

## ASPECTE CLINICO - BIOLOGICE , EVOLUTIVE ȘI PROGNOTICE ALE IHTIOZEI CONGENITALE: PREZENTAREA A DOUĂ CAZURI CLINICE

### CLINICAL, BIOLOGICAL ASPECTS, EVOLUTION AND PROGNOSIS OF CONGENITAL ICHTHYOSIS: A TWO CASE PRESENTATION

*Cristina Georgeta Neculoiu<sup>1</sup>, Diana Tîrcă<sup>1</sup>, Doinița Cîrlig<sup>1</sup>, Grigore Carmen<sup>1</sup>, Pascu Carmen<sup>1</sup>,  
Bleotu Laura<sup>1</sup>, Ilea Anca<sup>1</sup>, Luciana Petrescu<sup>1</sup>, Mitrică Maria<sup>1,2</sup>, Oana Falup-Pecurariu<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Spitalul Clinic De Urgență Pentru Copii Brașov,

<sup>2</sup>Universitatea Transilvania Brașov,

*Autor corespondent: Doinița Cîrlig, e-mail: [doinitajugaru@gmail.com](mailto:doinitajugaru@gmail.com)*

#### **Abstract:**

Congenital ichthyosis, a continuous challenge for the medical practitioner, represents a skin keratinization disorder and also a persistence of skin desquamation. There are many clinical forms, but the most common is ichthyosis vulgaris. We would like to present two clinical cases that were admitted in Children's Clinic Hospital in 2020 and that had different clinical evolutions. Both infants had complications regarding skin infection, enterocolitis, malnutrition and deshydration. Nevertheless, it is known that congenital ichthyosis represents a significant cause of morbidity and mortality among children and that it has a major impact among the quality of life, both of the patients and their family members.

#### **Rezumat:**

Ihtioza congenitală, o provocare de actualitate pentru medicul clinician, reprezintă un grup heterogen de boli, caracterizat prin descuamare tegumentară persistentă și prezenta hiperkeratozei, existând sub mai multe forme, cea mai comună fiind ihtioza vulgaris (forma autozomal semi-dominantă). În actualul articol dorim să prezentăm două cazuri clinice, care s-au internat în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Brașov, în anul 2020. Sugarii internați au avut evoluții diferite, confruntându-se cu complicații legate de funcția de barieră a pielii afectate, cum ar fi deshidratarea și infecția tegumentară. Mai mult, ambii sugari au avut un grad de malnutriție dobândită și enterocolită cu Rotavirus. Reținem că ihtioza reprezintă o cauză de morbiditate și mortalitate semnificativă, având un impact semnificativ atât asupra calității vieții pacienților, cât și asupra familiilor acestora.

**Key-words:** *ichthyosis, complications, quality of life, descuamation*

**Cuvinte cheie:** *ihțioză, complicații, calitatea vieții, descuamare*

#### **Introducere**

Ihtioza congenitală rămâne în continuare o provocare de actualitate pentru medicul clinician, necesitând o abordare multidisciplinară.

Ihtiozele reprezintă un grup heterogen de boli, caracterizate prin descuamare tegumentară persistentă și prezenta hiperkeratozei, existând sub mai multe forme, cea mai comună fiind ihtioza vulgaris (forma autozomal semi-dominantă). Cuvântul "ihtioza" provine din limba greacă și înseamnă "pește", făcându-se în acest fel referire la aspectul specific al pielii. Descuamările tegumentare pot fi localizate sau generalizate și pot fi asociate cu o variabilitate de manifestări cutanate sau sistemice (*Am J Clin Dermatol. 2009*).

Pe fondul dezvoltării rapide a geneticii în anii 1960, a apărut o nouă clasificare a ihtiozei. Au fost identificate formele ereditare ale bolii în funcție de tipul de moștenire. În cadrul primei conferințe de consens dedicată ihtiozei, care a avut loc în 2009 (*Sorez, France*), a fost aprobată o clasificare unică de ihtioze sindromice și nesindromice. S-a implementat o nouă terminologie pentru grupul de ihtioză congenitală autosomal recesivă cu includerea următoarelor subtipuri (Ihtioza Arlequin, Ihtioza lamelară, Eritrodermia ihtiosiformă congenitală) (*The Union of Pediatricians of Russia, 2019*).

