



Iktiosis Harlequin: Tatalaksana dan Prognosis

Harry Gunawan,¹ Flora Anisah Rakhmawati²

¹RSUD R. Syamsudin SH, Sukabumi

²Departemen Kulit dan Kelamin, RSUD R. Syamsudin SH, Sukabumi, Indonesia

ABSTRAK

Iktiosis Harlequin (IH) merupakan kelompok iktiosis kongenital autosomal resesif yang sangat jarang terjadi, dengan prevalensi 1 kasus setiap 300.000 orang. IH memiliki manifestasi klinis tipikal, dilahirkan dengan hiperkeratosis masif yang disebabkan pewarisan gen autosomal resesif mutasi gen *adenosine triphosphate (ATP) - binding cassette sub-family A member 12 (ABCA12)* yang terlibat dalam sekresi granula lamelar, serta transport seramid dan lipid epidermal. Kemungkinan hidup pasien IH meningkat seiring perbaikan fasilitas perawatan neonatus dan terapi retinoid. Prinsip utama perawatan pasien IH adalah mengupayakan deskuamasi, terapi suportif, dan penanganan kecacatan fisik yang mengancam vitalitas organ. Konseling genetik dan pemeriksaan diagnostik prenatal perlu untuk deteksi dini pada keluarga yang memiliki riwayat IH.

Kata kunci: Iktiosis Harlequin, penyakit genetik

ABSTRACT

Harlequin Ichthyosis (HI) is a rare autosomal recessive congenital ichthyosis that occurs in about 1 in 300.000 people. HI is characterized by typical skin manifestation with massive hyperkeratosis due to *adenosine triphosphate (ATP) - binding cassette sub-family A member 12 (ABCA12)* gene mutation inheritance. The ABCA12 gene is involved in lamellar granule secretion, ceramide, and epidermal lipid transport. Survival rate of HI patient increased along with improvement of neonatal care facilities and administration of systemic retinoid. The main principles of care are desquamation, supportive therapy, and treatment for physical disabilities which threatens organ vitality. Genetic counseling and prenatal diagnosis could benefit family with HI history. **Harry Gunawan, Flora Anisah Rakhmawati. Harlequin Ichthyosis: Management and Prognosis**

Keywords: Genetic disease, Harlequin ichthyosis

PENDAHULUAN

Iktiosis merupakan kelompok dari beragam penyakit dengan manifestasi kulit bersisik menyeluruh.¹⁻³ Iktiosis biasanya terjadi sejak saat lahir atau masa anak-anak, namun ada yang terjadi pada masa dewasa.^{1,2} Iktiosis umumnya berkaitan dengan mutasi genetik, dari transporter membran, enzim biosintesis lipid, protein struktural, dan lain-lain.¹

Istilah 'iktiosis' berasal dari bahasa Yunani '*ichthys*' yang berarti 'ikan', merujuk pada morfologi kulit ikan yang memiliki sisik.^{1,2} Tanda khas iktiosis adalah kulit bersisik yang menunjukkan gangguan diferensiasi epidermis (keratinisasi/kornifikasi) dan gangguan deskuamasi, menyebabkan gangguan pertahanan kulit.¹⁻³

Iktiosis Harlequin (IH) merupakan kelompok iktiosis kongenital autosomal resesif dengan manifestasi yang paling berat.^{1,2,4,5} IH sangat

jarang terjadi dengan prevalensi 1 kasus setiap 300.000 orang.^{1,4} IH memiliki sinonim '*harlequin baby*', '*harlequin fetus*', dan '*ichthyosis congenital gravior*'.²

