

Ed.  
2019

# Ittiosi

## Genetica ed Ereditarietà

Progetto **sostenuto con i fondi**

**otto**  
**8** per  
**mille**  
CHIESA VALDESE  
UNIONE DELLE CHIESE METODISTE E VALDESI

**UNITI**  
UNIONE ITALIANA ITTIOSI





---

## Indice

PREFAZIONE.....	3
UN'INTRODUZIONE ALLE BASI DELLA GENETICA.....	3
<i>I geni: come sono trasmessi ed individuati</i> .....	3
ITTIOSI LAMELLARE E ERITRODERMIA ITTIOSIFORME CONGENITA.....	5
IPERCHERATOSI EPIDERMOLITICA ED ITTIOSI VOLGARE.....	7
<i>Ma da dove è incominciata?</i> .....	8
ITTIOSI RECESSIVA LEGATA AL CROMOSOMA X (X-LINKED).....	9
SOMMARIO.....	12
ALLEGATI.....	13
<i>Ereditarietà e geni coinvolti nelle varie forme di ittiosi</i> .....	13
<i>Statistiche epidemiologiche</i> .....	14
APPENDICE DI AGGIORNAMENTO	

## ***Prefazione***

La più comune domanda posta a persone che hanno l'ittiosi è, probabilmente: "E' contagiosa? Potrei prenderla da te?" La risposta è NO. Nessuna delle varianti dell'ittiosi è contagiosa. Le ittiosi sono un insieme di Genodermatosi e cioè di disordini genetici caratterizzati principalmente da manifestazioni cutanee e possono essere "prese" solo per via ereditaria.

Le più comuni domanda poste da persone che hanno l'ittiosi, o da genitori di bambini con ittiosi sono invece, altrettanto probabilmente: "Qual è il criterio di trasmissione ereditaria? Se ho un figlio con l'ittiosi, l'avranno anche tutti i figli successivi?" oppure: "Ho l'ittiosi, se ho dei bambini, l'avranno anche loro?"

Le risposte a queste domande dipenderanno dal tipo di ittiosi che l'individuo presenta. Sebbene le ittiosi siano tutte dovute a disordini genetici<sup>1</sup> le modalità di trasmissione per via ereditaria (genetica) variano considerevolmente da una forma all'altra di questo disturbo. Il primo passo in assoluto di una consulenza genetica è quindi un'indagine diagnostica seria ed accurata tesa a determinare esattamente qual è la forma con cui si ha a che fare, che sia ittiosi lamellare, ittiosi X-linked, eritrodermia ittiosiforme congenita, ipercheratosi epidermolitica, ittiosi volgare o magari una delle altre forme più rare.

## ***Un'introduzione alle basi della genetica***

Un panorama - chiaramente una visione più che semplificata - delle basi della genetica, parte dal fatto che tutte le persone hanno una doppia serie di cromosomi (23 per la precisione) e quindi due geni per ciascun carattere ereditario del loro organismo. Esse ricevono un gene relativo a ciascun carattere da ognuno dei genitori, uno in ciascuno dei cromosomi costituenti una coppia. I genitori hanno ovviamente anche loro due geni ciascuno (per ogni carattere) ma, quando cellule-uovo e spermatozoi vengono generati, le coppie di cromosomi si separano e solo una serie di essi va a comporre il loro corredo genetico. La combinazione successiva della metà del corredo (maschile) presente nello spermatozoo con l'altra metà (femminile) che si trova nell'ovulo produce un nuovo essere con un corredo cromosomico completo frutto della fusione di quelli dei genitori.

I geni sono generalmente "dominanti" o "recessivi". Il gene dominante è esattamente questo, dominante, e cioè prevalente nei confronti di quelli di tipo recessivo. Quando i geni si accoppiano nel nuovo individuo quello dominante stabilirà quale sarà la caratteristica dell'individuo stesso per quel gene. Il gene recessivo per la medesima caratteristica sarà presente, ma in un certo senso non sarà in grado di mettersi in evidenza se è presente un suo omologo dominante. Pensatelo un po' come se il dominante fosse il capufficio sul posto di lavoro, quando è in giro è lui a comandare.

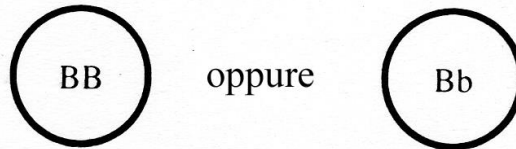
## **I geni: come sono trasmessi ed individuati**

La trasmissione dei caratteri portati dai geni dominanti è la più facile da individuare e da osservare dato che i loro effetti sono visibili nei figli. Un individuo che mostra un carattere dominante può avere una delle due seguenti combinazioni genetiche:

---

1

In effetti esistono dermatosi non ereditarie dall'apparenza ittiosiforme. Queste problematiche sono effetti secondari di malattie note le quali provocano scompensi che si riflettono sulla pelle. Questo genere di disturbi non sono di interesse genetico e non saranno trattati in quest'opuscolo.



La lettera maiuscola sta ad indicare il gene dominante, la minuscola il recessivo per lo stesso carattere. Un esempio comunemente utilizzato è quello relativo al colore degli occhi, sebbene questa sia una semplificazione eccessiva, dato che in realtà l'ereditarietà del carattere "colore degli occhi" non è legata ad un solo fattore genetico. Consapevoli di questo, possiamo però utilizzare questa caratteristica come esempio della trasmissione ereditaria dei geni dato che è un tratto familiare, facile da visualizzare e non troppo "tecnico".

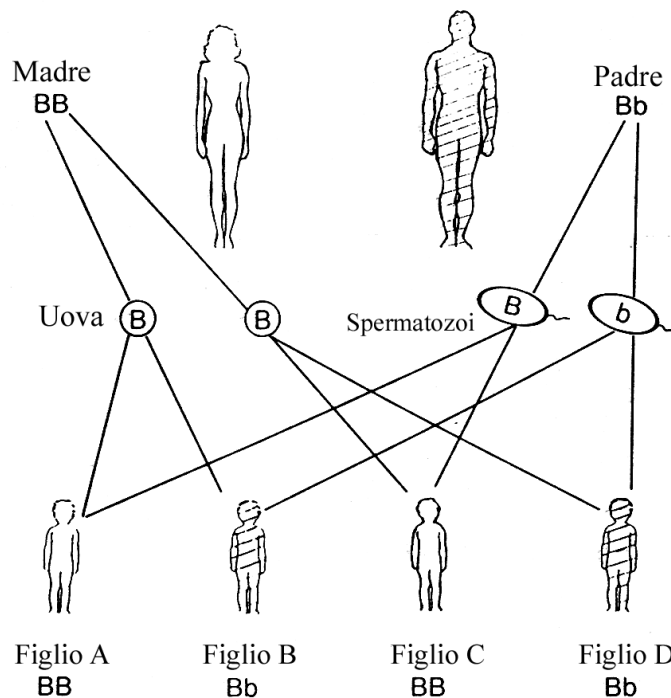
Diremo che B è il gene per gli "occhi marroni" e b quello per gli "occhi celesti". La lettera maiuscola indica che il carattere "occhi marroni" è dominante su quello "occhi celesti" (b minuscola). Una persona con gli occhi marroni potrà avere due geni B (BB) oppure uno B ed uno b (Bb); in entrambi i casi i suoi occhi saranno marroni dato che il gene B domina il gene b dando alla persona l'aspetto rappresentato da B, in questo caso gli occhi marroni. Una persona con gli occhi celesti, sarà invece solo ed esclusivamente bb.

*Esempio 1*

Individui di tipo BB possono trasmettere solo geni B, è tutto quello che hanno. Individui di tipo Bb, invece, possono passare sia geni B che geni b agli spermatozoi o alle uova che producono. Quindi se due individui di tipo BB hanno figli non c'è dubbio su quali geni potranno trasmettere a questi ultimi e quindi quale sarà il colore dei loro occhi. Questi bambini avranno a loro volta un corredo genetico di tipo BB per quel carattere, in questo caso gli occhi marroni.

