura 6 - Manifestações clínicas de ictioses queratinopáticas

Figura 7 - Manifestações clínicas de outras formas de ictioses não sindromáticas

Figura 8 - Manifestações clínicas de algumas ictioses sindromáticas

Figura 9 - Manifestações clínicas de ictioses adquiridas

Figura 10 - Conceito de abordagem diagnóstica das ictioses

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Terminologia geral e principais critérios utilizados na classificação atual das ictioses

Tabela 2 - Classificação clínica e genética das ictioses hereditárias não sindrômicas

Tabela 3 - Classificação clínica e genética das ictioses hereditárias sindrômicas

Tabela 4 - Ictioses não sindrômicas: características ultraestruturais e outros tipos de análises diagnósticas

Tabela 5 - Ictioses sindrômicas: características ultraestruturais e outros tipos de análises diagnósticas

## Lista de Siglas

8-DHC	8-Dehidrocolesterol
12-LOX	12-lipoxigenase
ABCA12	ATP-Binding Cassette, Subfamily A, number 12
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ALDH3A2	Aldeído Desidrogenase 3A2
ARN	Ácido Ribonucleico
ARC	Arthrogryposis - Renal Dysfunction - Cholestasis
CDPX2	Chondrodysplasia Punctata type 2
CEDNIK	Cerebral Dysgenesis - Neuropathy - Ichthyosis - Palmoplantar Keratoderma
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa
CLDN1	Claudin-1
DMS	Deficiência de Múltiplas Sulfatases
DOC	Disorders of Cornification
EIC	Eritrodermia Ictiosiforme Congénita
EICB	Eritrodermia Ictiosiforme Congénita Bolhosa
EICR	Eritrodermia Ictiosiforme Congénita Reticular
EV	Eritroqueratodermia Variabilis
FATP4	Fatty Acid Transport Protein 4
FGE	Formylglycine-Generating Enzyme
FGly	Formylglycine
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization
FLG	Fillagrin
GTP	Guanosina Trifosfato
HE	Hiperqueratose Epidermolítica
IA	Ictiose Arlequim
IB	Ictiose Bolhosa
IBS	Ictiose Bolhosa de Siemens

ICAR	Ictioses Congénitas Autossómicas Recessivas
ICM	Ictiose de Curth-Macklin
IE	Ictiose Epidermolítica
IEA	Ictiose Epidermolítica Anelar
IEAR	Ictiose Epidermolítica Autossómica Recessiva
IES	Ictiose Epidermolítica Superficial
IEX	Ictiose Exfoliativa
IFAP	Ichthyosis follicularis - Atrichia - Photophobia
IFB	Ictiose Fato de Banho
IgE	Imunoglobulina E
IHS	Ichthyosis Hypotrichosis Syndrome
IHSC	Ichthyosis - Hypotrichosis - Sclerosing Cholangitis
IL	Ictiose Lamelar
ILC	Ictiose Linear Circunflexa
IPS	Ichthyosis Prematurity Syndrome
IRLX	Ictiose Recessiva ligada ao cromossoma X
IV	Ictiose Vulgar
KID	Keratitits - Ichthyosis - Deafness
KLICK	Keratosis Linearis - Ichthyosis Congenita - Keratoderma
KRT1	Keratin 1
KRT10	Keratin 10
KRT2	Keratin 2
LEKTI	Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor
LOX3	Lipoxygenase-3
MEDNIK	Mental retardation - Enteropathy - Deafness - Neuropathy - Ichthyosis - Keratodermia
MEDOC	Mendelian Disorders of Cornification
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NEL	Nevo Epidermolítico Linear
NER	Nucleotide Excision Repair

PEX7	Peroxin 7
PHYH	Phytanoyl-CoA Hydroxylase
POMP	Proteasome Maturation Protein
PPRP	Pequenas Proteínas Ricas em Prolina
PSD	Peeling Skin Disease
PTS2	Peroxisomal Targeting Signal type 2
QL	Queratodermia Loricrina
HMG CoA	Hidroxi-metil-glutaril CoA
HTLV-1	Human T Lymphotropic Virus type 1
SCD	Síndrome de Chanarin-Dorfman
SCHH	Síndrome de Conradi-Hünemann-Happle
SDS	Sodium Dodecyl Sulfate
SN	Síndrome de Netherton
SNARE	Soluble NSF Attachment Receptor
SPINK5	Serine protease inhibitor Kazal-type 5
SR	Síndrome de Refsum
SSL	Síndrome de Sjögren-Larsson
STS	Steroid Sulphatase
TFIIH	Transcription Factor IIH
TGM-1	Transglutaminase-1
TTD	Tricotiodistrofia
TTDN1	Trichothiodystrophy nonphotosensitive 1
UV	Ultravioleta
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana



# 1. Introdução

A pele é um órgão complexo, considerado o maior do corpo humano(1). Assume um papel primordial, não só na conservação da homeostasia corporal, mas também na definição de individualidade, já que representa a indumentária com que cada ser humano se apresenta ao mundo(2).

Em termos biológicos, a pele incorpora inúmeras funções. Uma das principais é proteger o organismo, atuando como uma barreira fisiológica contra a luz ultravioleta, agressões mecânicas, químicas e térmicas. Uma vez que a superfície cutânea é relativamente impermeável, também tem a importante função de impedir a desidratação e servir de obstáculo à invasão por micro-organismos(3, 4). Igualmente importante é a capacidade de autorregeneração da pele, uma arma essencial, principalmente quando se verifica dano à integridade cutânea(3). Outra das funções desempenhadas pela pele é a função sensorial, o que se deve ao facto de esta incorporar uma variedade de recetores para o tato, pressão, dor e temperatura, o que lhe confere o título de principal órgão sensorial do corpo humano(3). A pele desempenha, também, funções metabólicas, através do tecido adiposo subcutâneo, que constitui uma importante reserva de energia, e através da síntese de vitamina D, complementando a quantidade que advém da dieta(1, 3). A termorregulação é outra das funções exercidas pela pele. O corpo humano está protegido contra a perda de calor pela presença de pêlos e de tecido adiposo subcutâneo. A perda de calor é facilitada pela evaporação do suor da superfície cutânea e por um aumento do fluxo sanguíneo a nível dos plexos vasculares da derme(1, 3).

Todas estas funções desempenhadas pela pele são mediadas pelas três camadas principais que a compõem: a epiderme, camada externa de epitélio pavimentoso estratificado queratinizado que se autorregenera; a derme, camada subjacente de tecido fibroelástico, de sustentação e nutrição; e a hipoderme, uma camada profunda variável, constituída, sobretudo, por tecido adiposo(3, 4). Todos estes estratos são unidades operantes e interdependentes, das quais depende a integridade e manutenção das características funcionais da pele(4).

A epiderme, visto ser a camada exterior, assume-se como a pele que nos reveste. Pode variar em termos de espessura de 0,05 a 0,1 mm e é uma estrutura em constante renovação, por um processo dinâmico que se realiza por quatro fases, cada uma delas representada por quatro camadas morfológicas(1, 3). A primeira e mais profunda é a camada ou estrato basal, a camada germinativa da epiderme, na qual decorre uma intensa atividade mitótica, que fornece um suprimento contínuo de células, os queratinócitos, que substituem os que se vão perdendo pelo desgaste normal e contínuo da pele. A camada seguinte é a camada ou estrato espinhoso, cujas células se encontram em constante processo de crescimento e síntese inicial de queratina. Acima do estrato espinhoso encontra-se a camada ou estrato granuloso, que se

caracteriza pelos seus grânulos intracelulares, de querato-hialina, que contribuem para o processo de diferenciação dos queratinócitos. E, por fim, a camada externa, o estrato córneo, que é composto por corneócitos, outrora queratinócitos que, ao passarem pelo processo de diferenciação, perderam o núcleo e os organelos citoplasmáticos, tendo estes sido substituídos por queratina (1, 3, 4).

Todo este processo de diferenciação da epiderme, em particular dos queratinócitos em corneócitos, tem o nome de queratinização ou cornificação. É um processo complexo, geneticamente delineado e cuidadosamente regulado, que envolve alterações morfológicas e processos metabólicos, que asseguram a constante renovação celular cutânea(4).

Qualquer alteração que, eventualmente, ocorra ao longo do processo de queratinização implicará, não só alterações funcionais a nível da epiderme, mas também variações fenotípicas, com prejuízo estético variável.

O termo desordens de queratinização é referente a um espectro alargado de dermatoses, decorrentes de alterações no processo de diferenciação da epiderme, frequentemente com formação de um estrato córneo aberrante(5).

As ictioses são um grupo, clínica e etiologicamente heterogéneo, de dermatoses, que se inserem no grupo das desordens de queratinização(4).

O objetivo desta dissertação é estabelecer um ponto de situação acerca dos conhecimentos e avanços atuais associados ao estudo destas doenças.

## **1.1. Motivação / Justificação do Tema**

A evolução da mentalidade social ao longo das últimas décadas é inegável. Hoje, podemos orgulhar-nos de viver numa época em que é aclamada a igualdade e são totalmente reprovados o racismo e a discriminação social, de todo e qualquer cariz.

Antagonicamente, esta sociedade global e evoluída em que vivemos é a mesma que apregoa a máxima “a imagem é tudo”, pelo que, somos frequentemente avaliados e julgados, não pela nossa essência mas sim, pela imagem que ostentamos.

É irrefutável o valor que todos atribuímos à aparência, de modo que tudo é valorizado na definição da nossa imagem pessoal. Temos a possibilidade de escolher e modificar quase tudo o que desejamos no nosso visual, o vestuário e o calçado, a cor e corte de cabelo, até a cor dos olhos. O que nenhum indivíduo tem a hipótese de escolher ou alterar é a “indumentária” que enverga, invariavelmente, todos os dias da sua vida, a sua pele. E se, atualmente, a cor da pele não mais é motivo de discriminação social (ou, pelo menos, não deveria ser), o mesmo não se pode dizer de outro tipo de características cutâneas, nomeadamente as que se devem a algum tipo de patologia dermatológica.

Neste contexto, a importância das doenças dermatológicas é, cada vez mais, irrefutável, não só pelas consequências fisiológicas da doença em si, mas também pelo estigma social que esta acarreta. Uma doença que se manifesta na pele não se pode ocultar, nem se pode negar, está

à vista de todos e, por isso, é mais do que uma condição de saúde, é uma marca permanente de diferença, com uma imensa potencialidade de condicionar a vida de quem a ostenta.

As ictioses, sendo um grupo de dermatoses associadas a um fenótipo peculiar, tendem a sujeitar os seus portadores a um alto nível de discriminação social.

A motivação pessoal para a escolha do tema “Ictioses - O Estado da Questão” advém do facto de eu própria ser portadora de uma das variantes da doença. Pareceu-me uma escolha evidente, não apenas com o objetivo de ampliar o meu próprio conhecimento sobre a doença, mas também com o intuito de contribuir para que outros a conheçam melhor, de modo a conseguirem aprender a aceitar e a integrar quem vive a vida numa pele diferente.

## 2. Material e Métodos

Considerando que a presente dissertação constitui uma revisão bibliográfica sobre o grupo das ictioses, foram empregues diversas fontes, nomeadamente, livros de Dermatologia e de Pediatria, e artigos científicos e de revisão, resultado de pesquisa em motores de busca, da internet, como Pubmed/Medline, B-on e UpToDate, utilizando as seguintes palavras-chave: Ichthyoses, Classification, Etiology and Pathogenesis, Diagnosis, Treatment.

## 3. As Ictioses

### 3.1. Definição

As ictioses são um grupo, clinica e etiologicamente heterogéneo, de dermatoses, classificado como desordens de queratinização ou cornificação. São consequência de defeitos metabólicos que resultam numa anormal diferenciação da epiderme, conferindo à superfície cutânea um aspeto descamativo peculiar, evocativo de escamas de peixe, de onde deriva a designação da doença (do grego *ichthys/ikhthus* i.e. peixe)(1, 4, 6).

A maior parte das variantes de ictiose é resultante de determinação genética, com carácter hereditário, porém, há, também, variantes adquiridas. Nas ictioses de origem genética, o padrão de transmissão é variado, sendo de igual maneira diversos, nestas e nas ictioses adquiridas, os defeitos metabólicos que originam a alteração no processo de diferenciação epidérmica(7).

As alterações cutâneas associadas a este tipo de dermatoses caracterizam-se, clinicamente, por hiperqueratose, descamação cutânea difusa ou ambas(4, 6).A gravidade de apresentação é variável, desde xerodermia até formas que acarretam um elevado risco de morte neonatal. A dermatose pode surgir isolada (ictioses não sindromáticas) ou em associação com anomalias noutros sistemas orgânicos (ictioses sindromáticas)(6).

### 3.2. Sinopse Histórica

A primeira referência histórica a ictiose remonta ao ano 250 a.C., no qual foi escrito um texto indiano que menciona '*Ekakushtha*, doença de pele como escamas de peixe'(8). Há, também, referências a uma doença de pele com esta mesma descrição na literatura chinesa, datadas centenas de anos a.C.(1, 4).

Na década de 1730, relatórios detalhados de 'homens porco-espinho' sublinhavam a gravidade e a ocorrência familiar de Ictiose *Hystrix* (*hystrix*, termo grego, que significa porco-espinho) e, vinte anos mais tarde, na década de 1750, encontra-se o primeiro relato de um feto arlequim(1).

Em 1808, Wilan, no seu tratado *On Cutaneous Diseases*, classificou a doença ictiose como uma 'doença escamosa', ao que se seguiram tentativas no sentido de se estabelecer uma classificação genética desta(1, 9).

As primeiras classificações foram baseadas em analogias descritivas, como ictiose larvata, tarda, mitis e inversa(1).

Brocq (1902) foi o primeiro a utilizar o termo eritrodermia ictiosiforme congénita e fez a distinção entre eritrodermia ictiosiforme bolhosa e não bolhosa(1).

As características histológicas da eritrodermia ictiosiforme bolhosa foram descritas por Lapiere (1932), tendo este acabado por denominá-la hiperqueratose epidermolítica, mais tarde (1966)(1).

Em 1929, Siemens introduziu uma componente de extrema importância no estudo destas doenças, a componente genética, na tentativa de perceber quais os defeitos genéticos que estariam na base destas doenças. Cockayne (1933) seguiu os seus passos e, baseado na genética mendeliana, considerou a ictiose ligada ao sexo como uma entidade individual e a ictiose lamelar como uma doença com transmissão genética recessiva(1, 4, 9).

Wells e Kerr, em 1966, seguindo o mesmo caminho, agruparam as ictioses relativamente ao padrão de transmissão genética, com base num estudo epidemiológico: ictioses de transmissão autossómica recessiva, autossómica dominante e autossómica ligada ao cromossoma X. Diferenciaram, também, a ictiose ligada ao cromossoma X, da ictiose vulgar (IV), estabelecendo as suas características clínicas e genéticas. A IV foi classificada como tendo transmissão genética autossómica dominante(1).

Também no ano de 1966, Frost e van Scott, basearam-se em dados de cinética epidérmica para criar uma distinção entre ictioses hiperproliferativas (eritrodermias) e ictioses de retenção (IV e ictiose recessiva ligada ao cromossoma X, IRLX)(1).

O reconhecimento de síndromes ictiosiformes como a síndrome de Refsum, a síndrome de Netherton e a síndrome de Sjögren-Larsson foi alcançado graças a uma observação clínica detalhada(1).

Esterly (1968) distribuiu as ictioses por quatro grupos principais: formas primárias (das quais faziam parte a ictiose vulgar, a ictiose recessiva ligada ao cromossoma X, a ictiose bolhosa e a eritrodermia ictiosiforme congénita), síndromes ictiosiformes, alterações da cornificação associadas e, por último, ictioses adquiridas(1).