Conform unui studiu, prevalența ihtiozei congenitale în România este de 8.164 la 1.000.000 de locuitori (*Maiera D., 2014*). Deși

testarea genetică oferă o înaltă precizie, aceasta boală este de cele mai multe ori diagnosticată clinic în țara noastră. Perioada neonatală este una primejdioasă pentru pacienții cu ihtioză, datorită riscului crescut de mortalitate și morbiditate (Craiglow BG, 2014), primul an de viață fiind cel mai critic.

Patogeneza ihtiozei congenitale nu este înțeleasă pe deplin, cu toate acestea există un deficit de vitamina A și E pe baza unei imunități deficitare. Procesul patologic al pielii se bazează pe tulburări de keratinizare, manifestat prin producția excesivă de keratină, de obicei prin modificarea structurii sau încetinirea procesului de respingere a celulelor keratinizate de pe suprafața a pielii datorită efectului de cimentare a acumulărilor de glicozaminoglican în epiderm (Rossiiscoe obshestvo dermatovenerologov i kosmetolov, 2013).

### Prezentare de caz

Prezentăm două cazuri clinice diagnosticate cu ihtioză congenitală internate la o lună distanță, cu evoluții clinice diferite.

**R.O.A.**, în vârstă de 1 lună și 6 zile, de gen masculin, se internează la Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, pentru stare de agitație.

Sugarul este primul copil, al unei mame minore de 12 ani, date despre tata necunoscute. Provenit din sarcină nedispensarizată, născut la 33/34 săptămâni pe cale naturală, greutate la naștere 2340gr., APGAR 8 la 1 minut, 7 la 5 minute. După naștere a fost ventilat în sistem CPAP-N, a primit antibioterapie complexă, a necesitat administrare de dopamină și plasmă proaspătă congelată. Externat din maternitate după o lună cu diagnosticele: Ihtioză congenitală formă medie-severă, sepsis neonatal cu debut tardiv (Staphylococcus Haemolyticus, Bronhopneumonie congenitală bilaterală).

Examenul clinic la internare a arătat un sugar cu stare generală mediocră, afebril, conștient, starea de nutriție necorespunzătoare g=2500gr. (IP=0,80), facies dismorfic, tegumente eritrodermice cu descuamări în lambouri (Fig.nr.1), alopecie, țesut adipos slab reprezentat, clonii ale membrilor, echilibrat cardio-respirator, cu abdomen suplu depresibil, tranzit intestinal și diureză prezentă, fără semne de iritație meningeală.



Fig.nr.1, Caz clinic 1- Descuamarea

Investigațiile de laborator efectuate inițial au decelat: hipoproteinemie, sindrom biologic inflamator prezent, hemocultură pozitivă cu stafilococ coagulazo-negativ 3 tulpini, cultură tegumentară perianală pozitivă cu E.Coli, cultură tegumentară pozitivă cu Staphylococcus aureus și Klebsiella pneumoniae ESBL, pentru care primește antibioterapie conform antibiogramii.

Pe timpul spitalizării, se fac o serie de consulturi interdisciplinare. Consultul dermatologic susține și confirmă diagnosticul de ihtioză vulgară, cu fragilitatea cutanată secundară, ce recomandă creme de emolierie și hidratare cu conținut bogat în vitamina A, lanolina și vaselină. Ecografia abdominală a evidențiat organe abdominale cu localizare, structură și dimensiuni normale.

