



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

rpp@spsp.org.br

Sociedade de Pediatria de São Paulo  
Brasil

Georgetti, Flávia Carolina D.; de Rezende Eugênio, Gisela; Toledo Volpe, Helaine  
Ictiose arlequim: relato de caso e revisão de literatura  
Revista Paulista de Pediatria, vol. 24, núm. 1, marzo, 2006, pp. 90-93  
Sociedade de Pediatria de São Paulo  
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038915015>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

## Ictiose arlequim: relato de caso e revisão de literatura

*Harlequin ichthyosis: case report and literature review*

Flávia Carolina D. Georgetti<sup>1</sup>, Gisela de Rezende Eugênio<sup>2</sup>, Helaine Toledo Volpe<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Relatar o caso de um recém-nascido com ictiose arlequim, uma forma extremamente grave e rara de ictiose congênita.

**Descrição do caso:** Recém-nascido a termo que apresentou, ao nascimento, descamação lamelar da pele, ectrópio e eclábio, sinais clínicos compatíveis com ictiose arlequim. O diagnóstico foi confirmado por biópsia da pele. No primeiro dia de vida, o neonato foi submetido a cateterismo umbilical para hidratação e adequado controle glicêmico. Apresentava sinais de insuficiência respiratória aguda de padrão restritivo. Iniciado o tratamento da doença com acitretina no primeiro dia de vida. A evolução do paciente foi satisfatória, sem infecções no período neonatal. No segundo dia de vida, foi introduzida a alimentação enteral através de gavagem e, no 11º dia de vida, iniciado o aleitamento materno, frente à rápida correção do eclábio em uso de acitretina.

**Comentários:** A ictiose arlequim é uma forma rara de ictiose congênita, de herança autossômica recessiva, com incidência aproximada de um caso para cada 300.000 nascidos vivos. O diagnóstico da doença, sugerido pelo encontro de sinais clínicos característicos ao nascimento, é confirmado por biópsia de pele. No período neonatal, desidratação, insuficiência renal aguda e infecção são motivos de preocupação. Anteriormente ao uso de retinóides, a maioria dos pacientes evoluía a óbito nos primeiros dias e, ainda hoje, é pequeno o número dos que sobreviveram após o primeiro ano de vida. O início precoce de tratamento parece estar diretamente relacionado à maior sobrevivência e à melhora da qualidade de vida dos pacientes portadores da doença.

**Palavras-chave:** Ictiose, ictiose lamelar, feto arlequim, anormalidades da pele.

### ABSTRACT

**Objective:** To report a case of a newborn with harlequin ichthyosis, an extremely rare and severe type of congenital ichthyosis.

**Case description:** A full-term newborn presented armour-like plates covering the body surface, eclubium and ectropion, which are clinical features of harlequin ichthyosis. The diagnosis was confirmed after the biopsies of the newborn's skin. On the first day of life, an umbilical catheter was placed for hydration and adequate glycemic control. The patient presented signs of acute respiratory distress with a restrictive pattern. The treatment was carried out with acitretin from the first day of life. The recovery of the patient was quite satisfactory, without infections in the neonatal period. On the second day of life, gavage feeding was introduced, and on the 11<sup>th</sup> day breastfeeding was initiated due to the quick recovery of the eclubium.

**Comments:** Harlequin ichthyosis is a rare autosomal recessive disease, occurring in the ratio of 1:300,000 born alive infants. The diagnosis is suggested by the findings of the classical clinical features and it is confirmed by skin biopsy. Common problems in the neonatal period are dehydration, acute renal failure and infections. Before the use of retinoids, the majority of patients died on the first days of life, and even today the number of patients who survive after the first year of life is small. The early start of the treatment seems to be related to survival with a better quality of life.

