



Características clínicas e genéticas da ictiose em cães: artigo de revisão

[*Clinical and genetic features of ichthyosys in dogs: review*]

"Revisão/Review"

Fabiana Michelsen **de Andrade**^{1*}, Greyce Meyer **Ramos**², Jaime Araujo **Cobuci**³, Daniela Flores **Fernandes**⁴

¹Grupo de Pesquisa em Melhoramento Genético Animal, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre-RS, Brasil.

²Curso de Medicina Veterinária, UNIRITTER, Porto Alegre-RS Brasil.

³Departamento de Zootecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre-RS, Brasil.

⁴Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre-RS, Brasil.

*Autora para correspondência/Corresponding author: E-mail: fabiana.michelsen@hotmail.com

Resumo

A ictiose é uma doença dermatológica cujo principal sinal clínico é a descamação generalizada da pele. Trata-se de uma doença genética rara na maior parte das raças, porém relativamente comum no Golden Retriever. Possui caráter autossômico recessivo na grande maioria dos casos e provoca sinais clínicos em animais de ambos os sexos, usualmente quando ainda filhotes. O presente trabalho teve como objetivo reunir as principais informações já publicadas a respeito da ictiose, com ênfase na informação genética, testes comerciais disponíveis, e sua implicação na criação de cães da raça Golden Retriever, e de raças nas quais a doença é mais rara. Espera-se que a compilação dessas informações sirva de auxílio para a atuação profissional na área da dermatologia veterinária e no melhoramento genético para esta doença nas raças mais afetadas.

Palavras-chave: descamação; dermatologia; doença hereditária; testes genéticos

Abstract

Ichthyosis is a dermatological disease and its main clinical sign is generalized skin scaling. It is a rare genetic disease in most breeds, although it is relatively common in the Golden Retriever. It has an autosomal recessive character in most cases, and manifests clinical signs in animals of both genders, usually when still puppies. The aim of this paper was to gather the main information already published on ichthyosis, with emphasis on genetic characteristics, available commercial tests, and its implication in Golden Retriever breeding, but also other breeds in which the disease is rare. It is hoped that these data are helpful for professionals working in the field of veterinary dermatology and in the genetic improvement for this disease in the most affected breeds.

Keywords: scaling; dermatology; hereditary disease; genetic tests.

Introdução

A ictiose é uma doença dermatológica de descamação, de etiologia autossômica recessiva, com maior ocorrência na raça Golden Retriever (Mauldin et al., 2008; Guaguere et al., 2013; Miller Jr et al., 2013), embora também ocorra em outras raças (Hartley et al., 2012; Mauldin, 2013; Mauldin et al., 2015; Hoffmann et al., 2016). A agregação familiar, aliada às características clínicas e histopatológicas muito similares entre os animais acometidos sugerem que a doença seja hereditária

(Guaguere et al., 2009). Trata-se de um transtorno de queratinização caracterizado pela diferenciação anormal da epiderme. Clinicamente, a doença se caracteriza pela descamação generalizada e, histopatologicamente, na maioria dos casos, por um estrato córneo espessado (Digiovanna e Robinson-Bostom, 2003).

As mutações relacionadas à doença já foram determinadas em certas raças, e em alguns casos existe teste genético disponível comercialmente. Desta forma, o presente trabalho teve como

objetivo reunir as principais informações já publicadas a respeito da ictiose, com ênfase na informação genética, testes comerciais disponíveis, e sua aplicação na criação de cães da raça Golden Retriever, e de raças nas quais a doença é rara.

Desenvolvimento

Características clínicas e histopatológicas

A epidermopose (processo de migração e transformação celular) ocorre através do suprimento de novas células pela camada basal e movimento destas em direção às camadas externas da epiderme (Miller et al., 2013; Lucas, 2020). Mecanismos de apoptose, digestão do núcleo e das organelas e espessamento das membranas celulares ocorrem para formar queratinócitos anucleados, ricos em queratina, que são constantemente eliminados através de descamação do estrato córneo (Blazquez, 2020).

O termo ictiose se refere a um grupo de alterações hereditárias que causam alterações primárias nestes processos e acarretam hiperqueratose (espessamento do estrato córneo) (Mauldin, 2013; Miller et al., 2013). A classificação da ictiose canina pode ser desafiadora, haja vista a variedade de possíveis apresentações e nomenclaturas utilizadas, porém tem-se aplicado como consenso a caracterização de formas epidermolítica e não epidermolítica (Mauldin et al., 2008; Mauldin, 2013; Hoffmann et al., 2016). Na primeira, a hiperqueratose é acompanhada da formação de vacúolos e lise de queratinócitos, e na segunda, o espessamento do estrato córneo ocorre por descamação anormal dos corneócitos (Digiovanna e Robinson-Bostom, 2003; Mauldin, 2013).