Anton Lamprecht e Schnyder (1974) descreveram as características ultraestruturais da eritrodermia ictiosiforme congénita e subdividiram-na em grupos distintos(1).

Em 1987, foi criada uma lista que compreendia 24 perturbações da cornificação (DOC 1-24 i.e. *Disorders Of Cornification 1-24*), que incluía as ictioses congénitas e diversas doenças como a doença de Darier e as eritroqueratodermias(1).

Traupe, em 1989, identificou quatro principais grupos de ictioses: ictioses comuns isoladas, que incluíam a IV e a IRLX; ictioses comuns associadas, como a síndrome de Refsum; ictioses congénitas isoladas, como o feto arlequim, ictiose não bolhosa e ictioses epidermolíticas; e ictioses congénitas associadas, como as síndromes de Netherton e de Sjögren-Larsson(1).

Ao longo dos últimos anos, um imenso progresso tem sido alcançado, na perspetiva de definir a base molecular destas afeções e de estabelecer correlações entre genótipos e fenótipos. No entanto, a criação de uma classificação e terminologia, universalmente aceites, tem-se revelado difícil(6).

Com o objetivo de ultrapassar estas barreiras e criar um consenso internacional sobre a nomenclatura e classificação das ictioses hereditárias teve lugar a Primeira Conferência Mundial de Ictiose, em 2007, em Münster, na Alemanha(6).

Subsequentemente, o processo de discussão entre profissionais de todo o mundo, das mais diversas áreas, como Dermatologia, Patologia, Biologia e Genética, continuou por mais dois anos, levando à realização da *Ichthyosis Consensus Conference*, em Sorèze (França), no ano de 2009(6).

Nesta conferência, foi atingido o objetivo de estabelecer um consenso acerca da nomenclatura e classificação das ictioses hereditárias, consistente com o conhecimento atual sobre as bases moleculares deste tipo de patologias, que deve mostrar-se proveitoso para os clínicos e, ao mesmo tempo, servir de ponto de partida para pesquisas futuras(6).

### 3.3. Classificação e Nomenclatura Atuais

De acordo com os dados patentes na sinopse histórica, é possível constatar que, ao longo do tempo, em particular no século XX, e com especial impulso a partir das décadas de 60-70, as ictioses têm vindo a ser classificadas de diferentes formas, com base nos conhecimentos que vão sendo alcançados acerca da sua etiopatogenia, manifestações clínicas, dados genéticos e moleculares e novas caracterizações histopatológicas.

À luz do progresso científico que se tem assistido nas últimas décadas, novos dados vão surgindo sobre este grupo de dermatoses e adaptações vão sendo necessárias para manter a atualidade da sua classificação.

Atualmente, um dos princípios utilizados para classificar as ictioses é baseado no facto da doença ser resultante de determinação genética, de carácter hereditário - Ictioses Hereditárias - ou ser consequência de patologias sistémicas, de índole adquirida - Ictioses Adquiridas.

As ictioses hereditárias correspondem às variantes da doença que se integram no grande e heterogéneo grupo das MEDOC (*Mendelian Disorders of Cornification*), desordens de cornificação com padrão de transmissão mendeliano(6, 10). A classificação e nomenclatura deste grupo de ictioses foi revista e alterada, pela última vez, na conferência de Sorèze (2009), onde, por consenso internacional, se estabeleceu que o principal critério de classificação é baseado na clínica e reside nas características da expressão fenotípica do defeito genético correspondente. Deste modo, as ictioses hereditárias subdividem-se em dois grandes grupos, as Ictioses Não Sindromáticas, nas quais a alteração genética se evidencia única e exclusivamente na pele, e as Ictioses Sindromáticas, cuja apresentação da dermatose não ocorre de forma isolada, mas em associação com anomalias noutros sistemas orgânicos (Tabela 1)(6).

Tabela 1 - Terminologia geral e principais critérios utilizados na classificação atual das ictioses(6)

Termos Recomendados	Definição
<b>Terminologia geral</b>	
MEDOC	<i>Mendelian Disorders of Cornification</i> (desordens de cornificação com padrão de transmissão mendeliano)
Desordem de cornificação	Patologia resultante de uma anormal diferenciação dos queratinócitos
<b>Ictioses Adquiridas</b>	Ictioses não hereditárias, associadas a doenças neoplásicas, autoimunes, inflamatórias, nutricionais, metabólicas, infecciosas, neurológicas ou por reações medicamentosas
<b>Ictioses Hereditárias</b>	MEDOC que afetam a maior parte ou a totalidade do tegumento cutâneo, caracterizadas por hiperqueratose e/ou descamação cutânea
<b>Principal critério de diagnóstico para classificação das Ictioses Hereditárias</b>	
Ictioses Não Sindromáticas	Expressão fenotípica do defeito genético presente somente na pele
Ictioses Sindromáticas	Expressão fenotípica do defeito genético presente na pele e outros órgãos

As ictioses não sindromáticas, por seu turno, encontram-se divididas noutros três grandes grupos principais, as Ictioses Comuns, as Ictioses Congénitas Autossómicas Recessivas (ICAR) e as Ictioses Queratinopáticas, havendo, no entanto, variantes de ictioses não sindromáticas que não se inserem em qualquer destas categorias (Tabela 2)(6).

São consideradas ictioses comuns as que apresentam uma alta prevalência. São estas, a Ictiose Vulgar e a Ictiose Recessiva ligada ao cromossoma X de apresentação não sindromática(6).

A designação ‘ictioses congénitas autossómicas recessivas’ incluía formas sindromáticas e não sindromáticas da doença, pelo que foi redefinido em Sorèze (2009) e, atualmente, engloba, apenas, ictioses congénitas não sindromáticas. Delas fazem parte, a Ictiose Arlequim (IA), todo o espetro de patologias que envolve a Ictiose Lamelar (IL) e a Eritrodermia Ictiosiforme Congénita (EIC) e, variantes menores, como o Bebê Colódio Autolimitado (*self-healing collodion baby*), o Bebê Colódio Acral Autolimitado (*acral self-healing collodion baby*) e a Ictiose Fato de Banho (IFB)(6).

Outras formas de ictioses não sindromáticas, consideradas nesta classificação são: a Queratodermia Loricrina (QL), a Eritroqueratodermia Variabilis (EV), a Peeling Skin Disease (PSD) a Eritrodermia Ictiosiforme Congénita Reticular (EICR) e a doença KCLICK (*Keratosis Linearis - Ichthyosis Congenita - Keratoderma* i.e. Queratose Linear - Ictiose Congénita - Queratodermia).

‘Ictioses queratinopáticas’ é uma denominação nova, estabelecida na conferência de Sorèze, que engloba as formas da doença que apresentam, como base molecular, mutações no gene responsável pela expressão de queratina. Na mesma conferência, foi instituída outra alteração importante para a classificação deste grupo, uma vez que se estabeleceu que o termo ‘hiperqueratose epidermolítica’ deve ser usado, somente, como descrição ultraestrutural ou histopatológica. Deste modo, foi determinado que, no grupo das ictioses queratinopáticas, se inserem duas variantes principais: a Ictiose Epidermolítica (IE), novo termo criado para designar todo o espetro de patologias que se caracteriza, a nível ultraestrutural, por hiperqueratose epidermolítica (Ictiose Bolhosa, IB; Eritrodermia Ictiosiforme Congénita Bolhosa, EICB; Hiperqueratose Epidermolítica, HE; e Ictiose Exfoliativa, IEX) e a Ictiose Epidermolítica Superficial (IES), que se apresenta como a nova designação da Ictiose Bolhosa de Siemens (IBS). As variantes menores, que também integram esta categoria, são: a Ictiose Epidermolítica Anelar (IEA), a Ictiose de Curth-Macklin (ICM), a Ictiose Epidermolítica Autossómica Recessiva (IEAR) e o Nevo Epidermolítico Linear (NEL)(6).

A classificação das ictioses hereditárias sindromáticas baseia-se, tal como as não sindromáticas, em características clínicas e genéticas e sofreu algumas alterações, na conferência de Sorèze, visto terem sido incluídas novas patologias neste grupo (Tabela 3). As síndromes classicamente consideradas na literatura conservam a sua posição na lista das formas sindromáticas, como a IRLX de apresentação sindromática, a síndrome IFAP (*Ichthyosis follicularis - Atrichia - Photophobia* i.e. Ictiose Follicular - Atricose - Fotofobia), a síndrome

de Conradi-Hünemann-Happle (ou CDPX2, do inglês, *Chondrodysplasia punctata type 2* i.e. Condrodisplasia punctiforme tipo 2), a síndrome de Netherton (SN), a Tricotiodistrofia (TTD) associada ou não com ictiose congênita, a síndrome de Sjögren-Larsson (SSL), a síndrome de Refsum (SR), a síndrome de Gaucher tipo 2, a síndrome de Deficiência de Múltiplas Sulfatases (DMS), a síndrome KID (*Keratitits - Ichthyosis - Deafness* i.e. Queratite - Ictiose - Surdez), a síndrome de Chanarin-Dorfman (SCD), também conhecida como doença de armazenamento lipídico com ictiose, e a síndrome IPS (*Ichthyosis Prematurity Syndrome* i.e. Síndrome de Prematuridade com Ictiose). Para além das patologias já referidas, foram acrescentadas à categoria das ictioses sindromáticas: a síndrome IHS (*Ichthyosis Hypotrichosis Syndrome* i.e. Síndrome de Ictiose com Hipotricose) e a sua variante clínica (síndrome de ictiose congênita com atrofodermia, hipotricose e hipoidrose), a síndrome IHSC (*Ichthyosis - Hypotrichosis - Sclerosing Cholangitis* i.e. Ictiose - Hipotricose - Colangite esclerosante), a síndrome MEDNIK (*Mental retardation - Enteropathy - Deafness - Neuropathy - Ichthyosis - Keratoderma* i.e. Atraso mental - Enteropatia - Surdez - Neuropatia - Ictiose - Queratodermia), a síndrome CEDNIK (*Cerebral Dysgenesis - Neuropathy - Ichthyosis - Palmoplantar Keratoderma* i.e. Disgenesia cerebral - Neuropatia - Ictiose - Queratodermia palmoplantar) e a síndrome ARC (*Arthrogyrosis - Renal Dysfunction - Cholestasis* i.e. Artrogripose - Disfunção renal - Colestase)(6).

As seguintes tabelas resumizam a informação, já referida, acerca da classificação atual das ictioses hereditárias, incluindo, também, a sua classificação genética, nomeadamente, o modo de transmissão e os genes envolvidos em cada entidade.

**Tabela 2 - Classificação clínica e genética das ictioses hereditárias não sindromáticas(6)**

<b>Ictioses Hereditárias Não Sindromáticas</b>		
	<b>Modo de Transmissão Genética</b>	<b>Gene(s)</b>
<b>Ictioses Comuns</b> (Ictioses com alta prevalência: IV, 1:250-1000 e IRLX, 1:2000-6000)		
IV	Autossômica Semidominante	<i>FLG</i>
IRLX (apresentação não sindromática)	Autossômica Recessiva ligada ao cromossoma X	<i>STS</i>
<b>Ictioses Congénitas Autossómicas Recessivas</b> (Termo modificado que abrange somente ictioses congénitas não sindromáticas)		
<b>Tipos Principais</b>		
IL <sup>1</sup>	Autossômica Recessiva	<i>TGM1/NIPAL4/ALOX12B/ABCA12/loci em 12p11.2-q13</i>
EIC	“	<i>ALOXE3/ALOX12B/ABCA12/CYP4F22/NIPAL4/TGM1/loci em 12p11.2-q13</i>
IA	“	<i>ABCA12</i>
<b>Variantes menores</b>		
Bebé Colódio Autolimitado	Autossômica Recessiva	<i>TGM1, ALOX12B, ALOXE3</i>

(continuação Tabela 2)

Membrana Colódio Acral Autolimitada	“	<i>TGM1</i>
Ictiose Fato de Banho	“	<i>TGM1</i>
<b>Ictioses Queratinopáticas</b> (Novo termo para designar ictioses provocadas por mutações no gene da queratina)		
<b>Tipos Principais</b>		
IE (Nova designação para IB, EICB, HE e IEX)	Autossómica Dominante	<i>KRT1/KRT10</i>
IES (Nova designação para IBS)	“	<i>KRT2</i>
<b>Variantes menores</b>		
IEA	Autossómica Dominante	<i>KRT1/KRT10</i>
ICM	“	<i>KRT1</i>
IEAR	Autossómica Recessiva	<i>KRT10</i>
Nevo Epidermolítico	Mutações Somáticas	<i>KRT1/KRT10</i>
<b>Outras Formas de Ictiose Não Síndromática</b>		
Queratoderma loricrina	Autossómica Dominante	<i>LOR</i>
Eritroqueratoderma variabilis	“	<i>GJB3/GJB4</i>
Peeling Skin Disease	Autossómica Recessiva	<i>Locus desconhecido</i>
Eritrodermia Ictiosiforme Congénita Reticular	Autossómica Dominante (não é um dado certo)	<i>Locus desconhecido</i>
KLICK	Autossómica Recessiva	<i>POMP</i>

<sup>1</sup>Há alguns casos, descritos na literatura, de IL com transmissão autossómica dominante (o *locus* é ainda desconhecido).

Tabela 3 - Classificação clínica e genética das ictioses hereditárias sindromáticas(6)

Ictioses Hereditárias Sindromáticas		
	Transmissão Genética	Gene(s)
<b>Ictioses Sindromáticas ligadas ao cromossoma X</b>		
IRLX-apresentação sindromática	Autossômica recessiva ligada ao cromossoma X	<i>STS</i> (e outros)
Síndrome IFAP	“	<i>MBTPS2</i>
Síndrome de Conradi-Hünemann-Happle(CDPX2)	Autossômica dominante ligada ao cromossoma X	<i>EBP</i>
<b>Ictioses Sindromáticas (com)</b>		
<b>Malformações do cabelo proeminentes</b>		
Síndrome de Netherton	Autossômica recessiva	<i>SPINK5</i>
Síndrome IH	“	<i>ST14</i>
Síndrome IHSC	“	<i>CLDN1</i>
Tricotiodistrofia	“	<i>ERCC2/XPD;</i> <i>ERCC3/XPB;</i> <i>GTF2H5/TTDA</i>
Tricotiodistrofia (não associada a ictiose congênita)	“	<i>C7Orf11/TTDN1</i>
<b>Malformações neurológicas proeminentes</b>		
Síndrome de Sjögren-Larsson	“	<i>ALDH3A2</i>
Síndrome de Refsum (HMSN4)	“	<i>PHYH/PEX7</i>
Síndrome MEDNIK	“	<i>AP1S1</i>
<b>Doenças de curso fatal</b>		
Síndrome de Gaucher tipo 2	“	<i>GBA</i>
Síndrome de DMS	“	<i>SUMF1</i>
Síndrome CEDNIK	“	<i>SNAP29</i>
Síndrome ARC	“	<i>VPS33B</i>
<b>Outros sinais associados</b>		
Síndrome KID	Autossômica dominante	<i>GJB2 (GJB6)</i>
Síndrome de Chanarin-Dorfman	Autossômica recessiva	<i>ABHD5</i>
Síndrome de Prematuridade com Ictiose	“	<i>SLC27A4</i>

## 3.4. Etiopatogenia

### 3.4.1. Epiderme Normal

A diferenciação epidérmica caracteriza-se pela síntese e modificação de proteínas estruturais, em particular, as que constituem o envelope córneo, e os filamentos de queratina agregados a estas, assumindo-se, ambos, como os principais componentes do estrato córneo.

As proteínas precursoras do envelope córneo, como a involucrina, a loricrina e pequenas proteínas ricas em prolina (PPRP), são sintetizadas e depois unidas (por meio de ligações cruzadas), por ação de enzimas, as transglutaminases, sintetizadas na camada granulosa(1).