Peranan Genetik dan Patogenesis

IH disebabkan pewarisan gen autosomal resesif dari mutasi gen *adenosine triphosphate (ATP) - binding cassette sub-family A member 12 (ABCA12)* pada kromosom 2q35.¹⁻⁵ Gen ABCA12 mengkode transporter *ATP - binding cassette (ABC)* yang terlibat dalam sekresi granula lamelar, serta transport seramid dan lipid epidermal.^{1-3,5} Pada subjek tikus dengan IH, ABCA12 juga berperan dalam mentransport enzim proteolitik seperti kalikrein 5 dan 7 yang berperan dalam deskuamasi epitel secara normal.² IH diakibatkan mutasi terminasi prematur, insersi, delesi, dan *frameshift mutation* menyebabkan kehilangan fungsi gen ABCA12.^{1,2,4,6} Hal ini berdampak pada hilangnya granula lamelar

normal dan hilangnya lipid lamelar (di antara stratum korneum dan stratum granulosum) yang seharusnya diproduksi oleh granula lamelar ke ruang interseluler.^{1,2,4,5} Hal tersebut menyebabkan hiperkeratosis masif, kegagalan deskuamasi, dan kerusakan permeabilitas sebagai pertahanan kulit.^{2,3,5} Koreksi defisiensi ABCA12 secara *in vitro* menunjukkan normalisasi produksi dan distribusi seramid dan granula lamelar.² Pewarisan gen secara autosomal resesif didukung laporan kasus IH dengan riwayat pernikahan pertalian darah yang dilaporkan oleh Shruithi, *et al*,⁷ Mithwani, *et al*,⁸ Habib, *et al*,⁹ Rossi *et al*,¹⁰ dan Wulandari, *et al*.¹¹

KLINIS

IH biasanya akan terdiagnosis jelas saat bayi lahir dengan manifestasi klinis sangat khas.^{1,4} Bayi IH sering dilahirkan prematur (rerata usia kehamilan 35 minggu) atau bahkan lahir mati, dan risiko kematian sangat tinggi di usia

Alamat Korespondensi email: gunawan.harry93@gmail.com



TINJAUAN PUSTAKA



beberapa hari hingga minggu awal kehidupan akibat gagal napas atau sepsis.^{1-3,6,12}

Bayi dilahirkan dengan stratum korneum tebal dan mengilat seperti lempeng pelindung yang keras (*coat of armour*) berwarna kuning-krem di seluruh bagian tubuh.^{1-4,6,12} Lempengan kulit terpisah-pisah oleh fisura yang dalam dan kemerahan menyerupai pola geometrik.^{1,2} Lempengan dengan fisura membentuk pola menyerupai fitur wajah dan bentuk wajik pada kostum badut harlequin dari Italia *Commedia dell'Arte* pada abad ke-16 dan 17, sehingga dinamakan Iktiosis Harlequin.^{1,3,12}

Pada area kepala, bayi biasanya dilahirkan dengan cacat pada telinga dan hidung (tidak atau kurang berkembang), ektropion, eklabium, dan terkadang mikrosefali.^{1-4,6,12} Bayi akan sulit menyusu akibat mulut yang terus terbuka.^{3,6} Rambut alis dan bulu mata biasanya tidak ada, pada kepala masih dapat ditemukan pertumbuhan rambut.^{1,2,6} Pada ekstremitas, didapatkan ujung jari meruncing, kuku terlalu cembung, edema tangan dan kaki, kontraktur, dan bisa didapatkan adanya pita kulit melingkar yang restriktif (*constricting skin bands*) pada jari menyebabkan nekrosis dan autoamputasi.^{1-4,6} Gangguan pernapasan akibat struktur kulit keras yang membatasi pergerakan dinding dada dan rasa nyeri saat gerakan bernapas.^{1,2,12} Semua bayi IH dilahirkan dengan manifestasi klinis tipikal; 25 kasus yang selamat dengan berbagai manifestasi klinis (Tabel).¹³

Pemeriksaan Penunjang

Diagnosis IH didasari anamnesis riwayat keluarga dan manifestasi klinis.¹ Pemeriksaan genetik dapat membantu diagnosis.¹⁻⁴ Pemeriksaan diagnostik prenatal sebelumnya secara invasif dengan biopsi kulit fetus dan pemeriksaan dengan mikroskop elektron

