

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ICTIOSES HEREDITÁRIAS

PORTARIA CONJUNTA SAES/STCIE/MS
Nº 12 DE 13 DE JUNHO DE 2022



CLASSIFICAÇÃO

Classificação atual das Ictioses não sindrômicas, padrão de herança, genes envolvidos e produto do gene.

Ictiose	Padrão de Herança	Gene	Proteína codificada	Principais manifestações clínicas
Ictiose vulgar	SD	FLG	Filagrina	Presença de xerose, descamação, prurido e eritema. Frequentemente associada a manifestações de atopia.
Ictiose ligada ao X recessiva	LXR	STS	Esteroide sulfatase (enzima do metabolismo lipídico da pele)	Alterações cutâneas simétricas nas extremidades, tronco e região cervical. Presença de escamas largas, achatadas, poligonais e escuras.
Ictioses congênitas autossômicas recessivas	AR	TGM1 ALOXE3 ALOX12B NIPAL4 ST14 CYP4F22 ABCA12 CERS3 SDR9C7 PNPLA1 LIPN CASP14 SULT2B1 SLC27A4/ FATP4	Enzimas do metabolismo lipídico da pele (proteases).	Apresentam grande variabilidade fenotípica, agrupada em quatro grupos: <ul style="list-style-type: none">Ictiose lamelar: descamação generalizada da pele, com escamas espessas e achatadas. Pode ocorrer ectropígio e eclábio.Eritrodermia ictiosiforme congênita não bolhosa: Pode se manifestar desde o nascimento como bebê colódio ou pela presença de eritema nos primeiros meses de vida.Ictiose arlequim: Pele recoberta por placa espessa e lisa, que sofre fissuras com padrão losângico; eritema intenso e forte descamação; intolerância ao calor.Ictiose pleomórfica: descamação da pele que sofre influência de condições ambientais.
Ictioses queratinopáticas	AD	KRT2 KRT10 KRT1	Queratina 2 Queratina 1 (citoesqueleto)	Presença de eritema e lesões bolhosas ou verrucosas de modo localizado ou generalizado; pele espessa, com escamas escuras.
Eritroqueratodermias	AD	GJB3 GJB4 CARD14	Proteínas dos queratinócitos	Associação de placas hiperqueratóticas com áreas circunscritas de eritema migratório ou fixo.
Síndrome da pele decidua	AR	CDSN	Proteases, inibidores de proteases e enzimas do metabolismo lipídico.	Descamação superficial periódica e não dolorosa da pele; pode ser restrita às extremidades ou generalizada.

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; LXR = ligada ao X recessiva. Baseado em Rivitti-Machado & Oliveira (2018); Mazereeuw-Hautier J et al. (2019); Oji, et al. (2017); Fischer & Bourrat (2020); Aliazami, et al. (2020); Chaferdini, et al. (2021); Pilz, et al. (2022).

INTRODUÇÃO

As **ictioses hereditárias** são **doenças genéticas** causadas pela presença de variantes patogênicas em genes envolvidos no processo de queratinização ou corneificação da epiderme.

Existem, atualmente, 36 tipos de Ictioses, as quais podem ser divididas em subgrupos, de acordo com a presença de manifestações extracutâneas, a frequência da doença e o padrão de herança.

A classificação das diferentes formas de ictioses é realizada de acordo com o quadro clínico do indivíduo. Em geral, as formas com acometimento exclusivo da pele são chamadas ictioses não sindrômicas. Quando o estado ictiosiforme se associa a malformações e manifestações em outros órgãos são chamadas de ictioses sindrômicas.

As ictioses hereditárias **não** são doenças infecto-contagiosas e a condição persiste durante toda a vida.

CID 10

- Q80.0** Ictiose vulgar
- Q80.1** Ictiose ligada ao cromossomo X
- Q80.2** Ictiose lamelar
- Q80.3** Eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita
- Q80.8** Outras ictioses congênitas
- Q80.9** Ictiose congênita não especificada

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de ictioses hereditárias comprovado por laudo médico, emitido preferencialmente por dermatologista.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Serão excluídos deste Protocolo pacientes com ictioses adquiridas, que incluem, mas não se limitam a quadros resultantes de distúrbios endocrinológicos, metabólicos, infeciosos, tumorais, linfoproliferativos e pele seca sazonal.
- Além disso, intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação serão critérios de exclusão ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

CLASSIFICAÇÃO - (continuação)

Classificação das ictioses sindrômicas, apresentação clínica, padrão de herança e genes envolvidos.