Os espaços intercelulares do estrato córneo contêm lamelas ricas em lípidos, segregados, ao nível da junção entre a camada granulosa e o estrato córneo, pelos corpos lamelares, ou corpos de Odland, presentes em grande número no citoplasma dos queratinócitos da camada granulosa. Estas lamelas lipídicas contêm, para além de lípidos, ácidos gordos livres, triglicéridos, enzimas hidrolíticas e esteróides livres, incluindo o sulfato de colesterol (todos provenientes da secreção dos corpos lamelares)(1).

A estas lamelas lipídicas, estão ligadas, covalentemente, as proteínas precursoras do envelope córneo, formando uma conexão entre o meio intracelular, dos corneócitos, e o meio extracelular - o envelope córneo - que confere resistência e flexibilidade ao estrato córneo(1).

Relativamente ao segundo principal componente do estrato córneo - os filamentos intermediários de queratina dos corneócitos - a sua síntese é codificada por duas famílias de genes, que codificam dois tipos de polipéptidos, o tipo I (ácido) e o tipo II (neutro/básico), cuja expressão é realizada em pares específicos, que reúnem os dois tipos. Depois de sintetizados, os filamentos de queratina são agregados pela filagrina, uma proteína rica em histidina, armazenada como pró-filagrina, nos grânulos de querato-hialina, na camada granulosa(1).

No que concerne o processo de descamação fisiológica da epiderme, este é resultado da conversão, pela esteróide-sulfatase, do sulfato de colesterol a colesterol, que conduz à quebra das lamelas lipídicas e, conseqüentemente, à rutura do envelope córneo, permitindo a fragmentação do estrato córneo. Este processo é facilitado pelos desmossomas da camada córnea, os quais apresentam algumas alterações estruturais em relação aos das restantes camadas epidérmicas, já que a sua densidade e coesão diminuem, na epiderme normal, desde a camada basal até ao estrato córneo, para facilitar o processo de descamação, o que não acontece em estados de hiperqueratose(1).

### 3.4.2. Ictioses Comuns

Estudos bioquímicos da década de 80 demonstraram que, na pele com IV, a captação de histidina radioativa, pela camada granulosa, estava diminuída. A histidina é necessária para a síntese de pró-filagrina, a molécula precursora da filagrina. Os mesmos estudos notaram que a pró-filagrina estava praticamente ausente na epiderme e queratinócitos, e que a síntese de filagrina era deficitária. A filagrina é um péptido que se apresenta como o maior componente dos grânulos de querato-hialina da camada granulosa e tem como função ligar-se aos filamentos de queratina, promovendo a sua agregação e levando ao achatamento dos queratinócitos do estrato córneo (corneócitos). A filagrina é, subsequentemente, sujeita a proteólise, da qual resultam aminoácidos livres, como o ácido urocânico e o ácido pirrolidona carboxílico, cuja função é a retenção de água(1, 11).

Em 2002, estudos genéticos confirmaram a existência de uma relação entre a incidência de IV, e a ausência de camada granulosa, bem como de alterações do complexo genético de diferenciação epidérmica no cromossoma 1q21. Este complexo contém os genes que codificam a síntese de filagrina e outras proteínas essenciais à maturação e formação da barreira epidérmica(1).

Mais tarde, em 2006, foi comprovado, num estudo genético em famílias afetadas, que duas mutações com perda de função (R501X e 2282del4), no gene da filagrina (*FLG*, do inglês, *Fillagrin*), causam IV(1).

Apesar de, durante algum tempo, se ter acreditado que a transmissão da IV era autossômica dominante, atualmente conclui-se que é mais correto considerá-la semidominante, o que significa que uma mutação no gene *FLG* pode causar um fenótipo moderado, no entanto, duas mutações podem originar uma expressão mais pronunciada do defeito genético(12).

Na década de 70, foi identificada como causa de IRLX, a deficiência da enzima esteróide-sulfatase (STS, do inglês, *Steroid Sulphatase*), ou colesterol-sulfatase, responsável pela hidrólise de grupos sulfato. Este facto deve-se a mutações, frequentemente de deleção, no gene que codifica esta enzima, localizado na parte distal do braço curto do cromossoma X(1, 11, 12).

A deficiência de STS, que pode ser comprovada por testes em fibroblastos, células epidérmicas, leucócitos, folículos capilares, amniócitos e tecido testicular, tem como consequência direta, um aumento do seu substrato, o sulfato de colesterol, a nível do plasma, membranas dos eritrócitos, estrato córneo e matriz das unhas(1).

O sulfato de colesterol é parte integrante das camadas da epiderme e tem como função estabilizar as bicamadas lipídicas intercelulares(1).

A análise lipídica da epiderme normal mostra uma diminuição gradual nos níveis de sulfato de colesterol da camada granulosa (6%) para o estrato córneo (3%). Concomitante a esta diminuição é o aumento dos níveis de colesterol, o que reflete a atividade da enzima esteróide-sulfatase na junção entre a camada granulosa e o estrato córneo, ao promover a

hidrólise dos grupos sulfato. Como consequência, é perdida a estabilidade das bicamadas lipídicas intercelulares do estrato córneo, sendo acionada a sua desintegração, o que conduz ao processo de descamação fisiológica(1).

Na IRLX, a deficiência da enzima STS perturba este ciclo de descamação fisiológica, pelo acúmulo de sulfato de colesterol, o qual promove a inibição de proteases de serina, como as calicreínas, resultando em desmossomas retidos no estrato córneo e na redução da descamação(11).

A enzima STS promove, também, a hidrólise dos grupos sulfato de algumas hormonas sexuais, o que significa que a deficiência desta enzima provoca um aumento das suas formas sulfatadas, como é o caso da 17-hidroxiprogesterona, da estrona e da dehidroepiandrosterona. A alteração deste perfil hormonal pode explicar, em parte, o anormal desenvolvimento testicular que se verifica em alguns doentes com IRLX(1).

Outra consequência identificada como decorrente da deficiência da STS, neste caso, no feto, é a diminuição dos níveis séricos e urinários de estriol maternos, o que pode estar associado a atraso de crescimento intra-uterino e a trabalho de parto prolongado(1, 6).

Menos frequentemente, as deleções no gene STS podem ser extensas, como parte de uma 'síndrome genética contígua', que afeta genes vizinhos, pelo que doentes com este tipo de mutações podem apresentar uma forma sindrômica de IRLX(12).

### 3.4.3. Ictioses Congénitas Autossómicas Recessivas

Como já foi referido, o termo ictioses congénitas autossómicas recessivas refere-se ao largo espetro de patologias que envolve a IL, a EIC e a IA, acerca das quais permanece por esclarecer uma correlação clara entre genótipo e fenótipo(12).

A IA é a apresentação mais grave deste grupo. É resultado de graves mutações *nonsense*<sup>1</sup>, no gene ABCA12 (*ATP-Binding Cassette, Subfamily A, number 12*), no cromossoma 2q34. Este gene codifica a síntese de um transportador lipídico (*ATP-Binding Cassette A12*), de extrema importância na produção dos corpos lamelares e na secreção do seu conteúdo, aquando da formação do envelope córneo(11, 12).

Um outro tipo de mutações, *missense*<sup>2</sup>, neste mesmo gene, ABCA12, está na origem de IL e de EIC, com apresentações de menor gravidade do que a IA, provavelmente porque estas mutações permitem algum tipo de atividade residual do transportador lipídico(1, 12).

Mutações no gene TGM-1 (*Transglutaminase-1*), que codifica a síntese da enzima transglutaminase-1, estão na origem de todo um espetro que varia de EIC a IL grave, dependendo do tipo de mutações que afetam o gene (homo ou heterozigóticas). Esta enzima,

<sup>1</sup> Nas mutações *nonsense*, um determinado codão de resíduo de aminoácido é substituído por um codão de terminação.

<sup>2</sup> As mutações *missense* definem-se pela codificação de um aminoácido diferente do normal. Os efeitos fenotípicos são, geralmente, tão graves quanto maior for a diferença na natureza química das cadeias laterais dos resíduos dos aminoácidos em causa.

sintetizada na camada granulosa, tem como função ligar proteínas intracelulares do queratinócito, às ceramidas extracelulares, no processo de formação do envelope córneo. A IFB, o bebé colódio autolimitado e a variante bebé colódio acral autolimitado são, também, resultado de mutações no gene TGM-1(11, 12).

A IFB, em particular, deve a sua etiologia ao facto de a TGM-1 ser sensível à temperatura, tendo sido demonstrada uma diminuição da sua atividade em temperaturas entre 25°C e 37°C(1).

Os genes ALOXE3 e ALOX12B, localizados no cromossoma 17p13, são os responsáveis pela expressão da lipoxigenase-3 (LOX3) epidérmica e da 12-lipoxigenase (12-LOX), respetivamente. Estas estão envolvidas no metabolismo de ácidos gordos essenciais, fosfolípidos e triglicéridos, sendo que, na epiderme, a deficiência destas enzimas acarreta disfunções nos lípidos derivados dos corpos lamelares e na formação das membranas lipídicas responsáveis pela manutenção da permeabilidade epidérmica. Mutações nos genes ALOXE3 e ALOX12B dão origem a IL, EIC e bebé colódio auto-limitado(1, 11).

Outro gene implicado na origem da IL e da EIC é o gene NIPAL4 ou ICHTHYIN, localizado no cromossoma 5q33, que codifica a expressão do recetor transmembranar *ichthyin*, implicado na via da 12-lipoxigenase. Mutações neste gene vão ter consequências a nível do metabolismo lipídico da epiderme(1, 6).

No cromossoma 19, o gene CYP4F22 codifica a síntese da proteína CYP4F22, pertencente ao grupo de enzimas do citocromo P450, a qual se pensa desempenhar um papel na via da 12-lipoxigenase. Mutações neste gene estão associadas ao desenvolvimento de EIC(1, 6).

#### 3.4.4. Ictioses Queratinopáticas

As queratinas pertencem a uma família de mais de vinte proteínas, expressas em pares compostos por queratinas ácidas (tipo I) e queratinas básicas (tipo II), cuja expressão está codificada no cromossoma 17q12-21 e no cromossoma 12q11-13, respetivamente. Os monómeros de queratina vão formar dímeros, que vão dar origem, quando agregados, aos filamentos intermediários de queratina, os quais constituem o citoesqueleto das células epidérmicas, responsável pela estabilidade estrutural e flexibilidade destas(11).

Na pele, os queratinócitos basais expressam, predominantemente, as queratinas 5 e 14, enquanto as células das camadas suprabasais expressam as queratinas 1 e 10. As células da camada granulosa sintetizam, também, queratina 2(11).

Mutações heterogéneas nos genes KRT1 (*keratin 1*) e KRT10 (*keratin 10*) estão na origem de grande parte das ictioses queratinopáticas(11).

A IE, a IEA e o nevo epidermolítico são resultado de mutações nos genes KRT1 e KRT10. A ICM advém de defeitos genéticos no gene KRT1, enquanto a IEAR tem origem em mutações no gene KRT10. Mutações no gene KRT2 resultam em IES(6, 11).

### 3.4.5. Outras Formas de Ictioses Não Sindromáticas

A queratodermia lorícina resulta de mutações no gene LOR, responsável pela expressão de uma das proteínas precursoras do envelope córneo, a lorícina(1, 6).

A eritroqueratodermia variabilis deve-se a mutações nos genes GJB3 e GJB4, que codificam a expressão da conexina 31 e da conexina 30.3, respetivamente, proteínas que compõem as subunidades das junções comunicantes. Mutações em ambos os genes levam a alterações da função destas proteínas, nomeadamente, a nível da homeostasia celular, do metabolismo do cálcio, do desenvolvimento e controlo do crescimento celular e da resposta celular sincronizada a estímulos(6, 11).

A associação de queratose linear, ictiose congénita e queratodermia (KLICK) é resultado de mutações no gene POMP (*proteasome maturation protein*), responsável pela expressão de proteínas de maturação do proteossoma, um complexo proteico capaz de degradar outras proteínas em oligopéptidos. Análises imunohistoquímicas da pele de doentes com KLICK demonstraram alterações na distribuição do POMP, na epiderme, e uma formação anormal das camadas externas da pele, o que sugere que o proteossoma tenha um papel importante na diferenciação terminal da epiderme humana(13).

Em relação à PSD e à EICR, ainda não foram estabelecidos os mecanismos genéticos dos quais estas patologias derivam(6).

### 3.4.6. Ictioses Sindromáticas

A IRLX de apresentação sindromática caracteriza-se pela, já referida, ‘síndrome genética contígua’, na qual, a mutação do gene STS se estende a genes vizinhos. Como resultado desta síndrome, os doentes podem apresentar não só ictiose, como também outros sintomas diversificados, tais como, criptorquídea, alterações da contagem e motilidade de espermatozóides, cancro do testículo e outros, a serem abordados mais adiante(1).

A síndrome IFAP tem origem em mutações no gene MBTPS2, que regula a transcrição de uma metaloproteinase de zinco intramembranar, tendo esta, como funções, ativar proteínas reguladoras da transcrição de esteróides e promover a resposta do retículo endoplasmático ao *stress*(14).

A síndrome de Conradi-Hünemann-Happle, deve-se a mutações no gene EBP que codifica a expressão de uma enzima chave no metabolismo dos esteróides, a 8-7 esteróide-isomerase. O bloqueio desta enzima provoca acumulação tóxica de produtos intermédios do metabolismo dos esteróides (como 8-deidrocolesterol - 8-DHC - e colesterol) e, também, um défice de produtos finais deste(11).

Mutações no gene *SPINK5* (*Serine protease inhibitor Kazal-type 5*), responsável pela expressão do complexo proteico inibidor das proteases da serina (*SPINK5* ou *LEKTI*, do inglês, *Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor*), estão na base do desenvolvimento da síndrome de Netherton. O *LEKTI* inibe uma variedade de proteases da serina, no estrato córneo, como a tripsina ou a quimotripsina. A sua ausência leva à hiperatividade destas proteases, envolvidas no processo de descamação e na resposta inflamatória(11).

A síndrome IHS é devida a mutações no gene *ST14*, que codifica a expressão de uma protease da serina transmembranar, a matriptase. Os doentes que sofrem desta síndrome evidenciam uma degradação anormal dos desmossomas do estrato córneo, o que sugere que esta protease desempenhe um importante papel na descamação epidérmica(15).

A síndrome IHSC é fruto de mutações homozigóticas no gene *CLDN1* (*claudin-1*). Este gene codifica a síntese de uma proteína, *claudin-1*, parte integrante das junções de oclusão epidérmicas, as quais detêm um papel fundamental no controlo do fluxo de água transepitérmico(16).

A TTD pode, ou não, estar associada a ictiose congénita, dependendo das mutações que originem a doença. As formas associadas a ictiose congénita advêm de defeitos genéticos nos genes *ERCC2/XPD*, *ERCC3/XPB*, *GTF2H5/TTDA*, que codificam a expressão de proteínas pertencentes ao complexo geral do fator de transcrição IIH (TFIIH, Transcription Factor IIH). Este complexo está envolvido na via de reparação de ADN por excisão de nucleótidos (NER, do inglês, *nucleotide excision repair*), necessária para reparar danos no ADN causados, por exemplo, por radiação solar UV. O complexo TFIIH também desempenha um papel importante na transcrição de ARN, o primeiro passo da síntese proteica. O facto de, aproximadamente, metade dos doentes com TTD apresentarem fotossensibilidade prende-se com a atividade deficitária do NER(1, 11, 17).

