

Ictioses Congénitas: Série de 11 Casos da Consulta Multidisciplinar de Dermatologia Pediátrica, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central

Ana Sofia Borges¹, A. Cordeiro², Ana Brasileiro, Maria João Paiva Lopes¹

¹Serviço de Dermatovenereologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Serviço de Pediatria, Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: As ictioses são um grupo heterogéneo de distúrbios genéticos hereditários que ocorrem devido a um defeito da queratinização e conseqüente disrupção da função de barreira cutânea. Embora raras, elas apresentam-se como um desafio clínico, em particular face ao correto diagnóstico e opções terapêuticas. Este estudo teve como objectivo principal caracterizar clínica e genotipicamente os casos de ictioses congénitas não sindrómicas e avaliar possível relação genótipo-fenótipo face aos dados mais recentes na literatura. **Métodos:** Realizámos um estudo retrospectivo onde foram incluídos todos os casos com diagnóstico clínico e confirmação genética de ictioses congénitas não sindrómicas da Consulta Multidisciplinar de Dermatologia Pediátrica do Hospital D. Estefânia do Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central. **Resultados:** Foi analisado um total de 11 doentes com idades compreendidas entre os 20 meses e os 16 anos de idade. Quatro tinham a forma recessiva ligada ao X com mutação no gene da esteróide-sulfatase sendo que três deles manifestaram-se tipicamente pelo aparecimento ao nascimento de descamação poligonal cinza-acastanhada de distribuição generalizada e um com manifestações mais ligeiras compatíveis de xerose e eczema. Os restantes sete doentes tinham uma forma autossómica recessiva, quatro deles com mutação no gene *TGM1*, dois no *ALOX12B* e um no *CYP4F22*. Relativamente à evolução e prognóstico, verificou-se que o mesmo gene mutado foi responsável por um amplo espectro de manifestações clínicas, confirmando a dificuldade em estabelecer uma relação genótipo-fenótipo para estes doentes. **Conclusão:** Os avanços na área da genética têm sido fundamentais para a melhor compressão da fisiopatologia e evolução clínica das ictioses congénitas. No entanto, dado o amplo espectro fenotípico associado a uma mutação no mesmo gene, o estabelecimento de uma relação genótipo-fenótipo que possibilitaria um correto prognóstico, nem sempre é possível. Embora raras, os autores salientam a importância de mais estudos de modo a melhorar a qualidade de vida dos doentes com estas genodermatoses.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatopatias Genéticas; Eritrodermia Ictiosiforme Congénita; Esteril-Sulfatase; Ictiose Lamelar.

Congenital Ichthyoses: 11 Cases from the Pediatric Dermatology Multidisciplinary Consultation of the Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central

ABSTRACT – Introduction: Congenital ichthyoses are a heterogeneous group of hereditary genetic disorders that occur due to a defective keratinization and consequent disruption of the skin barrier function. Although rare, they are presented as a diagnostic and therapeutic challenge. This study aimed to characterize clinically and genotypically the cases of non-syndromic congenital ichthyoses and to evaluate possible genotype-phenotype relation based on the most recent data in the literature. **Methods:** We performed a retrospective study in which all cases with clinical diagnosis and genetic confirmation of non-syndromic congenital ichthyoses were included in the Pediatric Dermatology Multidisciplinary Consultation of Hospital D. Estefânia of the Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central. **Results:** A total of 11 patients aged between 20 months and 16 years were analyzed. Four had the X-linked recessive form with a mutation in the steroid-sulphatase gene, three of which typically manifested by the appearance

Correspondência: Ana Sofia Borges
Serviço de Dermatovenereologia – Hospital Santo António dos Capuchos
Alameda S. António dos Capuchos
1169-050 – Lisboa, Portugal
E-mail: a.sofia.r.borges@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.1.1013>

Recebido/Received
25 Novembro/November 2018
Aceite/Accepted
14 Janeiro/January 2019