HLG	Prima internare	a III-a internare
Hg	10,1 g/dl	8,7 g/dl
Eritrocite	5,3 mil.	3,78 mil.
Hematocrit	30%	25,6 %
VEM	85 fL	66,7 fL
CHEM	33,7 g/dl	37 g/dl
Leucocite	13,17/ μL	18,15 /μL
Neutrofile	4,5/ μL	8,7/μL
Limfocite	7,13/ μL	7,5/ μL
Monocite	1,05/ μL	1,78/μL
Trombocite	234/μL	738/μL

Tabel nr.1, Hemoleucograma în evoluție cazului clinic 1

Biochimie	Prima internare	a III-a internare
CRP	3,73 mg/dl	6,82 mg/dl
Glucoza serica	70 mg/dl	
Sodiu seric	141 mmol/l	140 mmol/l
Potasiu	4,8 mmol/l	6,3 mmol/l
Clor seric	106,1 mmol/l	108,1 mmol/l
Calciu total	8,55 mg/dl	9,3 mg/dl
Proteine totale	4,3 g/dl	3,5 g/dl
Uree serica	2,2 mg/dl	13,5 mg/dl
Creatinina	0,6 mg/dl	0,29 mg/dl
AST	58 U/L	52 U/l
ALT	36U/l	22 U/l
Amilaza serica	11U/l	11 U/l

Tabel nr. 2 Biochimia în evoluție Cazul clinic 1

În evoluție asociază febră, motiv pentru care se schimbă schema de antibiotice. Pe parcursul spitalizării, pacientul a fost îmbăiat zilnic cu tărâțe după care uns cu unguentele bogate în vitamina A, lanolină și vaselină pentru restabilirea barierei de protecție a pielii și reducerea senzației neplăcute de mâncărime, stimulând totodată imunitatea naturală a epidermei.

Starea clinică s-a ameliorat, astfel că pacientul este externat după 4 săptămâni în îngrijirea bunicii, cu stare generală bună, greutatea 3060gr., tegumente normal colorate și fine descuamări furfaracee, echilibrat cardio-respirator și digestiv. Ulterior, datorită condițiilor precare și îngrijiri neglijente, se reinternează de 2 ori, la vârsta de 4 luni cu durata de spitalizare de 71 zile, ultima după 10 zile de la externare, până în prezent. Clinic, într-o stare generală alterată, suferind, curba ponderală staționară (G=3300, IP=0,62) descuamări în lambouri, zone extinse de ihtioză, hiperemice, infiltrare difuză, edem și hiperemie a țesuturilor, vase sângerânde predominant buze și palmar. (Fig. Nr.2-3)



Fig.nr.2, Caz clinic 1



Fig.nr.3, Caz clinic 1

Analizele de laborator (Tabel nr.1-2) relevă hemoleucogramă cu ușoară leucocitoză o hipoproteinemie marcată 3,5g/dl, sindrom biologic inflamator înalt cu hemocultură pozitivă pentru Staphylococcus aureus, cultură din secreție otică pozitivă pentru E.Coli și Pseudomonas aeruginosa.

Tratamentul sistemic a fost cu antibioterapie conform antibiogramelor culturilor pozitive, perfuzie de reechilibrare hidroelectrolitică și acidozobazică, probiotice și vitamina D. Terapia locală a inclus îngrijiri zilnice, băi igienice, unguente emoliente cu vitamina A, E, lanolină de mai multe ori pe zi

Diagnosticarea precoce a pacientului și inițierea timpurie a tratamentului a dus la ameliorarea procesului inflamator și infecțios. Cu toate acestea, prognosticul pe termen lung este dificil de apreciat, dat fiind contextul social (mama minoră, bunica maternă cu tendința de a direcționa sugarul într-un centru de amplasament), în contrast cu necesitatea ridicată a unei îngrijiri corecte, solicitante (sau mintoase), a manipulării atente în scopul prevenirii infecțiilor.

### Caz clinic 2

C.S. sugar în vârstă de 3 luni și 2 săptămâni se prezintă la camera de gardă pentru scaune diareice, tuse, rinoree și inapetență cu debut de o zi, este în tratament cu Fenobarbital.

Este al 2-lea copil al unui cuplu cu relații de consangvinitate, provenit din sarcină nedispensarizată, naștere naturală (lichid amniotic verzui), la 39/40 săptămâni, cu greutatea la naștere 2150gr., APGAR 9, alimentat artificial. Externat din maternitate după o lună cu diagnostichele: Ihtioză congenitală, Sindrom neurologic minor, hipoplazie pavilion ureche dreaptă, Infecție de tract urinar și anemie plurifactorială.

