



ARTIGO ORIGINAL

Achados ultrassonográficos bidimensionais e tridimensionais da ictiose arlequim: relato de caso e revisão da literatura^{☆,☆☆}

Zesi Liu ^a e Chunli Jing ^{b,*}^a Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, The First Affiliated Hospital Dalian Medical University, Dalian, China^b Departamento de Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia, The Second Affiliated Hospital Dalian Medical University, Dalian, China

Recebido em 28 de agosto de 2022; aceito em 30 de setembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Ictiose arlequim;
Ultrassonografia;
Ultrassonografia
pré-natal

Resumo

Fundamentos: A ictiose arlequim (IA) é doença de pele rara com letalidade extremamente alta em decorrência da mutação do gene ABCA12. Em virtude de sua raridade e do início frequentemente tardio, a triagem pré-natal para IA é extremamente difícil, e a maioria das gestantes pode facilmente perder o período adequado para realizar exames precisos.

Objetivo: Resumir as características ultrassonográficas da IA para fins de diagnóstico pré-natal.

Métodos: Os autores descrevem um caso de IA sem histórico familiar, diagnosticado por meio de ultrassonografia pré-natal. As características ultrassonográficas da IA e as características clínicas das gestantes foram resumidas por meio de pesquisa na literatura relevante ao longo de quase duas décadas.

Resultados: As apresentações ultrassonográficas específicas, incluindo descamação da pele, mãos cerradas e pés tortos, ectrôpio, nariz achatado, restrição de crescimento fetal, polidrâmnio e líquido amniótico ecogênico podem estar relacionadas especialmente a distúrbios de pele em fetos com IA. Também foi identificada nova mutação patogênica do gene ABCA12 e o possível mecanismo patogênico é explicado.

Limitações do estudo: Deve-se ter cuidado ao resumir as características da doença em virtude do pequeno número de casos; os autores enfrentaram a possibilidade de busca incompleta de casos.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.09.013>

[☆] Como citar este artigo: Liu Z, Jing C. Two- and three-dimensional sonographic findings of harlequin ichthyosis: case report and literature review. An Bras Dermatol. 2023;98:806–13.

^{☆☆} Trabalho realizado no The Second Affiliated Hospital, Dalian Medical University Dalian, Dalian, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: tg980927@126.com (C. Jing).

Conclusões: A IA tem características ultrassonográficas relativamente únicas. Portanto, a ultrassonografia em 2D combinada com a ultrassonografia em 3D pode ser um método eficaz para o diagnóstico pré-natal de IA. Além disso, uma nova mutação patogênica do gene ABCA12 pode fornecer pistas importantes para futuras pesquisas sobre a etiologia da IA. Entretanto, os autores consideram que estudos adicionais são necessários para fornecer mais evidências para o diagnóstico pré-natal.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A ictiose arlequim (IA) é doença genética autossômica recessiva rara (prevalência de 1/300.000-1/1.000.000) com alta taxa de mortalidade.^{1,2} Fetos com IA podem desenvolver alterações cutâneas graves durante o desenvolvimento, incluindo grandes e espessas escamas em forma de placas cobrindo todo o corpo, eclâbio, ectrópio grave e orelhas achatadas, e progressão tardia para eritrodermia esfoliativa grave. Insuficiência respiratória, perda de líquido e calor, infecções de pele e distúrbios metabólicos eletrolíticos são as principais razões para o mau prognóstico da IA. Infelizmente, não há tratamento eficaz para a doença.³ Métodos confiáveis para o diagnóstico pré-natal são, portanto, essenciais para a detecção neonatal de IA.