Artigo Original

at birth of generalized gray polygonal desquamation and one with milder manifestations of xerosis and eczema. The remaining seven patients had an autosomal recessive form, four of them mutated in the TGM1 gene, two in ALOX12B and one in CYP4F22. Regarding the evolution and prognosis, the same mutated gene was responsible for a broad spectrum of clinical manifestations, emphasizing the difficulty in establishing a genotype-phenotype relationship for these patients. **Conclusion:** Advances in genetics have been fundamental for better comprehension of the pathophysiology and clinical evolution of congenital ichthyoses. However, given the broad phenotypic spectrum associated with a mutation in the same gene, the establishment of a genotype-phenotype relationship, that would allow a correct prognosis, is not always possible. Although rare, the authors emphasize the importance of further studies in order to improve the quality of life of patients with these genodermatoses.

KEYWORDS – Ichthyosiform Erythroderma, Congenital; Ichthyosis, Lamellar; Skin Diseases, Genetic; Steryl-Sulfatase.

INTRODUÇÃO

As ictioses congénitas são um grupo heterogéneo de distúrbios genéticos hereditários, nos quais a mutação de um gene conduz a um distúrbio no processo de queratinização e consequente disrupção da função de barreira cutânea.¹ A função de barreira cutânea é assegurada principalmente pela existência de um estrato córneo coeso, que é composto pelos corneócitos envolvidos por um compacto invólucro proteico e lipídico e por lípidos intercelulares. O invólucro proteico é formado por transglutaminação de proteínas estruturais tais como as queratinas,² filagrina, proteínas do invólucro (*later cornified envelope proteins*), loricina e involucrina. Relativamente à componente lipídica, destacam-se as ceramidas, mas também outros lípidos como o colesterol e ácidos gordos, sintetizados pelos queratinócitos.³

Mais de 50 mutações genéticas têm sido descritas envolvendo diversos elementos importantes na manutenção da barreira epidérmica que, quando alterada, resulta em hiperproliferação compensatória e perda de água transepidérmica.⁴ Clinicamente, as ictioses manifestam-se por xerose generalizada, com áreas de descamação de extensão variável e fissuração. Em casos mais graves, infeções recorrentes, desregulação térmica com hipotermia e aumento das necessidades nutricionais por perda proteica são algumas das consequências possíveis.¹

Dois grandes grupos podem ser distinguidos: as ictioses não-sindrómicas cuja afeção é exclusivamente cutânea, e as ictioses sindrómicas cuja mutação genética afeta outros órgãos para além da pele.

Relativamente às ictioses não-sindrómicas, estas podem ser divididas em 3 grandes grupos (Tabela 1). O primeiro grupo engloba as ictioses vulgar e recessiva ligada ao X (IRLX), as mais frequentes. O segundo grupo engloba as ictioses congénitas autossómicas recessivas (ICAR), tantos os fenótipos *major* como os *minor*. Por fim, no terceiro grupo estão as ictioses queratinopáticas, também com fenótipos *major* e *minor*, muito raras, mas que, dada a sua manifestação clínica inicial menos típica – bolhas e erosões –, facilmente são esquecidas no diagnóstico diferencial de lesões bolhosas e erosivas do recém-nascido. Existem ainda outras formas mais raras que têm sido descobertas à medida que a evolução genética tem permitido esclarecer a mutação implicada.⁵

Com este estudo, os autores tiveram como objetivo principal caracterizar clínica e genotipicamente os casos

Tabela 1 - Ictioses congénitas não-sindrómicas.

Comuns	
<ul style="list-style-type: none"> Ictiose vulgar Ictiose recessiva ligada ao X 	
Autossómicas recessivas	
<i>Major</i>	<ul style="list-style-type: none"> Bebé harlequin/bebé colódio Ictiose AR Lamelar Eritrodermia congénita ictiosiforme
<i>Minor</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ictiose AR com fenótipo auto-limitado Ictiose AR com fenótipo acral auto-limitado Ictiose AR “Em fato-de-banho”
Queratinopáticas	
<i>Major</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ictiose epidermolítica Ictiose epidermolítica superficial
<i>Minor</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ictiose epidermolítica anular Ictiose de Curth-Macklin Ictiose epidermolítica AR Hamartoma verrucoso epidermolítico Eritrodermia congénita ictiosiforme reticular
Outras formas	
<ul style="list-style-type: none"> Queratodermia loricina Eritroqueratodermia <i>variabilis</i> Peeling skin disease Queratose linear com ictiose congénita e queratodermia esclerosante 	