*Esempio 2*

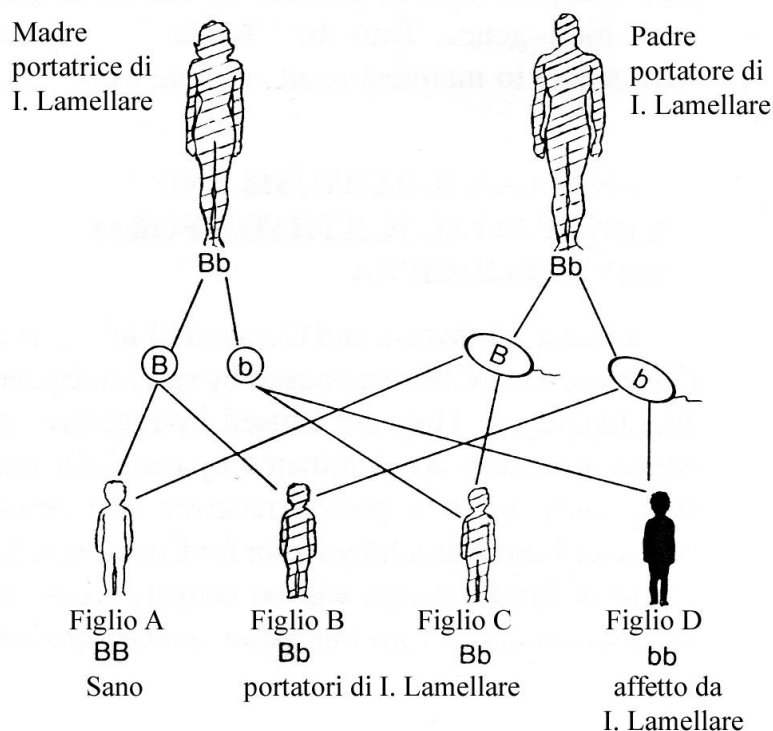
Se uno dei genitori è BB e l'altro Bb entrambi avranno occhi marroni e così tutti i figli che avranno. Quindi:



Il gene che riceveranno dal padre (B o b) sarà comunque sempre accoppiato con un gene B proveniente dalla madre e, dato che i geni B sono dominanti per il colore degli occhi 'marrone', i figli avranno invariabilmente occhi marroni nonostante l'eventuale presenza del gene recessivo b (per gli occhi celesti) del padre. Il padre sarà quindi definito "portatore" per la caratteristica "occhi celesti" dato che "porta" effettivamente la caratteristica nel suo codice genetico, anche se questa non si esprime nel colore dei suoi occhi. Questa caratteristica non può tuttavia manifestarsi nei suoi figli.

### Esempio 3

Cosa succede se entrambi i genitori hanno il codice genetico Bb come quello del padre dell'esempio precedente? In questo caso i genitori avranno ancora gli occhi marroni ma con il codice genetico di tipo Bb potranno entrambi trasmettere ai propri figli geni di tipo B o b. Il figlio che riceverà entrambi i geni b avrà gli occhi celesti anziché marroni dato che non c'è alcun gene B a dominare il gene b più debole. In questo modo il gene recessivo è in grado di manifestarsi.



### **Ittiosi lamellare e eritrodermia ittiosiforme congenita**

Ittiosi lamellare (LI) ed eritrodermia ittiosiforme congenita (CIE) sono entrambe causate da geni recessivi, come quelli degli occhi celesti del nostro esempio, cioè geni che sono normalmente "dominati" dai geni della pelle normale. Solo ricevendo due geni recessivi per ittiosi lamellare o eritrodermia ittiosiforme congenita un individuo manifesterà l'una o l'altra di queste patologie.

In questo caso, quindi, entrambi i genitori di questo bambino sono portatori sani di LI o CIE, ma dato che la loro pelle è normale, essi scoprono di esserlo solo quando hanno un figlio che manifesta il disordine genetico. Il motivo per cui la loro pelle è normale è, come abbiamo detto nel paragrafo precedente, che il gene recessivo per l'ittiosi lamellare (b) è dominato da

quello più forte per la pelle normale (B). Tutti i figli della coppia che ereditano almeno un gene di tipo B avranno pelle normale mentre quello che erediterà la coppia bb, dato che non possiederà alcun gene B 'pelle normale', sarà affetto dall'ittiosi lamellare, così come nel precedente esempio 3 una piccola parte dei figli avrà gli occhi celesti.

Entrambi i genitori nell'esempio 3 sono portatori sani; ciascuno di essi ha infatti il corredo cromosomico di tipo Bb per la LI/CIE. Questo significa che, per ogni singola gravidanza, avranno il 25% delle possibilità di avere un figlio con questa patologia. Statisticamente parlando se avessero quattro figli uno di essi avrebbe l'ittiosi lamellare mentre gli altri tre sarebbero sani; di questi tre, tuttavia, due sarebbero portatori sani come i loro genitori (Bb) mentre il terzo (BB) sarebbe del tutto esente dal problema e quindi certo di non poterlo neanche passare ai propri figli. E' però da sottolineare che la parola chiave qui è statisticamente: ad ogni nuova nascita le possibilità rimangono le stesse.

I due genitori portatori sani con un bambino con LI/CIE non potranno mai presumere che i loro successivi tre figli saranno sani, sulla base del fatto che "hanno già esaurito la percentuale di figli affetti". Ogni nuova gravidanza porterà loro la stessa probabilità del 25% di avere un figlio con LI/CIE, un po' come la probabilità del 50% di avere un figlio maschio o una figlia femmina che prescinde dal sesso degli altri figli già esistenti.

Quel figlio che ha la LI/CIE avrà in effetti una possibilità molto minore di avere a sua volta un figlio con l'ittiosi rispetto ai propri genitori. Egli ha solo geni b recessivi per l'ittiosi lamellare da trasmettere ai figli, è vero, ma come ogni altro genitore contribuirà solo alla metà del corredo genetico dei figli che devono invece avere entrambi i geni di tipo b (recessivo) per mostrare il carattere ad essi associato, nel nostro caso la LI/CIE. I figli avrebbero un altro gene b solo se anche l'altro genitore fosse portatore di LI/CIE ma, dato che queste sono anomalie genetiche assai rari, la probabilità che qualcuno con questo disturbo incontri e sposi un portatore dello stesso è bassa come quella per l'incontro di due portatori nella popolazione generale. E' possibile ma molto improbabile<sup>2</sup>. Sposare un parente, tuttavia, incrementerà notevolmente le possibilità che questo accada<sup>3</sup>.

L'unico modo per una persona affetta da LI/CIE di essere certo che i propri figli siano a loro volta affetti sarebbe di sposare un'altra persona con lo stesso disordine. Il corredo genetico di entrambi i genitori sarebbe in questo caso di tipo bb e quindi i loro figli potrebbero ereditare solo geni recessivi per l'ittiosi lamellare e sarebbero quindi tutti affetti.