A forma de TTD não associada a ictiose congénita deve-se a mutações no gene *C7Orf11/TTDN1* (*C7Orf11*, designação do locus da doença, localizado no cromossoma 7p14; *TTDN1*, do inglês, *TTD nonphotosensitive 1*). Análises de imunofluorescência sugerem que o gene não influencia, diretamente, o TFIIH e, dada a ausência de fotossensibilidade cutânea nestes doentes, há fortes indícios de que *C7orf11* esteja envolvido na transcrição de ADN, mas não na sua reparação(17).

A síndrome de Sjögren-Larsson deve-se a mutações no gene responsável pela expressão da aldeído desidrogenase, *ALDH3A2*, responsável pela oxidação de aldeídos e ácidos gordos. Anomalias desta enzima, na epiderme, conduzem a um deficiente metabolismo lipídico, nomeadamente na formação e secreção dos corpos lamelares; e a uma expressão aumentada do leucotrieno B4 nos queratinócitos e fibroblastos, o que se traduz numa componente inflamatória exacerbada da pele(1, 18).

A síndrome de Refsum origina-se de defeitos no gene *PHYH* (*phytanoyl-CoA hydroxylase*), que codifica a síntese da enzima fitanoil-CoA hidroxilase e, menos frequentemente, de mutações no gene *PEX7* (*peroxin-7*), responsável pela expressão do recetor proteico *peroxin-7*. A função deste recetor consiste em importar proteínas PTS2 (do inglês, *peroxisomal targeting signal*

*type 2*), o que permite o acesso da fitanoil-CoA hidroxilase à via do peroxissoma, do qual depende o seu correto funcionamento. Alterações na atividade desta enzima, decorrentes de qualquer dos defeitos genéticos, levam ao acúmulo patológico, sérico e tecidual, de ácido fitânico, um produto do metabolismo de gorduras(1, 11, 12, 19).

A síndrome MEDNIK resulta de mutações no gene *AP1S1*, que codifica a síntese de uma subunidade ( $\sigma 1A$ ) de um complexo proteico (AP-1), cuja função é iniciar o transporte de diversas proteínas necessárias para o desenvolvimento e organização das células. Também desempenha um papel fulcral na criação e sobrevivência dos embriões. Alterações a nível deste complexo proteico resultam numa desorganização molecular, o que conduz a modificações no normal desenvolvimento das várias redes neurais, o que afeta a medula espinhal, o ouvido interno, o cérebro e a pele dos doentes com MEDNIK(20, 21).

Mutações no gene *GBA*, que codifica a síntese da enzima glucocerebrosidase, são a causa do desenvolvimento da síndrome de Gaucher tipo 2. Esta enzima é responsável pela clivagem do glicolípido, glucocerebrosídeo, derivado da fagocitose de membranas celulares. Alterações na actividade da glucocerebrosidase resultam na acumulação de glucocerebrosídeo nos macrófagos e no sistema nervoso central(1, 11).

A síndrome de DMS advém de mutações a nível do gene *SUMF1*, responsável pela expressão de uma enzima geradora de formilglicina (*FGly*, do inglês, *formylglycine*). Esta enzima, denominada, FGE (do inglês, *formylglycine-generating enzyme*), catalisa a formação de resíduos de *FGly*, essenciais na ativação das sulfatases. Desta maneira, a ausência da FGE conduz a um comprometimento da atividade de todas as sulfatases(11, 22).

A síndrome CEDNIK deve-se a mutações no gene *SNAP29*, o qual codifica a expressão de uma proteína SNARE (*Soluble NSF Attachment Receptor*), envolvida (juntamente com a proteína Rab, uma GTPase) nos processos de tráfego e fusão vesiculares. A expressão diminuída desta proteína resulta numa maturação e secreção anormais relativas aos corpos lamelares o que, por consequência, acarreta alterações dos lípidos e das proteases epidérmicas(23).

A síndrome ARC deve a sua origem a mutações no gene *VPS33B*, o qual codifica a proteína *VPS33B*. A função desta proteína, que é auxiliar as proteínas SNARE no processo de fusão membranar, está comprometida nesta síndrome(24).

Mutações no gene *GJB2*, responsável pela expressão da conexina 26, levam ao desenvolvimento da síndrome KID. Como já foi referido, a propósito da eritroqueratodermia variabilis, que também apresenta este tipo de disfunção, as conexinas são proteínas que compõem as subunidades das junções comunicantes. Alterações da atividade destas acarretam distúrbios da homeostasia celular, principalmente, a nível do metabolismo do cálcio e do controlo e crescimento celulares(11). Em alguns casos, a síndrome KID pode coexistir com a síndrome de Clouston, resultado de mutações no gene *GJB6*, que codifica a conexina 30. Ambas as síndromes pertencem ao grupo das displasias ectodérmicas(6, 25).

A síndrome de Chanarin-Dorfman é resultante de mutações no gene *ABHD5* (também denominado, *CG158*) que codifica a expressão de uma enzima solúvel, a *CG158*, a qual desempenha um importante papel na hidrólise de lípidos armazenados nas células. Um

funcionamento anormal desta enzima implica disfunções no processo de armazenamento lipídico, com uma conseqüente acumulação de lípidos em tecidos onde, normalmente, estes não são armazenados(1, 26).

A síndrome IPS tem origem em mutações no gene SLC27A4, o qual codifica a expressão de uma proteína transportadora de ácidos gordos, a FATP4 (*fatty acid transport protein 4*). Alterações na atividade desta proteína conduzem a um deficiente metabolismo de ácidos gordos(27).

### 3.4.7. Ictioses Adquiridas

As ictioses adquiridas são raras e estão, geralmente, associadas a patologias sistêmicas subjacentes, como doenças neoplásicas, autoimunes, inflamatórias, nutricionais, metabólicas, infecciosas, neurológicas ou por reações a fármacos(6).

No caso das neoplasias, pensa-se que a causa do desenvolvimento de ictiose, como condição paraneoplásica, poderá dever-se a uma diminuição da lipogénese, a nível da derme, ou a uma expressão aumentada do fator de crescimento epidérmico, o que se traduz numa epiderme hiperproliferativa. A ictiose associada a doença maligna, mais comum, é a que se desenvolve com o linfoma de Hodgkin. Há, também, casos de ictiose adquirida associada a linfoma não-Hodgkin, linfoma de células T cutâneo, papulose linfomatóide, mieloma múltiplo, carcinoma da mama, pulmão, cólo do útero e fígado, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma e sarcoma de Kaposi(1).

Doenças metabólicas e nutricionais podem levar ao desenvolvimento de ictiose, por distúrbios de absorção de lípidos e vitaminas, o que se reflete na estrutura e integridade epidérmicas, causando disfunções nos processos de maturação e descamação e nas características de permeabilidade epidérmicas. Condições como má nutrição, doença celíaca, doença de Crohn, síndrome de Shwachman (insuficiência pancreática) podem ocorrer com ictiose, assim como distúrbios metabólicos presentes à nascença, como acidémia metilmalónica e deficiência de holocarboxilase ou biotinidase(1).

A ictiose pode, também, surgir como complicação de falência renal, associada ou não, com hiperparatiroidismo secundário ou primário, hipopituitarismo, hipotiroidismo ou diabetes. Outras causas raras de ictiose adquirida são doenças do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistémico, dermatomiosite não associada com malignidade e esclerose sistémica coexistente com lúpus. Há, também, relatos de ictiose adquirida associada a sarcoidose, lepra, infeção por VIH e mielopatia associada ao retrovírus HTLV-1 (*Human T Lymphotropic Virus type 1*)(1).

Estão também documentados casos de ictiose adquirida como sinal de apresentação de síndromes mielodisplásicas, como reação a transplante de medula óssea e em associação com a doença de enxerto contra hospedeiro, síndrome de Haber e fascíte eosinofílica(1).

Substâncias que resultem em níveis diminuídos de colesterol, como ácido nicotínico e triparanol, podem causar ictiose, uma vez que as moléculas de colesterol constituem 25% dos lípidos do estrato córneo. Em casos raros, fármacos inibidores da HMG CoA (hidroxi-metil-glutaril-CoA), como as estatinas, também podem causar ictiose(1).

O aparecimento de ictiose foi também associado a outros fármacos, como maprotilina, cimetidina, alopurinol, hidroxiuréia, clofazamina, algumas butiferas e a fenotiazina, dixirazina(1).

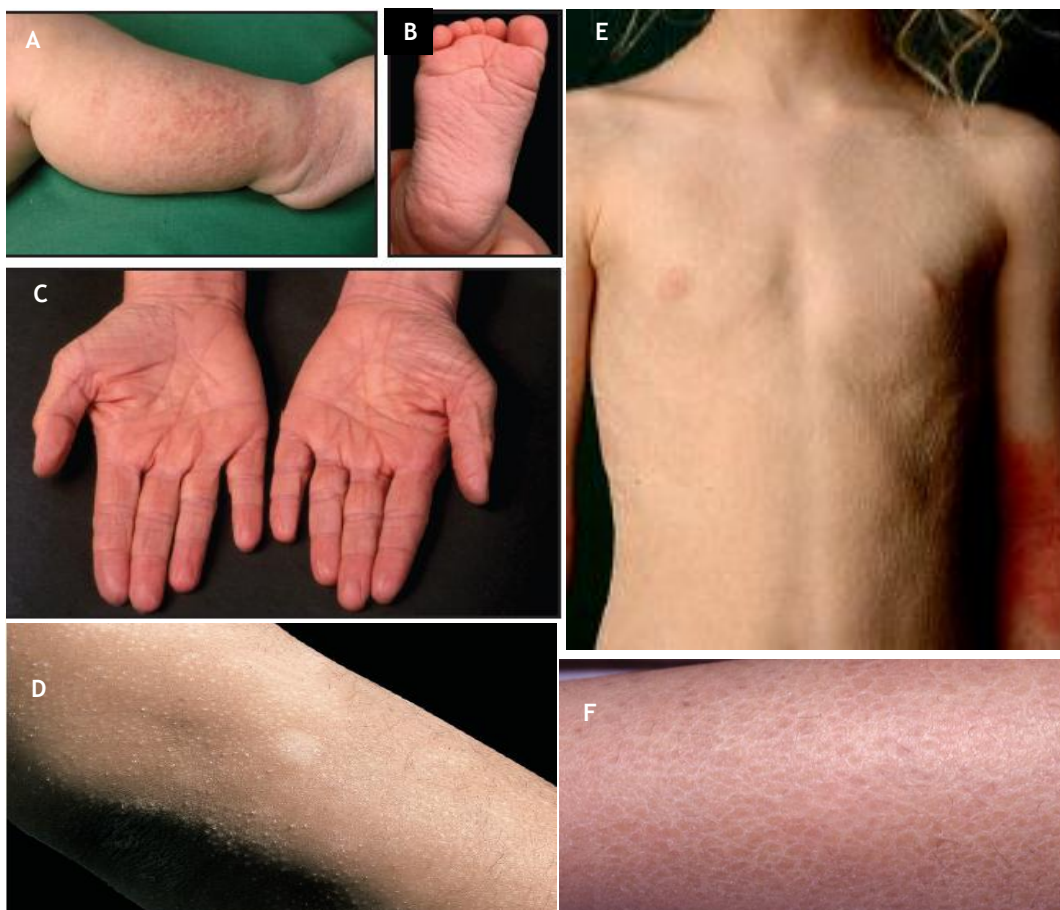
## 3.5. Apresentação Clínica

### 3.5.1. Ictioses Comuns

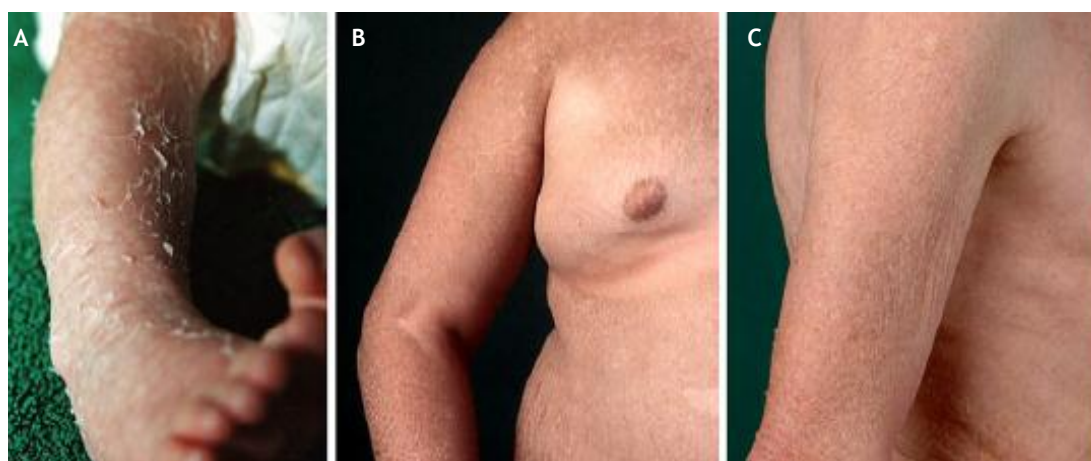
A IV afeta cerca de 1 em cada 250-1000 crianças e apresenta-se, geralmente, 2 a 6 meses após nascimento. Caracteriza-se por um tipo de escamas finas, pequenas, semi-aderentes, com bordo levantado, de cor esbranquiçada-acinzentada. A distribuição da descamação é generalizada, mais intensa nas superfícies de extensão e extremidades inferiores, sendo as fossas antecubitais e poplíteas, frequentemente, poupadas. Há hiperlinearidade palmoplantar. A IV está, frequentemente, associada com eczema, dermatite atópica (50-60% dos casos), rinoconjuntivite alérgica, hipoidrose, prurido e queratose pilar. O curso da doença é estável, melhorando habitualmente no verão(6, 7, 12).

A IRLX, de apresentação não sindrômica, afeta 1 em cada 2000-6000 crianças e manifesta-se, exclusivamente, em rapazes. A doença apresenta-se com uma descamação pronunciada e/ou eritrodermia no período neonatal ou pode apresentar-se mais tarde, cerca de 2 a 6 meses após nascimento(6). É possível, ao nascimento, a pele ter aspeto de membrana colóidica. Este tipo de ictiose revela-se, em dois terços dos casos, com um tipo de escamas poligonais e aderentes, de cor castanho escura ou acinzentada e de tamanho médio a grande, enquanto um terço se apresenta com um tipo de escama fina, de cor acinzentada, o que torna por vezes difícil fazer uma distinção clara em IV e IRLX, sendo que há casos nos quais os doentes apresentam os dois tipos de ictiose(6, 12). A distribuição da descamação é generalizada, sendo mais intensa na região do pescoço e com as pregas poupadas. É possível a associação de IRLX com hipoidrose. O curso da doença é estável, frequentemente melhor no verão(6).

Outra característica comum a cerca de um terço dos doentes com IRLX é, ao nascimento, haver um trabalho de parto prolongado devido a atrasos na dilatação cervical, com possíveis complicações perinatais(1).



**Figura 1** - Manifestações clínicas de IV. (A) Bebê com IV e eczema concomitante(12); (B) Bebê com hiperlinearidade plantar(12); (C) Hiperlinearidade palmar em doente do sexo feminino de 40 anos(12); (D) Queratose pilar(28); (E) IV com eczema concomitante (6); (F) Distribuição das escamas na zona tibial anterior(29).



**Figura 2** - Manifestações clínicas de IRLX. (A) Descamação pronunciada, na 3ª semana de vida(6); (B) Escamas de cor castanha, num rapaz de 14 anos(6); (C) Escamas esbranquiçadas/acinzentadas, num doente idoso(6).