Na avaliação histopatológica de ictiose epidermolítica observa-se hiperqueratose ortoqueratótica (anucleada) intensa (Mecklenburg et al., 2000; Miller et al., 2013) e acometimento das camadas espinhosa e granulosa, com a formação de vacúolos decorrentes da epidermólise, característica que nomeia essa forma de apresentação de ictiose (Mauldin, 2013). Há colapso do citoesqueleto de queratina, com diminuição e agregação de tonofilamentos (filamentos intermediários de queratina essenciais para estabilidade estrutural do estrato córneo) e consequente perda de adesão celular (Credille et al., 2005). Os agregados de tonofilamentos formam grânulos intracitoplasmáticos no interior dos queratinócitos vacuolados e pode-se observar

hipergranulose acentuada (Mecklenburg et al., 2000; Miller et al., 2013). Na camada basal, observa-se aumento da proliferação celular, porém ausência de alterações estruturais (Mecklenburg et al., 2000). Esses mesmos autores relataram ausência de sinais inflamatórios na derme.

A perda de estabilidade estrutural do estrato córneo pode causar a formação de bolhas neste tipo de ictiose (Digiovanna e Robinson-Bostom, 2003) – as quais se rompem facilmente – e descamação da epiderme superficial mediante trauma mecânico leve na pele dos animais acometidos (Credille et al., 2005). Além da descamação, podem ser observadas áreas de hiperqueratose e hiperpigmentação (Mauldin, 2013), especialmente em regiões intertriginosas (Credille et al., 2005). Alguns animais podem apresentar áreas de alopecia (Mecklenburg et al., 2000; Mauldin, 2013). Os sinais clínicos podem ocorrer a partir de poucas horas após o nascimento, persistindo na idade adulta (Credille et al., 2005).

Diferentes mutações que afetam os lipídios e as proteínas estruturais da epiderme podem causar os fenótipos e alterações histopatológicas compatíveis com ictiose não epidermolítica – forma mais frequente da doença (Guaguere et al., 2009) – o que pode levar ao emprego de diferentes nomenclaturas baseadas nas raças mais acometidas para designar estas apresentações (Mauldin, 2013). A avaliação histopatológica de casos de ictiose não epidermolítica evidencia hiperqueratose ortoqueratótica lamelar difusa (acúmulo de camadas ou lâminas de queratina), a qual pode ser leve a intensa, sem hiperplasia epidérmica e ausência de inflamação da derme (Mauldin et al., 2008; Guaguere et al., 2009; Mauldin, 2013; Tamamoto-Mochizuki et al., 2016). Pode ser observada a presença de grânulos de melanina por toda a epiderme e de numerosos corneodesmossomos persistentes, o que leva à interrupção no processo de descamação, possivelmente devido à ausência ou adiamento de sua degradação (Guaguere et al., 2009). Alguns queratinócitos dispersos podem apresentar vacúolos citoplasmáticos, porém são observados em pequena quantidade (Mauldin et al., 2008; Grall et al., 2012; Tamamoto-Mochizuki et al., 2016) e, segundo Guaguere et al. (2009), sua relevância não é clara, pois podem representar apenas um artefato de preparação da lâmina histopatológica. A ausência de significativa vacuolização e/ou lise dos queratinócitos diferencia da forma epidermolítica, assim como camada granular sem alteração ou com

leve espessamento e grânulos de querato-hialina normais (Guaguere et al., 2009).

Os sinais clínicos da ictiose não epidermolítica refletem as alterações histopatológicas observadas: grandes escamas aderidas à pele ou ao pelo (consequência da hiperqueratose decorrente da menor descamação do estrato córneo), de distribuição difusa no corpo, e hiperpigmentação (reflexo da presença de grânulos de melanina na epiderme em virtude da menor degradação dos melanossomas, possivelmente devido à descamação alterada) (Cadiergues et al., 2008; Guaguere et al., 2009; Mauldin, 2013). Segundo Cadiergues et al. (2008), a intensidade de descamação e hiperpigmentação é proporcional exceto nas regiões axilares e inguinais, nas quais há mais pigmentação do que escamas, possivelmente pela remoção mecânica destas pelo atrito inerente a tais sítios anatômicos. A coloração das escamas pode variar de branco a cinza, o que faz com que sejam usualmente referidas como “flocos de neve” ou “escamas de peixe” (Mauldin et al., 2008; Mauldin, 2013). Áreas de pele glabra, como abdômen ventral e face medial das coxas, podem se apresentar espessadas/ásperas e pigmentadas (Guaguere et al. 2009; Tamamoto-Mochizuki et al., 2016).

De acordo com Hartley et al. (2012) e Miller et al. (2013), há hiperqueratose no plano nasal e nos coxins plantares, porém tais sinais não foram observados na maioria dos casos avaliados por Cadiergues et al. (2008) e Guaguere et al. (2009). Outros sinais clínicos observados incluem pelame ressecado ou áspero (Hartley et al., 2012; Mauldin, 2013), onicodistrofia (Hartley et al., 2012; Miller et al., 2013) e otite externa (Guaguere et al., 2009). A observação de prurido pode ocorrer frente à contaminação bacteriana ou fúngica secundária (Mauldin, 2013).