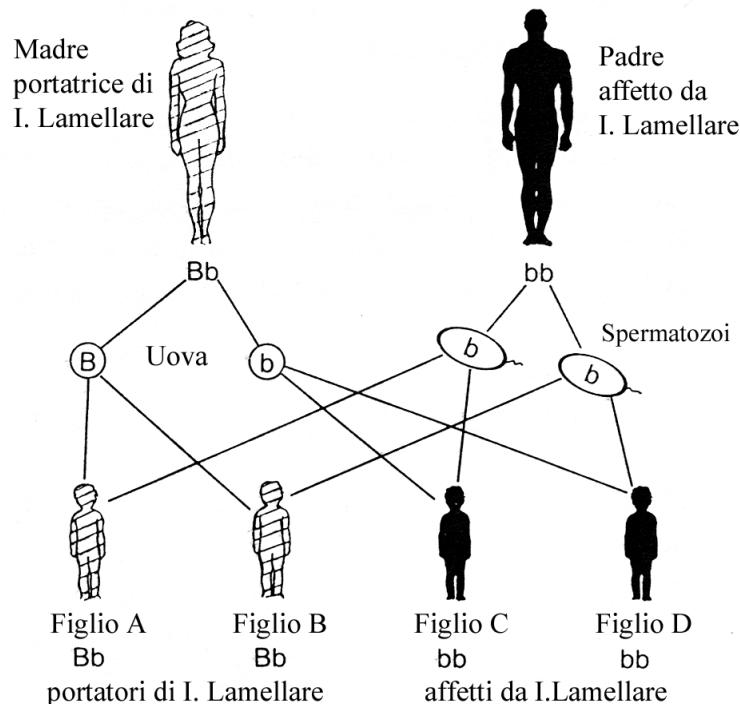
Se una persona con LI/CIE desidera avere figli con un'altra persona dalla pelle normale il genetista vorrà verificare in maniera approfondita la storia familiare del partner per accertarsi che non vi siano casi di ittiosi nella sua famiglia. Il consulente genetico vuole accertarsi che il coniuge sano non sia un portatore, dato che in questo caso la coppia avrebbe il 50% delle possibilità di avere figli con affetti da LI/CIE. Dato che l'analisi del DNA per l'individuazione della presenza o meno di queste mutazioni è assai complessa, lunga e realizzata solo in pochi laboratori al mondo e al momento per alcune forme di ittiosi consente comunque ancora di sapere con certezza se un individuo è un portatore oppure no, il genetista deve affidarsi in prima battuta sempre all'analisi genealogica, per stabilire se in passato il disordine è già comparso nella famiglia. Ancora una volta: il matrimonio tra consanguinei incrementa notevolmente la probabilità di incontrare un portatore. In effetti una persona affetta da ittiosi

---

<sup>2</sup> In effetti le probabilità saranno anche minori dato che una persona affetta da LI/CIE starà molto più attenta a verificare che il/la partner NON sia portatore/portatrice dello stesso disturbo rispetto a qualcuno che ne è ignaro.

<sup>3</sup> Per "parente" non si intende necessariamente un parente stretto. Ad esempio in Sardegna si verifica una percentuale statisticamente maggiore di disordini genetici, non necessariamente perché ci si sposi tra parenti ma perché l'isolamento della regione ha impedito per lungo tempo un "rimiscelamento" genetico, con il risultato di avere più facilmente l'incontro tra portatori dello stesso disordine.

lamellare può ragionevolmente presumere che alcuni dei suoi parenti, sia materni che paterni, possano essere portatori sani.



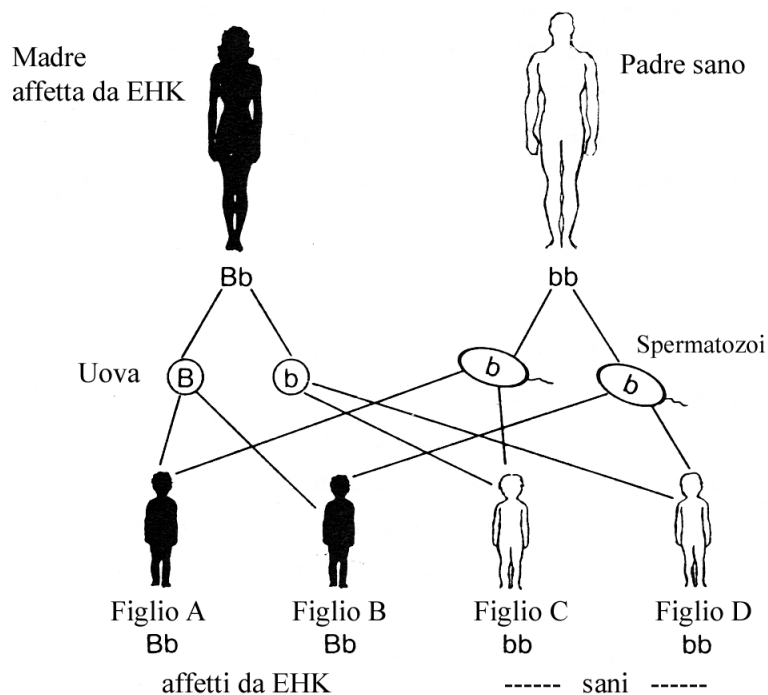
### ***Ipercheratosi epidermolitica ed ittiosi volgare***

Sarebbe bello poter dire che i geni normali siano sempre dominanti rispetto a quelli difettosi ma sfortunatamente non è così. I geni relativi all'ipercheratosi epidermolitica (EHK) e all'ittiosi volgare (o *vulgaris*, IV) sono geni dominanti e possono effettivamente prevalere su quelli normali.

"Dominante" e "Recessivo" non sono termini assoluti. I geni della pelle normale sono dominanti quando confrontati con quelli dell'ittiosi lamellare o dell'Eritrodermia ittiosiforme congenita ma non lo sono invece quando si trovano ad "affrontare" i geni che portano disordini come ipercheratosi epidermolitica o ittiosi volgare. Riprendendo l'esempio iniziale dell'ufficio: non è più il capoufficio a comandare se arriva improvvisamente il caporeparto a dare le direttive. Confrontando i geni normali con quelli per l'ipercheratosi epidermolitica o l'ittiosi volgare sono i primi a dover essere rappresentati dalla b mentre i geni di questi disordini saranno dominanti e quindi raffigurati con la B.

Dato che i geni dell'ipercheratosi epidermolitica sono dominanti non possono esistere portatori sani del disordine come nel caso dell'ittiosi lamellare o dell'eritrodermia ittiosiforme congenita. Un portatore del gene per queste ultime manifesterà infatti sempre il disturbo. Egli o ella avrà un corredo genetico di tipo Bb, per il carattere in questione. Supponiamo che sposi una persona con la pelle normale e quindi un corredo genetico di tipo bb (questa condizione è certa, dato che il carattere "pelle sana" è recessivo e quindi sono necessari entrambi i geni legati a questa caratteristica perché essa assuma l'aspetto recessivo).

Quindi, come si vede dalla figura alla pagina successiva, la probabilità che una persona affetta ha di passare il disturbo ai figli è del 50%. Quelli con i geni Bb l'avranno, quelli con bb no. È importante sottolineare ancora che le probabilità sono sempre le stesse ad ogni gravidanza e che se questa coppia ha già avuto un figlio con il disturbo incide affatto sulle probabilità che un secondo figlio manifesti o no l'ipercheratosi epidermolitica. Non è questione di "aver esaurito le possibilità": ogni volta il rischio sarà il 50%, esattamente come nel caso del sesso, in cui le possibilità sono le stesse.



E per quanto riguarda il caso BB? Non è possibile per l'ipercheratosi epidermolitica o l'ittiosi volgare, come per il nostro esempio del colore degli occhi, che la persona affetta abbia un corredo formato da due geni dominanti, BB? Certo, è possibile, ma estremamente improbabile e specialmente con l'ipercheratosi epidermolitica. Per avere un corredo di tipo BB un individuo dovrebbe avere entrambi i genitori con un corredo di tipo Bb e quindi entrambi affetti da ipercheratosi epidermolitica o ittiosi volgare. Dato che l'ittiosi volgare è molto meno evidente e piuttosto comune è effettivamente possibile che due persone con questo disturbo si possano sposare. L'ipercheratosi epidermolitica è invece un disordine genetico tanto raro quanto importante e quindi ci saranno pochissimi o nessun caso di matrimonio con figli tra due persone con geni Bb per l'ipercheratosi epidermolitica. Comunque in questo caso i figli della coppia avrebbero, statisticamente, il 75% delle possibilità di manifestare il disturbo (il 50% come Bb e il 25% come BB) mentre il restante 25% sarebbe sano.

### Ma da dove è incominciata?

Bene, se l'ipercheratosi epidermolitica è dominante ed è sempre manifesta negli individui che possiedono il gene, da dove è venuta la prima volta? Come può accadere che il disordine compaia in una famiglia in cui non si è mai manifestato? Non può provenire da portatori sani perché non ne esistono.

Quel primo caso nella famiglia è probabilmente derivato da una mutazione spontanea di un gene. In quest'epoca di film e televisione ci siamo abituati a pensare ad una mutazione come una cosa drammatica e solitamente negativa. In effetti, però, non è altro che una modifica spontanea del codice genetico e può essere dovuta ad una quantità di motivi, alcuni noti, altri tuttora da individuare. Anche se può sembrare una contraddizione in termini una mutazione è un evento naturale ed è, in effetti, il fondamento del meccanismo dell'evoluzione. I geni mutano casualmente, alcuni dei cambiamenti sono negativi – producono un difetto o disordine che fanno la vita dell'organismo più difficile – mentre altri possono essere positivi facendo l'organismo stesso più forte ed efficiente nel suo ambiente.