### 3.5.2. Ictioses Congénitas Autossómicas Recessivas

A ictiose arlequim é o tipo de ICAR com a apresentação clínica mais grave e tem uma incidência estimada de 1:1 000 000 crianças. Ao nascimento, a maior parte dos bebés são pré-termo e nascem com uma membrana colódio espessa, dura e fissurada, tipo armadura, que lhes imobiliza os movimentos; também apresentam ectropion e eclabium graves, contraturas, sinéquia dos pavilhões auriculares e, por vezes, sindactilia. Estes bebés apresentam um sério risco de vida, no período neonatal (taxa de mortalidade de 10%-20%), por várias razões: a desregulação térmica que estes bebés apresentam é grave e o risco de contraírem infeções é muito elevado; a restrição de movimentos, nomeadamente os movimentos de expansão torácica, pode levar a insuficiência respiratória; a ausência ou alteração nos movimentos de sucção causam dificuldades de alimentação, o que pode causar hipoglicemia, desidratação e falência renal(1, 6, 12).

Com a evolução e o aperfeiçoamento dos cuidados médicos, a sobrevivência destes bebés tem sido possível. Nestes casos, após o período neonatal, a doença evolui para o desenvolvimento de eritrodermia exfoliativa/descamativa, semelhante a EIC grave. As escamas são grandes e espessas (tipo placa), de cor cinzenta ou amarelada e a distribuição da descamação é generalizada e com eritema grave associado. Há hipoidrose, com desregulação térmica grave, alopecia cicatricial, e envolvimento palmoplantar, eventualmente, com sindactilia. Estas crianças podem, também, ter contraturas, osteomalacia, problemas de desenvolvimento e baixa estatura(1, 6, 12).

A IL tem uma incidência de menos de 1:300 000 crianças. Ao nascimento, os bebés apresentam-se com membrana colódio, ectropion e eclabium, o que confere algum risco de vida. Depois do desaparecimento da membrana, dentro de aproximadamente um mês, dá-se o aparecimento das escamas, grandes, espessas, profundas e extremamente aderentes (tipo placa), de cor acastanhada ou negra. A distribuição das escamas é generalizada e, possivelmente, com focos pronunciados de descamação (couro cabeludo, abdómen e parte distal dos membros inferiores). Estes doentes apresentam, também, eritema de grau variável, e fissuras dolorosas, em especial nas zonas de flexão, dedos e nas regiões palmar e plantar. Na realidade, consoante o gene afetado pela mutação, ocorrem diferentes níveis de envolvimento palmoplantar (*NIPAL4*: queratodermia pronunciada; *ALOX12B* e *CYP4F22*: liquenificação pronunciada e queratodermia moderada; *ALOXE3*: tipo IV; *TGM1*: envolvimento palmoplantar frequente). Outras características apresentadas por estes doentes incluem: hipoidrose moderada a grave; alopecia cicatricial; ectropion persistente; hipoplasia congénita das cartilagens auricular e nasal; atrasos de crescimento e baixa estatura (em casos graves); limitação dos movimentos articulares; contraturas em flexão e esclerodactilia(1, 6).

O curso da doença varia de moderado a grave. Nos casos menos graves de IL, as escamas tipo placa, previamente descritas, podem estar presentes, apenas, na parte distal dos membros inferiores, na parte proximal dos membros superiores e, raramente, no tronco e na região

frontal. Estes doentes, geralmente, apresentam escamas cinzentas nas flexuras e no pescoço; eritema moderado; hipoidrose focal; hiperlinearidade palmoplantar; e alguma tendência para melhoria dos sintomas, no verão(1, 6).

Alguns doentes com IL têm uma resolução parcial da descamação na face e nos membros, enquanto o tronco permanece afetado. É a chamada ictiose fato de banho(1).

Os sinais clínicos da eritrodermia ictiosiforme congénita surgem logo ao nascimento. É pouco frequente, mas existe a possibilidade dos bebés nascerem com uma membrana colódio ligeira, de maneira que o risco de morte está presente no período neonatal. Nos casos em que tal não acontece, os bebés têm escamas finas, de cor branca ou cinzenta e a distribuição da descamação é generalizada, sendo possível a existência de focos pronunciados de descamação. Típica deste tipo de ictiose é a presença de eritema, de intensidade variável, mas, frequentemente, pronunciado. Outras características apresentadas por estes doentes incluem: hipoidrose moderada a grave; possível alopecia cicatricial; problemas de desenvolvimento e baixa estatura (se grave); e envolvimento palmoplantar que, como na IL, é diverso, consoante o gene afetado pela mutação. O curso da doença varia de moderado a grave(6).



**Figura 3** - Manifestações clínicas de IA e de IL. (A) IA, ao nascimento(6); (B) e (C) Evolução de IA para EIC exfoliativa(6); (D) membrana colódio, com ectropion e eclabium, na IL(6); (E) IL, na infância(6); (F) IL causada por mutações graves no gene TGM-1, num doente de 79 anos(6).



**Figura 4** - Manifestações clínicas de EIC e IFB. (A) EIC, na infância(6); (B) EIC moderada, num doente com mutações no gene ALOXE3(6); (C) IFB, variante de IL, na qual há uma resolução parcial da descamação nos membros(6).



**Figura 5** - Bebê colóidio autolimitado. (A) com uma semana de vida(11); (B) com 3 meses de vida(11).

### 3.5.3. Ictioses Queratinopáticas

Os sinais de ictiose epidermolítica surgem ao nascimento, em que os bebés nascem com fragilidade anómala da pele, que resulta em erosões extensas, descamação moderada e eritrodermia evidente. O risco de morte, durante o período neonatal, é elevado. As erosões vão sendo substituídas por hiperqueratose pronunciada, nos primeiros meses de vida(6, 7).

A ictiose epidermolítica anelar caracteriza-se pelo desenvolvimento de numerosas placas descamativas, eritematosas, com forma anelar, no tronco e nas extremidades, que vão aumentando, lentamente, com posterior resolução (apresentação intermitente de IE)(6).

A descamação, na IE, é generalizada, mas mais proeminente nas áreas de fricção, como é o caso das áreas articulares; há descamação, também, no couro cabeludo. As escamas são moderadamente aderentes, de cor acastanhada/esbranquiçada. O envolvimento palmoplantar depende do gene mutante que origina a doença. Se a mutação se der no gene KRT1, o doente apresentará queratoderma palmoplantar epidermolítica; se, por outro lado, o gene mutante for o KRT10, não há, geralmente, envolvimento palmoplantar, mas é possível que existam exceções. Outras características apresentadas por estes doentes incluem: a presença, frequente, de eritema e prurido; o desenvolvimento de bolhas pós-traumáticas; e uma propensão aumentada ao desenvolvimento de infeções/impetigo. É possível que estes doentes apresentem, também, hipoidrose e, nos fenótipos mais graves, podem verificar-se atrasos no desenvolvimento(6).

A ictiose epidermolítica superficial manifesta-se, também, ao nascimento, com eritrodermia e bolhas, por toda a superfície corporal. Dentro de semanas, após o nascimento, há o desenvolvimento de hiperqueratose, particularmente, nas zonas de extensão das articulações. A descamação ocorre nas áreas de fricção e as escamas são finas a moderadamente espessas, aderentes, de cor castanha; relativamente ao processo de descamação, verifica-se um fenómeno de “mudança de pele”, no qual se encontram regiões sem escamas castanhas e com pele “nova”. O eritema, presente ao nascimento, vai desaparecendo e, normalmente, não há envolvimento palmoplantar. Outras características apresentadas por estes doentes incluem prurido e o desenvolvimento de bolhas, ao menor traumatismo, principalmente, no verão. É possível que estes doentes apresentem, também, hipoidrose(6).

A ictiose de Curth-Macklin, também conhecida como ictiose hystrix, manifesta-se nos primeiros anos de infância, com queratoderma palmoplantar difusa ou estriada. A doença evolui, com agravamento da queratoderma palmoplantar e com o desenvolvimento de placas hiperqueratósicas sobre as articulações e/ou pápulas hiperqueratóticas no tronco e extremidades. As escamas são espessas e espiculadas, de cor amarela/acastanhada e encontram-se distribuídas nas regiões palmar e plantar, nas grandes articulações e, mais raramente, no tronco e nas extremidades. É possível, nestes doentes, a existência de eritrodermia. O envolvimento palmoplantar, neste tipo de ictiose, é grave, dado que a queratoderma é intensa, originando fissuras profundas, dolorosas e sangrantes, o que pode levar a contraturas em flexão e a bandas de constrição. Outra das consequências da ICM é o desenvolvimento de gangrena, com perda de dedos(6).

### 3.5.4. Outras Formas de Ictioses Não Sindromáticas

A queratodermia loricrina manifesta-se ao nascimento, nascendo o bebé com membrana colódio ou com características cutâneas semelhantes à EIC. Verifica-se uma melhoria da doença, ao longo do tempo, mas há o desenvolvimento de queratodermia palmoplantar. A descamação é generalizada e moderada, com hiperqueratose acentuada nas zonas articulares e nas áreas de flexão. As escamas são finas, de cor branca. O envolvimento plantar é uma condição desta doença, com queratodermia não inflamatória, difusa, em padrão de favo de mel, com constrição digital moderada. A presença de eritema é incomum, nestes doentes.

A eritroqueratodermia variabilis manifesta-se ao nascimento ou durante o primeiro ano de vida pela associação de manchas eritematosas, migratórias, de carácter transitório, a hiperqueratose generalizada ou limitada a áreas circunscritas. O curso da doença tem um carácter recidivante/remitente, o eritema é transitório (horas a dias), enquanto a hiperqueratose é mais estável (meses a anos). A descamação pode ser generalizada ou, com predomínio acral, nas nádegas e superfícies de extensão. A pele destes doentes é áspera e espessada, com exfoliação ocasional. As escamas são brancas/cinzentas, amarelas ou castanhas. O eritema que se desenvolve é focal e migratório e 50% dos doentes apresenta queratodermia palmoplantar difusa(6).

A PSD manifesta-se ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida, com risco de morte elevado durante o período neonatal. A apresentação clínica inicial é semelhante à da EIC, com lesões do tipo dermatite atópica. O curso da doença varia de brando a moderado, com remissões espontâneas e recidivas. A descamação é generalizada, com escamas exfoliativas, grandes, de cor branca. O eritema também varia, de ligeiro a moderado, e pode atenuar-se com a idade. Há prurido e envolvimento palmoplantar. Este tipo de ictiose está associado ao desenvolvimento de diátese atópica e a baixa estatura (em casos isolados)(6).

A eritrodermia ictiosiforme reticular congénita apresenta-se ao nascimento com uma apresentação clínica semelhante a EIC exfoliativa, com áreas afetadas extensas, formando um padrão reticular de distribuição predominantemente acral. O risco de morte é elevado, durante o período neonatal. A descamação é generalizada, mas, durante a infância e puberdade, o padrão característico deste tipo de ictiose começa a evoluir. As escamas são finas, de cor amarela-acastanhada. O eritema é pronunciado, há envolvimento palmoplantar e descamação do couro cabeludo. Nos fenótipos mais graves, podem verificar-se atrasos de crescimento.

A doença KLINK manifesta-se ao nascimento com ictiose, sendo o seu curso, brando. A descamação é generalizada, com queratose linear acentuada nas pregas cutâneas e queratodermia palmoplantar esclerosante. As escamas são brancas-acastanhadas. O aparecimento de eritema, nestes doentes, não é comum, ao contrário do desenvolvimento de hipoidrose(6).



**Figura 6** - Manifestações clínicas de ictioses queratinopáticas. **(A)** Formação de bolhas superficiais e eritema, ao nascimento, na IE, por mutação no gene KRT10 (de salientar que a região palmar se apresenta poupada)(6); **(B)** Queratodermia palmoplantar, na IE, por mutação do gene KRT1(6); **(C)** Exemplo de hiperqueratose, na IE (por mutação do gene KRT1), que acomete, principalmente, as zonas de fricção e as regiões das grandes articulações(6); **(D)** IES, confinada a regiões particulares de fricção, como o braço e a região axilar(6); **(E)** IEA, que corresponde a uma apresentação intermitente ou transitória de IE(6); **(F)** Fenômeno de “mudança de pele”, na IES (6); **(G)** Nevo epidermolítico, na flexura do cotovelo(6).



**Figura 7** - Manifestações clínicas de outras formas de ictioses não sindrômáticas. (A) Eritroqueratodermia variabilis, que evoluiu como eritroqueratodermia simétrica progressiva(6); (B) Queratodermia palmoplantar, na eritroqueratodermia variabilis(6); (C) região palmar com queratodermia em padrão de favo de mel, na queratodermia lorícina(6); (D) *Peeling skin disease*(6); (E) Eritrodermia ictiosiforme reticular congênita(6); (F) Doença KCLICK (queratose linear com ictiose congênita e queratodermia(6).

### 3.5.5. Ictioses Sindrômáticas

A IRLX de apresentação sindrômática apresenta-se com as mesmas características, já referidas, da IRLX de apresentação não sindrômática. O que diferencia estas duas patologias é a associação de anomalias noutros sistemas orgânicos, que não a pele, na apresentação sindrômática. As alterações extracutâneas apresentadas por estes doentes são diversas, como: criptorquídea; alterações da contagem e motilidade dos espermatozóides; cancro do testículo; e opacidades da córnea, em forma de vírgula, geralmente subclínicas mas que podem levar a queratite (presentes não só nos doentes afetados do sexo masculino, mas também nas portadoras do defeito genético). A incidência de hérnia inguinal parece,

também, estar aumentada nos doentes com esta síndrome e a ocorrência de agenesia renal unilateral foi encontrada em metade dos doentes com criptroquídea, os quais, na totalidade, apresentavam características da síndrome de Kallman, como: estenose pilórica hipertrófica, défices neurológicos, anósmia ou hipogonadismo hipergonadotrófico(1).

A síndrome IFAP apresenta-se ao nascimento com membrana colódio e atricose. O risco de morte está presente no período neonatal. A doença evolui para queratose folicular generalizada que pode tornar-se grave ou apresentar melhorias durante o primeiro ano de vida. A descamação é generalizada, com escamas esbranquiçadas e presença de eritema brando. O couro cabeludo destes doentes apresenta queratose folicular e atricose, sendo possível a existência de alguns cabelos finos e dispersos. Há envolvimento palmoplantar, que pode ser inflamatório focal ou difuso. Outras características desta síndrome incluem: fotofobia grave (por queratite vascularizante ou anomalias na membrana de Bowman); infeções respiratórias de repetição; atrasos no desenvolvimento psicomotor; atrofia cerebral; malformação do lobo temporal; hipoplasia do corpo caloso; infeções cutâneas frequentes; hipoidrose; alterações no crescimento das unhas; hérnias inguinais; doença de Hirschprung; e anomalias testiculares ou renais(1, 6).

O completo fenótipo associado a esta síndrome só se observa em indivíduos do sexo masculino, sendo que as portadoras podem apresentar “lesões de Blaschko”, as quais demonstram áreas de pele com atricose ou com ictiose(11).

A síndrome de Conradi-Hünemann-Happle manifesta-se ao nascimento com eritrodermia ictiosiforme, que pode ser grave, existindo risco de vida no período neonatal. Passados alguns meses do nascimento esta condição desaparece e desenvolve-se hiperqueratose, com uma distribuição linear e um padrão de manchas, associada a atrofodermia folicular. A descamação é generalizada ou em padrão de mosaico e as escamas são discretas, de cor variável, semelhantes às escamas presentes na IV. O eritema, geralmente, desaparece depois do nascimento e é incomum o envolvimento palmoplantar, nesta síndrome. Outras características apresentadas por estes doentes incluem: áreas de alopecia cicatricial; rarefação pilosa a nível de pestanas e supracílios; anomalias das unhas; desenvolvimento de calcificações pontilhadas, aquando do processo de ossificação endocondral; condrodysplasia punctiforme; assimetria e encurtamento dos membros inferiores; cifoescoliose; displasia da articulação coxofemoral; cataratas setoriais; assimetria facial, resultante de hipoplasia unilateral; e achatamento da pirâmide nasal(6).