Adaptado de Takeichi T et al. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. J Dermatol. 2016 ;43:242-51.⁶

de ictioses congénitas não sindrómicas do seu centro hospitalar. Adicionalmente, foi analisada uma possível relação genótipo-fenótipo e esta foi comparada com os dados mais recentes na literatura.

MÉTODOS

Este estudo retrospectivo inclui todos os doentes com diagnóstico clínico e confirmação genética de ictiose congénita. Os dados clínicos foram obtidos a partir dos registos informáticos da Consulta Multidisciplinar de Dermatologia Pediátrica do Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central.

Tabela 2 - Apresentação clínica e mutação envolvida nos doentes com ictioses congénita da Consulta Multidisciplinar de Dermatologia Pediátrica do Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Doente	Idade atual (anos)	Sexo	Gene mutado	Fenótipo aquando do diagnóstico	Fenótipo atual
1	16	M	STS	Descamação poligonal generalizada	Descamação poligonal generalizada
2	15	M	STS	Descamação poligonal generalizada	Descamação poligonal generalizada
3	15	M	STS	Descamação poligonal generalizada	Descamação poligonal generalizada
4	2	M	STS	Xerose e áreas de eczema	Xerose e áreas de eczema
5	1,7	F	TGM1	Bebé colódio	Eritrodermia com escama fina
6	1,7	F	TGM1	Bebé colódio	Eritrodermia com escama fina
7	11	F	TGM1	Bebé colódio	Descamação lamelar extensa e ectrópio
8	14	F	TGM1	Bebé colódio	Descamação lamelar “em fato-de-banho”
9	6	M	ALOX12B	Bebé colódio	Descamação lamelar ligeira
10	10	M	ALOX12B	Bebé colódio	Descamação lamelar ligeira
11	7	F	CYP4F22	Bebé colódio	Eritema, descamação fina, queratodermia e hiperlinearidade palmar

STS, esteroide-sulfatase; TGM1, transglutaminase 1.

Embora a ictiose vulgar seja a forma mais frequente⁴, dado o seu quadro clínico benigno e limitado, estes doentes não são habitualmente encaminhados para a Consulta Multidisciplinar de Dermatologia Pediátrica e não realizam estudo genético. Por esse motivo, esta entidade não será abordada mais pormenorizadamente neste artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados um total de 11 doentes (seis do género masculino e 9 do feminino) com idades compreendidas entre os 20 meses e os 16 anos de idade à data do estudo (média 9,0 anos). Todos os doentes tiveram início das suas manifestações ao nascimento ou, no caso da mutação no gene da STS, nos primeiros meses de vida. Do total de doentes descritos, quatro tinham a forma recessiva ligada ao X com mutação no gene da esteroide-sulfatase sendo que três deles manifestaram-se tipicamente pelo aparecimento ao nascimento de descamação poligonal cinza-acastanhada de distribuição generalizada e um com manifestações mais ligeiras compatíveis de xerose e eczema. Os restantes sete doentes tinham uma forma autossómica recessiva, quatro deles com mutação no gene TGM1, dois no ALOX12B e um no CYP4F22. Nenhum dos doentes tinha história familiar de ictiose congénita. A Tabela 2 sumariza a apresentação clínica e o diagnóstico genético dos doentes apresentados. Seguidamente, os autores abordam mais pormenorizadamente cada um dos tipos de ictiose congénita não sindrómica analisando os doentes com o respetivo diagnóstico.

