








Ictiose congênita de Arlequim: relato de um caso

Congenital ichthyosis of Harlequin: report of a case

Fabiani Waechter Renner¹ , Bruna Polanski Costa² , Fernanda Pitelkow Figueira² , Jéssica Pinto Ebert² , Leonardo Silveira Nascimento² , Victória Teles França² , Allana Maychat Pereira Oliveira² 

1. Docente do curso de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. 2. Discente do curso de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Resumo

Relato de caso: apresentamos um caso de diagnóstico ecográfico pré-natal de ictiose de Arlequim, que evoluiu com óbito intrauterino. **Conclusão:** esse distúrbio caracteriza-se por um neonato envolto por uma membrana espessa de material córneo com fissuras generalizadas, comprometendo as funções básicas da pele e predispondo o recém-nascido a infecções e a alterações metabólicas. Com prognóstico desfavorável, o diagnóstico precoce e o tratamento de suporte visam aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida ao neonato.

Palavras-chave: Ictiose. Ictiose de Arlequim. Anormalidades Congênicas. Anormalidades da Pele.

Abstract

Case report: we present a case of prenatal ultrasound diagnosis of ichthyosis of Harlequin, which evolved with intrauterine decease. **Conclusion:** this disorder is characterized by a neonate wrapped in a thick membrane off horny material with generalized fissures that compromise the basic functions of the skin, predisposing the newborn to infections and metabolic alterations. With a reserved prognosis, early diagnosis and supportive care aim to increase survival and improve the quality of life of the newborn.

Key words: Ichthyosis. Harlequin ichthyosis. Congenital abnormalities. Skin abnormalities.

INTRODUÇÃO

Ictiose é derivada da palavra grega *Ichthys*, que significa “peixe”, e está relacionada aos distúrbios congênicos e adquiridos que produzem escamas na pele. As ictioses congênicas são um grupo diversificado de genodermatoses, evidenciadas pela hiperqueratinização cutânea¹⁻³. Apresentam gravidade variável, manifestando desde formas leves até quadros graves, com alta probabilidade de ser letal, como a ictiose do padrão Arlequim^{1,4}. Nessa doença, a pele apresenta fissuras profundas devido às grossas placas córneas dispostas pela superfície corpórea, que agredem a pele de modo destrutivo, provocando alterações no equilíbrio da condução térmica, perda hídrica e de eletrólitos, risco de penetração de bactérias e outros agentes contaminantes¹⁻⁶. É uma doença rara que se constitui em importante causa de óbito no período fetal e neonatal^{1,2,4-6}.

Neste trabalho, relatamos um caso de diagnóstico ecográfico pré-natal de ictiose de Arlequim, cujo feto evoluiu para óbito com 37 semanas de gestação. Assim, buscamos, por meio deste caso, discutir alguns aspectos desta doença rara, de evolução e prognóstico reservados.

RELATO DO CASO

Secundigesta de 36 anos, previamente hígida, com um aborto prévio sem causa definida e sem consanguinidade em ambas as gestações, teve pré-natal sem intercorrências até a 31ª semana

de gestação, quando uma ecografia obstétrica bidimensional (2D) de rotina evidenciou duas imagens nodulares hipoeoicas de limites lobulados sem fluxo detectado ao doppler a cores medindo, aproximadamente, 20 mm no maior eixo, localizadas, externa e lateralmente, às órbitas, com origem indeterminada naquele estudo. Com 32 semanas de gestação, foi realizada ecocardiografia fetal que não apresentou anormalidades. Realizou-se ecografia obstétrica tridimensional (3D) com 35 semanas, que mostrou presença de eversão dos lábios e das pálpebras, mãos em garras e fácies sugestiva de ictiose de Arlequim (Figura 1). A gestação evoluiu sem intercorrências até a 37ª semana, quando se detectou ausência dos movimentos fetais. Uma ecografia obstétrica 2D evidenciou ausência de líquido amniótico, ausência de atividade cardíaca, tecidos dérmicos fetais marcadamente espessados, com até 8,7 mm de espessura, biometria fetal compatível com 37 semanas e 2 dias, placenta posterior grau II e achados compatíveis com feto morto. Fez-se, então, a extração do feto por cesariana, que nasceu pesando 2.970 gramas, com 46 cm de comprimento, 35,5 cm de perímetro cefálico e do sexo feminino. À ectoscopia, apresentava placas laminares descamativas, separadas por fissuras difusas e profundas em todo o corpo, exagerada espessura da pele, ectrópio, eclábio, pavilhão auricular rudimentar, rarefação de cabelos e microdactilia com deformação de mãos e pés (Figura 2).