Os cães acometidos manifestam os primeiros sinais clínicos, geralmente, antes do primeiro ano de vida, usualmente durante as primeiras semanas ou meses (Mauldin et al., 2008; Guaguere et al., 2009) e podem apresentar episódios de exacerbação e de remissão dos sinais clínicos ao longo do tempo (Mauldin, 2013) ou quadros transitórios de manifestação de sinais clínicos durante a infância e ausentes na vida adulta (Roething et al., 2015).

Etiologia, prevalência e epidemiologia

Trata-se de uma doença com herança autossômica (OMIA, 2018), o que significa que o

gene relacionado está localizado em qualquer cromossomo, com exceção dos sexuais X e Y. Desta forma, como tanto machos como fêmeas possuem sempre duas cópias (normais e/ou mutadas) do gene, a ictiose tende a acometer tanto machos quanto fêmeas em igual proporção. De fato, segundo Guaguere et al. (2008) e Mauldin et al. (2008), não há propensão sexual para a doença, pois em ambos os casos o número de machos e fêmeas portadores da ictiose com manifestações clínicas estudados foi homogêneo. Graziano et al. em 2018, encontraram maior prevalência nas fêmeas. Entretanto, os autores justificaram que tal resultado pode ter sofrido influência das condições nas quais o levantamento de dados foi realizado.

Quanto à idade dos animais afetados, diferentes autores descreveram a ictiose como uma enfermidade congênita (Grall et al., 2012; Briand et al., 2019), muito embora os sinais clínicos não costumem estar presentes ao nascimento, manifestando-se normalmente durante as primeiras semanas de vida do animal, independente da raça. Casos em que os sinais clínicos manifestam-se durante a vida adulta podem ocorrer, porém o mais comum é que iniciem durante o primeiro ano de vida (Mauldin et al., 2008; Guaguere et al., 2009).

De forma geral, a ictiose é uma doença rara e também subdiagnosticada, especialmente quando presente na forma leve. A única raça que até o momento foi detectada possuir maior prevalência da ictiose não epidermolítica é a Golden Retriever, na qual a prevalência varia de 10% a mais de 40% dependendo da população avaliada (Guaguere et al., 2013). Nos Estados Unidos da América (EUA), país originário da maior parte dos cães desta raça no Brasil, essa prevalência foi de 14%. Especialmente na Europa, até 50% dos cães da raça Golden Retriever podem ser afetados (Purina Pro Club, 2012). Além desta, as raças Bulldog Americano (Casal et al., 2017), American Bully (Briand et al., 2019), Jack Russel Terrier (Credille et al., 2009), Pastor Alemão (Bauer et al., 2017), Dogue Alemão (Hoffmann et al., 2016), dentre outras, são afetadas em muito menor frequência. Em 2016, Tamamoto-Mochizuki et al. registraram, pela primeira vez, a ictiose não epidermolítica em um cão Goldendoodle (raça criada a partir do cruzamento entre animais das raças Golden Retriever e Poodle). A ictiose classificada como epidermolítica é muito mais rara e já foi registrada, por exemplo, em uma família de cães da raça Norfolk Terrier (Credille et al., 2005).

Grall et al. (2012) sugeriram que pelo fato da característica da ictiose não causar alterações sistêmicas e não afetar o prognóstico de vida do animal, pode ter sido o principal motivo para que a mutação tenha se distribuído tão amplamente dentre os Golden Retrievers.

A ictiose é classificada como uma doença autossômica recessiva em todos os casos nos quais a etiologia genética já foi determinada, com uma única exceção: um caso de mutação nova em um Pastor Alemão heterozigoto, filho de dois cães sem a mutação (Bauer et al., 2017). Como este cão, mesmo possuindo uma cópia normal do gene avaliado, já manifesta a doença, neste caso a etiologia é autossômica dominante.

Para todos os outros casos de doença recessiva avaliados até o momento, sabe-se que os acasalamentos endogâmicos para perpetuação de características desejáveis da raça ajudam a aumentar a prevalência da doença, como ocorre para qualquer fenótipo recessivo (Nicholas, 2011). A prática desse tipo de acasalamento é extremamente comum na cinofilia, com muitas raças tendo altos valores médios de endogamia, e muitas valores acima dos 50% (Dreger et al., 2016). Assim, certamente os acasalamentos consanguíneos estão relacionados com a alta prevalência da ictiose em algumas raças, da mesma forma que leva a altas prevalências de outras doenças recessivas em outras.

Ainda assim, devido à distância geográfica entre continentes e dificuldades de importação de animais, as populações de uma mesma raça podem se encontrar em relativo isolamento o que leva a diferenças nas frequências das mutações, e consequentemente a diferentes prevalências de doenças genéticas. Desta forma, estudos adicionais de prevalência em diferentes populações, especialmente de raças mais afetadas, como a Golden Retriever, seriam importantes para o melhor conhecimento deste tema.