1. ICTIOSE RECESSIVA LIGADA AO X (IRLX)

A IRLX, embora rara, corresponde à segunda forma mais frequente das ictioses congénitas, com uma prevalência estimada variando de 1:2000 até 1:6000.¹

Do total de casos apresentados, quatro doentes todos do género masculino, têm confirmação genética da mutação no gene da esteroide-sulfatase (STS), responsável por esta forma de ictiose congénita.⁶ Em três dessas crianças, as manifestações clínicas foram as tipicamente descritas,⁶ observando-se à nascença, descamação poligonal cinza-acastanhada de distribuição generalizada, sem melhoria significativa com a idade (Fig. 1).



Figura 1 - (Caso 2) Ictiose recessiva ligada ao X com mutação no gene da esteroide-sulfatase. Descamação poligonal cinza-acastanhada generalizada num rapaz com 15 anos.

Artigo Original



Figura 2 - (Caso 4) Ictiose recessiva ligada ao X com mutação no gene da esteroide-sulfatase. Menino com 2 anos apresentando placas eczematiformes de predomínio na face e membros.

No entanto, e embora as manifestações clínicas tenham surgido ao nascimento, a outra criança com IRLX não apresentava a descamação poligonal classicamente descrita, mas sim manifestações mais ligeiras compatíveis com xerose e eczema (Fig. 2). De facto, corroborando o amplo espectro clínico da IRLX, estes fenótipos ligeiros a moderados já tinham sido descritos por Hand *et al*⁷ como resultantes de uma deleção no gene da esteroide-sulfatase.

A deficiência da esteroide-sulfatase também está presente no líquido amniótico e placenta, sendo responsável pelo parto prolongado característico do nascimento destes recém-nascidos.⁵ De facto, este dado clínico esteve presente em todos os doentes acima descritos.

A deleção típica pode envolver os genes adjacentes ao gene da esteroide-sulfatase, o que justifica associações frequentes como o autismo (25%), síndrome de hiperatividade (45%) ou criptorquidismo (20%).⁸ Os autores não identificaram a existência de nenhum destes achados clínicos nos quatro doentes reportados nesta série. Desta forma, em caso de fenótipos complexos deve ser pesquisada um possível síndrome do gene contíguo por análise citogenética e molecular.

2. ICTIOSES CONGÉNITAS AUTOSSOMICAS RECESSIVAS (ICAR)

As ICAR correspondem a um grupo de dermatoses clínica e geneticamente heterogéneo. Os fenótipos variam desde formas *major* e potencialmente mortais, até fenótipos *minor* com resolução completa ou parcial com a idade.⁵ Com exceção do bebé harlequin – a forma mais grave -, os recém-nascidos com ICAR apresentam habitualmente o fenótipo de bebé colódio, podendo ocorrer complicações graves que levam à morte em cerca de 5% dos casos.⁹ A membrana brilhante que envolve os recém-nascidos acaba por se quebrar

em alguns dias e descama geralmente no primeiro mês de vida. Na maioria dos casos, o bebé colódio dá lugar a descamação lamelar generalizada frequentemente acompanhada por inflamação subjacente.

Embora 10 genes já tenham sido associados a ICAR (transglutaminase 1 – *TGM1*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *ABCA12*, *CYP4F22*, *LIPN*, *PNPLA1*, *SDR9C7* e *SULT2B1*)¹⁰, cerca de 30% - 50% dos casos são devidos a mutação na *TGM1*.¹⁰ Na epiderme, esta enzima participa na formação do invólucro lipídico e proteico que envolve os corneócitos.¹⁰

Do total de doentes incluídos na nossa série, 7 têm o diagnóstico clínico e genético de ICAR. Destes fazem parte duas gémeas com 20 meses de idade com fenótipo de bebé colódio (Fig. 3, A e B) com fenótipo actual de eritrodermia com escama fina, e heterozigotia composta para *TGM1*. Outra das crianças, que também nasceu com fenótipo de bebé colódio, desenvolveu o fenótipo típico de ictiose lamelar com ectrópio, achado clínico muito frequentemente associado (Fig. 4, A e B). O estudo genético desta criança também revelou heterozigotia composta para *TGM1*.