A síndrome de Netherton pode manifestar-se ao nascimento ou mais tarde. A apresentação clínica inicial é, na grande parte dos casos, idêntica à EIC, mas pode, também, surgir como ictiose linear circunflexa (ILC) ou com lesões cutâneas semelhantes a dermatite atópica. Em casos raros, pode apresentar-se com membrana colódio, ao nascimento. No período neonatal, estes doentes podem sofrer desidratação hipernatrémica e sépsis, o que implica risco de vida. O curso da doença varia de ligeiro a grave, com remissões espontâneas e recidivas. A descamação pode ser localizada (se o fenótipo for do tipo ILC) ou generalizada (se o fenótipo for do tipo EIC). As escamas podem ser finas ou espessas, de cor branca, sendo que, na ILC,

apresentam um duplo contorno hiperqueratósico(6, 7). O eritema é frequente e variável, podendo apresentar melhorias com a idade. Outras características apresentadas por estes doentes incluem: prurido intenso; diátese atópica grave, com propensão aumentada a infecções cutâneas bacterianas ou virais (por *Staphylococcus aureus* ou HPV); possível envolvimento palmoplantar; alopecia (nomeadamente do cabelo, pestanas e sobrancelhas); malformação do cabelo, designada *trichorrexis invaginata*, que resulta num cabelo frágil e quebradiço (ao exame microscópico, a haste do pêlo mostra características “em cana de bambu”); eosinofilia e aumento dos níveis de IgE; e atrasos no desenvolvimento (geralmente, estas crianças não ultrapassam o percentil 25, de peso e altura)(1, 6, 12).

A síndrome IHS apresenta-se ao nascimento com características semelhantes a IL e com hipotricose grave (ausência de pestanas e sobrancelhas). Com o passar do tempo, a hipotricose pode apresentar melhorias, nomeadamente a nível do crescimento e aparência do cabelo. A descamação é generalizada, incluindo no couro cabeludo, no entanto, a face pode estar poupada. As escamas são espessas e aderentes, tipo placa, de cor castanha a preta. Estes doentes não apresentam envolvimento palmoplantar e a presença de eritema é incomum. Outras características habituais, nestes doentes, são atrofodermia folicular e hipoidrose e, ocasionalmente, fotofobia e pinguécua(6).

Relativamente à síndrome IHSC, esta manifesta-se ao nascimento ou pouco tempo depois, com uma descamação ligeira e icterícia neonatal, com hepatomegalia. A doença evolui para uma ictiose moderada, com envolvimento hepático variável. Na infância, estes doentes apresentam alopecia frontal. A descamação tem lugar, predominantemente, na região do tronco e as escamas são finas e pequenas, podendo ter uma forma poligonal. Estes doentes não apresentam envolvimento palmoplantar, nem hipoidrose e a presença de eritema é incomum. Características importantes desta síndrome, que se assumem como critérios de diagnóstico, são: o tipo de cabelo, áspero e denso, com alopecia cicatricial frontotemporal, ou cabelo encaracolado (tipo lã), com hipotricose; e como envolvimento extracutâneo, a presença de colangite esclerosante ou insuficiência congénita dos ductos biliares(6).

A TTD associada a ictiose congénita apresenta-se ao nascimento, em que os bebés podem apresentar membrana colódio ou características semelhantes a EIC. Existe algum risco de vida no período neonatal, devido a uma maior propensão a infeções. Na maior parte dos casos há melhorias após este período, no entanto, é possível que os doentes desenvolvam uma IL branda. A descamação é generalizada, com escamas finas, pequenas, de cor branca-acinzentada; mais raramente, as escamas podem assumir características lamelares. Verifica-se a presença de eritema, provavelmente, causado pela fotossensibilidade inerente a esta síndrome. Outras características apresentadas por estes doentes incluem: cabelo frágil (característica variável); possível envolvimento palmoplantar; dermatite atópica; atrasos de crescimento e desenvolvimento; baixa estatura; infeções recorrentes; e cataratas(6).

A TTD não associada a ictiose congénita manifesta-se na infância ou mais tarde, na vida adulta. A apresentação inicial tem características de IV, com descamação generalizada e xerose. As escamas são finas, pequenas, de cor branca-acinzentada. Há hiperlinearidade

palmoplantar e o cabelo pode apresentar alguma fragilidade (característica variável). Não se verifica presença de eritema, nestes doentes(6).

A síndrome de Sjögren-Larsson apresenta-se ao nascimento com ictiose de características brandas, com focos acentuados de hiperqueratose (couro cabeludo e pescoço). A descamação é fina e generalizada, no entanto, apresenta-se mais proeminente na região do tronco e do pescoço. As escamas são finas, de características aveludadas e de cor acinzentada. Verifica-se a presença de liquenificação, eritema, prurido intenso, hipoidrose e envolvimento palmoplantar. O acometimento extracutâneo é grave, sendo que estes doentes podem apresentar paraplegia espástica, atraso mental não progressivo e envolvimento ocular, com fotofobia e depósitos cristalinos na retina(6, 11).

A síndrome de Refsum manifesta-se durante a infância ou na vida adulta, com descamação generalizada e xerose. As escamas são finas, pequenas, de cor branca-acinzentada. Verifica-se hiperlinearidade palmoplantar. O envolvimento extracutâneo é grave, com desenvolvimento de: cegueira noturna (retinite pigmentosa); anósmia; surdez progressiva; neuropatia periférica e ataxia cerebelar.

A síndrome MEDNIK apresenta-se ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida, com erupções eritematosas, de características semelhantes a eritroqueroderma variabilis. O tipo de escamas e o eritema são, também, semelhantes a esta forma de ictiose (descamação generalizada ou com predomínio acral, nas nádegas e superfícies de extensão; pele áspera e espessada, com exfoliação ocasional; escamas brancas/cinzentas, amarelas ou castanhas; eritema focal e migratório). Outras características desta síndrome incluem: espessamento das unhas; envolvimento de mucosas; surdez neurosensorial congénita; neuropatia periférica; atrasos de crescimento e desenvolvimento psicomotor; atraso mental; e diarreia congénita e crónica, que acarreta risco de vida(6).

A síndrome de Gaucher tipo 2 pode manifestar-se ao nascimento ou mais tarde, com uma apresentação semelhante a EIC ou, menos frequentemente, com membrana colódio. A descamação é generalizada, com escamas finas, de cor branca, cinzenta ou castanha. É possível, nesta síndrome, a resolução da descamação após o período neonatal. Outras manifestações incluem: hipoidrose; hidrópsia fetal; deterioração neurológica progressiva; hepatoesplenomegalia; hipotonia; artrogripose; angústia respiratória; e anomalias faciais. Como resultado destas condições, a morte destes doentes ocorre, geralmente, por volta dos dois anos de idade(6).

A síndrome de DMS pode apresentar-se ao nascimento ou mais tarde, com características cutâneas semelhantes a IRLX (descamação generalizada com pregas corporais poupadas; escamas poligonais e aderentes, de cor castanho escura ou acinzentada e de tamanho médio a grande, ou, escamas finas, de cor acinzentada). Nesta síndrome, verifica-se uma prevalência de sintomas neurológicos, que se mostram fatais, uma vez que estes doentes, geralmente, não ultrapassam o primeiro ano de vida. O envolvimento neurológico pode ocorrer com leucodistrofia metacromática, mucopolissacaridoses e deterioração psicomotora progressiva(6).

A síndrome CEDNIK manifesta-se, normalmente, entre os 5 e os 11 meses, sendo que a pele apresenta uma aparência normal até ao primeiro ano de vida, depois do qual, desenvolve características semelhantes a IL. A descamação é generalizada, com pregas corporais poupadas e as escamas são grandes, espessas, tipo placa, de cor esbranquiçada. Verifica-se envolvimento palmoplantar e alterações do cabelo (fino e raro). Outras alterações inerentes a esta síndrome são: surdez neurosensorial; disgenesia cerebral; neuropatia; microcefalia; atrofia muscular neurogénica; atrofia do nervo ótico; e caquexia. Esta síndrome apresenta um curso fatal, ocorrendo a morte destes doentes na primeira década de vida.

A síndrome ARC manifesta-se, geralmente, ao nascimento com descamação e xerose, logo nos primeiros dias de vida, no entanto, pode apresentar-se mais tarde. A descamação é generalizada, com pregas corporais e região palmoplantar poupadas; as escamas podem ser finas e pequenas ou do tipo placa (nas zonas de extensão); a cor varia entre o branco e o acastanhado. Estes doentes podem, também, apresentar ectropion e alopecia cicatricial. Outras condições próprias desta síndrome são: artrogripose (nas articulações do punho, joelho e anca); hipoplasia do ducto biliar intra-hepático, com colestase; degenerescência dos túbulos renais; acidose metabólica; alterações na função plaquetar; e malformações cerebrais. Esta síndrome é fatal, ocorrendo a morte destes doentes no primeiro ano de vida(6).

A síndrome KID apresenta-se ao nascimento ou no primeiro ano de vida com: queratodermia ou eritroqueratodermia graves, generalizadas ou localizadas, com hiperqueratose espiculada; queratodermia palmoplantar; queratite; ectropion; e distrofia ungueal. Em alguns casos, de apresentação congénita grave, a doença mostra-se letal, no período neonatal. Nos casos em que os doentes sobrevivem, o curso da doença é heterogéneo, sendo que a hiperqueratose, a queratodermia palmoplantar e a queratite, podem ser progressivas ou apresentar melhorias, com o decorrer dos anos. A distribuição da descamação é generalizada ou com hiperqueratose, de acentuação focal. As escamas são espiculadas, de cor castanha, amarela e cinzenta. O eritema, nestes doentes, pode ser generalizado ou focal e a queratodermia palmoplantar é difusa, com uma superfície cutânea de aspeto granuloso. É possível a existência de hipotricose e alopecia cicatricial, em associação com síndrome de oclusão folicular. Outras manifestações cutâneas incluem infeções recorrentes (virais, bacterianas ou por fungos) e maior incidência de carcinoma espinocelular (10 a 20% dos doentes). Como condições extracutâneas, estes doentes podem apresentar: fotofobia; desenvolvimento variável de surdez neurosensorial; agenesia do corpo caloso; possível encurtamento do tendão de Aquiles(6).

A síndrome de Chanarin-Dorfman pode manifestar-se ao nascimento ou pouco tempo depois, com uma apresentação heterogénea, que pode ser semelhante a EIC, a eritroqueratodermia variabilis ou, menos frequentemente, com membrana colóidio ligeira. A descamação é generalizada, com escamas finas ou moderadamente espessas, de cor branca, cinzenta ou castanha. Há envolvimento palmoplantar, liquenificação rombóide na região da nuca e hipoidrose, sendo incomum a presença de eritema. Outras alterações incluem: hepatomegalia

variável; miopatia; cataratas; deficiência de carnitina; e, ocasionalmente, atrasos no desenvolvimento e baixa estatura(6).

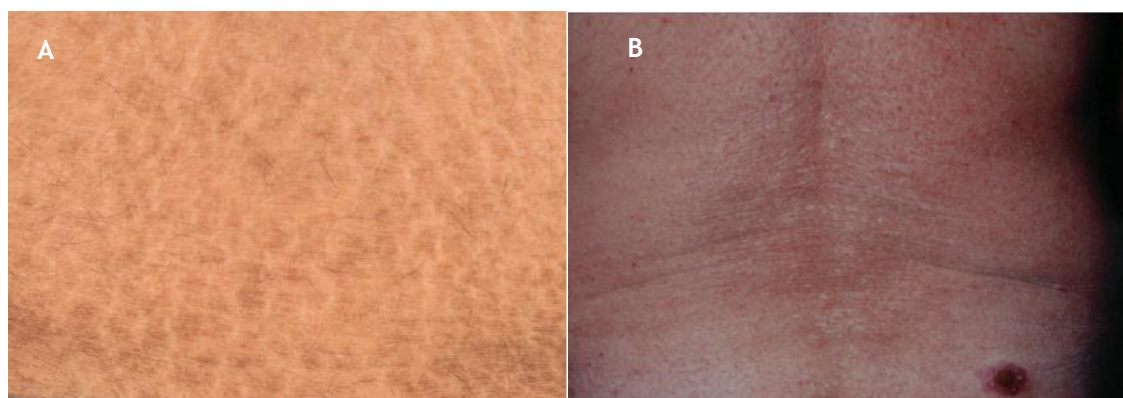
A síndrome de prematuridade com ictiose manifesta-se ao nascimento, uma vez que todos os nascimentos são pré-termo, geralmente, com polihidrâmnios. A apresentação inicial inclui angústia respiratória (com risco de asfixia perinatal) e hiperqueratose generalizada, com acentuação focal no couro cabeludo e sobrancelhas. Há, geralmente, alguma melhoria dos sintomas, ao longo do curso da doença. A descamação é do tipo vérnix caseosa, com escamas esbranquiçadas. O eritema varia de brando a moderado e há, inicialmente, envolvimento palmoplantar. Estes doentes podem, também, apresentar: queratose folicular (“pele de sapo”); eczema atópico; asma; eosinofilia; e, ocasionalmente, aumento da IgE(6).



**Figura 8** - Manifestações clínicas de algumas ictioses sindrômicas. (A) TTD; (B) Síndrome de Sjögren-Larsson(6); (C) Síndrome KID(6); (D) Síndrome IFAP(6); (E) Síndrome de Prematuridade com Ictiose(6); (F) Síndrome de Conradi-Hünemann-Happle(6); (G) Síndrome de Chanarin-Dorfman(6); (H) Síndrome de Netherton(6); (I) Síndrome IHS(6).

### 3.5.6. Ictioses Adquiridas

As ictioses adquiridas, ou de aparecimento tardio, apresentam características clínicas semelhantes a IV. A descamação não revela características inflamatórias e pode variar de pitiriásica a lamelar, sendo mais proeminente nas superfícies extensoras dos membros e pouco responsiva a terapêutica tópica. Quando associada a doenças neoplásicas, a ictiose, geralmente, resolve-se com o respetivo tratamento oncológico, podendo apresentar-se como um sinal precoce de recorrência(1).



**Figura 9** - Manifestações clínicas de ictioses adquiridas. (A) Ictiose adquirida, num indivíduo com sarcoidose(1); (B) Ictiose adquirida, num indivíduo com linfoma de células T cutâneo(1).

### 3.6. Diagnóstico

O diagnóstico específico de ictiose assume-se como um desafio para o clínico, dada a complexa heterogeneidade clinicopatológica e a diversidade dos mecanismos causais deste tipo de dermatoses. Deve ter por base: as características da apresentação clínica; uma história médica e familiar detalhadas; biópsias de pele, com análises histológicas e ultraestruturais; e, em alguns casos, se possível, análises bioquímicas adicionais. A confirmação do diagnóstico deve ser, idealmente, efetuada por um estudo de genética molecular, com análise de mutações, que serve de suporte para aconselhamento genético do doente e da sua família e permite a realização de um diagnóstico pré-natal, em famílias de risco (6, 12).

No entanto, devido à diversidade de mutações que estão na origem dos diferentes tipos de ictioses e ao elevado custo dos testes genéticos, um diagnóstico clínico cuidadoso e rigoroso, apoiado por dados histopatológicos e ultraestruturais, é essencial para restringir a investigação do defeito genético(6).

Nas desordens de cornificação, as alterações subcelulares que ocorrem nas proteínas estruturais e nos organelos dos queratinócitos são de uma imensa multiplicidade, pelo que a microscopia eletrônica de transmissão é uma ferramenta valiosa, que pode fornecer informações importantes para o diagnóstico clínico das ictioses, pela identificação de marcadores ultraestruturais, por vezes, altamente específicos(6).