Clinic la internare, prezintă stare generală mediocră, stare de nutriție necorespunzătoare (IP=0,58), facies suferind, tegumente uscate cu descuamare generalizată în lambouri, mucoase uscate, conjunctive hiperemice cu secreții purulente, țesut conjunctiv-adipos slab reprezentat, hipertonie generalizată, clonii ale membrelor superioare bilateral.

Echilibrat cardio-vascular, tuse seacă, rinoree. Abdomen suplu, depresibil, hernie ombilicală, tranzit intestinal accelerat cu scaune diareice, diureză prezentă spontan. Fără semne de iritație meningească.

Analizele de laborator în evoluție (Tabel 3) decelează o hemoleucogramă cu anemie normocitară hipocromă, leucocitoză ușoară și limfocitopenie importantă.

HLG	3.08.2020	29.08.2020
Hg	10,1g/dl	8,5 g/dl
Eritrocite	3,53 mil.	2,92 mil.
Hematocrit	30%	25%
VEM	28,6 fL	29.9 fL
CHEM	33,7 g/dl	17g/dl
Leucocite	13,17/ $\mu$ L	20,4/ $\mu$ L
Neutrofile	4,53/ $\mu$ L	9,38/ $\mu$ L
Limfocite	7,13/ $\mu$ L	3,2/ $\mu$ L
Monocite	1,05/ $\mu$ L	1,71/ $\mu$ L
Trombocite	236/ $\mu$ L	184/ $\mu$ L

Tabel 3 Caz clinic 2 Hemoleucogramă în evoluție

Biochimia (Tabel 4) relevă prezența sindromului biologic inflamator, hipoproteinemie serică totală, dar și modificarea funcției renale și hepatice.

Biochimie	3.08.2020
CRP	3.75 mg/dl
Glucoza serică	70,2 mg/dl
Sodiu seric	141 mmol/l
Potasiu	4,8 mmol/l
Clor seric	106,1 mmol/l
Calciu total	8,55 mg/dl
Proteine totale serice	4,3 g/dl
Uree serică	2,2 mg/dl
Creatinină	0,6 mg/dl
ALT	36 U/l
AST	58U/l
Bilirubina totală	0,27 mg/dl
GGT	95 U/l
Amilaza serică	11 U/l

Tabel 4 Caz clinic 2 Investigații biochimice

ASTRUP normal la internare. La repetarea periodică a Astrupului se observă pH în scădere și instalarea Acidozei metabolice decompensate.

ASTRUP	03.08.2020	07.09.2020
pH	7,45	7,22
PCO2	34,2 mmHg	16,1 mmHg
PO2	26 mmHg	70 mmHg
HCO3	24,3 mmol/l	6,7 mmol/l
EB	0.5 mmol/l	-19,4 mmol/l
Na <sup>+</sup>	135,9 mmol/l	123 mmol/l
K <sup>+</sup>	4,25 mmol/l	4,9 mmol/l

Tabel 5 Caz clinic 2 Astrup venos în evoluție

Ecografia abdominală este de aspect normal conform vârstei. Ecografia transfontanelară decelează un chist rezidual post hemoragic subependimar stâng și vasculopatie lenticulostriată.

Consult oftalmologic: tegumente descuamate la nivel palpebral, lagofthalmie bilaterală, fără leziuni corneene - conjunctivale, motilitate oculară și fund de ochi conform vârstei.

Consult neurologic: facies îmbătrânit, cu leziuni cutanate descuamate, reflexe arhaice prezente, ROT prezente egale, reflexe de fond egale cu senzație de vomă. Se recomandă creșterea dozei de Fenobarbital și sondă nazo-gastrică.

Consultul dermatologic susține diagnosticul de ihtioză vulgară congenitală.