(mendeteksi vakuola abnormal pada keratinosit dan granula lamelar abnormal pada kanal rambut) pada usia kehamilan 19-23 minggu.^{3,5,6} Pada saat ini, dapat dilakukan deteksi mutasi gen ABCA12 yang kurang invasif seperti pemeriksaan *deoxyribonucleic acid* (DNA) fetus pada cairan amnion melalui amniosentesis atau pengambilan bahan uji vilus korionik dan analisis *messenger ribonucleic acid* (mRNA) dari bahan uji rambut.^{3,4,6} Konseling genetik dan pemeriksaan diagnostik prenatal perlu dilakukan pada keluarga yang memiliki riwayat IH.^{3,4}

Pemeriksaan antenatal dengan ultrasonografi (USG) dapat mendeteksi kelainan fisik yang sugestif IH seperti permukaan wajah datar, eklabium, ektropion, telinga dan hidung rudimenter, mulut terbuka, leher pendek, gerakan janin minimal akibat kontraktur, ekstremitas bengkok dengan hipoplasia jari, dan adanya partikel cukup padat yang melayang pada cairan amnion (*snowflake sign*).^{1,6,14} Pemeriksaan USG sangat membantu analisis morfologi fetus, namun kelainan morfologi pada IH mungkin tidak terdeteksi hingga trimester kedua.^{4,6}

Diagnosis prenatal IH dilaporkan sulit dilakukan lebih dini dengan pemeriksaan USG; pada kasus tersebut, pemeriksaan USG pada trimester kedua didapatkan hasil normal; abnormalitas morfologi yang sugestif IH didapatkan saat pemeriksaan USG di usia kehamilan 34 minggu.¹⁴ Eklabium dan ektropion akan terlihat pada usia kehamilan trimester ketiga.¹⁴ Walaupun demikian, diagnosis IH ditegakkan pada saat bayi lahir.¹⁴ Panjang kaki fetus mungkin dapat menjadi penanda dini diagnosis IH, terutama pada keluarga dengan riwayat IH.¹⁴ Pada laporan Liang, *et al*, (2019), pemeriksaan USG 3D pada kehamilan kedua perempuan dengan

riwayat anak pertama IH dapat mendeteksi adanya kelainan morfologi sugestif IH pada usia kehamilan 24 minggu seperti penebalan jaringan lunak regio anterior dari bola mata, posisi janin fleksi menetap, fisura dalam pada regio punggung bawah, hidup rata, mulut terbuka, dan eklabium.¹⁵

TATALAKSANA

Hingga sekitar tahun 1980, pasien IH seluruhnya meninggal pada beberapa hari atau minggu awal kehidupan.^{1,3} Walaupun dengan peningkatan fasilitas perawatan saat ini, IH tetap menjadi penyakit yang mengancam nyawa dan membutuhkan perawatan oleh tim multidisiplin terdiri dari neonatologi, dermatologi, oftalmologi, otolaringologi, ortopedi, bedah plastik, ahli nutrisi, fisioterapi, dan perawat.^{1,2,4} Perawatan pasien IH pada saat lahir sebaiknya dilakukan di ruang perawatan intensif neonatus.^{1,4,16} Prinsip utama perawatan pasien IH adalah dengan mengupayakan deskuamasi, menjaga keseimbangan cairan, stabilisasi suhu tubuh, pencegahan dan penanganan infeksi dan sepsis, pemberian nutrisi secara adekuat, dan penanganan kecacatan fisik yang mengancam vitalitas organ.^{1-3,12}