Correspondente: Fabiani Waechter Renner. Endereço: Rua Marechal Deodoro, nº 949, sala 501, Bairro Centro, CEP 96810-062, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: edufabirenner@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 11 Fev 2019; Revisado em: 7 Jun 2019 Aceito em: 10 Jun 2019

Figura 1. Ecografia 3D realizada com 35 semanas de gestação, revelando a presença de ectrópio, eclábio e mãos em garra, sugestivos de ictiose de Arlequim.



Figura 2. Aspecto do feto ao nascimento. Notar o acentuado espessamento da pele com diversas placas córneas e fissuras difusas (A), a presença de ectrópio (B), eclábio (B), malformação de orelhas (C), diminuição de cabelos (C) e microdactilia com deformidade de mãos (D) e pés (E).



DISCUSSÃO

A ictiose de Arlequim, também chamada de Síndrome do Bebê de Arlequim, é um distúrbio com herança autossômica recessiva, extremamente raro, com incidência em torno de 1.300.000 nascidos vivos, frequentemente relacionada com a presença de consanguinidade entre os pais – o que não está presente no caso relatado¹⁻⁴. Não estão bem estabelecidos, até o momento, os fatores de risco para essa anomalia^{4,6}.

É uma doença causada por mutações altamente agressivas com perda da função do gene ABCA12, localizado no cromossomo 2q35. Esse gene, em condições normais, codifica uma proteína transmembranar reguladora que se liga à adenosina trifosfato (ATP) e facilita o transporte de lipídios necessários para formar uma barreira cutânea eficaz^{3,7-9}. Os grânulos lamelares são organelas especializadas, ricas em lipídios, presentes nas células granulares epidérmicas, os quais se fundem à superfície celular apical, descarregando seu conteúdo no espaço intercelular, formando camadas lamelares⁸⁻¹⁰. Assim, a ictiose do padrão Arlequim está associada com o transporte defeituoso de lipídios intracelulares, que levam à formação de grânulos lamelares anormais, os quais são secretados na epiderme e acarretam o aparecimento de escamas hiperkeratóticas espinhas^{3,7-10}.

O diagnóstico da ictiose de Arlequim baseia-se em achados intrauterinos e/ou ao nascimento. No pré-natal, pode ser diagnosticada por três métodos: ultrassonografia, análise do líquido amniótico ou biópsia da pele fetal^{2-4,6}. A ultrassonografia de primeiro trimestre pode evidenciar características sugestivas da doença, como cavidade oral do feto permanentemente aberta, hipoplasia nasal, orelhas rudimentares, formações císticas na região da órbita, mãos fixas ou em garras, placas na pele do feto e restrição dos movimentos ao exame ecográfico^{2,3,6}. Na análise de amostras de líquido amniótico de fetos com a doença, obtido por amniocentese, são observados grupos de células queratinizadas com grânulos lamelares anormais e gotículas de lipídios^{4,6,11}. A biópsia da pele do feto, realizada por fetoscopia entre 21 e 23 semanas de idade gestacional, quando as anormalidades características da pele já estão presentes, pode detectar hiperqueratose prematura em torno de folículos pilosos e ductos sudoríparos^{2,4,6,12}.