Em cerca de 30 a 40% dos casos, é possível alcançar uma classificação, ou pelo menos, reduzir a lista de diagnósticos diferenciais, pela exclusão de alguns tipos de ictiose, com base em critérios ultraestruturais(6).

As análises histopatológicas isoladas, na maior parte das ictioses, não têm valor diagnóstico, demonstrando, normalmente, hiperplasia epidérmica e graus variáveis de orto-hiperqueratose. No entanto, em combinação com características fenotípicas, este tipo de análises pode tornar-se um trunfo importante no diagnóstico de determinadas patologias, como IV ou IE(6).

Análises imunohistoquímicas são, também, úteis para o diagnóstico de alguns tipos de ictiose, como por exemplo, na demonstração da redução de atividade do LEKTI, no diagnóstico de SN. Outro tipo de análises especiais, como o teste de hibridação fluorescente *in situ* (teste de FISH, *fluorescence in situ hybridization*), na região genética STS, para diagnóstico de IRLX, ou a utilização de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG-EM), no diagnóstico da SCHH, mostram-se, de igual maneira, ferramentas profícuas, no estabelecimento do diagnóstico(6).

### 3.6.1. Abordagem Diferencial

Do ponto de vista clínico, a abordagem diferencial das ictioses deve começar com uma anamnese detalhada. É fulcral a obtenção de certos dados, como: a história familiar; a idade e as características de apresentação inicial da doença; a existência de membrana colóidio ao nascimento, com ou sem ectropium e eclabium graves; a presença de eritrodermia ao nascimento; o tipo, a cor e a distribuição da descamação; o desenvolvimento de bolhas, liquenificação ou prurido; a existência de envolvimento ou hiperlinearidade palmoplantares; a presença de hipoidrose; e a presença de sintomatologia extracutânea. Na avaliação deste último ponto, é necessária a realização de um exame objetivo rigoroso e de exames complementares de diagnóstico (como, por exemplo: hemograma completo; nível sérico de IgE; provas de função hepática; exames ecográficos e radiográficos; e análises específicas, como a avaliação da atividade da enzima STS, a análise microscópica da haste capilar, ou a quantificação do nível sérico de ácido fitânico, entre outras) (6, 11, 12).

Uma vez esclarecidas estas questões, segue-se a realização de um exame essencial, a biópsia de pele, com estudo das características ultraestruturais. Como já foi referido, estes resultados podem, por si só, não deter valor diagnóstico, no entanto, servem de auxílio na orientação do diagnóstico clínico e no processo de confirmação deste, por estudos de

genética molecular (se a sua realização for possível) (6, 11, 12). O conceito de abordagem diagnóstica das ictioses encontra-se esquematizado, mais à frente, na Figura 10.

Nas seguintes tabelas (Tabela 4 e Tabela 5) encontram-se sumarizadas as características ultraestruturais e histológicas, assim como outros tipos de análises relevantes para o diagnóstico de cada um dos tipos de ictiose.

**Tabela 4 - Ictioses não sindrômicas: características ultraestruturais e outros tipos de análises diagnósticas(6)**

Ictioses Não Sindrômicas		
	Características ultraestruturais	Outros tipos de análises
IV	Grânulos de querato-hialina pequenos ou rudimentares	Estrato granuloso reduzido ou ausente Coloração da filagrina reduzida ou ausente, por mapeamento antigénico
IRLX	Desmosomas retidos no estrato córneo	Ausência de atividade da enzima esteróide-sulfatase (em leucócitos ou fibroblastos) Teste de FISH para detetar a deleção de <i>STS</i> Aumento dos níveis séricos de sulfato de colesterol (a deficiência da enzima esteroide-sulfatase fetal leva a baixos níveis séricos e urinários de estriol maternos, o que torna possível a deteção da IRLX <i>in utero</i> )
IA	Corpos lamelares vestigiais; escassa secreção de estruturas lamelares no estrato córneo	-
IL	<i>ABCA12</i> = ausência de conteúdo dos corpos lamelares; <i>NIPAL4</i> = fraca correlação entre complexos vesiculares, corpos lamelares anómalos e membranas perinucleares no estrato granuloso, em fixação com glutaraldeído; <i>TGM1</i> : envelope córneo estreito e desorganização das bicamadas lamelares (em fixação com glutaraldeído: fendas poligonais nos corneócitos)	Monitorização <i>in situ</i> da atividade da enzima transglutaminase-1, em secções crioestáticas; teste de aquecimento das escamas com SDS (Sodium Dodecyl Sulfate i.e. Dodecil Sulfato de Sódio)
EIC		
IE	Hiperqueratose epidermolítica, agregação e aglomeração dos filamentos de queratina, nas células suprabasais; citólise parcial; acumulação de corpos lamelares	-
IES	Hiperqueratose epidermolítica superficial, citólise das células granulosas, na análise da pele de áreas afetadas; ausência de aglomeração dos filamentos de queratina	-
ICM	Células binucleadas; estruturas concêntricas, perinucleares, tipo “invólucro”, contendo, presumivelmente, material queratósico aberrante	-
EIRC	Vacuolização das células granulosas superficiais, frequentemente, contendo material filamentososo, ainda não identificado	-

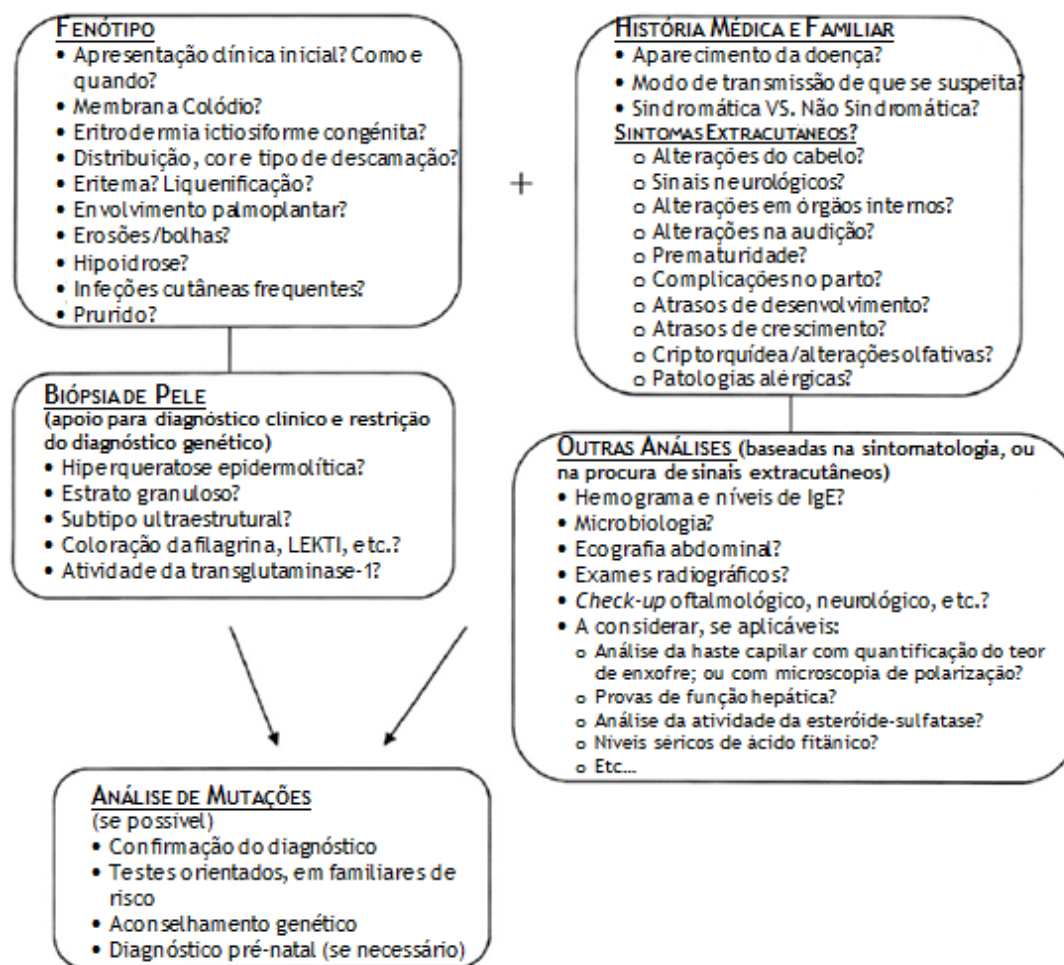
(continuação  
Tabela 4)

QL	Células granulosas com grânulos intracelulares eletrodensos; envelope córneo fino, na parte mais profunda do estrato córneo; lamelas extracelulares anômalas	Histologia: paraqueratose e hipergranulose
EV	Maioritariamente, alterações não específicas, com graus variáveis de alteração ou supressão da queratinização; redução dos corpos lamelares, no estrato granuloso	-
KLICK	Hipergranulose, com grânulos de queratohialina anormalmente grandes	-
PSD	Exfoliação superficial, com separação intracelular dos corneócitos, diretamente acima do estrato granuloso ou ainda no estrato córneo	Imunohistoquímica: atividade do LEKTI normal ou aumentada

Tabela 5 - Ictioses sindrômicas: características ultraestruturais e outros tipos de análises diagnósticas(6)

Ictioses Sindrômicas		
	Características ultraestruturais	Outros tipos de análises
Síndrome IFAP	Hiperqueratose não epidermolítica	Histologia: numerosos folículos pilosos atróficos; ausência de glândulas sebáceas
SCHH	Vacúolos citoplásmicos nos queratinócitos do estrato granuloso	Histologia: calcificação nas queratoses foliculares (em recém-nascidos). Altos níveis séricos de 8-DHC e colesterol, por CG-EM. Realizar exames radiográficos
SN	Supressão da queratinização; estrato córneo e granuloso estreitos ou ausentes; redução de desmossomas e fendas no estrato córneo	<i>Trichorrhexis invaginata</i> : altamente diagnóstico (normalmente depois do primeiro ano de vida), mas inconsistente. Análises imunohistoquímicas da pele: expressão ausente ou reduzida do LEKTI
Síndrome IHS	Expressiva presença de desmossomas intactos, na parte superior do estrato córneo; resíduos de estruturas membranosas, no estrato córneo	Exame microscópico do cabelo pode revelar cabelo displásico, <i>pili torti</i> ou <i>pili bifurcati</i>
Síndrome IHSC	Divisão das "placas de fixação" dos desmossomas, no estrato granuloso	Realizar: provas de função hepática; colangiografia; biópsia hepática
TTD e TTD não associada com ictiose congênita	Estudos limitados: vacúolos perinucleares no citoplasma dos queratinócitos; tonofilamentos de queratina em feixes irregulares	Análise da haste capilar revela: faixas brilhantes e escuras com microscopia de polarização; alterações estruturais, como <i>trichorrhexis</i> ; e um baixo nível de enxofre

(continuação Tabela 5)		
SSL	Não específicas: corpos lamelares anómalos; vacúolos lipídicos citoplasmáticos; camadas de separação entre a fase lamelar e a não lamelar	Elevação dos níveis séricos de ácidos gordos; redução da atividade da aldeído desidrogenase ou do NAD ( <i>nicotinamid-adenin-dinucleotid</i> i.e. dinucleótido de nicotinamida e adenina) oxiredutase (nos leucócitos). Realizar exame oftalmológico.
SR	Maioritariamente, não específicas: vacúolos lipídicos nos melanócitos, queratinócitos basais e células dérmicas	Elevação dos níveis séricos de ácido fitânico
Síndrome MEDNIK	Histologia: hiperqueratose com hipergranulose	Elevação sérica dos níveis de ácidos gordos de cadeia muito longa
Síndrome de Gaucher tipo 2	Separação entre a fase lamelar e a não lamelar, no estrato córneo. Atividade reduzida da glucocerebrosidase (nos leucócitos). Presença de células de Gaucher (na medula óssea). Níveis séricos aumentados de fosfatase ácida. Realizar provas de função hepática.	Histologia: paraqueratose e hipergranulose
Síndrome DMS	Características idênticas a IRLX	Realizar análise diagnóstica dos metabolitos urinários (aumento dos sulfitos urinários, do dermatan sulfato e heparan sulfato)
Síndrome CEDNIK	Corpos lamelares com deficiente inclusão de lípidos e secreção anómala	Análise imunohistoquímica: ausência da proteína Rab Realizar Ressonância Magnética
Síndrome ARC	Alterações da secreção dos corpos lamelares	Realizar biópsia hepática e renal
Síndrome KID	Estudos limitados: grânulos de querato-hialina e tonofilamentos de queratina anómalos	-
SCD	Queratinócitos com gotículas lipídicas; corpos lamelares anómalos	Alterações nas provas de função hepática. Elevação sérica da creatina fosfoquinase. Realizar prova de jejum prolongado (lipólise reduzida). Monócitos e leucócitos polimorfonucleares com vacúolos lipídicos no seu interior (anomalia de Jordan)
Síndrome IPS	Deposição de membranas trilamelares encurvadas nos corneócitos edemaciados e nas células granulosas edemaciadas	Realizar hemograma (que demonstra eosinofilia)



**Figura 10** - Conceito de abordagem diagnóstica das ictioses. O diagnóstico deve ser baseado na avaliação clínica e na história médica e familiar detalhadas, sendo direcionado e apoiado por dados morfológicos e analíticos. Sempre que possível, deve confirmar-se o diagnóstico com estudos de genética molecular e análise das mutações(6).

### 3.7. Estratégias Terapêuticas

A terapêutica empregue nos doentes com ictiose é, essencialmente, orientada no sentido de suavizar a sintomatologia, uma vez que a doença subsiste, até ao momento, sem cura. Engloba a remoção mecânica das escamas, aplicação contínua de emolientes tópicos, uso de óleos de lavagem para o banho, aplicação de cremes ou pomadas com agentes queratolíticos e utilização de terapia sistémica, que se assumiu como um avanço importante na terapêutica destas doenças(1, 12).

Os agentes queratolíticos utilizados são: ureia (também detém propriedades hidratantes, antipruriginosas e regeneradoras), ácido láctico, ácido glicólico e ácido salicílico (em concentrações de 2% a 5%; também atua como agente exfoliante e antimicrobiano). O uso de ácido salicílico está contraindicado em crianças pequenas e deve ser aplicado apenas em pequenas áreas, em crianças ou adultos, os quais podem, também, usar cremes com uréia (em concentrações de 10% a 20%) e/ou ácido láctico, duas vezes por dia. Deve evitar-se a utilização de ureia durante o primeiro ano de vida. É recomendável utilizar: uma preparação para lavagem do couro cabeludo; um creme queratolítico de baixa intensidade para o rosto; um creme corporal para uso habitual; e uma preparação de alta intensidade queratolítica, para áreas mais problemáticas(7, 12).

O processo de remoção mecânica das escamas requer que o doente proceda ao amolecimento da pele, durante 15-30 minutos, num banho de imersão (ou como alternativa banho turco ou sauna), no qual pode adicionar à água, bicarbonato de sódio e preparados de aveia e trigo, que auxiliam o amolecimento. Os doentes devem esfregar a pele amolecida, repetida e suavemente, com luvas de microfibras ou pedra-pomes. Imediatamente a seguir ao banho é essencial uma boa hidratação da pele com agentes lubrificantes como óleos minerais, vaselina, glicerina, lanolina ou silicones(12).

Relativamente à hipoidrose e ao superaquecimento, os doentes devem ser aconselhados a evitar atividades vigorosas a altas temperaturas e a transportarem consigo um vaporizador de água, especialmente no verão. Há indícios de que o tratamento com retinóides orais pode ajudar a normalizar a atividade das glândulas sudoríparas(12).