Em 2013, Eposito G *et al*¹⁰ publicaram uma série de 19 crianças Italianas e Portuguesas com ICAR. Dos oito doentes portugueses, seis apresentavam clinicamente uma forma lamelar generalizada e tinham mutação da *TGM1*, sendo que cinco deles eram heterozigóticos compostos.

Em 10% dos casos a mutação da *TGM1* está associada a fenótipos mais limitados, um deles denominado ictiose “em fato-de-banho”, presente em uma das doentes da nossa série (Fig. 5). Neste fenótipo, observa-se uma resolução progressiva da dermatose a nível dos membros com persistência das lesões a nível central. Tal fenómeno é justificado pela inativação da enzima *TGM1* em temperaturas mais elevadas.⁵



Figura 3 - (Caso 5 e 6) Bebê colódio. Gêmeas de 20 meses com mutação no gene *TGM1*.



Figura 4 - (Caso 7) Menina de 11 anos com ictiose autossômica recessiva lamelar e mutação no gene da *TGM1*. Descamação lamelar generalizada (A) e o ectrópio característico desta forma de ictiose (B).

Das outras mutações menos frequentes, identificámos dois doentes com mutação no *ALOX12B*. Ambos nasceram com fenótipo de bebê colódio e desenvolveram uma ictiose lamelar ligeira com melhoria progressiva. De facto, de acordo com Vahlquist A *et al*,¹¹ as mutações no *ALOX12B* são responsáveis maioritariamente por fenótipos auto-limitados com o avançar da idade.

Avanços científicos têm contribuído para compreender a importância das ceramidas na função de barreira cutânea. Mutações no *CYP4F22* foram identificadas como causadoras de ICAR em 2006 e tem sido demonstrado que as mesmas levam a disrupção na síntese das ceramidas.¹² De acordo com Hotz A *et al*,¹¹ os doentes com mutação no *CYP4F22* apresentam maioritariamente um fenótipo relativamente ligeiro, embora o bebê colódio seja uma manifestação frequente. Segundo estes autores, estes doentes desenvolvem mais tardiamente um fenótipo lamelar ou eritrodérmico

ligeiro. Queratodermia palmoplantar ligeira e difusa ou apenas hiperlinearidade palmar são também achados frequentes em crianças com esta mutação. De facto, o único doente da nossa série com a mutação *CYP4F22* com apresentação como bebê colódio à nascença e posteriormente eritema, descamação fina, queratodermia e hiperlinearidade palmar corrobora as relações genótipo-fenótipo descritas (Fig. 6. A, B e C).

Na nossa série não foi identificado nenhum doente com qualquer outra forma de ictiose congénita, nomeadamente queratinopática.

CONCLUSÃO

Os avanços a nível molecular e genético têm sido cruciais no estudo das ictioses congénitas. Não só tem permitido uma melhor compreensão da sua fisiopatologia, como também têm constituído uma base sólida para o aconselhamento de indivíduos e famílias afetados.

Artigo Original



Figura 5 - (Caso 8) Adolescente de 14 anos com ictiose autossômica recessiva “em fato-de-banho”, com descamação lamelar a nível do tronco, sem afecção dos membros. O estudo genético revelou mutação para o gene da *TGM1*.



Figura 6 - (Caso 11) Ictiose autossômica recessiva e mutação para o *CYP4F22*. Recém-nascido com fenótipo de bebê colódio (A) que durante a infância desenvolveu um fenótipo eritrodérmico ligeiro (B). Note-se a queratodermia e hiperlinearidade palmar (C).

Embora diversas mutações tenham sido identificadas, o estabelecimento de uma correta relação genótipo-fenótipo nem sempre é possível, dado o mesmo gene mutado ser responsável por diferentes fenótipos com prognósticos tão variados, o que pode ser verificado na análise de casos apresentada. Nos casos de ictiose recessiva ligada ao X, dois dos doentes apresentavam o fenótipo e evolução clínica típicos de descamação poligonal generalizada sem melhoria significativa com a idade; porém outro doente, de 2 anos, tinha xerose com manifestações eczematiformes que, embora já descritas, são menos frequentes. Relativamente aos doentes com ictiose autossômica recessiva, embora todos se tenham manifestado ao nascimento com o fenótipo de bebé colódio, a sua evolução foi diferente, inclusive em doentes com mutação no mesmo gene da *TGM1*. A mutação neste gene tanto foi responsável por fenótipos mais graves de descamação lamelar extensa com ectrópio durante a infância como pelo fenótipo mais limitado “em fato-de-banho”. Tal como descrito na literatura, tanto a mutação no *ALOX12B* como no *CYP4F22* foram responsáveis por fenótipos mais ligeiros com o avançar da idade.