Após o nascimento, o recém-nascido apresenta pele muito espessada, com coloração esbranquiçada, semelhante a uma armadura devido às grossas placas córneas atravessadas por sulcos vermelhos e profundos^{1,3-5}. As áreas flexoras e extremidades também são acometidas, ocorrendo descamação de palmas de mãos e plantas dos pés – caracterizando ceratoderma palmoplantar – e a pele recobre as extremidades como uma luva, levando a deformidades de flexão das articulações e dos membros^{2,3,5}. Podem estar presentes anormalidades faciais bilaterais como ectrópio (eversão das pálpebras com oclusão total dos olhos) e eclábio (eversão dos lábios) em decorrência da contração da pele com espessa camada queratinizada¹⁻⁶. Malformação do pavilhão auricular, hipoplasia do nariz, dedos e unhas pouco desenvolvidos, levando à deformação das mãos e

dos pés, além de alopecia, também são comuns nos acometidos pela Síndrome²⁻⁶.

Histologicamente, a pele dos neonatos acometidos pela doença apresenta alterações características nas camadas granular e córnea da epiderme. Apresentam gotículas de gordura e vacúolos anormais no citoplasma das células queratinizadas da camada córnea e alterações dos grânulos lamelares presentes no citoplasma dos queratinócitos da camada granular^{2,4,12}. Há intensa hiperqueratose, áreas de parakeratose, camada granulosa anormal e espessa, acantose branda e queratina, obstruindo o folículo piloso^{4,5,12}.

A expectativa de vida depende da gravidade da doença. Normalmente, as crianças nascidas com ictiose de Arlequim são natimortas ou morrem nos primeiros dias ou semanas de vida¹⁻⁶. O maior tempo de seguimento documentado na literatura é de 9 anos, embora a histologia, nesse caso, seja duvidosa e talvez indicativa de um outro padrão de ictiose⁴. As principais causas de morte relacionam-se à desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos, infecções e problemas ventilatórios¹⁻⁵. As finas placas cutâneas podem esticar e repuxar a pele do corpo, o que leva à distorção das características faciais, que pode restringir a alimentação, provocando hipoglicemia, desidratação e insuficiência renal aguda, além de dificultar os movimentos torácicos, levando a doença pulmonar restritiva, que pode ocasionar dificuldade respiratória, hipoventilação, infecção pulmonar, insuficiência respiratória e parada respiratória^{1,3-5}. A função da barreira epidérmica está comprometida devido às rachaduras e às fissuras, o que torna a pele susceptível à infecção localizada e generalizada, principalmente pelo *Staphylococcus aureus*, mas também por outros germes Gram-positivos e Gram-negativos^{3,5}.

Dessa forma, prevenir complicações secundárias é de extrema importância. Os recém-nascidos devem receber medidas de prevenção de alterações hidroeletrólíticas, devido à importante perda de água com desidratação hipernatrêmica^{2,4,6,13}. Além disso, devem-se prevenir infecções de pele e sepse^{2-4,13}. Os recém-nascidos devem ser mantidos em incubadora umidificada, controlando, rigorosamente, a temperatura corporal e mantendo a integridade, a textura e a hidratação da pele com cremes sob livre demanda^{2-4,6,13}. Aconselha-se lubrificação da córnea com colírio de metilcelulose quando há presença de ectrópio para prevenção de ulceração da córnea e cegueira^{3,13}. Líquidos por via endovenosa e/ou sonda nasogástrica são indicados na presença de eclábio com prejuízo da alimentação por via oral^{2,3,13}.

Para o tratamento da doença, além da promoção de medidas de suporte que assegurem condições adequadas de hidratação, nutrição e controle de infecções, há a administração de retinoides ao recém-nascido. Esses são agentes queratolíticos que promovem um peeling com adelgaçamento do estrato córneo^{3,13,14}. Antes do uso precoce dos retinoides, que

interferem no processo de diferenciação epitelial, o quadro da maioria dos recém-nascidos evoluía a óbito nos primeiros dias de vida; porém, muitos estudos vêm demonstrando melhora na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes precocemente tratados com a droga, tendo sido relatados casos de sobrevida de até 3 anos de idade^{3,4,13,14}.