Ictioses sindrômicas	Padrão de Herança	Gene	Principais manifestações clínicas
Ictiose folicular-alopécia-fotofobia	LXR	<i>MBTPS2</i>	Alopécia, onicodistrofia.
Forma sindrômica recessiva ligada ao X	LXR	<i>STS</i>	Condrodisplasia punctacta, dismorfias.
Síndrome de Conradi-Hünermann-Happle	LXD	<i>EBP</i>	Condrodisplasia punctacta, dismorfias. Acomete meninas, letal em meninos.
CHILD Syndrome		<i>NSDHL</i>	Déficit de crescimento. Hemidisplasia congênita com eritrodermia ictiosiforme e defeitos de membros.
Síndrome de Netherton	AR	<i>SPINK5</i>	
Síndrome de Ictiose e Hipotricose		<i>ST14</i>	
		<i>ERCC2 / XPD</i>	Anormalidades proeminentes dos cabelos, atraso no desenvolvimento, déficit de crescimento.
		<i>ERCC3 / XPB</i>	
		<i>GTF2H5 / TTDA / TTDN1</i>	
Síndrome de Refsum	AR	<i>PHYH / PEX7</i>	
Síndrome de MEDNIK (do inglês <i>Mental retardation-enteropathy-deafness-neuropathy-ichthyosis-keratodermia</i> , ou retardo mental-enteropatia-surdez-neuropatia-ictiose-keratodermia)	AR	<i>AP1S1</i>	
Síndrome de CEDNIK (do inglês <i>Cerebral dysgenesis-neuropathy ichthyosis-keratodermia palmoplantar ou disgenesis cerebral-neuropatia ictiose-keratodermia palmoplantar</i>)		<i>SNAP29</i>	Anormalidades graves do sistema nervoso central.
Síndrome de CHIME (PIGL-CDG)	AR	<i>PIGL</i>	
Desordem congênita da glicosilação tipo Iq (CDG1Q)	AR	<i>SRD5A3</i>	

AR = autossômica recessiva; LXD= ligada ao X dominante; LXR= ligada ao X recessiva. Baseado em Mazereeuw-Hautier J et al. (2019); Oji, et al. (2017); Fischer & Bourrat (2020); Ramphul, et al. (2022); Mah-Som, et al. (2021).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico cutâneo, caracterizado por eritema, hiperqueratose e descamação.

Diagnóstico inicial: O dermatologista é o especialista mais indicado.

Diagnóstico mais preciso: Outros especialistas como radiologistas, neurologistas podem ser necessários para, havendo manifestações extracutâneas, como déficit de crescimento, alterações em unhas, cabelos, esqueleto e sistema nervoso central. E ainda pode-se consultar o geneticista para mais detalhes se for o caso.

Sempre que possível, os casos com apresentação clínica de bebê colódio ou ictiose arlequim ou com suspeita de formas sindrômicas raras, devem também ser adequadamente foto documentados e avaliados por médico geneticista.

TESTES E EXAMES

Testes laboratoriais complementares, como o exame histopatológico da pele; ultrassonografia transfontanelar e abdominal (nos quadros possivelmente associados a síndromes malformativas) podem ser necessários, sendo indicados caso a caso e sujeitos à disponibilidade.

Testes genéticos moleculares, a análise das sequências codificantes do genoma (EXOMA), devem ser realizados sempre que disponíveis.

Em algumas situações, pode ser necessária a solicitação de **exames bioquímicos específicos** para determinar o tipo de ictiose hereditária:

- Nos casos em que houver suspeita de ictiose ligada ao cromossomo X, recomenda-se a medida da atividade da arilsulfatase C.
- No caso de bebês colódios, deve ser realizada a medida da atividade da enzima beta-glicosidase, para exclusão do diagnóstico de doença de Gaucher.

CASOS ESPECIAIS

Para mulheres em idade fértil (entre 10 e 49 anos), o uso de acitretina deve ser considerado com cautela e, se optado por iniciar tratamento, recomenda-se o uso de duas formas distintas de contracepção (mecânica e hormonal), iniciadas um mês antes do tratamento e suspensas três anos após o seu término, bem como teste de gravidez negativo antes de cada nova prescrição.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios do tratamento combinado (tópico e sistêmico) são:

- Redução do prurido.
- Melhora da descamação da pele e redução das escamas e do ectrópio.
- Maior elasticidade cutânea.
- Maior tolerância ao calor com tendência à melhora da sudorese.