Doentes com ectropium devem evitar ressecção, decorrente da constante exposição ocular, para tal, devem utilizar lágrimas artificiais sem conservantes e agentes tópicos hidratantes. A lubrificação do rosto também auxilia no alívio do desconforto. Pode ser tentado, em casos muito graves, um enxerto cutâneo de espessura completa (idealmente de uma área dadora ótima), no entanto, é possível que a cirurgia tenha de ser repetida, após alguns anos(12).

A terapêutica de patologias com risco inerente de contraturas, como por exemplo na IL, na IA e na ICM, deve ser complementada com fisioterapia.

Na presença de infeção cutânea bacteriana, é aconselhável o uso de antibióticos, tópicos ou orais, dependendo da gravidade(12).

No que concerne a terapia retinóide oral, fármacos como a acitrecina (em doses de 0.5 - 1 mg/Kg/dia), o etretinato e a isotretinoína têm apresentado bons resultados, levando a uma diminuição da hiperqueratose (que recorre com a descontinuação do fármaco). No entanto, não são livres de efeitos secundários já que aumentam a fragilidade epidérmica e apresentam efeitos teratogénicos e de toxicidade óssea, daí estar recomendada a utilização de retinóides em ciclos curtos(12).

A nova classe farmacológica dos inibidores do metabolismo do ácido retinóico, nomeadamente o fármaco liarozole, assume-se como uma alternativa promissora aos

retinóides até agora utilizados, uma vez que apresenta uma maior tolerabilidade por parte dos doentes(12).

No que diz respeito aos casos delicados dos recém-nascidos que apresentam membrana colóidica ou eritrodermia ictiosiforme, é fundamental considerar que estes bebés sofrem de uma grave desregulação da temperatura e de uma constante perda de água por via transepidermica, pelo que devem ser mantidos em unidades de cuidados intensivos neonatais, em incubadoras com um alto nível de humidade, com o objetivo de evitar instabilidade térmica, desidratação hipernatrémica, infeções cutâneas e sépsis. Devem ser avaliados, regularmente, quanto ao equilíbrio eletrolítico e quanto à procura de sinais de desenvolvimento de infeções cutâneas. O ectropium e o eclabium, geralmente, apresentam uma boa resposta a terapêutica tópica. A utilização de acitrecina (na dose supracitada) mostrou-se eficaz nos casos graves em que a membrana colóidica impede os movimentos respiratórios. Durante a avaliação do recém-nascido, é importante avaliar a audição, que pode estar alterada, por oclusão do ducto auditivo externo. Outro fator importante, a ter em conta, é que estes bebés, frequentemente, apresentam alterações nos movimentos de sucção que lhes causam dificuldades de alimentação, pelo que deve avaliar-se a necessidade de colocação de uma sonda nasogástrica, para administração de alimento(12).

Por último, mas não menos importante, no seguimento dos doentes com ictiose, é o apoio psicológico, que deve ser facultado não só aos doentes, como também às suas famílias. O facto de se viver com uma imagem corporal marcadamente diferente tem uma imensa potencialidade de interferir na relação destes doentes com os que o rodeiam, podendo levar ao isolamento e afastamento da vida social. É necessário um bom acompanhamento psicológico que capacite a autonomia e confiança do doente e que o auxilie no desenvolvimento de competências pessoais e sociais, com o objetivo de viver melhor consigo próprio e com os outros.

## 4. Conclusões Finais

As ictioses são um grupo raro de dermatoses, que sujeitam os indivíduos portadores a uma vida diferente, na qual são obrigados a (con)viver, não só com uma dor e desconforto constantes, inerentes à sua condição cutânea, mas também com os olhares penetrantes e comentários indiscretos, por parte de quem, com eles se vai cruzando.

Estes doentes, desde cedo, aprendem que grande parte da sua vida, invariavelmente, girará em torno da sua pele. Os cuidados da pele com ictiose são exaustivos e requerem o uso contínuo de produtos tao imprescindíveis, quanto dispendiosos, os quais o Estado Português considera “produtos de beleza”, razão pela qual não atribui qualquer participação, na sua compra.

Têm sido levadas a cabo tentativas por parte da Aspori\_APPI - Associação Portuguesa de Portadores de Ictiose - no sentido de reverter a situação da não participação, no entanto, ao abrigo do título de doenças raras, escondem-se responsabilidades que ninguém pertencente aos órgãos de poder pretende assumir.

Esta associação portuguesa, sem fins lucrativos, foi legalmente constituída no dia 24 de Abril de 2009, na sequência de um movimento cívico protagonizado por nove membros fundadores, na sua maioria doentes, ou pais de doentes com ictiose. A Aspori subsiste através da generosidade dos seus associados e doadores e tem levado a cabo um trabalho louvável, no apoio aos doentes com ictiose. Os seus objetivos consistem, para além da reivindicação de participação do tratamento, por parte do Estado; na criação de protocolos com diversas entidades (na procura de donativos ou descontos em tratamentos, por exemplo, em termas e clínicas); na recolha e distribuição gratuita de cremes e outros produtos terapêuticos; na divulgação de conhecimento acerca desta doença em diferentes meios (escolas, centros de saúde, hospitais) através de conferências e *workshops*; e na congregação de esforços para a integração social dos portadores de ictiose, promovendo convívios e encontros, durante os quais para além da salutar convivência, há uma constante e enriquecedora troca de experiências entre os doentes e os seus familiares e amigos. Até ao momento, a Aspori identificou cerca de 120 doentes portugueses portadores de ictiose, mas admite a possibilidade de existirem mais casos(30).

É de realçar, não só o incansável trabalho levado a cabo pela presidente da Aspori, Vera Belezao, como também, o apoio fornecido a esta associação, por parte de algumas profissionais de saúde, nomeadamente, da área da Dermatologia (Dra. Carolina Gouveia, Dra. Sofia Magina e Dra. Cristina Vasconcelos), da Oftalmologia (Dra. Lígia), da Pediatria (Dra. Isabel Cordeiro), da Genética (Dra. Ana Berta Sousa), da Psicologia (Dra. Ana Silveira e Dra. Rita Sá) e da Enfermagem (Enfermeira Ana). São exemplos que, espero, servirem de inspiração para que cada vez mais apoiantes se juntem, a esta tão nobre causa.

Relativamente ao panorama mundial, um imenso progresso tem sido alcançado, ao longo do tempo, principalmente no que respeita a identificação dos mecanismos genéticos causais, a evolução das técnicas de diagnóstico e o estabelecimento de terapêutica sintomática. No entanto, infelizmente, os cuidados ideais não se encontram acessíveis a todos os doentes. Só alguns centros especializados realizam os testes de genética molecular, para confirmação do diagnóstico clínico, o que implica que nem todos os doentes apresentem um diagnóstico inequívoco, nem um aconselhamento genético adequado.

Outra das condicionantes do título de doenças raras, consiste no facto de não existirem tantos estudos e ensaios clínicos, quanto seria desejável, na busca de uma terapêutica mais eficaz e com menos efeitos colaterais.

Em relação a organizações internacionais, destaco a FIRST - *Foundation for Ichthyosis and Related Skin Types* - e a ENI - *European Network for Ichthyosis* - da qual fazem parte associações de portadores de ictiose dos seguintes países: Portugal, Espanha, França, Bélgica,

Irlanda, Reino Unido, Noruega, Suécia, Dinamarca, Polónia, Alemanha, Itália, Suíça e Finlândia.

A FIRST é uma associação americana, criada há, sensivelmente, trinta anos atrás, cujo trabalho de excelência é louvável. A sua missão é educar, inspirar e conectar todos os que vivem a realidade de doenças como a ictiose e outros transtornos relacionados, através de apoio emocional, divulgação de informação, suporte legal e financiamento de pesquisa para novos e melhores tratamentos e, eventuais, curas.

A ENI é uma rede internacional dirigida por associações europeias de doentes. Pretende, para além da atuação junto das autoridades, a nível europeu, na salvaguarda dos interesses dos portadores de ictiose, ser uma voz comum para todos eles, promovendo atividades conjuntas entre as diferentes associações, que permitam a discussão e a troca de experiências e ideias.

Em suma, a presente dissertação permitiu concluir que, apesar do progresso já alcançado em diversos campos referentes às ictioses, muito permanece ainda por fazer. É necessária uma divulgação eficaz da informação relativa a estas doenças, não só na população geral, mas também, no meio clínico, para motivar os profissionais de saúde a procurarem, eles próprios, saber mais e melhor, para que seja facultado aos doentes com ictiose o melhor acompanhamento possível. Deve, também, ser uniformizado o acesso dos doentes aos meios complementares de diagnóstico necessários, nomeadamente os de genética molecular, e às terapêuticas que demonstrem os melhores resultados.

#### **4.1. Perspetivas Futuras**

A nível global, considera-se que um melhor entendimento acerca da patofisiologia dos diferentes tipos de ictiose contribuirá, no futuro, para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas e inovadoras, já que não se afiguram, ainda, perspectivas de descoberta de uma cura.

Relativamente à situação portuguesa, esperamos que não se repita o triste e deplorável episódio a que assistimos em 2011, quando vimos o prazo do projeto-lei que permitiria a criação de um despacho para a comparticipação de medicamentos para estes doentes, da autoria do CDS-PP, datado de 2010 e aprovado pela Comissão de Saúde da Assembleia da República, não ir por diante, por ter caducado, ao fim de um ano(31).

Fica, pois, a esperança de que os excelentíssimos governantes deste país se consciencializem da verdadeira realidade dos doentes com ictiose e se decidam a autorizar a comparticipação na compra dos imprescindíveis e tão dispendiosos tratamentos (que chegam a orçar os 400 a 500 euros mensais), mas que tornam a vida dos portadores de ictiose um pouco menos sofrida(30).

# Bibliografia

1. Rook A, Wilkinson D, Ebling J, editors. Rook's textbook of dermatology. 8th ed: Blackwell Scientific Publications; 2010.
2. Esteves JA, Baptista AP, Rodrigo FG, Gomes MAM. Dermatologia. 3ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1992.
3. Young B, Heath JW, editors. Weather's functional histology a text and colour atlas. 4th ed. Sydney: Harcourt Publishers Limited; 2000.
4. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
5. Irvine AD, Paller AS. Curr Probl Dermatol. Inherited disorders of keratinization. 3th ed: Mosby; 2002.
6. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Bardou CB, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. J Am Acad of Dermatol. 2010;63(4):407-61.
7. Rodrigues FG, Gomes MM, Mayer-da-Silva A, Filipe PL. Dermatologia. 4ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2010.
8. Menon IA, Hoberman HF. Dermatological writings of ancient India. Med Hist. 1969;13:6.
9. Royce PM, Steinmann BU. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects: Wiley-Liss; 2002.
10. Elias PM, Williams ML, Crumrine D, Schumth M. Curr Probl Dermatol. In: Itin P, editor. Ichthyosis clinical, biochemical, pathogenic and diagnosis assessment. Basel: Karger; 2010.
11. Oji V, Traupe H. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. Eur J Dermatol. 2006;16(4):349-59.
12. Oji V, Traupe H. Ichthyoses clinical manifestations and practical treatment options. J Am Acad of Dermatol. 2009;10(6):1-14.

13. Dahlqvist J, Klar J, Tiwari N, Schuster J, Törma H, Badhai J, et al. A single-nucleotide deletion in the POMP 50 UTR causes a transcriptional switch and altered epidermal proteasome distribution in KLICK genodermatosis. *Am J Hum Genet.* 2010;86:596-603.
14. Oeffner F, Fischer G, Happel R, König A, Betz RC, Bornholdt D, et al. IFAP syndrome is caused by deficiency in MBTPS2, an intramembrane zinc metalloprotease essential for cholesterol homeostasis and ER stress response. *Am J Hum Genet.* 2009;84:459-67.
15. Basel-Vanagaite L, Attia R, Ishida-Yamamoto A, Rainshtein L, Amitai DB, Lurie R, et al. Autosomal recessive ichthyosis with hypotrichosis caused by a mutation in ST14, encoding type II transmembrane serine protease matriptase. *Am J Hum Genet.* 2007;80:467-77.
16. Haftek M, Callejon S, Sandjeu Y, Padois K, Falson F, Pirot F, et al. Compartmentalization of the human stratum corneum by persistent tight junction-like structures. *Exp Dermatol.* 2010;20(8):617-21.
17. Nakabayashi K, Amann D, Ren Y, Saarialho-Kere U, Avidan N, Gentles S, et al. Identification of C7orf11 (TTDN1) gene mutations and genetic heterogeneity in nonphotosensitive trichothiodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2005;76:510-6.
18. Rizzo WB, S'Aulis D, Jennings MA, Crumrine DA, Williams ML, Elias PM. Ichthyosis in Sjögren-Larsson syndrome reflects defective barrier function due to abnormal lamellar body structure and secretion. *Arch Dermatol Res.* 2010;302:443-51.
19. Brink DMvd, Brites P, Haasjes J, Wierzbicki AS, Mitchell J, Lambert-Hamill M, et al. Identification of PEX7 as the second gene involved in Refsum disease. *Am J Hum Genet.* 2003;72:471-7.
20. van Heyningen V, Montpetit A, Côté S, Brustein E, Drouin CA, Lapointe L, et al. Disruption of AP1S1, causing a novel neurocutaneous syndrome, perturbs development of the skin and spinal cord. *PLoS Genet.* 2008;4(12):e1000296.
21. Besner L. MEDNIK: a new genetic syndrome. *Research CRCHUM* [serial on the Internet]. 2009; 1: Available from: [http://www.chumtl.qc.ca/userfiles/Image/CENTRE\\_RECHERCHE/CRCHUM/Documentaions/Recherche%20CRCHUM/Recherche\\_CRCHUM\\_vol1no2\\_en\\_w.pdf](http://www.chumtl.qc.ca/userfiles/Image/CENTRE_RECHERCHE/CRCHUM/Documentaions/Recherche%20CRCHUM/Recherche_CRCHUM_vol1no2_en_w.pdf).
22. Schlotawa L, Steinfeld R, Figura Kv, Dierks T, Gärtner J. Molecular analysis of SUMF1 mutations: stability and residual activity of mutant formylglycine-generating enzyme determine disease severity in multiple sulfatase deficiency. *Hum Mutat.* 2008;29(1).

23. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, Rapaport D, Goldsher D, Indelman M, et al. A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. *Am J Hum Genet.* 2005;77:242-51.
24. Cullinane AR, Straatman-Iwanowska A, Seo JK, Ko JS, Kyung, Song S, et al. Molecular investigations to improve diagnostic accuracy in patients with ARC syndrome. *Hum Mutat.* 2009;30(2):E330-E7.
25. Jan AY, Amin S, Ratajczak P, Richard G, Sybertz VP. Genetic heterogeneity of KID syndrome: identification of a Cx30 Gene (GJB6) mutation in a patient with KID syndrome and congenital atrichia. *J Invest Dermatol.* 2004;122(5):1108-13.
26. James CN, Horn PJ, Case CR, Gidda SK, Zhang D, Mullen RT, et al. Disruption of the Arabidopsis CGI-58 homologue produces Chanarin-Dorfman-like lipid droplet accumulation in plants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(41):17833-8.
27. Klar J, Schweiger M, Zimmerman R, Zechner R, Li H, Törmä H, et al. Mutations in the fatty acid transport protein 4 gene cause the ichthyosis prematurity syndrome. *Am J Hum Genet.* 2009;85(2):248-53.
28. Wolff K, Johnson RA, editors. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009.
29. Kliegman RI, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
30. Aspori lamenta falta de participação estatal nos tratamentos dos portadores de ictiose. RTP Notícias; 2012 Fev 24; Available from: <http://www.rtp.pt/noticias/index.php?article=530093&tm=8&layout=121&visual=49>.
31. Caduca projecto-lei para ictiose. Correio da manhã; 2011 Out 23; Available from: <http://www.cmjornal.xl.pt/detalhe/noticias/nacional/saude/caduca-projecto-lei-para-ictiose>.