Assim, a sobrevida do Bebê de Arlequim é afetada por vários fatores, além do grau de prematuridade e outras anormalidades congênitas associadas. As complicações e o tratamento de suporte instituído precocemente são definitivos para determinar o prognóstico. Ademais, a qualificação dos cuidados

intensivos neonatais precoces e o tratamento com retinoides orais melhoram a sobrevivência^{2-4,13,14}.

Além do manejo precoce, conhecer os aspectos genéticos da ictiose de Arlequim é extremamente importante. Pais que já tiveram um filho com ictiose congênita possuem um risco de recorrência de 25% em cada gestação subsequente^{4,15}. Dessa forma, o aconselhamento genético é fundamental para familiares de recém-nascidos diagnosticados com ictiose de Arlequim, objetivando reduzir a incidência e as consequências dessa doença grave, incapacitante e com prognóstico limitado¹⁵.

REFERÊNCIAS

- Laranjeira JRF, Macedo JLS, Costa JNL, Marques MFDC, Valença MAM. Feto arlequim. *J Pediatr*. 1996; 72(3):184-6.
- Cordeira LS, Santos FR Júnior, Miralha AL, Batista VLC. Ictiose congênita: a propósito de um caso. *Rev HUGV*. 2011Jan-Jul; 10(1-2):71-5.
- Aigner CO, Gajardo GAM, Matiello M, Rocha MB, Fritzen TCC. Relato de caso: bebê arlequim – ictiose congênita. *Arq Catarin Med*. 2008; 37(4):53-6.
- Nayak S, Dash SP, Khatua M. Fetal Harlequin ichthyosis – a case report. *IOSR-JDMS*. 2015 Nov;14(11):81-6.
- Georgetti FCD, Eugênio GR, Volpe HT. Harlequin ichthyosis: case report and literature review. *Rev Paul Pediatr*. 2006; 24(1):90-3.
- Tekin M, Konca C, Kahramaner Z, Erdemir A. Harlequin ichthyosis: The third babies with harlequin ichthyosis in a Family. *Turk Pediatr Ars*. 2014; 49(3): 269-71. doi: 10.5152/tpa.2014.1432.
- Dale BA, Kam E. Harlequin ichthyosis: variability in expression and hypothesis for disease mechanism. *Arch Dermatol*. 1993 Nov; 129(11):1471-7.
- Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan JR, Goto M, Arita K et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest*. 2005 Jul; 115(7):1777-84.
- Kelsell DP, Norgett EE, Unsworth H, The MT, Cullup T, Mein CA et al. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. *Am J Hum Genet*. 2005;76(5):794-803. doi: 10.1086/429844.
- Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Ishikawa J, Sakai K, Miyamura Y et al. Self-improvement of keratinocyte differentiation defects during skin maturation in ABCA12-deficient harlequin ichthyosis model mice. *Am J Pathol*. 2010 Jul; 177(1): 106-18. doi: 10.2353/ajpath.2010.091120.
- Akiyama M, Kim DK, Main DM, Otto CE, Holbrook KA. Characteristic morphologic abnormality of harlequin ichthyosis detected in amniotic fluid cells. *J Invest Dermatol*. 1994 Feb;102(2): 210-3.
- Suzumori K, Kanzaki T. Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis by fetal skin biopsy: report of two cases. *Prenat Diagn*. 1991 Jul;11(7): 451-7.
- Harvey HB, Shaw MG, Morrell DS. Perinatal management of harlequin ichthyosis: a case report and literature review. *J Perinatol*. 2010; 30(1):66-72. doi: 10.1038/jp.2009.100.
- Singh S, Bhura M, Maheshwari A, Kumar A, Singh CP, Pandey SS. Successful treatment of harlequin ichthyosis with acitretin. *Int J Dermatol*. 2001;40(7):472-3.
- Ahmed H, O'Toole EA. Recent advances in the genetics and management of harlequin ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31(5):539-46. doi: 10.1111/pde.12383.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Renner FW, Costa BP, Figueira FP, Nascimento LS, França VT, Oliveira AMP. Ictiose congênita de Arlequim: relato de um caso. *J Health Biol Sci*. 2019 Out-Dez; 7(4): 432-435.