Características genéticas e suas aplicações na criação

A semelhança das características clínicas da ictiose em Golden Retriever e da ARCI (*autossomal recessive congenital ichthyosis* – ictiose congênita autossômica recessiva) em humanos levou à descoberta do gene cuja mutação está envolvida em ambos os casos (Grall et al., 2012; Grond et al., 2017). O PNPLA1 (*patatin-like phospholipase domain containing 1*) é um gene ainda pouco caracterizado, com apenas uma

sequência genômica deduzida por comparações de sequências, e nem a expressão ou função de seu produto foi descrita. Sabe-se que o gene tem forte expressão na pele, o que justifica seu envolvimento na doença (Grall et al., 2012; Pichery et al., 2017).

Segundo Mauldin (2013), o PNPLA1 desempenha papel na organização e metabolismo lipídico na epiderme. A associação detectada por Grall et al. (2012) entre a ictiose e uma mutação neste gene está de acordo com sua importância na epiderme. Estes autores avaliaram uma mutação do tipo *indel* no exon 8 do gene PNPLA1: a inserção de nucleotídeos promoveu um *stop codon* prematuro, resultando na perda dos últimos 74 aminoácidos da região C-terminal da proteína PNPLA1 alterada.

A etiologia autossômica recessiva da doença traz duas consequências de ordem prática: a primeira é que os sinais clínicos se desenvolvem somente em cães homozigotos (aqueles que tiverem herdado a mutação tanto do pai como da mãe). Por outro lado, os animais heterozigotos (aqueles que tiverem herdado a mutação de um genitor, mas do outro tiverem herdado o alelo normal) jamais desenvolvem a doença.

A segunda consequência da etiologia recessiva reside na possibilidade de previsão de nascimento de cães doentes em uma ninhada, após o conhecimento dos genótipos dos pais. Pais heterozigotos assintomáticos podem originar ninhadas com filhotes de todos os tipos de constituição genética: 25% não terão a doença, possuindo ambos alelos normais (homozigotos), 50% serão portadores de somente um alelo mutado, sem presença de sinais clínicos (heterozigotos) e 25% dos filhotes terão os dois alelos mutados, e desenvolverão os sinais clínicos (homozigotos).

No entanto, se somente um dos cães do casal for heterozigoto e o outro não tiver herdado a mutação de nenhum genitor (for homozigoto para o alelo normal), jamais ocorrerá o nascimento de um filhote doente. Estas aplicações têm importantes consequências para o melhoramento genético dessa doença nas raças onde as mutações já foram identificadas, como na raça Golden Retriever.

Sobre o grau de penetrância (proporção de diagnósticos clínicos em animais homozigotos), ainda não existe um consenso na literatura. A penetrância da mutação causadora da doença em Golden Retrievers foi avaliada em mais de 1600 cães por Guaguere et al. (2013), que dentre os mais de 500 cães homozigotos para a mutação, somente

1% não apresentou sinais clínicos da doença em nenhuma fase da vida, demonstrando uma penetrância de 99% da mutação. Por outro lado, Graziano et al. (2018) avaliaram uma pequena amostra de 48 Golden Retrievers, dos quais 15 foram homocigotos para ictiose, com somente três cães portando sinais clínicos no momento da avaliação. Com estes dados, Graziano et al. (2018) teriam detectado, portanto, um grau de penetrância de somente 20%. Os autores admitiram que sinais brandos podem ter sido negligenciados e que estes cães podem, em algum momento de suas vidas (especialmente quando filhotes) ter manifestado sinais de ictiose dos quais não se tem registro. De fato, Roething et al. (2015) constataram que os sinais clínicos da ictiose podem ser transitórios, manifestados durante a infância e ausentes na vida adulta.

A determinação da mutação subjacente à doença na raça Golden Retriever possibilitou a disponibilização comercial de um teste genético. Esse produto foi primeiramente oferecido pelo laboratório europeu Antagene no início da última década, porém atualmente também é realizado em outros laboratórios, como por exemplo o PawPrint, dos EUA. A aplicação deste teste necessita de material biológico do cão, que pode ser sangue ou material bucal coletado por swab. Esse teste utiliza a técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para identificar a presença de alelos positivos para a mutação do gene *PNPLA1* relacionada à ictiose, diferenciando os cães em animais homocigotos normais (denominados de “clear”), homocigotos para a mutação (denominados de “at risk”) e heterocigotos, que serão assintomáticos (denominados de “carrier”).

A aplicação mais importante do teste genético para ictiose não é para o diagnóstico da doença, uma vez que a mesma pode ser diagnosticada através dos sinais clínicos. Além disto, não é possível prever a gravidade e idade de aparecimento da patologia através do teste genético, sendo este um dado adicional disponível. No entanto, a informação resultante do teste genético é de extrema utilidade no planejamento de ninhadas (OPTIGEN, 2017), especialmente quando se trata do Golden Retriever que possui alta prevalência da doença. O conhecimento do resultado genético do casal de cães a ser reproduzido pode ser muito útil, contribuindo para uma criação mais responsável, especialmente quando se trabalha com uma linhagem de cães que possua casos já detectados.

Outras raças também tiveram determinadas as mutações relacionadas à doença, como é o caso do Bulldogue Americano e do American Bully (Maier et al., 2016; Casal et al., 2017; Briand et al., 2019), e algumas passaram a ter recentemente teste genético comercial disponível. Para a aplicação na criação de cães, é de extrema importância ressaltar que em cada uma destas raças mutações em diferentes genes foram associadas à doença da ictiose, e por este motivo, ao utilizar um teste comercial é essencial checar se o mesmo é o adequado para a raça em questão.