Ciò che è importante per il capostipite di una generazione affetta da ipercheratosi epidermolitica o ittiosi volgare è sapere che quel gene è dominante. Non importa da dove sia venuto, se per ereditarietà o per mutazione spontanea; una volta comparso il gene rimane e

si comporta come qualunque altro gene dominante andando a "sopraffare" il gene per la pelle normale nelle successive generazioni. Un gene dominante, solo perché è comparso spontaneamente, non sparirà mai altrettanto spontaneamente. Ogni individuo affetto da ipercheratosi epidermolitica o ittiosi volgare ha quindi un gene dominante per questo fattore ed una probabilità del 50% di trasmettere il disturbo ai figli ad ogni singola gravidanza.

I genitori sani di un bambino affetto da ipercheratosi epidermolitica e che quindi ha il disordine a causa di una mutazione spontanea hanno comunque una probabilità solo leggermente superiore alla norma di avere un altro figlio con lo stesso problema rispetto ad una coppia qualunque. In altre parole è del tutto probabile che gli altri figli di questa coppia abbiano pelle normale.

Se il Signor "Pelle Normale" e Signora hanno un figlio con ipercheratosi epidermolitica o ittiosi volgare probabilmente questa è frutto di una mutazione spontanea del gene relativo avvenuta durante la formazione dell'ovulo o dello spermatozoo ed è quindi improbabile che essi possano avere un secondo figlio affetto da questi disordini. Il figlio affetto invece rientrerà nel caso già visto in precedenza ed avrà una probabilità del 50% di passare il gene portatore ai propri figli. Se il Signor "Pelle Normale" e Signora hanno un figlio affetto da eritrodermia ittiosiforme congenita o ittiosi lamellare, invece, significa che sono entrambi portatori e avranno, come abbiamo già visto, il 25% di possibilità di generare un altro figlio affetto da questi disturbi ad ogni singola gravidanza<sup>4</sup>. Quel figlio avrà tuttavia una probabilità solo lievemente superiore ai genitori di concepire un figlio affetto dal disordine fintantoché non contragga matrimonio con parenti prossimi.

E' importante essere consapevoli che tutta la precedente discussione è stata in una certa misura semplificata; inoltre esiste una certa variabilità all'interno dei vari tipi di ittiosi in termini di trasmissione così come ne esiste in termini di gravità dei sintomi. Ad esempio è possibile che un individuo erediti un disordine dominante ma non ne manifesti affatto i sintomi. Egli sarà ad ogni modo affetto dal disordine e potrà trasmetterlo ai propri figli i quali potranno avere le manifestazioni proprie del disturbo dando così l'impressione del "salto di generazione". Questo fenomeno, chiamato "penetranza incompleta" non è comune ed appare più frequentemente in alcuni disordini genetici dominanti piuttosto che in altri. Ad esempio sembra essere piuttosto comune nell'ittiosi volgare e probabilmente molto meno comune nell'ipercheratosi epidermolitica. D'altro canto, come sappiamo, è possibile che due persone in una famiglia ereditino lo stesso disordine ma una presenti una sintomatologia più importante dell'altra. Questo fenomeno è detto "variabilità espressiva" ed anche questo presenta differenti frequenze secondo il tipo di disordine. Anche in questo caso questo fenomeno appare con maggior frequenza nell'ittiosi volgare rispetto all'ipercheratosi epidermolitica.

### ***Ittiosi recessiva legata al cromosoma X (X-linked)***

L'ultima delle principali forme di ittiosi che tratteremo è l'ittiosi recessiva legata al cromosoma X detta comunemente ittiosi X-linked. Il suo stesso nome è una chiara descrizione del suo meccanismo di trasmissione genetica: appunto recessivo e legato al cromosoma sessuale X.

Come abbiamo già detto i cromosomi sono sempre appaiati e la coppia che determina il sesso dell'individuo è chiamata XX per la femmina e XY per il maschio. Le femmine hanno due cromosomi X uguali mentre i maschi hanno un cromosoma X ed un Y. Abbiamo anche detto in precedenza che i geni sono i componenti dei cromosomi, potete pensare ad essi

---

<sup>4</sup> Anche in questo caso è possibile che ci sia di una mutazione spontanea per il gene dell'Eritrodermia ittiosiforme Congenita o dell'Ittiosi lamellare ma, essendo queste recessive rispetto al gene della pelle normale il capostipite potrà essere al massimo un portatore sano.

come a dei viaggiatori che però prendono sempre un solo autobus ed occupano sempre lo stesso posto. I geni compaiono dunque solo su un cromosoma e quelli chiamati X-linked si trovano solo sui cromosomi X. Infine sappiamo già che i geni recessivi possono esseri sottomessi da altri geni rispetto ad essi dominanti per una data caratteristica.

Dato che il gene responsabile dell'ittiosi X-linked si trova sul cromosoma X una donna che erediti questo carattere avrà generalmente il secondo cromosoma X normale a dominare quello difettoso ed avrà quindi la pelle normale, pur essendo portatrice.

*Nota: i geni che determinano la normalità della pelle risiedono su vari cromosomi e non solo sul cromosoma X. Tutti questi geni devono essere normali perché la pelle abbia un'apparenza normale. Un'anomalia di uno di essi può causare la manifestazione di un disordine. Se questo è dominante sarà sufficiente uno solo dei geni a provocare il disturbo mentre se è recessivo sarà necessario che entrambi i geni siano difettosi perché si evidenzi il difetto. Sarebbe quindi errato affermare che il gene della pelle normale risiede sul cromosoma X mentre sarà più esatto dire che è il gene anti-Ittiosi X-linked a trovarsi sul cromosoma X.*

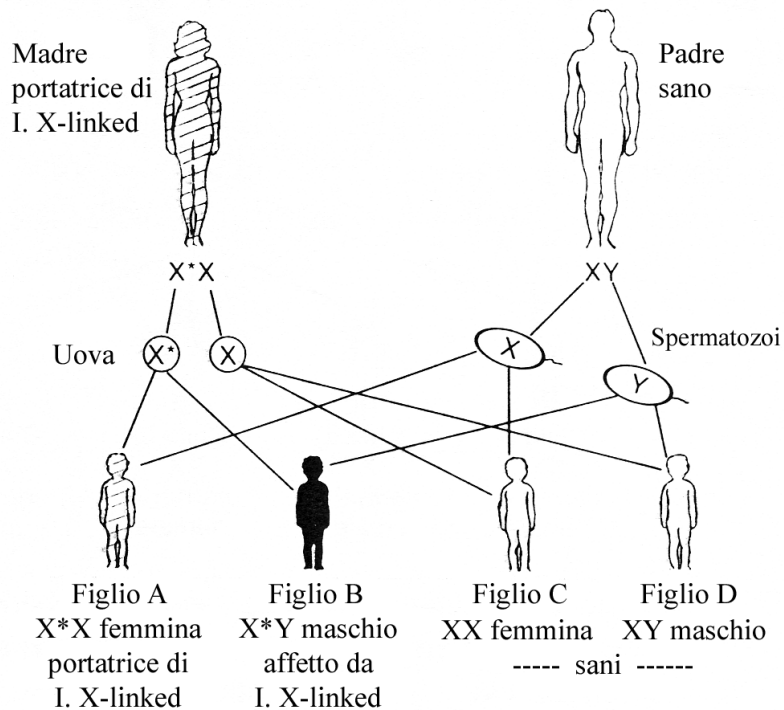
Ogni donna ha due cromosomi X e quindi ha almeno un gene in grado di sopraffare il gene difettoso. Dato che questa forma di ittiosi è recessiva è quindi del tutto improbabile che una donna abbia l'ittiosi X-linked<sup>5</sup>.