**Key-words:** Ichthyosis, lamellar ichthyosis, harlequin fetus, skin abnormalities.

<sup>1</sup>Médica preceptora do Serviço de Neonatologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiá

<sup>2</sup>Coordenadora do Serviço de Neonatologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiá

Endereço para correspondência:

Flávia Carolina D. Georgetti

Avenida Francisco Pereira de Castro, 761, apto. 101

CEP 13208-110 – Jundiá/SP

E-mail: fgeorgetti@uol.com.br

Recebido em: 1/11/2005

Aprovado em: 30/1/2006

## Introdução

A ictiose arlequim é uma forma extremamente grave e rara de ictiose congênita. A incidência da doença é de aproximadamente um para cada 300.000 nascidos vivos e a maioria dos casos é transmitida por herança autossômica recessiva<sup>(1,2)</sup>. Na década de 1990, havia cerca de 100 casos descritos de ictiose arlequim<sup>(3)</sup>.

Ao nascimento, o bebê apresenta sinais característicos como a pele com aspecto de armadura, em decorrência de grossas placas córneas sobre todo corpo. As extremidades, mãos e pés, também podem estar cobertos por escamas, configurando o ceratoderma palmoplantar. Há ainda a presença de ectrópio, edema conjuntival e eclábio. O nariz e as orelhas parecem rudimentares e as articulações são restritas. Alguns recém-nascidos podem apresentar alopecia<sup>(4,6)</sup>.

A ictiose arlequim é um distúrbio decorrente de anormalidades no metabolismo de queratina na epiderme, cuja fisiopatologia ainda não é completamente conhecida. O tratamento da doença consiste na administração de retinóides ao recém-nascido, bem como na promoção de medidas de suporte que lhe assegurem condições adequadas de hidratação, nutrição e controle de infecções.

Anteriormente à década de 1980, os neonatos acometidos pela doença evoluíam a óbito nos primeiros dias de vida e, no presente, ainda são poucos os casos de pacientes com ictiose arlequim que sobrevivem ao primeiro ano de vida<sup>(5)</sup>.

Os autores relatam a seguir um caso de ictiose arlequim com evolução bastante satisfatória frente ao início precoce de tratamento.

## Descrição do caso

Recém-nascido do sexo masculino, com peso 3.025 gramas, 48 cm de comprimento, perímetro cefálico de 32,5 cm e torácico de 33 cm, Apgar com um e cinco minutos de 8 e 9 e idade gestacional de 36 semanas e 5 dias. A mãe era primigesta, com 17 anos de idade, sem intercorrências na gestação. Iniciou o trabalho de parto espontaneamente e o parto foi vaginal. Os pais não eram consanguíneos.

Ao nascimento, o paciente apresentou descamação lamelar, restrição articular, ectrópio e eclábio, sinais clínicos compatíveis com ictiose arlequim. Apresentou ainda desconforto respiratório de padrão restritivo, sendo encaminhado à UTI Neonatal (Figura 1).

Iniciado o tratamento do recém-nascido com vaselina sólida, soro fisiológico ocular e acitretina 1 mg/kg/dia no

primeiro dia de vida (Figura 2). O paciente foi também submetido a cateterismo umbilical para hidratação endovenosa. Realizada a triagem para presença de infecções, com resultado normal, não sendo iniciada a antibioticoterapia. O raio-X de tórax não revelou anormalidades no parênquima pulmonar e houve rápida melhora do desconforto respiratório após o emprego de vaselina sólida na região torácica, sem necessidade de oxigenoterapia ou assistência ventilatória. Não havia alteração dos exames de função hepática e no perfil lipídico do paciente no momento do início do tratamento com acitretina.

No segundo dia de vida, foi iniciada a alimentação enteral por gavagem, com rápida progressão, sendo possível a retirada do catéter umbilical no quarto dia de vida. Nesta data, foi repetida a triagem para a presença de infecções e o recém-nascido permaneceu sob vigilância para sepse neonatal sem antibioticoterapia, em decorrência de resultado normal.