Em 2017, Casal et al. identificaram a mutação causadora da ictiose no Bulldogue Americano, ao investigar 800 cães. Destes, 760 eram clinicamente saudáveis e sem nenhum histórico de doenças dermatológicas, e uma avaliação genética demonstrou que 274 eram heterocigotos, totalizando uma proporção de 34,3% de portadores assintomáticos. O gene *NIPAL4*, cuja mutação foi relacionada à doença, produz uma proteína denominada (em inglês), de *ichthyin*, uma possível proteína transmembrana, expressa na camada granular da epiderme. Apesar do número de evidências ainda ser pequeno para uma certeza de sua função, aparentemente trata-se de uma proteína transportadora de íons Mg^{2+} , importante para o metabolismo de lipídeos durante o desenvolvimento da epiderme (Lefevre et al., 2004).

Algumas formas de ictiose humana já foram associadas a mutações também no gene *NIPAL4* (Maier et al., 2016). Um cão da raça American Bully, com diagnóstico de ictiose, também foi relatado como sendo portador de mutação no mesmo gene (Briand et al., 2019). O teste para a mutação no gene *NIPAL4* também se encontra disponível comercialmente, sendo específico, porém, para o Bulldogue Americano e o American Bully.

Cães da raça Golden Retriever, quando comparados com aqueles da raça Bulldogue Americano, apresentam algumas diferenças nos sinais clínicos, provavelmente estando relacionadas às diferentes proteínas afetadas. Quando ocorre a ausência da proteína normal codificada pelo gene *PNPLA1* no Golden Retriever, o sinal diferencial mais marcante é a hiperpigmentação abdominal, ausente no Bulldogue. Por outro lado, a ausência da proteína normal codificada pelo gene *NIPAL4* no Bulldogue Americano (e American Bully) leva à descamação mais severa e generalizada, com

escamas amarronzadas aderidas à região abdominal sem pelos (pele glabra) eritematosa e crescimento secundário de *Malassezia* sp., e ao aparecimento dos sinais sempre já ao nascimento (Mauldin et al., 2015).

Além das mutações mencionadas acima, no Norfolk Terrier, o tipo de ictiose é classificado como epidermolítica, e a mutação relacionada ocorre em um gene produtor de queratina, chamado KRT10 (Credille et al., 2005). Genes codificantes de queratina costumam ser os mais afetados em seres humanos (Smith, 2003). Nas outras raças caninas, nas quais a ictiose vem sendo classificada como não epidermolítica, outros genes são afetados.

No Jack Russel Terrier, a mutação no gene de uma enzima importante para a função do queratinócito, chamada transglutaminase 1 (TGMI), causa uma forma grave da doença (Credille et al., 2009) e vários casos de mutações neste gene já foram também detectados em seres humanos (Farasat et al., 2009).

No Dogue Alemão, o defeito genético é no gene codificante de uma proteína transportadora de ácidos graxos (SLC27A4), responsável por retirá-los do retículo endoplasmático liso e possibilitar sua ida para a membrana plasmática, sendo uma via essencial para a formação de células da barreira epitelial (Metzger et al., 2015).

E finalmente, em um único caso da raça Pastor Alemão, uma mutação no gene ASPRV1 causa uma forma rara e dominante de ictiose (Bauer et al., 2017). A função do gene ASPRV1 é de produzir uma enzima chamada “SASpase”, responsável por transformar a profilagrina em filagrina. Esta, por sua vez, possui a função de agrupar os filamentos intermediários presentes no citoplasma, o que resultará no achatamento dos queratinócitos, necessário para a formação da barreira epitelial (Bauer et al., 2017).

A Tabela 1 apresenta um resumo dos genes afetados para cada raça, assim como as alterações produzidas por cada mutação.

Tabela 1. Causas e alterações na ictiose em diferentes raças caninas

Gene mutado	Função da proteína alterada	Raças	Alteração produzida	Disponibilidade de teste comercial	Etiologia*
<i>PNPLA1</i>	Organização e metabolismo lipídico da epiderme	Golden Retriever	Ictiose não epidermolítica (com hiperpigmentação abdominal)	sim	AR
<i>NIPAL4</i>	Transporte através da membrana de íons Mg ²⁺⁺ em células da epiderme	Bulldogue Americano e American Bully	Ictiose não epidermolítica (com descamação mais severa e generalizada)	sim	AR
<i>KRT10</i>	Produção de queratina	Norfolk Terrier	Ictiose epidermolítica	sim	AR
<i>SLC27A4</i>	Via essencial para a formação de células da barreira epitelial	Dogue Alemão	Ictiose não epidermolítica	sim	AR
<i>TGMI</i>	Importante para função do queratinócito	Jack Russel Terrier	Ictiose não epidermolítica	sim	AR
<i>ASPRV1</i>	Formação da barreira epitelial	Pastor Alemão	Ictiose não epidermolítica	não	AD