Gli uomini tuttavia presentano un corredo genetico di tipo XY per i cromosomi sessuali e quindi , se ricevono un cromosoma X contenente il gene portatore di ittiosi X-linked dalla madre, non avranno un corrispondente gene normale in grado di correggere il problema, dato che non hanno un altro cromosoma X. Il risultato sarà che l'uomo in questione presenterà il disordine.

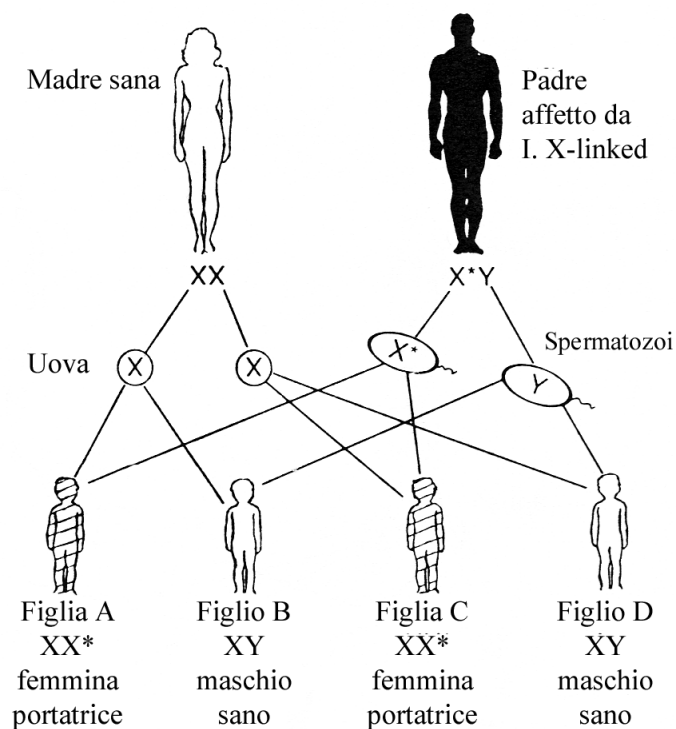
Nello schema seguente X rappresenta il cromosoma sessuale X e l'asterisco il gene per l'ittiosi X-linked. Una X semplice rappresenta il cromosoma X normale in grado di dominare quello anomalo.

---

<sup>5</sup> Questo non è tuttavia impossibile, anche se sarà necessaria l'unione di un maschio affetto e di una donna portatrice. Questa combinazione porterebbe per ogni gravidanza al 25% di possibilità di avere una femmina con ittiosi X linked (X\*X\*), 25% maschio X linked, 25% femmina portatrice e 25% maschio sano.



Il risultato è un'incidenza del disordine simile a quella di un disordine recessivo e cioè di una possibilità su quattro (25%), ma solo in un caso su quattro si avrà un portatore sano. Inoltre, in questo caso, il figlio affetto sarà sempre un maschio, mentre i portatori saranno sempre femmine. Il maschio affetto da ittiosi X-linked avrà a sua volta certamente figli sani (dato che avranno il cromosoma X corretto dalla madre) ma le figlie saranno tutte portatrici.



E' proprio a causa dei portatori sani che questa forma di ittiosi recessiva sembra normalmente saltare una generazione. Nella diagnosi dello specifico tipo di ittiosi, o nel

tentativo di determinare se la consorte di un individuo affetto è portatrice, il medico o il genetista porrà domande ai genitori sulla storia familiare cercando di andare il più possibile indietro nel tempo e con le generazioni. Sapere che forme di ittiosi si sono già presentate nella famiglia ma solo in individui maschi sarà un importante indizio che l'ittiosi sia di tipo X-linked. Sapere che questo tipo di ittiosi compare nella famiglia del marito ma non in quella della moglie permetterà ai coniugi di tranquillizzarsi sulla possibilità che i propri figli manifestino il disordine, ma dovranno comunque preoccuparsi riguardo ai loro nipoti<sup>6</sup>. Sebbene si dica che le donne "non contraggono" l'ittiosi X-linked questo non è un evento impossibile. Se una femmina portatrice sposa un maschio affetto dal disordine sarà possibile che una figlia femmina riceva un cromosoma X\* da ciascuno dei genitori e che quindi manifesti anch'essa questo tipo di ittiosi. Non è impossibile, solo improbabile. Anche in questo caso la possibilità che questo accada è fortemente aumentata da un eventuale matrimonio tra consanguinei.

## **Sommario**

Una corretta diagnosi, una accurata analisi della storia familiare e la collaborazione con un medico esperto o un genetista, possono aiutare una coppia a determinare le loro caratteristiche probabilità genetiche. Anche conoscendole una coppia può decidere di giocare la propria "roulette genetica", ma c'è una grossa differenza tra una probabilità del 50% rispetto ad una su quattro o una su mille. Una consulenza genetica approfondita può aiutare la coppia a determinare con esattezza queste percentuali, a prescindere dalla decisione, del tutto personale, di giocare o no la "roulette".

In quest'opuscolo abbiamo cercato di dare una risposta alle più comuni domande riguardanti la genetica delle ittiosi. Scorrendolo molte altre domande possono essere sorte nella mente dei lettori. Ad esse possono essere fornite adeguate risposte dal vostro medico di base oppure da un genetista o ancora contattando UNITI.

Le informazioni qui fornite sono state concepite per dare una informativa generica e sono state tratte da fonti considerate affidabili. I concetti di genetica alla loro base sono materia estremamente specialistica e sono stati semplificati per chiarezza. Il contenuto di quest'opuscolo non è e non può essere considerato materiale sufficiente a trarre conclusioni sulla propria situazione genetica. I lettori sono caldamente invitati a consultare un genetista o un medico specializzato per consulenze genetiche personalizzate prima di prendere decisioni riguardo alle proprie situazioni personali.

---

<sup>6</sup> Il fatto che un carattere sia recessivo non implica che questo "tenda a scomparire" col passare delle generazioni ma si tramanderà sempre con la stessa frequenza statistica pronto a manifestarsi all'incontro con un altro gene dello stesso tipo.

## Allegati

### Ereditarietà e geni coinvolti nelle varie forme di ittiosi

Forma	Modalità di trasmissione	Geni coinvolti (posizione)
Ittiosi volgare	Autosomica* dominante	FLG, Filaggrina (1q21.3)
Ittiosi X-linked	X-linked recessiva	STS, Steroido-solfatasi (Xp22.32)
Eritrodermia ittiosiforme congenita	Autosomica recessiva	Tipo 1: TGM1, Transglutaminasi 1 (14q11.2); Tipo 2: ALOX12B, 12R-lipossigenasi (17p13.1) Tipo 3: ALOXE3, lipossigenasi 3 (17p13.1)
Ipercheratosi epidermolitica	Autosomica dominante (50%), mutazione spontanea (50%)	Tipo 1: KRT1, Cheratina 1 (12q13) Tipo 2: KRT 10 Cheratina 10 (17q21-q22)
Ittiosi lamellare	Autosomica recessiva	Tipo 1: TGM1, Transglutaminasi 1 (50-75% dei casi, 14q11.2); Tipo 2: ABCA12 (2q34); Tipo 3: CYP4F22 (19p13.12); Dominante: gene sconosciuto; Tipo 5: gene sconosciuto (17p13.2-p13.1)
Ittiosi Arlecchino	Autosomica recessiva	ABCA12 (2q34)
Ittiosi bollosa di Siemens	Autosomica dominante	KRT2E, Cheratina 2e (12q11-q13)
Sindrome di Vohwinkel con ittiosi	Autosomica dominante	LOR, Loricrina (1q21)
Ittiosi Istrice	Autosomica dominante (?)	di Curth-Macklin: geni sconosciuti (12q, 17q ?) Gravior: gene sconosciuto
Ittiosi follicolare	X-linked recessiva	MBTPS2 (Xp22.12-p22.11)
Sindrome di Netherton	Autosomica recessiva	SPINK5, Inibitore della serino-proteasi (5q32),
Malattia di Darier	Autosomica dominante	ATP2A2 (12q23-q24.1)
Sindrome Conradi-Hünermann	X-linked dominante	EBP, Sterolo-isomerasi (Xp11.23-p11.22)
Eritrocheratoderma Variabilis	Autosomica dominante	Tipo 1: GJB3, Connexina 31 (1p35.1) Tipo 2: GJB4, Connexina 30.3 (1p35.1)
Sindrome KID	Probabilmente autosomica dominante	GJB2, Connexina 26 (13q11-q12)
Tricotiodistrofia	Autosomica recessiva	Tipo 1: ERCC2/XPD (19q13.2-q13.3) Tipo 2: ERCC3/XPB (2q21) Tipo 3: TFIIH/TFB5 (6q25.3)
Sindrome di Sjögren-Larsson	Autosomica recessiva	ALDH3A2, Aldeide-deidrogenasi lipidica (17p11.2)
Malattia di Refsum	Autosomica recessiva	Tipo 1: PHYH, Pitanil CoA idrossilasi (10pter-p11.2) Tipo 2: PEX7, Perossina 7 ( <a href="#">6q22-q24</a> )
Miopatia da accumulo lipidico multisistemico (malattia di Dorfman-Chanarin)	Autosomica recessiva	ABHD5/CG158, (3p21)
Condrodisplasia punctata	X-linked recessiva	CDPX2, Xp22.3
Sindrome CHILD	X-linked dominante	NSDHL, Colesterolo-deidrogenasi (Xq28)