Embora a série apresentada englobe um número limitado de doentes, os casos discutidos exemplificam a heterogeneidade de clínica e difícil correlação genética das ictioses congénitas. Além disso, os autores salientam a raridade destas genodermatoses e a necessidade de mais estudos, para a melhor compreensão da sua etiopatogenia.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Direito a privacidade e consentimento escrito: Os autores declaram que pediram consentimento para usar as imagens no artigo.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Privacy policy and informed consent: The authors declare that have the written informed consent for the use of patient's photos in this article.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed

REFERÊNCIAS

1. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodermer 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 Dermatol*. 2010; 63:607-41. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020.
2. Rice RH, Durbin-Johnson BP, Mann SM, Salemi M, Urayama S, Rocke DM, et al. Corneocyte proteomics: Applications to skin biology and dermatology. *Exp Dermatol*. 2018; 27:931-8. doi: 10.1111/exd.13756.
3. Zaki T, Choate K. Recent advances in understanding inherited disorders of keratinization. *F1000Res*. 2018;7. pii: F1000 Faculty Rev-919. doi: 10.12688/f1000research.14514.1
4. Schmuth M, Gruber R, Elias PM, Williams ML. Ichthyosis update: towards a function-driven model of pathogenesis of the disorders of cornification and the role of corneocyte proteins in these disorders. *Adv Dermatol*. 2007; 23:231-56.
5. Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses - an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:109-21. doi: 10.1111/ddg.12229
6. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J Dermatol*. 2016; 43:242-51.
7. Hand JL, Runke CK, Hodge JC. The phenotype spectrum of X-linked ichthyosis identified by chromosomal microarray. *J Am Acad Dermatol*. 2015 72:617-27. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.020.
8. Kent L, Emerton J, Bhadravathi V, Weisblatt E, Pasco G, Willatt LR, et al. X-linked ichthyosis (steroid sulfatase deficiency) is associated with increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, autism and social communication deficits. *J Med Genet*. 2008; 45:519-24. doi: 10.1136/jmg.2008.057729.
9. Prado R, Ellis LZ, Gamble R, Funk T, Arbuckle HA, Bruckner AL. Collodion baby: an update with a focus on practical management. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67:1362-74. doi: 10.1016/j.jaad.2012.05.036.
10. Esposito G, De Falco F, Neri I, Graziano C, Toschi B, Auricchio L, et al. Different *TGM1* mutation spectra in Italian and Portuguese patients with autosomal recessive congenital ichthyosis: evidence of founder effects in Portugal. *Br J Dermatol*. 2013; 168:1364-7. doi: 10.1111/bjd.12179.
11. Vahlquist A, Bygum A, Ganemo A, Virtanen M, Hells-tröm Pigg M, Strauss G, et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: *ALOX12B*, *ALOXE3*, and *TGM1* mutations in Scandinavian

Artigo Original

- patients. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:438-43. doi: 10.1038/jid.2009.346.
12. Ohno Y, Nakamichi S, Ohkuni A, Kamiyama N, Naoe A, Tsujimura H, et al. Essential role of the cytochrome P450 CYP4F22 in the production of acylceramide, the key lipid for skin permeability barrier formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112:7707-12. doi: 10.1073/pnas.1503491112.
 13. Hotz A, Bourrat E, Küsel J, Oji V, Alter S, Hake L, et al. Mutation update for CYP4F22 variants associated with autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mutat.* 2018;39:1305-13. doi: 10.1002/humu.23594.