*AR: autossômica recessiva; AD: autossômica dominante

Diagnóstico de controle

Não existe cura para a ictiose, portanto, diagnóstico precoce e controle são fatores de extrema importância. Testes genéticos comerciais estão disponíveis para diferentes mutações já identificadas mas não são, no entanto, necessários para o diagnóstico, que deve ser realizado associando-se o histórico (início dos sinais em animais bastante jovens ou até mesmo logo após o nascimento), aos sinais clínicos (descamação, hiperqueratose, pelos quebradiços e infecções

secundárias), ao descarte de outras causas de seborreia e à biopsia de pele, preferencialmente interpretada por dermatohistopatologista (Mauldin, 2013; Miller et al., 2013).

Neste sentido, um resultado negativo no teste genético deve ser interpretado com cautela: em casos em que todos os sinais clínicos indicam a doença, a ausência da mutação testada não deve ser utilizada como critério de exclusão, uma vez que o animal pode ter a patologia devido à uma mutação não avaliada pelo teste genético. Por outro lado, um

resultado positivo em um cão que não se enquadra nos critérios clínicos apenas demonstra que o mesmo possui a constituição genética para o desenvolvimento da doença.

Há um consenso de que não há tratamento específico para a ictiose. Em 2016, Tamamoto-Mochizuki et al. demonstraram bons resultados no tratamento de uma cadela da raça Goldendoodle, de seis meses de idade, com sinais clínicos desde seis semanas de vida. O animal foi submetido a tratamento oral com ácidos graxos e banhos com xampu hidratante seguidos de rinse umectante semanais que ocasionaram moderada diminuição da descamação após dois meses de uso. Aplicações tópicas semanais de óleos essenciais e ácidos graxos foram adicionadas ao protocolo, trazendo maior controle dos sinais clínicos.

Em 2018, Puigdemont et al. relataram ausência de sinais clínicos em 20% dos cães tratados com xampu e loção à base de hidroxiácidos e gluconolactona após 30 dias de terapia, e melhora significativa do quadro clínico em outros 75%. A terapia tópica tem como objetivo restabelecer a função de barreira epidérmica e controlar contaminações secundárias. Para isso, agentes queratolíticos, umectantes e emolientes, bem como de ação antimicrobiana devem ser utilizados de forma individualizada (Mauldin, 2013). Pentear, delicadamente, animais de pelame longo pode auxiliar na remoção das escamas (Miller et al., 2013). Ainda que não cause impacto na saúde geral do animal, o difícil controle dos sinais clínicos e a necessidade de manejo contínuo, podem tornar o manejo dos animais acometidos bastante desgastante. Por este motivo, a criação responsável, especialmente para raças mais acometidas como o Golden Retriever, deve trabalhar no sentido da diminuição da prevalência da ictiose, sendo o teste genético uma importante ferramenta na detecção de animais com predisposição, e a consequente escolha correta de casais para reprodução.

Conclusão

Desde que a base genética da ictiose já foi determinada para diversas raças, e os respectivos testes genéticos se encontram disponíveis comercialmente, é de grande importância que profissionais da área saibam como aplicar o conhecimento existente. Embora a doença seja bastante rara na maior parte das raças, possui alta prevalência em Golden Retriever, apesar de muitos casos apresentarem sinais leves, podendo inclusive

não serem clinicamente diagnosticados. Especialmente para esta raça, mais investigações são necessárias com relação à penetrância da mutação causadora, uma vez que existe grande divergência entre os poucos estudos disponíveis, não sendo possível determinar, até o momento, se a presença de dois alelos mutados é um fator determinante para a doença ou apenas predisponente. Além disto, com relação à aplicação deste conhecimento no melhoramento genético da doença, a retirada do cão portador da mutação de um programa de reprodução não é indicada, especialmente para Golden Retriever, e principalmente se o mesmo não tiver nenhum outro problema genético, físico ou comportamental. No entanto, a escolha adequada do outro indivíduo para formar o casal é o método mais indicado e importante na área de melhoramento genético, passível de garantir o nascimento de ninhadas sem ictiose e, portanto, contribuir sobremaneira para a diminuição da prevalência da doença em diferentes raças.

Conflito de Interesse

Os autores declaram não existir conflito de interesse.

Referências

- Bauer, A.; Waluk, D.P.; Galichet, A.; Timm, K.; Jagannathan, V.; Sayar, B.S.; Wiener, D.J.; Dietschi, E.; Muëller, E.J.; Roosje, P.; Welle, M.M.; Leeb, T. A *de novo* variant in the *ASPRVI* gene in a dog with ichthyosis. **PLoS Genet**, 13(3): e1006651, 2017.
- Blazquez, F.J.H. Embriologia e histologia do tegumento. In: Larsson, C.E.; Lucas, R. **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. 2ª ed. São Caetano do Sul: Interbook, 2020. cap. 1, p. 3-18.
- Briand, A.; Cochet-Faivre, N.; Reyes-Gomez, E.; Jaraud-Darnault, A.; Tiret, L.; Chevallier, L. NIPAL4 deletion identified in an American Bully with autosomal recessive congenital ichthyosis and response to topical therapy. **Veterinary Medicine and Science**, 5: 112-117, 2019.
- Cadiergues, M-C.; Patel, A.; Shearet, D.H.; Fermor, R.; Miah, S.; Hendricks, A. Cornification defect in the Golden retriever: clinical, histopathological, ultrastructural and genetic characterization. **Veterinary Dermatology**, 19(3): 120-9, 2008.