Fonti: OMIM, FIRST, OrphaNet.

\*: Autosomica: legata agli autosomi, cioè ai cromosomi non sessuali. In questo caso, contrariamente alle forme X-linked, la trasmissione non è in alcun modo correlata al sesso.

## Statistiche epidemiologiche

Non esistono dati affidabili sull'incidenza delle ittiosi sulla popolazione generale. La seguente tabella è tratta da un'altra pubblicazione FIRST di alcuni anni fa ed integrata con i recenti aggiornamenti disponibili sul sito internet di FIRST. I dati sono riferiti a statistiche realizzate negli USA e possono fornire una stima di massima della frequenza con cui si verificano nascite di individui affetti dalle forme più comuni. L'intento è più di dare più un'idea delle frequenze relative che un'indicazione numerica affidabile. La stima italiana è calcolata su 60 milioni di abitanti e nell'ipotesi che le frequenze siano equivalenti a quelle pubblicate negli studi di riferimento. Sono indicate solo le principali forme di ittiosi non sindromiche, per le altre non risultano disponibili dati ma la loro frequenza è largamente inferiore a quella delle forme citate.

<b>Tipo</b>	<b>Incidenza</b>	<b>Per milione di nascite</b>	<b>Stima del numero di casi in Italia</b>
Ittiosi volgare	1:250-5.000*	4.000-200	240.000-12.000
Ittiosi X-linked	1:2.000-9.500	500-105	30.000-6.300
Eritrodermia ittiosiforme congenita	1:100.000	10	600
Ipercheratosi epidermolitica	1:100.000 (?)	10	600
Ittiosi lamellare	1:200.000	5	300
Altre forme (ciascuna)	>1:500.000	>2	>120

Fonte FIRST (©)

\* E' da tenere presente che buona parte degli individui geneticamente affetti da ittiosi volgare non ne è in effetti consapevole a causa dell'esiguità dei sintomi che sono spesso limitati ad una più o meno pronunciata secchezza cutanea e questo ne fa il censimento particolarmente difficile.

## Appendice di aggiornamento (2019)

### La genetica delle ittiosi

A cura di Gianluca Tadini e Michela Brena

Le Ittiosi sono clinicamente e geneticamente un gruppo eterogeneo di patologie cutanee che possono manifestarsi alla nascita o durante l'infanzia.

Si caratterizzano per la presenza di xerosi più o meno generalizzata, ipercheratosi, desquamazione cutanea diffusa e altri sintomi quali eritema, lesioni bollose, ectropion, cheratodermia e ipoidrosi. Vengono classificate tra i disordini della cheratinizzazione e della corneificazione, e la desquamazione è il risultato dell'alterata differenziazione dell'epidermide. Il termine ittiosi deriva dal greco "ἰχθύς" (ictòs), che significa "pesce", e si riferisce alla somiglianza della cute, nei soggetti affetti, alle squame dei pesci.

L'ultima classificazione delle Ittiosi (2009), basata sugli aspetti clinici delle malattie e sulla correlazione col gene responsabile, divide le Ittiosi Sindromiche dalle Ittiosi Non Sindromiche: queste sono ulteriormente suddivise in base al tipo di trasmissione genetica, che può essere autosomica dominante, autosomica recessiva o legata al cromosoma X (figura 1).

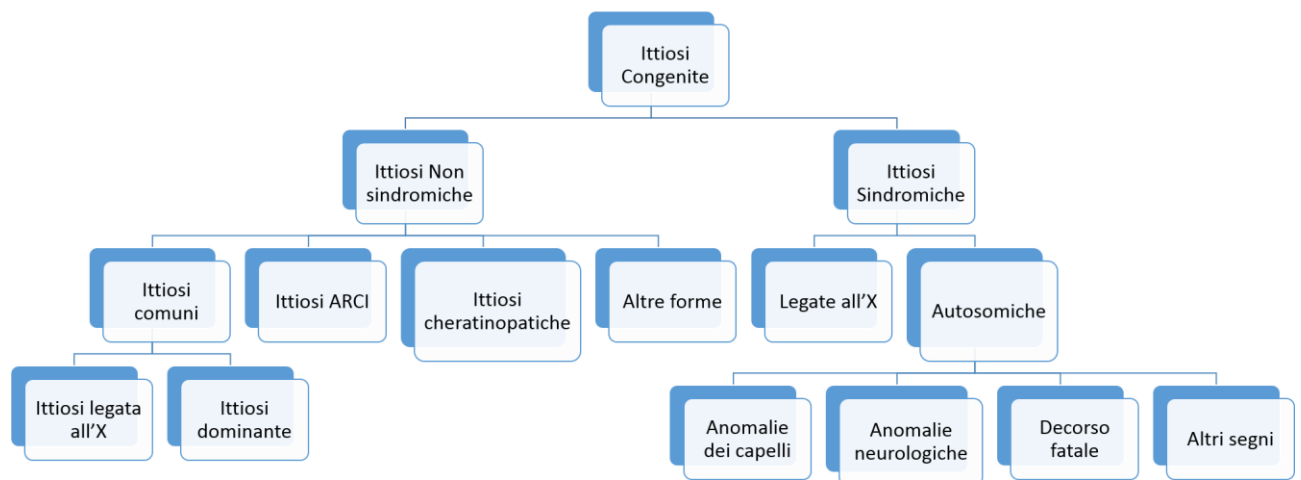


Figura 1. Rappresentazione schematica della classificazione delle ittiosi

Classificazione molecolare delle Ittiosi

## **Ittiosi comuni**

### **1. Filaggrina**

Mutazioni della filaggrina causano la forma di ittiosi dominante più comune, chiamata anche ittiosi volgare, che colpisce da 1:500 a 1:3000 soggetti, e si trasmette in modalità autosomica semidominante. Il gene della filaggrina (FLG) è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 1 e le mutazioni con perdita di funzione causano anomalie nella sintesi della filaggrina, una proteina importante deputata alla corretta aggregazione dei filamenti di cheratina nell'ambiente intracellulare, così come alterazioni nella produzione del fattore di idratazione naturale della cute (NMF): tutto ciò comporta una riduzione dell'idratazione cutanea ed aumento della desquamazione. Le mutazioni nel gene FLG hanno una specificità di popolazione, con mutazioni differenti e caratteristiche in gruppi di etnia caucasica ed asiatica. Alterazioni della filaggrina sono riscontrabili anche nella dermatite atopica.

### **2. Steroidosulfatasi**

La steroidosulfatasi (STS) è responsabile della forma di ittiosi legata all'X: questo enzima svolge un ruolo chiave nel metabolismo degli steroidi di membrana, causando anomalie nella formazione dell'involucro corneificato. Le mutazioni del gene STS solitamente coinvolgono tutta la regione codificante del gene, ma nel 10% dei pazienti si riscontrano mutazioni puntiformi.