Os resultados são variáveis e dependem do tipo de ictiose, sendo as formas mais graves também de mais difícil resposta clínica.

TRATAMENTO

O tratamento tem por objetivo reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente.

O paciente e sua família devem receber orientação sobre a natureza da doença e importância de cuidados tópicos contínuos.

O aconselhamento genético deve ser ofertado, idealmente, para todo paciente com ictiose hereditária.

Tratamento multidisciplinar inclui, a depender das manifestações clínicas: psicoterapia de apoio, acompanhamento com geneticistas, oftalmologistas, neurologista, otorrinolaringologista, gastroenterologista, e a depender da gravidade das alterações, podem ser necessárias consultas com cirurgiões plásticos e ortopedistas.

A hidratação da pele é aconselhável, em todos os tipos de ictioses hereditárias, por toda a vida, independente de utilização de terapia sistêmica concomitante. Recomenda-se evitar produtos com fragrâncias e corantes, pelo risco de desencadearem alergias de contato. O mesmo vale para a higienização da pele, usar produtos neutros se possível. E se houver escamas pode aplicar vaselina de modo a evitar a remoção.

Devem-se evitar o uso de produtos que contenham ureia em sua composição, nas flexuras e nas áreas inflamadas e erosadas.

Infecções fúngicas e bacterianas são comuns e devem ser tratadas especificamente com antibióticos, de acordo com grau de acometimento.

Tratamento Tópico

Além da hidratação corporal contínua, são preconizados ceratolíticos como o ácido salicílico. No entanto, não se deve usá-lo em recém-nascidos e crianças pequenas, nem em áreas de pele de adultos muito extensas, pelo risco de absorção sistêmica (salicilismo).

Tratamento Sistêmico

A terapia sistêmica, com acitretina, é reservada para casos graves.

A terapia complementar inclui: colírios lubrificantes (hipromelose) e anti-histamínicos por via oral (dexclorfeniramina ou loratadina).

Interações Medicamentosas

Deve-se atentar para as potenciais interações medicamentosas. Para evitar a hipervitaminose A, não se deve administrar concomitantemente vitamina A e outros retinoides. A acitretina reduz parcialmente a ligação proteica da fenitoína. Interações com tetraciclínas podem provocar hipertensão intracraniana; já interações com o metotrexato podem provocar hepatite (ver Critérios de Exclusão)

MONITORIZAÇÃO

Para cada um dos medicamentos, devem ser observadas as contraindicações relativas e absolutas, considerando o risco benefício de seu uso.

Diante de efeitos adversos ou complicações da doença propriamente dita, o tratamento deverá ser interrompido ou modificado.

O perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídeos), Transferases/transaminases hepáticas séricas e glicemia de jejum devem ser solicitados a cada 2 a 4 semanas nas primeiras 8 semanas e, após, a cada 3 meses.

Pelo risco de pancreatite, a acitretina deve ser interrompida se os triglicerídeos alcançarem níveis próximos a 800 mg/dL.

Em crianças, o monitoramento radiológico inicial é importante e consiste em exame radiológico da coluna cervical e lombar, ossos longos, mãos e punhos para idade óssea. Não se recomenda radiografias seriadas. Em adultos, a investigação radiológica deve ser realizada apenas em pacientes sintomáticos.

Dosagem sérica de vitamina D (semestral ou anualmente) é recomendada para pacientes com fatores de risco para deficiência de vitamina D. Em caso de osteoporose por deficiência de vitamina D, os indivíduos devem ser tratados de acordo com o PCDT de Osteoporose.

Devido à alta teratogenicidade da acitretina, a anticoncepção das mulheres em idade fértil deve ser mantida por três anos após o tratamento.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Devem ser observadas as normas para dispensação de acitretina estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O fornecimento do medicamento a crianças deve ser vinculado a uma receita atualizada com dose adequada ao peso corporal.

Idealmente, o diagnóstico deve ser feito por médico dermatologista, com complementação por geneticista clínico.

O tratamento de manifestações cutâneas deve ser idealmente iniciado e acompanhado por dermatologista; no caso de manifestações extracutâneas, outros profissionais (psicólogos, ortopedistas, oftalmologistas, neurologistas, entre outros) podem ser acionados para avaliação e tratamento adequados.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 12 de 13 de junho de 2022 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>