- Casal, M.L.; Wang, P.; Mauldin, E.A.; Lin, G.; Henthorn, P.S. A Defect in *NIPAL4* Is associated with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in American Bulldogs. **PLoS ONE**, 12(1): e0170708, 2017.
- Credille, K.M.; Barnhart, K.F.; Minor, J.S.; Dunstan, R.W. Mild recessive epidermolytic hyperkeratosis associated with a novel keratin 10 donor splice-site mutation in a family of Norfolk terrier dogs. **British Journal of Dermatology**, 153:51-58, 2005.
- Credille, K.M.; Minor, J.S.; Barnhart, K.F.; Lee, E.; Cox, M.L.; Tucker, K.A.; Diegel, K.L.; Venta, P.J.; Hohl, D.; Huber, M.; Dunstan, R.W. Transglutaminase 1-deficient recessive lamellar ichthyosis associated with a LINE-1 insertion in Jack Russell terrier dogs. **British Journal of Dermatology**, 161:265-272, 2009.
- Digiovanna, J.J.; Robinson-Bostom, L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. **American Journal of Clinical Dermatology**, 4(2): 81-95, 2003.
- Dreger, D.L.; Rimbault, M.; Davis, B.W.; Bhatnagar, A.; Parker, H.G.; Ostrander, E.A. Whole-genome sequence, SNP chips and pedigree structure: building demographic profiles in domestic dog breeds to optimize genetic-trait mapping. **Disease Models & Mechanisms**, 9: 1445-1460, 2016.
- Farasat S.; Wei M-H.; Herman, M.; Liewehr, D.J.; Steinberg, S.M.; Bale, S.J.; Fleckman, P.; Toro, J.R. Novel transglutaminase-1 mutations and genotype-phenotype investigations of 104 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in the USA. **Journal of Medical Genetics**; 46:103-111, 2009.
- Grall, A.; Guaguère, E.; Planchais, S.; Grond, S.; Bourrat, E.; Hausser, I.; Hitte, C.; Le Gallo, M.; Derbois, C.; Kim, G.J.; Lagoutte, L.; Degorce-Rubiales, F.; Radner, F.P.; Thomas, A.; Küry, S.; Bensignor, E.; Fontaine, J.; Pin, D.; Zimmermann, R.; Zechner, R.; Lathrop, M.; Galibert, F.; André, C.; Fischer, J. PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans. **Nature Genetics**, 44(2): 140-147, 2012.
- Graziano; L.; Vasconi; M.; Corneigliani; L. Prevalence of *PNPLA1* Gene Mutation in 48 Breeding Golden Retriever Dogs. **Veterinary Science**, 5(2): 1-5, 2018.
- Grond, S.; Eichmann, T.O.; Dubrac, S.; Kolb, D.; Schmuth, M.; Fischer, J.; Crumrine, D.; Elias, P.M.; Haemmerle, G.; Zechner, R.; Lass A.; Radner F.P.W. PNPLA1 deficiency in mice and humans leads to a defect in the synthesis of omega-O-acylceramides. **Journal of Investigation in Dermatology**, 137(2): 394-402, 2017.
- Guaguere, E.; Bensignor, E.; Küry, S.; Degorce-Rubiales, F.; Muller, A.; Herbin, L.; Fontaine, J.; André, C. Clinical; histopathological and genetic data of ichthyosis in Golden Retriever: A prospective study. **Journal of Small Animal Practice**, 50(5): 227-235, 2009.
- Guaguere, E.; Thomas, A.; Grall, A.; Bourrat, E.; Lagoutte, L.; Degorce-Rubiales, F.; Hitte, C.; Bensignor, E.; Fontaine, J.; Pin, D.; Queney, G.; Andre, C. Autosomal recessive ichthyosis in golden retriever dogs: distribution and frequency of the PNPLA1 mutant allele in different populations. In: Torres, S.M.F. **Advances in veterinary dermatology**. Vancouver: John Wiley & Sons, 2013. p.82-84.
- Hartley, C.; Donaldson, D.; Smith, K.C.; Henley, W.; Lewis, T.W.; Blott, S.; Mellersh, C.; Barnett, K.C. Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in 25 Cavalier King Charles spaniel dogs—part I: clinical signs; histopathology; and inheritance. **Veterinary Ophthalmology**, 15(5): 315-326, 2012.
- Hoffmann; A.; Metzger, J.; Wöhlke, A.; Peters, M.; Junginger, J.; Mischke, R.; Distl, O.; Hewicker-Trautwein, M. Congenital ichthyosis in 14 great dane puppies with a new presentation. **Veterinary Pathology**, 53(3): 614-620, 2016.
- Lefevre, C.; Bouadjar, B.; Karaduman, A.; Jobard, F.; Saker, S.; Ozguc, M.; Lathrop, M.; Prud'homme, J-F.; Fischer, J. Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. **Human Molecular Genetics**, 13(20): 2473-2482. 2004.
- Lucas, R. Disqueratinização e seborreia. In: Larsson, C. E.; Lucas, R. **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. 2ª ed. São Caetano do Sul: Interbook, 2020. cap. 51, p. 749-776.
- Maier, D.; Mazereeuw-Hautier J.; Tilinca M.; Cosgarea, R.; Jonca, N. Novel mutation in *NIPAL4* in a Romanian family with autosomal recessive congenital ichthyosis. **Clinical and Experimental Dermatology**, 41(3): 279-282, 2016.
- Mauldin, E.A.; Credille, K.M.; Dunstan, R.W.; Casal, M.L. The clinical and morphologic