Antes de 2005, nenhum gene candidato para IA havia sido identificado, e o diagnóstico da doença dependia de histopatologia em biópsias intrauterinas da pele fetal entre 19 e 23 semanas.⁴⁻⁶ Entretanto, como esse método é invasivo e tecnicamente difícil, ele aumenta o risco de múltiplas complicações na gravidez. Portanto, depois que o gene ABCA12 foi identificado como o gene causador da IA, a análise da mutação do gene ABCA12 pela análise do líquido amniótico e sangue do cordão umbilical tornou-se método eficaz para o diagnóstico pré-natal de IA.^{7,8} No entanto, grávidas sem histórico familiar ou histórico de gravidez com IA muitas vezes optam por não realizar a triagem pré-natal específica para IA utilizando os métodos mencionados acima. A ultrassonografia (US), contudo, como exame não invasivo e de baixo custo, parece ser método eficaz para o diagnóstico pré-natal de IA.

No presente estudo, os autores realizaram com sucesso o diagnóstico pré-natal utilizando US em 2D combinada com 3D em um feto com IA sem histórico familiar. Análise cromossômica por *microarray* (CMA, do inglês *chromosomal microarray analysis*) e análise da sequência de Sanger foram usadas para identificar anormalidades cromossômicas fetais e identificar a mutação patogênica do gene ABCA12.^{9,10} Além disso, pesquisando a literatura publicada sobre IA, os autores resumiram as características ultrassonográficas da doença.

Métodos

Fontes de dados

Os dados ultrassonográficos e clínicos da paciente foram obtidos do banco de dados médico eletrônico do Second Affiliated Hospital da Dalian Medical University. O dispositivo de diagnóstico por US colorida GE Voluson E8 com frequência de sonda definida de 2,5 a 5,0 MHz foi usado no presente estudo. A análise por *microarray* de microRNA foi processada com um chip de *microarray* comercial de 750K, e as mutações foram detectadas por análise de dados da sequência de Sanger.

Estratégia de busca

A estratégia de busca no banco de dados MEDLINE/Pubmed utilizou as seguintes palavras-chave: “*Ichthyosis, Lamellar*” e “*Ultrasonography, Prenatal*” [Mesh], adaptadas às demais bases de dados quando necessário.

Resultados

Apresentação do caso

O presente caso descreve uma paciente do sexo feminino, de 40 anos, gesta 1, para 0, que concebeu espontaneamente, sem histórico familiar de IA. A mãe negou histórico de medicação ou infecção e histórico de exposição ambiental adversa durante a gravidez. Os achados ultrassonográficos no início da gravidez, com 13 semanas, e os achados da US no exame durante o período intermediário da gravidez com 24⁺³ semanas não mostraram anormalidades significantes; a translucência nucal (TN) foi de 2,1 mm. Os resultados da triagem pré-natal não invasiva (NIPS, do inglês *noninvasive prenatal screening*) foram negativos. Até 30⁺² semanas de gestação, os demais exames pré-natais foram normais.

Embora o exame de US no final da gravidez com 30⁺² semanas não tenha sugerido nenhuma anormalidade significativa dos indicadores de desenvolvimento (tabela 1),

Tabela 1 Medidas ultrassonográficas dos parâmetros de desenvolvimento

Indicadores de desenvolvimento	DBP	PC	CA	CF	CU	PFE	SGE
Presente caso	75 mm	277 mm	252 mm	54 mm	49 mm	1373 ± 200 g	29+5sem

DBP, diâmetro biparietal; PC, perímetro cefálico; CA, circunferência abdominal; CF, comprimento do fêmur; CU, comprimento do úmero; PFE, peso fetal estimado; SGE, semana gestacional estimada.