Figura 1



Figura 2

O recém-nascido foi submetido à biópsia de pele, que revelou hiperqueratose e acantose irregular, compatíveis com ictiose arlequim. No 11º dia de vida, como apresentava evolução favorável com o tratamento com acitretina, foi iniciado o aleitamento materno, com resultado satisfatório. Recebeu alta hospitalar, em uso de acitretina e vaselina, com previsão de seguimento ambulatorial (Figura 3).

## Discussão

O diagnóstico de ictiose arlequim baseia-se nos achados clínicos presentes ao nascimento e no resultado da biópsia de pele. Caracteristicamente, estão presentes ao nascimento a descamação lamelar, o ectrópio e o eclábio. A insuficiência respiratória pode decorrer de restrição à expansibilidade torácica e as dificuldades na amamentação podem provocar hipoglicemia, desidratação e insuficiência renal aguda. Hipotermia e infecção são outros motivos de preocupação no período neonatal<sup>(5,6)</sup>. Dentre os casos descritos em literatura, a utilização de antibioticoterapia empírica logo após o nascimento foi relatada pela maioria dos estudos.

Acredita-se que a ictiose arlequim seja um distúrbio decorrente de anormalidades no metabolismo de queratina na epiderme, mas a fisiopatologia ainda não foi completamente esclarecida. Na década de 1970, defeitos na expressão de queratina e no depósito de lipídeos na epiderme foram descritos em pacientes com ictiose arlequim<sup>(7)</sup>. Na década de 1990, a análise bioquímica de fragmentos de pele de recém-nascidos com ictiose arlequim revelou um defeito na conversão de pro-filagrina em filagrina, sugerindo que alterações na fosfatase da epiderme pudessem ser responsáveis pela doença<sup>(8)</sup>. Estudos recentes, entretanto, demonstraram que a principal causa de



Figura 3

ictiose arlequim é a deficiência de transglutaminase I (Tgase 1), enzima responsável pela formação do envelope das células córneas<sup>(9,10)</sup>. Mutações no gene de TGM1, codificador de Tgase 1, têm sido as alterações mais frequentemente encontradas nos pacientes portadores da doença<sup>(2)</sup>.

A análise histológica da pele de recém-nascidos acometidos pela doença demonstra alterações características nas camadas granular e córnea da epiderme<sup>(2)</sup>. Os achados característicos compreendem a presença de gotículas de gordura e vacúolos anormais no citoplasma de células queratinizadas na camada córnea, bem como a ausência dos grânulos lamelares habitualmente presentes no citoplasma dos queratinócitos da camada granular. A estrutura lamelar, em geral presente no espaço extracelular entre as células córneas e granulares, também está ausente<sup>(6)</sup>.

Durante o período gestacional, o encontro da cavidade oral do feto permanentemente aberta, hipoplasia nasal, orelhas rudimentares, massas císticas na região da órbita, mãos fixas ou em garras, placas soltas a partir da pele do feto e restrição aos movimentos respiratórios do feto ao ultra-som podem sugerir o diagnóstico de ictiose arlequim<sup>(5)</sup>. O diagnóstico pode ser confirmado por biópsia da pele do feto entre 21 e 23 semanas de idade gestacional<sup>(6)</sup>. Nesta época, as anormalidades características da pele já estão presentes no feto<sup>(6,11)</sup>. O aconselhamento genético é fundamental para familiares de recém-nascidos acometidos pela doença.

A assistência ao recém-nascido em unidades de terapia intensiva neonatal, com hidratação, controle adequado de temperatura, nutrição, prevenção de infecções e cuidados com a pele e os olhos, é primordial para a sobrevivência dos pacientes acometidos pela doença<sup>(5,6)</sup>. Recentemente, a associação entre ictiose arlequim e hipotireoidismo, bem como entre ictiose arlequim e artrite reumatóide, foi descrita por Chan e colaboradores em dois pacientes portadores da doença na primeira década de vida<sup>(5)</sup>.