Tratamentul instituit inițial a fost unul simptomatic și suportiv. (Fig. 4)



Fig. 4 Caz clinic 2



Fig. 5 Caz clinic 2

În evoluție se constată scaune diareice, pozitive pentru Rotavirus (Tabel 6), se menține deshidratarea severă. (Fig.5) Prezintă în mod repetat numeroase aspirații gastrice, dintre care și în zaț de cafea. La repetarea periodică a analizelor se observă acidoză metabolică decompensată pentru care primește perfuzii cu bicarbonat de Na, vitamina K, perfuzie i.v. cu albumină umană, însă fără ameliorare.

Stare clinică a fost una nefavorabilă, se aspiră din cavitatea bucală sânge proaspăt și coagulat. Se administrează Adrenalină la fiecare 5min, care nu a răspuns tratamentului și manevrelor de resuscitare, se declară decesul pacientului la vârsta de 4 luni și 2 săptămâni.

Culturi	
Coproantigen Adenovirus	Pozitiv
Coproantigen Rotavirus	Negativ, Negativ, Pozitiv
Coproantigenul Campylobacter	Pozitiv
Coprocultură	EHEC, EPEC
Urocultură	Negativ
Secreție tegumente	Floră comensală
Secreție conjunctivală	S. auriu, floră comensală

Tabel 6 Culturi în evoluție caz clinic 2

### Discuții

Piele este cel mai mare organ, reprezentând 12% din greutatea totală a corpului. Una dintre principalele funcții ale pielii a unui nou-născut, este protecția împotriva efectelor adverse externe.

Există o ușoară vulnerabilitate a pielii din cauza subțierii stratului cornos al epidermei, imaturitatea imunității locale, membrana bazală

fiind foarte slabă și fragilă, care determină legătura slabă dintre epiderm și derm.

La pacienții cu ihtioză, funcția de barieră a pielii este compromisă și are o capacitate scăzută de apărare împotriva agresiunii bacteriene, chimice și mecanice, dar și de a preveni pierderea de apă transepidermică. (Glick J.B., 2017) Datorită pierderii de caldura și de apă evaporată, are loc creșterea dramatică a cererilor metabolice. (Moskowitz DG, 2004)

În consecință perturbarea acestei bariere poate fi deosebit de periculoasă, uneori punând viața în pericol (Craiglow, B.G. 2013).

Infecția cu Rotavirus a fost depistată la cel de-al doilea sugarul, este cea mai frecventă cauză de boală diareică severă la sugarii mici cu malnutriție (Fowler AJ, 2004), iar complicațiile acestei infecții nu au întârziat să apară și anume deshidratarea severă a dus la hipovolemie, dezechilibre hidro-electrolitice și metabolice.

Din acest motiv sugarul cu ihtioză a fost ținut într-un incubator cu umiditate ridicată, (Fig.nr.5) temperatura optimă este de 32-34° grade Celsius (Glick J.B., 2017). A fost necesară monitorizarea atentă a temperaturii corpului pentru a evita hipotermia sau supraîncălzirea. Umiditatea crescută poate favoriza creșterea bacteriilor precum Pseudomonas sau infecții fungice (candidoza). (Mazereeuw-Hautier J. 2018)

Este esențială monitorizarea atentă a infecției în ihtioza congenitală. Culturile de plăgi superficiale trebuie rezervate pentru cazurile în care se observă secreții purulente sau în cazul în care tegumentul prezintă eroziuni extinse. Odată suspectate sau identificate, toate infecțiile trebuie tratate agresiv. (Diaz LZ, 2015)

Utilizarea antibioticelor profilactice la sugarii cu ihtioză rămâne controversată, nu există studii clinice controlate prezente în literatura de specialitate. Antibioticele profilactice trebuie rezervate pentru cazurile în care există fistulizare sau denudare pe scară largă și trebuie administrate numai după o analiză atentă a riscurilor și beneficiilor.

În cazul fisurilor și eroziunilor superficiale cutanate mai izolate, pot fi utilizate antibiotice topice.

Fragilitatea pielii, riscul de absorbție sistemică a medicamentelor topice. Nou-născuții cu ihtioză au o piele fragilă și mai susceptibilă la leziuni chiar și la traume minore. Pentru a

minimaliza acest risc, se recomandă o manipulare atentă (Craiglow B.G., 2013).