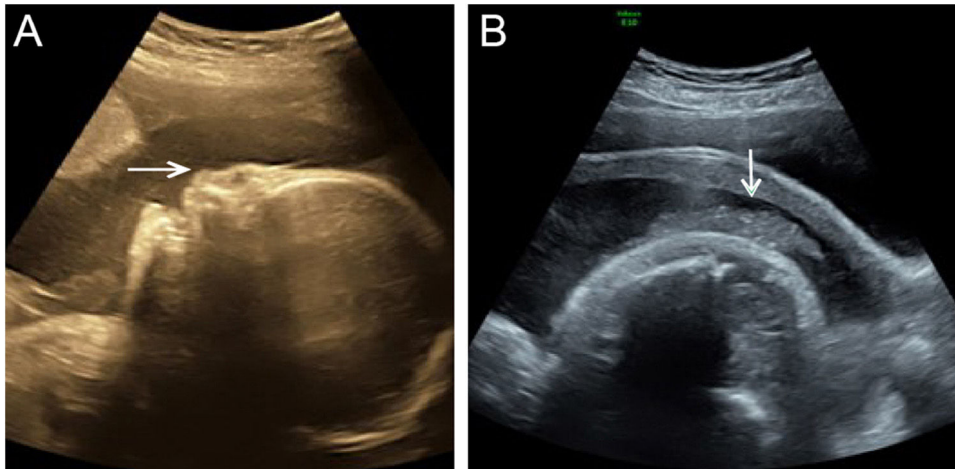


Figura 1 (A) Ultrassonografia em 2D: a face fetal mostra curva plana e hipoplasia nasal (seta) no corte sagital mediano. (B) Ultrassonografia em 2D: aspecto anormal da pele, em flocos (seta)

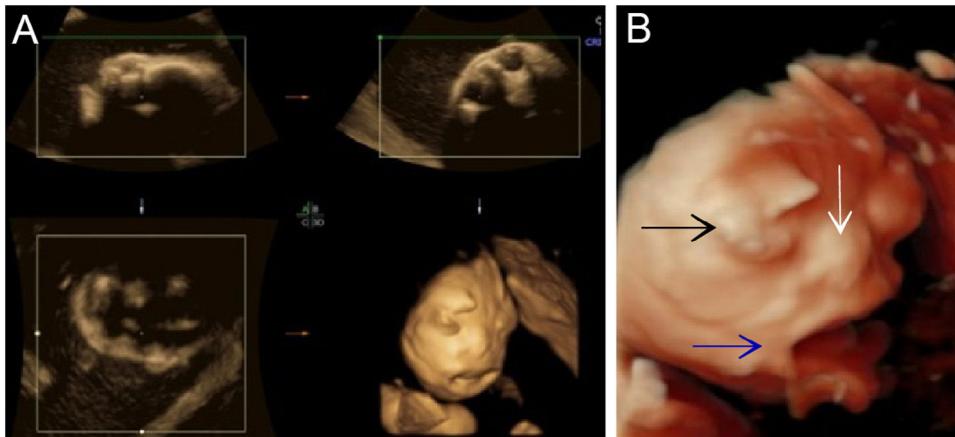


Figura 2 (A) Ultrassonografia em 3D: imagem da face do feto. (B) Ultrassonografia em 3D: edema palpebral e ectrópio (seta preta); nariz hipoplásico (seta branca); eclábio e protusão anterior da língua (seta azul)

os autores observaram características ultrassonográficas típicas, incluindo nariz achatado, descamação da pele (fig. 1A,B), ectrópio, língua voltada para cima e fenda bucal anormalmente grande (semelhante à boca de peixe; fig. 2A,B), microtia (fig. 3) e índice de líquido amniótico (AFI, do inglês *amniotic fluid index*) de 340 mm. Por outro lado, a avaliação por US de outros órgãos, como cérebro, coração e rins, foi normal e a imagem de fluxo por Doppler colorido (CDFI, do inglês *color Doppler flow imaging*) indicou ausência de anormalidade óbvia no sinal de fluxo sanguíneo da artéria cerebral média e da artéria umbilical.