- features of nonepidermolytic ichthyosis in the golden retriever. **Veterinary Pathology**, 45(2): 174-180, 2008.
- Mauldin, E.A. Canine ichthyosis and related disorders of cornification. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, 43: 89-97, 2013.
- Mauldin, E.A.; Wang, P.; Evans, E.; Cantner, C.A.; Ferracone, J.D.; Credille, K.M.; Casal, M.L. Autosomal recessive congenital ichthyosis in American Bulldogs is associated with NIPAL4 (ICHTHYIN) deficiency. **Veterinary Pathology**, 52(4): 654-662, 2015.
- Mecklenburg, L.; Hetzel, U.; Ueberschär, S. Epidermolytic ichthyosis in a dog: clinical; histopathological; immunohistochemical and ultrastructural findings. **Journal of Comparative Pathology**, 122(4): 307-311, 2000.
- Metzger, J.; Wöhlke, A.; Mischke, R.; Hoffmann, A.; Hewicker-Trautwein, M.; Küch, E-M.; Naim, H.Y.; Distl, O. A Novel SLC27A4 Splice Acceptor Site Mutation in Great Danes with Ichthyosis. **PLoS ONE**, 10(10): e0141514, 2015.
- Miller Jr, W.H; Griffin, C.E.; Kampbel, K.L. **Muller and Kirk's small animal dermatology**. 7th ed. Londres: Elsevier Health Sciences, 2013, p.938.
- Nicholas, F.W. Consanguinidade e endocruzamento. In: **Introdução à genética veterinária**. Porto Alegre: ArtMed, 2011. p. 230-238.
- OMIA. Online Mendelian Inheritance in Animals **Ichthyosis; PNPLA1-related in *Canis lupus familiaris***. Disponível em: <<http://sydney.edu.au/omia001588/>>. Acesso em: 01 mai. 2018.
- OPTIGEN. **Ichthyosis IC-A Test**. Disponível em: <http://www.optigen.com/opt9_ichthyosis_gr.html>. Acesso em: 01 mai. 2018.
- Pichery, M.; Huchenq, A.; Sandhoff, R.; Severino-Freire, M.; Zaafour, S.; Opálka, L.; Levade, T.; Soldan, V.; Bertrand-Michel, J.; Lhuillier, E.; Serre, G.; Maruani, A.; Mazereeuw-Hautier, J.; Jonca, N. PNPLA1 defects in patients with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis and KO mice sustain PNPLA1 irreplaceable function in epidermal omega-O-acylceramide synthesis and skin permeability barrier. **Human Molecular Genetics**, 26(10): 1787-1800, 2017.
- Puigdemont, A.; Furiani, N.; De Lucia, M.; Carrasco, I.; Ordeix, L.; Fondevila, D.; Ramió-Lluch, L.; Brazis, P. Topical polyhydroxy acid treatment for autosomal recessive congenital ichthyosis in the golden retriever: a prospective pilot study. **Veterinary Dermatology**, 22: 323-e113, 2018.
- Purina Pro Club: Golden Retriever Update. **Golden Retriever Ichthyosis May Be Underdiagnosed Due to Seborrhea Similarity**. 2012. Disponível em: <<http://retrieverlife.com/golden-retriever-ichthyosis-may-underdiagnosed-due-seborrhea-similarity/>>. Acesso em: 23 nov. 2018.
- Roething, A.; Schildt, K.J.; Welle, M.M.; Wildermuth, B.E.; Neiger, R.; Thom, N. Is "milk crust" a transient form of Golden Retriever ichthyosis? **Veterinary Dermatology**, 26(4): 265-269, 2015.
- Smith, F. The molecular genetics of keratin disorders. **American Journal of Clinical Dermatology**, 4(5): 347-364, 2003.
- Tamamoto-Mochizuki, C.; Banovic, F.; Bizikova, P.; Laprais, A.; Linder, K.E.; Olivry, T. Autosomal recessive congenital ichthyosis due to PNPLA1 mutation in a golden retriever-poodle crossbred dog and the effect of topical therapy. **Veterinary Dermatology**, 27(4): 306-375, 2016.