Săpunurile precum și cele antibacteriene spre exemplu clorhexidină au potențialul de a provoca toxicitate (Madan RK, 2014). Din acest motiv, trebuie folosite doar emoliente blânde cum ar fi vaselina, iar sugarii trebuie să fie spălați în apă sau cu săpunuri sau produse de curățare foarte ușoare (Hernandez-Martin A, 2015).

Acțiunea emolienților vizează restabilirea stratului hidrolipidic al pielii, suplimentând deficiența de lipide din straturile profunde ale pielii, prevenind pierderea umezelii și ameliorând senzația de arsură și mâncărime (Mazereeuw-Hautier J., 2018), (Weisshaar E, 2012).

Majoritatea nou născuților au murit în primele zile sau săptămâni de viață, moartea fiind atribuită septicemiei, infecției pulmonare, restricției mecanice a respirației și hranei deficitare, precum și pierderii excesive de lichide. (Kenneth Y, 2011)

Dezechilibrele hidroelectrolitice și acido-bazice, au dus la decesul celui de-al doilea pacient prezentat.

Supraviețuirea prelungită grație măsurilor de susținere intensive și emolienților (Mazereeuw-Hautier J., 2019). Cu toate acestea, majoritatea pacienților au avut încă morbiditate semnificativă, cu descumare persistentă a pielii, infecții ale pielii și eșecul de a prospera.

Colonizarea pielii cu Stafilococul auriu rezistent la meticilină, în cazul primului pacient, precum și cultură tegumentară perianală pozitivă cu E. Coli a răspuns foarte bine la antibioterapie conform antibiogramii.

Pacientul cazului clinic 2 a suferit, de asemenea, complicații similare, respectiv de hrănire dificilă, cu numeroase aspirații gastrice, pierdere excesivă de lichide atât prin piele cât și prin scaunele numeroase diareice. S-a menținut deshidratat în ciuda resuscitării cardio-circulatorii. S-a instalat hipovolemia, iar mai apoi stopul cardio-respirator neresuscitabil.

Tulburările cognitive, spasticitatea, surditatea senzorială, deficitul vizual și convulsiile sunt principalele constatări neurologice descrise în literatură (Ibrahim Aliyu, 2017).

În cele două cazurile prezentate spasticitatea este predominantă.

Ihtioza este o tulburare cutanată caracterizată prin hiperkeratoză a pielii

congenitală împiedicând pătrunderea razelor ultraviolete. (Ingen-Housz-Oro S, 2004)

Ihtioza congenitală se asociază cu deficit de micronutrienți, spre exemplu deficitul de vitamina D, cu apariția rahitismului în viitor. Pacienții noștri au primit vitamina D în scop profilactic pe parcursul internării. (Mazereeuw-Hautier J., 2018)

### Concluzii

Deși ambele cazuri de ihtioza congenitală s-au prezentat în cadrul serviciului nostru în vara anului 2020 și au avut patologii asemănătoare (malnutriție, enterocolită acută, fapt ce a dus la un grad de deshidratare și destabilizare accentuată, cunoscute fiind tendințele patologice ale bolii către diselectrolitemii și deshidratări severe), evoluția celor doi sugari a fost diferită. Ihtioza reprezintă o cauză de mortalitate și morbiditate semnificativă, având un impact major atât asupra calității vieții pacienților, cât și asupra familiilor acestora.

### Bibliografie

- [1] Aliyu I., Mado S., Ichthyosis and severe acute malnutrition, 2017, 38, pp. 95-96.
- [2] Avni T., Levcovich A., Ad-El D.D., Leiboviciand L., Paul M., Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis, 2010; pp. 340-c241.
- [3] Bodemer C., Bourrat E., Mazereeuw-Hautier, J., Boralevi F., Barbarot S., Bessis D., Short- and medium-term efficacy of specific hydrotherapy in inherited ichthyosis, 2011, 165, 1087-94.
- [4] Craiglow BG, Ichthyosis in the Newborn, 2013, 37(1), 26-31.
- [5] De Palma AM., Mazereeuw-Hautier J., Giehl K., Hernandez-Martin A., Merlos Moons, MP, Morren MA, 2019. Burden of itch in ichthyosis: a multicentre study in 94 patients, 33(11), 2095-2100.
- [6] Diaz LZ, Browning JC, Smidt AC., Complications of ichthyosis beyond the skin, 2013, 26, 39-45.
- [7] Diaz LZ, Browning JC, Smidt AC, Rizzo WB, Levy LM, Complications of ichthyosis beyond the skin, 2013, 26(1), 39-45.
- [8] DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L, Ichthyosis: etiology, diagnosis and management, 2013, 4, pp.81-95.
- [9] Fowler AJ, Moskowitz DG, Wong A., Nutritional status and gastrointestinal structure and