Para melhor observação, foi realizada reconstrução tridimensional (3D) da imagem; os achados foram os seguintes: edema de palmas, mãos cerradas, encurtamento de falanges e metacarpos (fig. 4 A-C), pés tortos (fig. 5 A, B), testículos não descidos (fig. 6) e líquido amniótico ecogênico. Após aconselhamento, o casal decidiu interromper a gravidez e foi solicitado o teste genético. A pele do feto estava espessada, com fissuras profundas, difusamente eritematosa em todo o corpo, com aparência de “armadura”. O feto apresentava ectrópio, nariz achatado e pequeno. Foram observadas a abertura da boca e a protusão da língua. Além disso, os



Figura 3 Ultrassonografia em 2D: microtia (seta)

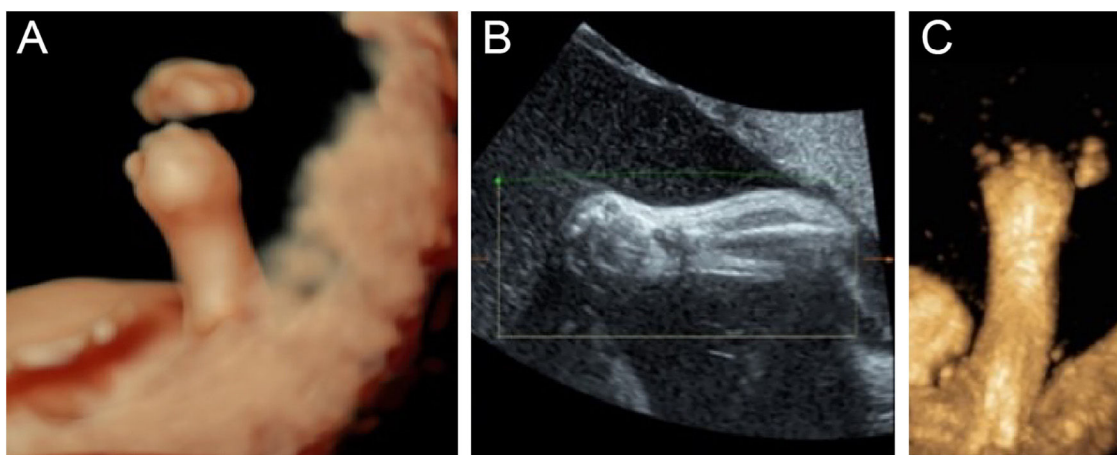


Figura 4 (A) Ultrassonografia em 3D: punhos cerrados e edema cutâneo. (B) Ultrassonografia em 2D: encurtamento das falanges e metacarpos. (C) Ultrassonografia em 3D: imagem do membro superior do feto

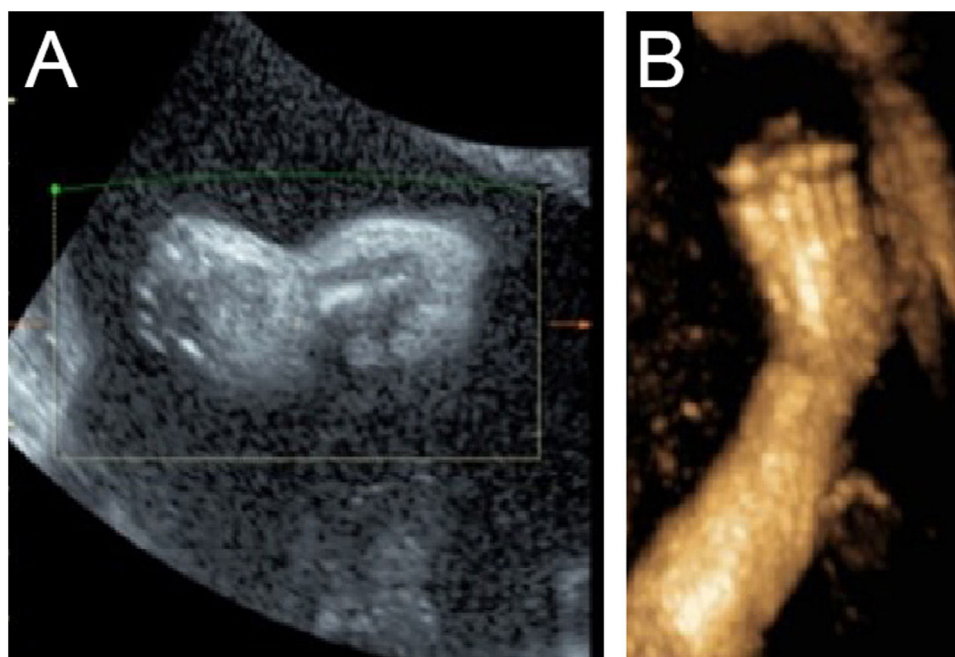


Figura 5 (A) Ultrassonografia em 2D: imagem do pé direito do feto. (B) Ultrassonografia em 3D: edema do pé e pés tortos