L'attività della steroidosulfatasi è ridotta nelle femmine portatrici, che manifestano secchezza cutanea unicamente nel periodo invernale, in assenza di altri segni. Nonostante la modalità di trasmissione, che colpisce i soggetti di sesso maschile, è possibile avere pazienti femmine colpite dalla malattia al pari dei maschi, per un fenomeno chiamato lyonizzazione, che in questo caso determina l'inattivazione del cromosoma X sano rispetto a quello malato.

## **Ittiosi congenite autosomico recessive (ARCI)**

### **1. Transglutaminasi 1 (TGM1)**

Le mutazioni del gene transglutaminasi 1 costituiscono la causa più frequente delle ittiosi congenite autosomico recessive (ARCI). TGM1, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 14, codifica per l'enzima TGasi-1 che svolge un importante ruolo nella formazione dell'involucro cellulare corneificato, il passaggio finale del processo di differenziazione cheratinocitaria. I pazienti ARCI con mutazioni da TGM1 presentano difetti nella funzione cutanea di barriera a causa del ruolo chiave di questo enzima nella formazione dell'involucro cellulare corneificato e nella normale funzionane di barriera epidermica. Il fenotipo clinico di TGM1 è abbastanza caratteristico, con desquamazione nigricante ad ampie lamelle.

Mutazioni di TGM1 possono causare inoltre fenotipi particolari di ittiosi, quali il collodion baby autorisolutivo oppure il fenotipo di ittiosi "a costume da bagno", causato da particolari mutazioni termosensibili.

### **2. ABCA12 (ATP binding cassette subfamily A member 12)**

ABCA12 è un trasportatore lipidico specifico dei cheratinociti, localizzato nei granuli lamellari: una perdita della funzione di ABCA12 causa la formazione di uno strato difettoso di lipidi di barriera nello strato corneo, che clinicamente si manifesta con un fenotipo ittiosico.

Mutazioni nel gene ABCA12, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 14, sono responsabili di diversi fenotipi di ARCI: mutazioni missenso in eterozigosi causano fenotipi di ittiosi lamellare, mentre mutazioni omozigotiche stop-codon, con funzionalità residua minima o assente del trasportatore, causano il quadro più severo di ittiosi ARCI, l'ittiosi arlecchino. Mutazioni in ABCA12 sono le uniche riscontrate in quest'ultimo fenotipo di ittiosi ARCI.

### **3. ALOX12B (*arachidonate 12-lipoxygenase, 12R type*) e ALOXE3 (*arachidonate lipoxygenase 3*)**

ALOX12B e ALOXE3 codificano per le lipo-ossigenasi 12R-LOX e eLOX-3, che sono principalmente sintetizzate nell'epidermide; questi enzimi fanno parte della via metabolica del metabolismo dei lipidi coinvolta nella formazione delle ceramidi partendo dall'acido arachidonico e svolgono un ruolo nella regolazione della proliferazione e differenziazione dei cheratinociti. Le mutazioni di questi geni causano una perdita di funzione degli enzimi codificati.

ALOXE3 può essere il responsabile di alcuni rari fenotipi di collodion baby autorisolutivo. Mutazioni in ALOX12B o ALOXE3 costituiscono circa il 15% dei casi di ARCI.

### **4. CYP4F22 (*Cytochrome P450 family 4 subfamily F member 22*)**

Il gene FLJ39501 è situato sul braccio corto del cromosoma 19 e codifica per la proteina CYP4F22, che riveste un ruolo importante nella stessa via metabolica in cui sono coinvolte le lipo-ossigenasi.

I pazienti con mutazioni in questo gene non nascono avvolti da collodion, ma sviluppano nella primissima infanzia un fenotipo di ittiosi lamellare con lichenificazione palmoplantare.

### **5. NIPAL4 (*NIPA-like domain containing 4*)**

Il gene NIPAL4, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5, è conosciuto anche come ictina e codifica per una proteina localizzata sulla membrana plasmatica che svolge un ruolo nella formazione dei normali corpi lamellari, essenziali per lo sviluppo della normale barriera cutanea.

La caratteristica peculiare in questi pazienti è una cheratodermia palmoplantare giallastra.

### **6. PNPLA1 (*patatin like phospholipase domain containing 1*)**

Il gene PNPLA1, localizzato sul braccio corto del cromosoma 6, codifica per una proteina che appartiene alla famiglia delle fosfolipasi patatin-like (PNPLA). Queste proteine sono elementi chiave nel metabolismo dei lipidi: mentre altri membri di questa famiglia sono stati ben caratterizzati, la specifica funzionale dell'enzima PNPLA1 rimane un enigma. Tuttavia, alcuni studi recenti mostrano che questo gene è espresso nei cheratinociti epidermici e svolge un ruolo nel metabolismo dei glicerofosfolipidi nella barriera cutanea.

### **7. Ceramide sintetasi 3 (*CerS3*)**

La ceramide sintetasi 3 (CerS3), localizzata sul braccio lungo del cromosoma 15, svolge un ruolo cruciale nella sintesi dei ceramidi a lunga catena nei cheratinociti in differenziazione. In questi pazienti, l'epidermide mostra un'alterazione della differenziazione epidermica con una precoce maturazione ed un'alterazione della funzione di barriera epidermica. Queste mutazioni inattivanti la funzione di CerS3 causano un fenotipo molto raro, caratterizzato da un collodion baby eritematoso con severo ectropion ed eclabion.

### **8. LIPN (*lipase family member N*)**

Il gene LIPN, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 10, codifica per una delle sei lipasi acide coinvolte nel metabolismo dei trigliceridi, altamente espressa nei granuli cheratinocitari nell'epidermide: nonostante l'importanza di questa via metabolica, l'esatta funzione del gene è ancora sconosciuta.

## **Ittiosi cheratinopatiche**

### **1. Cheratina 10 (*KRT10*)**

Questo gene codifica per un membro della famiglia delle citocheratine di tipo I (acide), che appartiene alla superfamiglia delle proteine dei filamenti intermedi (IF). Le cheratine sono proteine strutturali eteropolimeriche che formano il filamento intermedio; questi filamenti, insieme ai microfilamenti di actina ed ai microtubuli, formano il citoscheletro delle cellule epiteliali. KRT10 è localizzato all'interno di un gruppo di membri della famiglia di cheratine sul braccio lungo del cromosoma 17, in posizione 21.

Le cheratine mutate non sono in grado di formare polimeri e di creare i filamenti terminali di cheratina; queste si aggregano in ammassi, dinamicamente incapaci di sopportare lo stress meccanico. Analogamente, il substrato anormale di cheratine non permette la formazione di un corretto strato corneo.

Mutazioni in questo gene sono associate all'ittiosi epidermolitica (in passato nota come ipercheratosi epidermolitica) e all'ittiosi in confetti (CRIE), quest'ultima caratterizzata da particolari mutazioni di KRT10 e causata dal mosaicismo revertante di KRT10 dovuto a ricombinazione mitotica.

### **2. Cheratina 1 (*KRT1*)**

La proteina codificata da questo gene appartiene alla famiglia delle citocheratine di tipo II, dette basiche o neutre. KRT1 è specificamente espressa negli strati spinoso e granuloso dell'epidermide, in coppia con la cheratina 10. Le citocheratine di tipo II sono raggruppate nella regione 12-13 del braccio lungo del cromosoma 12.

Mutazioni di questo gene sono associate all'ittiosi epidermolitica.

### **3. Cheratina 2 (*KRT2*)**

La cheratina 2 appartiene al gruppo delle citocheratine di tipo II ed è espressa nella parte superficiale dello strato spinoso dell'epidermide; svolge un ruolo nelle fasi terminali della differenziazione cheratinocitaria. Mutazioni in questo gene causano instabilità nella rete di cheratine e anomalie nella formazione dell'involucro lipidico dei cheratinociti.

Mutazioni in KRT2 sono legate all'ittiosi epidermolitica superficiale.

## **Altre forme di ittiosi non sindromiche**

### **1. Loricrina (*LOR*)**

Questo gene codifica per la loricrina, una componente proteica maggiore dell'involucro cellulare corneificato presente nelle cellule epidermiche differenziate. Le particolari mutazioni nel dominio ricco in glicine del gene LOR formano localizzazioni nucleari di sequenze ricche in arginina che alterano la differenziazione dei cheratinociti. Mutazioni del gene LOR causano un fenotipo di ittiosi lamellare oppure una forma di cheratodermia palmoplantare.