Antes do uso precoce de retinóides, como a acitretina, que interferem no processo de diferenciação epitelial, a maioria dos recém-nascidos acometidos evoluía a óbito nos primeiros dias ou semanas de vida<sup>(4,5,12)</sup>. Na década de 1980, Lawlor e Peiris descreveram o primeiro caso de uma criança com ictiose arlequim tratada com um retinóide, o etretinato<sup>(13)</sup>. Na mesma década, Tamayo e Ruiz-Maldonado conduziram um dos primeiros estudos relativos ao uso de retinóides para o tratamento de distúrbios de queratinização em crianças, demonstrando uma eficácia em torno de 90%<sup>(14)</sup>. Desde en-

tão, vários estudos vêm demonstrando melhora na sobrevivência e na qualidade de vida dos pacientes portadores de ictiose arlequim tratados com retinóides<sup>(3,9,15)</sup>.

Dentre os efeitos colaterais atribuídos ao uso de retinóides, destaca-se a sua toxicidade sobre pele e mucosas. Queilite e ressecamento da pele são bastante frequentes nos pacientes

tratados com acitretina. As alterações são dose-dependentes, reversíveis e facilmente controladas por meio do uso de emolientes. Também é freqüente o aumento do nível sérico de triglicérides e transaminases durante o tratamento, de modo que a monitorização de triglicérides e das provas de função hepática dos pacientes é necessária durante o tratamento<sup>(12)</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Shwayder T, Ott F. All about ichthyosis. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:835-57.
2. Vahlquist A, Ganemo A, Pigg M, Virtanem M, Westermark P. The clinical spectrum of congenital ichthyosis in Sweden: a review of 127 cases. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 2003;213:34-47.
3. Singh S, Bhura M, Maheshwari A, Kumar A, Singh CP, Pandey SS. Successful treatment of harlequin ichthyosis with acitretin. *Int J Dermatol* 2001;40:472-3.
4. Ulmer M, Meymandi S, Bergman J, Crawford RI. Harlequin ichthyosis: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:P155.
5. Chan YC, Tay YK, Tan LK, Happle R, Giam YC. Harlequin ichthyosis in association with hypothyroidism and juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Dermatol* 2003;20:421-6.
6. Akiyama M. Severe congenital ichthyosis of the neonate. *Int J Dermatol* 1998;37:722-8.
7. Buxman MM, Goodkin PE, Fahrenback WH, Dimond RL. Harlequin ichthyosis with an epidermal lipid abnormality. *Arch Dermatol* 1979;115:189-93.
8. Dale BA, Holbrook KA, Fleckman P, Kimball JR, Brumbaugh S, Sybert VP. Heterogeneity in harlequin ichthyosis, an inborn error of epidermal keratinization: variable morphology and structural protein expression and a defect in lamellar granules. *J Invest Dermatol* 1990;94:6-18.
9. Pigg M, Gedde-Dahl T, Cox D, Hausser I, Anton-Lamprecht I, Dahl N. Strong founder effect for a transglutaminase 1 mutation in lamellar ichthyosis and congenital ichthyosiform erythroderma from Norway. *Eur J Hum Genet* 1998;6:589-96.
10. Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Structural organization of cornified cell envelopes and alterations in inherited skin disorders. *Exp Dermatol* 1998;7:1-10.
11. Akiyama M, Dale BA, Smith LT, Shimizu H, Holbrook KA. Regional difference in expression of characteristic abnormality of harlequin ichthyosis in affected fetus. *Prenat Diagn* 1998;18:425-36.
12. Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
13. Lawlor F, Peiris S. Harlequin fetus successfully treated with etretinate. *Br J Dermatol* 1985;112:585-90.
14. Tamayo L, Ruiz-Maldonado R. Long-term follow-up of 30 children under oral retinoid Ro 10-9359. In: Orfanos CE, Braun-Falco EM, Farber EM, editors. *Retinoids: advances in basic research and therapy*. Berlin: Springer-Verlag; 1981. p. 287-94.
15. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JL. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 1996;134:1023-9.