membros eram rígidos e edematosos, as mãos cerradas, os pés voltados para dentro e os dedos das mãos e dos pés eram pequenos. Os testículos estavam ausentes no saco escrotal. Foi confirmado que o diagnóstico baseado na US pré-natal havia sido preciso (fig. 7).

Ensaio de microarray cromossômicos e análise da sequência de Sanger

Os resultados preliminares dos ensaios de *microarray* cromossômicos sugeriram que as informações do genótipo revelaram perda de heterozigidade (LOH, do inglês *loss of heterozygosity*) no cromossomo 2 (fig. 8). Além disso, mutação patogênica no gene *ABCA12* (*ABCA12:c.3785delT*)

em homozigose foi identificada com base no resultado da análise da sequência de Sanger (fig. 9).

Pesquisa na literatura

Por meio da pesquisa dos casos publicados, foram identificados 13 casos de IA diagnosticados por US pré-natal. Ao integrar características clínicas e ultrassonográficas de todos os casos, foi observado que a idade materna oscilou em uma ampla faixa de 27 a 40 anos e que a proporção de pacientes com história familiar foi baixa (3/13). O início da IA concentrou-se no terceiro trimestre da gravidez e nenhum dos fetos com IA sobreviveu (tabela 2).¹¹⁻²⁰ Os autores analisaram e resumiram 13 características ultrassônicas típicas da IA (tabela 3).¹¹⁻²⁰ Descamação da pele, mãos cerradas



Figura 6 Ultrassonografia em 3D: ausência de testículos no saco escrotal



Figura 7 Aparência do feto abortado com ictiose arlequin foi consistente com o diagnóstico ultrassonográfico pré-natal

e pés tortos, ectrôpio, nariz achatado, retardo do crescimento fetal, polidrâmnio e líquido amniótico ecogênico são as mais frequentes (≥ 5). Além disso, como no presente caso, os autores encontraram fetos com IA que apresentavam associação de microtia, encurtamento de falanges e metacarpos, com anomalias genitais (testículos não descidos), que raramente ou nunca foram mencionados em relatos anteriores.

c.3785delT(chr2:215854097)

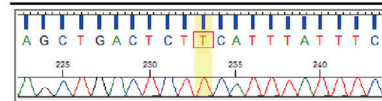


Figura 9 A análise de sequência realizada no presente caso identificou nova mutação patogênica do gene ABCA12 (ABCA12:c.3785delT), mutação *frameshift* e de deleção que leva a códon de terminação prematura



Figura 8 Resultado da análise cromossômica por *microarray* para o cromossomo 2

Tabela 2 Características clínicas e resultados da gravidez em todos os casos

ID	Idade	Gestações	Semana gestacional da ultrassonografia	História familiar ou resultado materno de IA	Resultados da gravidez
Caso 1 ¹¹	31	G3P0	31s	Não	Morte
Caso 2 ¹¹	28	G1P0	30s	Não	Morte
Caso 3 ¹²	-	G3P2	-	Resultado materno de IA	Morte
Caso 4 ¹³	35	G1P0	31s	Não	Morte
Caso 5 ¹⁴	34	G1P0	31s+5d	Não	Morte
Caso 6 ¹⁵	27	G2P1	27s	Não	Morte
Caso 7 ¹⁶	-	-	-	-	Morte
Caso 8 ¹⁷	-	G2P1	-	-	Morte
Caso 9 ¹⁸	-	G1P0	34s	Não	Morte
Caso 10 ¹⁸	30	G5P3	33s	Não	Morte
Caso 11 ¹⁸	27	G3P2	27s	Resultado materno de IA	Morte
Caso 12 ¹⁹	34	G1P0	32s	Não	Morte
Caso 13 ²⁰	32	G2P0	30s (primeira vez)/25s (segunda vez)	Resultado materno de IA	Morte
Presente caso	40	G1P0	30s+2d	Não	Morte

O símbolo “-” indica dados anteriormente não mencionados na literatura. IA, ictiose arlequim.