## **2. CHST8 (carbohydrate sulfotransferase 8)**

La proteina codificata da questo gene appartiene alla famiglia delle sulfotransferasi 2 e si localizza nella membrana di Golgi. Questa proteina catalizza il trasferimento di solfati nella posizione 4 dei residui di N-acetilgalattosamina.

Mutazioni di questo gene sono legate alla forma di peeling-skin non infiammatoria.

## **3. Transglutaminasi 5 (TGM5)**

Questo gene codifica per un membro della famiglia delle transglutaminasi. La proteina codificata catalizza la formazione di legami proteici cross-linkati tra residui di glutamina e lisina, che comportano una stabilizzazione nell'assemblaggio proteico. Mutazioni di TGM5 sono associate alla peeling-skin acrale, oltre a causare la forma di epidermolisi bollosa epidermolitica.

## **4. Cistatina A (CSTA)**

Questo gene codifica per una steffina (cistatina A) che funziona come inibitore della cistina proteasi. La cistatina A è una delle proteine precursori dell'involucro cellulare corneificato nei cheratinociti e svolge un ruolo nello sviluppo e nel mantenimento dell'epidermide. Mutazioni in questo gene sono legati alla forma acrale di peeling-skin.

## **5. Filaggrina 2 (FLG2)**

La proteina filaggrina 2 (filaggrina-simile) codificata da questo gene è regolata dal calcio ed è coinvolta nell'omeostasi epiteliale. Questa proteina è necessaria per una corretta corneificazione della cute e nella funzione di barriera della cute. Mutazioni con perdita di funzione di questo gene, situate sul braccio lungo del cromosoma 1, sono state recentemente associate a forme di peeling skin.

## **Ittiosi sindromiche**

### **1. Legate all'X**

- Ittiosi X-linked (presentazione sindromica): gene STS
- Sindrome ittiosi follicolare-atrichia-fotofobia/cheratosi follicolare spinulosa decalvante (IFAP/KFSD): gene MPTBS2
- Sindrome BRESEK/BRESHECK: gene MBTPS2
- Sindrome Ferro-Cerebro-Cutanea: gene PIGA
- Sindrome di Conradi-Hunermann syndrome (CDPX2): gene EBP

### **2. Ittiosi Sindromiche autosomiche con:**

- Anomalie prevalenti dei capelli:
  - Sindrome di Netherton: autosomica recessiva, gene SPINK5
  - Sindrome SAM (dermatite severa-allergie multiple- dispersione metabolica): autosomica recessiva, gene DSG1
  - Sindrome ittiosi-ipotricosi: autosomica recessiva, gene ST14
  - Sindrome ittiosi-ipotricosi-colangite sclerosante: autosomica recessiva, gene CLDN1
  - Tricotiodistrofia: autosomica recessiva, geni ERCC2/XPD, ERCC3/XPB, GTF2H5/TTDA

- Anomalie prevalentemente neurologiche:
  - Sindrome di Sjogren-Larsson: autosomica recessiva, gene ALDH3A2
  - Sindrome Refsum: autosomica recessiva, gene PHYH/PEX7
  - Sindrome MEDNIK: autosomica recessiva, gene AP1S1
  
- A decorso fatale
  - Sindrome di Gaucher tipo 2: autosomica recessiva, gene GBA
  - Sindrome MSD (deficienza multipla di sulfatasi): autosomica recessiva, gene SUMF1
  - Sindrome CEDNIK: autosomica recessiva, gene SNAP29
  - Sindrome ARC (artrogrifosi-alterazioni renali-colestasi): autosomica recessiva, gene VPS33B
  - Sindrome Neu–Laxova: autosomica recessiva, geni PHGDH, PSAT1, PSPH
  
- Altri segni associati
  - Sindrome KID (cheratite-ittiosi-sordità): autosomica dominante, gene GJB2 (connessina 26)
  - Sindrome Dorfman–Chanarin: autosomica recessiva, gene ABHD5
  - Sindrome IPS (ittiosi prematurità): autosomica recessiva, gene SLC27A4

-----

## **Bibliografia**

Tadini G, Brena M, Gelmetti C, Pezzani L. Chapter 3 – Ichthyoses. In: Tadini G, Brena M, Gelmetti C, Pezzani L. Atlas of Genodermatoses, Second edition. 2015 CRC Press, Taylor & Francis Group. ISBN 9781466598355

Oji V, Tadini G, Akiyama M et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: result of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):607-41.

Oji V, Hautier JM, Ahvazi B, Hausser I, Aufenvenne K, Walker T, Seller N, Steijlen PM, Küster W, Hovnanian A, Hennies HC, Traupe H. Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature-sensitive phenotype. *Hum Mol Genet*. 2006 Nov 1; 15(21):3083-97.

Hotz A, Oji V, Bourrat E, Jonca N, Mazereeuw-Hautier J, Betz RC, Blume-Peytavi U, Stieler K, Morice-Picard F, Schönbuchner I, Markus S, Schlipf N, Fischer J. Expanding the Clinical and Genetic Spectrum of KRT1, KRT2 and KRT10 Mutations in Keratinopathic Ichthyosis. *Acta Derm Venereol*. 2016 May;96(4):473-8.

Spoerri I, Brena M, De Mesmaeker J, Schlipf N, Fischer J, Tadini G, Itin PH, Burger B. The phenotypic and genotypic spectra of ichthyosis with confetti plus novel genetic variation in the 3' end of KRT10: from disease to a syndrome. *JAMA Dermatol*. 2015 Jan;151(1):64-9.

Pohler E, Cunningham F, Sandilands A, Cole C, Digby S, McMillan JR, Aristodemou S, McGrath JA, Smith FJ, McLean WH, Munro CS, Zamiri M. Novel autosomal dominant mutation in loricrin presenting as prominent ichthyosis. *Br J Dermatol*. 2015 Nov;173(5):1291-4.

Krunic AL, Stone KL, Simpson MA, McGrath JA. Acral peeling skin syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in the CSTA gene encoding cystatin A. *Pediatr Dermatol* 2013; 30(5): e87–8.

Alfares A, Al-Khenaizan S, Al Mutairi F. Peeling skin syndrome associated with novel variant in FLG2 gene. *Am J Med Genet A*. 2017 Dec;173(12):3201-3204.

Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb;19(1):51-66.

Yoneda K. Inherited ichthyosis: Syndromic forms. *J Dermatol*. 2016 Mar;43(3):252-63.





---

Tradotto, integrato ed adattato all'italiano su licenza di FIRST da: Flavio Minelli – UNITI.  
Roma, Aprile 2002.

Prima revisione: maggio 2003, Flavio Minelli – UNITI

Seconda revisione: aprile 2004, Flavio Minelli – UNITI

Terza revisione: aprile 2010, Flavio Minelli – UNITI

Rivisto da Lucia Bartoloni - *Dirigente biologo, Laboratorio di citogenetica dell'ospedale Civile "Santi Giovanni e Paolo", Venezia.*

Quarta revisione: maggio 2019

Appendice di aggiornamento a cura di Gianluca Tadini - *Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano* e Michela Brena - *Università degli Studi di Milano.*

Le note a piè di pagina sono state aggiunte dal traduttore.

---

Publicato in versione originale negli USA da:

**F.I.R.S.T. - The Foundation for Ichthyosis and Related Skin Types, Inc.**

1364 Welsh Road G2 • North Wales, PA 19454

Phone: 215.619.0670 • Fax: 215.619.0780 • [info@scalyskin.org](mailto:info@scalyskin.org)

---

**UNITI – Unione Italiana ittiosi APS**

c/o Studio GMR PARTNERS Viale Bruno Buozzi 105 - 00197 ROMA



[www.ittiosi.it](http://www.ittiosi.it)



[info@ittiosi.it](mailto:info@ittiosi.it)



[ittiosi.it](http://ittiosi.it)



[@ittiosi](https://twitter.com/ittiosi)