- function in children with ichthyosis and growth failure. 2004, 38(2), 164–169.
- [10] Glick JB, Craiglow BG, Choate KA, Kato H, Fleming RE, Siegfried E, Glick SA, Improved Management of Harlequin Ichthyosis With Advances in Neonatal Intensive Care, 2017, 139(1), 2016–1003.
- [11] Glick JB, Craiglow BG, Choate KA et al. Improved management of harlequin ichthyosis with advances in neonatal intensive care. *Pediatrics* 2017; 139:e20161003.
- [12] Hernandez-Martín A, Davila-Seijo P., Prioritization of therapy uncertainties in congenital ichthyosis, 2015, 173, pp. 1280–3.
- [13] Ingen-Housz-Oro S, Boudou P, Bergot., Evidence of a marked 25-hydroxyvitamin D deficiency in patients with congenital ichthyosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006, 20, 947–52.
- [14] Kyle UG, Shekerdeman LS, Coss-Bu JA., Growth failure and nutrition considerations in chronic childhood wasting diseases, 2015. 30, 227–38.
- [15] Madan RK, Levitt J., A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. 2014. 70, 788–92.
- [16] Maiera D., Moica S., Moica T., Cosgarea R., Prevalence of Inherited Ichthyosis in Romania, *Procedia Technology*, 2015, 19, 942–949.
- [17] Mazereeuw-Hautier J., Hernandez-Mart A., O'Toole E.A., Bygum A., Amaro CM Aldwin, M, Audouze A., Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, 2019, 180, pp. 272–281.
- [18] Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Barbarot S., Factors influencing quality of life in patients with inherited ichthyosis: a qualitative study in adults using focus groups, 2012. 166(3), 646–8.
- [19] Moskowitz DG, Fowler AJ, Heyman MB., Pathophysiologic basis for growth failure in children with ichthyosis: an evaluation of cutaneous ultrastructure, epidermal permeability barrier function, and energy expenditure, 2004. 145(1), 82–92.
- [20] Oji V., Traupe H., Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options, 2009, 10(6), 351–364.
- [21] Rodríguez-Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J., Autosomal recessive congenital ichthyosis, 2013, 104(4), 270–84.
- [22] Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetolov, Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М-2013.
- [23] The Union of Pediatricians of Russia. Clinical recommendations: Ichthyosis in children. (Electronic resource), 2019 (in Russ.).
- [24] Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM, Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease, 2013, 168(6), 1155–66.
- [25] Troiano G, Lazzeri G, A review of quality of life of patients suffering from ichthyosis, 2020, 61(3), 374–378.
- [26] Vahlquist A, Ganemo A, Virtanen M, Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies, 2008, 88(1), 4–14.
- [27] Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U., European guideline on chronic pruritus, 2012, 92, 563–81

**Acknowledgments:** The authors thank the parents of the two children who agreed to participate in this study

**Sources of funding:** None

**Conflicts of interest**

The authors declare no conflicts of interest

**Authors' contributions:**

Conceptualization: CGN, DT, DC, OFP; designed the study: CGN, DT, DC, OFP; were involved in data collection: CGN, DT, DC; data analysis and/or data interpretation: CGN, DT, DC, OFP, GC, PC, BL, IA, LP, MM; validation of the methodology: CGN, DT, DC, OFP; writing-preparing the original text: CGN, DT, DC; review and editing CGN, DT, DC. The authors read and approved the final manuscript.