Discussão

A IA é genodermatose rara com alta letalidade, não havendo tratamento eficaz para a doença. Com base nos resultados deste estudo, foi encontrada uma ampla faixa etária materna de casos de IA (variando de 27 a 40 anos) e nenhuma anormalidade significativa nos exames do primeiro e segundo trimestres. Em virtude de sua raridade e do período de início, a triagem pré-natal para IA é extremamente difícil, e a maioria das mulheres grávidas, especialmente aquelas sem histórico familiar, pode facilmente perder o período adequado para realizar exames precisos, como a detecção de alterações moleculares no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical.¹¹ Entretanto, algumas características ultrassonográficas específicas da IA podem ser detectadas no exame ultrassonográfico no final da gravidez (variando de 27 a 34 semanas). Espera-se que o uso pré-natal da US, em virtude da ausência de radiação ionizante, sua conveniência e aplicabilidade clínica, seja ferramenta eficaz para a triagem pré-natal de IA.

No presente estudo, os autores resumiram as principais características ultrassonográficas de IA pesquisando a literatura relevante, e os resultados são apresentados na [tabela 3](#).^{11–20} As características com ocorrência em mais de cinco casos foram as seguintes: (1) descamação da pele; (2) mãos cerradas e pés tortos; (3) ectrópio; (4) nariz achatado; (5) retardo do crescimento fetal; (6) polidrâmnio; (7) líquido amniótico ecogênico. Os autores acreditam que as apresentações ultrassonográficas específicas descritas acima podem estar relacionadas principalmente a alterações da pele em fetos com IA. Por exemplo, o espessamento anormal da pele pode limitar o movimento dos

membros fetais e afetar o crescimento e desenvolvimento intrauterinos. Como o líquido amniótico e a pele fetal apresentam difusão livre durante a gravidez,²¹ isso também parece explicar por que a IA pode causar polidrâmnio. A descamação da pele também é considerada uma das causas do líquido amniótico ecogênico.

A observação tridimensional permitiu aos autores obter mais informações visuais de imagens estereoscópicas e descobrir as características ultrassonográficas específicas da IA. Além disso, a maioria dos casos de IA apresenta polidrâmnio, o que favorece a aquisição de imagens tridimensionais.²² Portanto, os autores declaram que a combinação de US em 2D e 3D pode ser de maior utilidade para o diagnóstico pré-natal de IA.

O gene ABCA12, localizado na membrana celular, é um transportador de lipídios de queratinócitos epidérmicos e o defeito no ABCA12 leva à quebra da barreira lipídica da pele.^{8,23} Os resultados da análise de *microarray* cromossômico do presente caso mostraram a perda de heterozigidade (LOH) no cromossomo 2. A análise de sequenciamento do gene ABCA12 identificou uma nova mutação - ABCA12:c.3785delT. A mutação ABCA12:c.3785delT é uma mutação *frameshift* e de deleção que faz com que a fenilalanina se converta em serina em sua cadeia peptídica codificadora e gere um códon de terminação prematura na posição 42 do novo frame de leitura. Carregar códon de parada prematura pode gerar proteínas truncadas²⁴ e induzir um processo de degradação do mRNA chamado decaimento do mRNA mediado por *nonsense*.²⁵ Essas causas levam à perda de função da proteína original (p.Phe1262Serfs*42). Os achados do presente caso fornecem novas pistas para uma investigação mais aprofundada sobre a patogênese da IA.

Tabela 3 Treze características ultrassonográficas típicas de IA nos casos publicados

Achados ultrassonográficos	Ectrópio	Mãos cerradas e pés tortos	Descamação da pele	Nariz achatado	Retardo do crescimento fetal	Polidrâmnio
Caso 1 ¹¹	+	+	+	+	-	-
Caso 2 ¹¹	+	-	+	+	+	-
Caso 3 ¹²	+	+	-	+	+	+
Caso 4 ¹³	+	+	+	+	-	-
Caso 5 ¹⁴	+	+	+	+	+	-
Caso 6 ¹⁵	+	+	+	+	-	-
Caso 7 ¹⁶	+	-	+	+	-	-
Caso 8 ¹⁷	+	-	-	-	-	-
Caso 9 ¹⁸	+	+	+	-	+	+
Caso 10 ¹⁸	+	+	+	-	+	+
Caso 11 ¹⁸	+	+	+	-	+	+
Caso 12 ¹⁹	-	+	+	+	-	+
Caso 13 ²⁰	-	+	-	+	+	-
Presente caso	+	+	+	+	-	+
Total	12	11	11	10	7	6

Achados ultrassonográficos	Líquido amniótico ecogênico	'Boca de peixe'	Macroglossia	Edema subcutâneo	Micrognatia	Microcefalia	Cordão umbilical curto
Caso 1 ¹¹	+	+	-	-	-	-	-
Caso 2 ¹¹	+	-	-	+	-	-	-
Caso 3 ¹²	-	-	-	-	+	-	+
Caso 4 ¹³	-	+	-	-	-	-	-
Caso 5 ¹⁴	+	+	+	+	+	+	-
Caso 6 ¹⁵	-	-	-	-	-	-	-
Caso 7 ¹⁶	-	-	+	-	-	-	-
Caso 8 ¹⁷	-	-	-	-	-	-	-
Caso 9 ¹⁸	-	-	-	-	-	-	-
Caso 10 ¹⁸	-	-	-	-	-	-	-
Caso 11 ¹⁸	-	-	-	-	-	-	-
Caso 12 ¹⁹	+	-	+	-	-	-	-
Caso 13 ²⁰	-	-	-	-	-	+	-
Presente caso	+	+	+	+	-	-	-
Total	5	4	4	3	2	2	1

Os símbolos '+' ou '-' representam características ultrassonográficas de presença ou ausência, respectivamente.

Conclusão

A IA tem características ultrassonográficas relativamente específicas; portanto, o exame sistemático de mulheres grávidas utilizando US em 2D combinado com 3D no terceiro trimestre da gravidez pode reduzir drasticamente a taxa de diagnósticos não realizados ou errados de IA. Além disso, uma nova mutação patogênica no gene ABCA12 foi identificada, a qual explicou o possível mecanismo patogênico.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Zesi Liu: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; participação efetiva na orientação da

pesquisa; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Chunli Jing: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Williams ML, Elias PM. Genetically transmitted, generalized disorders of cornification. The ichthyoses. *Dermatol Clin.* 1987;5:155-78.
- Arjona-Aguilera C, Albarrán-Planellas C, Jiménez-Gallo D. Treatment of harlequin ichthyosis with acitretin. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:759.

3. Jilumudi UB. Harlequin ichthyosis: a medico legal case report & review of literature with peculiar findings in autopsy. *J Forensic Leg Med.* 2012;19:352–4.
4. Akiyama M, Sakai K, Sugiyama-Nakagiri Y, Yamanaka Y, McMillan JR, Sawamura D, et al. Compound heterozygous mutations including a de novo missense mutation in ABCA12 led to a case of harlequin ichthyosis with moderate clinical severity. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1518–23.
5. Akiyama M, Kim DK, Main DM, Otto CE, Holbrook KA. Characteristic morphologic abnormality of harlequin ichthyosis detected in amniotic fluid cells. *J Invest Dermatol.* 1994;102:210–3.
6. Suzumori K, Kanzaki T. Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis by fetal skin biopsy; report of two cases. *Prenat Diagn.* 1991;11:451–7.
7. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan JR, Goto M, Arita K, et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest.* 2005;115:1777–84.
8. Kelsell DP, Norgett EE, Unsworth H, Teh MT, Cullup T, Mein CA, et al. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. *Am J Hum Genet.* 2005;76:794–803.
9. Liang D, Cram DS, Tan H, Linpeng S, Liu Y, Sun H, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes. *Genet Med.* 2019;21:1998–2006.
10. Wang H, Dong Z, Zhang R, Chau MHK, Yang Z, Tsang KYC, et al. Low-pass genome sequencing versus chromosomal microarray analysis: implementation in prenatal diagnosis. *Genet Med.* 2020;22:500–10.
11. Zhou Y, Li L, Wang L, Zhang C. Prenatal diagnosis of a rare variant of harlequin ichthyosis with literature review. *BMC Med Imaging.* 2021;21:56.
12. Akiyama M, Titeux M, Sakai K, McMillan JR, Tonasso L, Calvas P, et al. DNA-based prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis and characterization of ABCA12 mutation consequences. *J Invest Dermatol.* 2007;127:568–73.
13. Liang Q, Xiong F, Liang X, Zheng D, Su S, Wen Y, et al. Two successive cases of fetal harlequin ichthyosis: a case report. *Exp Ther Med.* 2019;17:449–52.
14. Brandão P, Seco S, Loureiro T, Ramalho C. Prenatal sonographic diagnosis of Harlequin ichthyosis. *J Clin Ultrasound.* 2019;47:228–31.
15. Jian W, Du QT, Lai ZF, Li YF, Li SQ, Xiong ZT, et al. Prenatal diagnosis of a fetus with Harlequin ichthyosis in a Chinese family. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57:452–5.
16. Basgul AY, Kavak ZN, Guducu N, Durukan B, Isci H. Prenatal diagnosis of congenital harlequin ichthyosis with 2D, 3D, and 4D ultrasonography. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38:283–5.
17. Hazuku T, Yamada K, Imaizumi M, Ikebe T, Shinoda K, Nakatsuka K, et al. Unusual protrusion of conjunctiva in two neonates with harlequin ichthyosis. *Case Rep Ophthalmol.* 2011;2:73–7.
18. Suresh S, Vijayalakshmi R, Indrani S, Lata M. Short foot length: a diagnostic pointer for harlequin ichthyosis. *J Ultrasound Med.* 2004;23:1653–7.
19. Vohra N, Rochelson B, Smith-Levitin M. Three-dimensional sonographic findings in congenital (harlequin) ichthyosis. *J Ultrasound Med.* 2003;22:737–9.
20. Bongain A, Benoit B, Ejnes L, Lambert JC, Gillet JY. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:82–5.
21. Huang J, Mo J, Zhao G, Lin Q, Wei G, Deng W, et al. Application of the amniotic fluid metabolome to the study of fetal malformations, using Down syndrome as a specific model. *Mol Med Rep.* 2017;16:7405–15.
22. Bromley B, Shipp TD, Benacerraf B. Assessment of the third-trimester fetus using 3-dimensional volumes: a pilot study. *J Clin Ultrasound.* 2007;35:231–7.
23. Li Q, Frank M, Akiyama M, Shimizu H, Ho SY, Thisse C, et al. Abca12-mediated lipid transport and Snap29-dependent trafficking of lamellar granules are crucial for epidermal morphogenesis in a zebrafish model of ichthyosis. *Dis Model Mech.* 2011;4:777–85.
24. Hu GX, Dai DP, Wang H, Huang XX, Zhou XY, Cai J, et al. Systematic screening for CYP3A4 genetic polymorphisms in a Han Chinese population. *Pharmacogenomics.* 2017;18:369–79.
25. Isken O, Maquat LE. The multiple lives of NMD factors: balancing roles in gene and genome regulation. *Nat Rev Genet.* 2008;9:699–712.