Terapi farmakologis utama adalah menggunakan retinoid sistemik yang membantu deskuamasi dan memperbaiki prognosis.^{1,2,16,17} Retinoid sistemik sebaiknya diberikan dini (dalam usia minggu pertama), biasanya dipilih asitretin dengan dosis inisial 0,5-1 mg/kg/hari.^{2,4,17} Asitretin memiliki waktu paruh 2 hari sehingga cukup 1 kali sehari.⁴ Asitretin menjadi retinoid sistemik pilihan karena memiliki waktu paruh yang lebih singkat.¹⁶ Efek samping retinoid sistemik mencakup nyeri kepala, sistem mukokutaneus menjadi kering dan iritasi, dan efek muskuloskeletal (*osteoporosis, periosteal plucking*, tulang panjang menjadi ramping, dan penutupan epifisis lebih dini).¹⁶ Dengan waktu paruh yang lebih singkat, efek samping asitretin juga lebih ringan.¹⁶ Penghentian retinoid sistemik tergantung derajat perbaikan disabilitas dan derajat iktiosis, umumnya dapat dihentikan saat usia 6 bulan.^{3,4}

Studi Rajpopat, *et al*, mendapatkan 20 (83%) dari 24 bayi IH berhasil selamat dengan pemberian retinoid sistemik.¹³ Dari 20 bayi tersebut, 9 bayi (45 %) mendapat terapi retinoid sistemik pada rentang usia \leq 3 hari,

Tabel. Manifestasi klinis pada 25 kasus IH hasil studi Rajpopat, *et al*.¹³

Manifestasi Klinis	Jumlah (%)
Pertumbuhan rambut tidak normal menyeluruh	16 (64%)
Deformitas kuku	16 (64%)
Ektropion persisten	16 (64%)
Epifora	12 (48%)
Konjungtivitis berulang	5 (20%)
Keratitis	3 (12%)
Keterlambatan perkembangan	8 (32%)
Gagal napas (butuh ventilator)	3 (12%)
Gagal napas (sekunder akibat infeksi virus)	3 (12%)
Sumbatan kanal auditori eksternal	6 (24%)
Autoamputasi	5 (20%)



TINJAUAN PUSTAKA



dan 7 bayi (35%) pada rentang usia 4-7 hari. Mithwani, *et al*, melaporkan bayi IH selamat dengan perawatan intensif neonatus tanpa retinoid sistemik, dan diketahui masih hidup hingga usia 7 tahun.⁸ Rossi *et Mesia* juga melaporkan kasus bayi IH yang selamat tanpa perawatan di ruang intensif neonatus dan tidak mendapat terapi retinoid sistemik.¹⁰

Di Indonesia, retinoid sistemik seperti asitretin jarang tersedia dan harganya relatif mahal.^{11,18} Efektivitas retinoid sistemik dalam terapi IH sulit ditentukan karena prevalensi IH sangat rendah dan peranan perawatan intensif neonatus juga sangat krusial.¹⁷ Retinoid topikal seperti *tazarotene* 0,1% dapat membantu tatalaksana hiperkeratosis, kontraktur, dan ektropion.¹⁴ Retinoid topikal dapat diaplikasikan pada wajah, kulit kepala, tangan, dan kaki.⁴ Namun, perlu diketahui bahwa perbaikan kulit bisa terjadi secara spontan pada pasien IH.⁴

Struktur kulit abnormal tanpa lapisan lipid menyebabkan hilangnya air melalui kulit lebih tinggi, regulasi suhu buruk, dan ketidakseimbangan elektrolit (terutama hipernatremia).^{1,2,4} Pemantauan ketat bayi IH dilakukan dengan pemantauan produksi urin, penimbangan berat badan setiap hari, dan pemeriksaan elektrolit, fungsi hati, dan fungsi ginjal.^{3,4} Bayi IH harus dirawat dalam inkubator lembap (tingkat kelembapan 50-70%) dan diberi emolien topikal.^{2,4,16} Kulit tetap harus dibersihkan 1-2 kali sehari untuk membantu deskuamasi.⁴ Pembersihan menggunakan larutan hipoklorit diencerkan dengan cara merendam kain kasa gulung dalam larutan 0,125% sodium hipoklorit dicampur air steril hangat dengan perbandingan 1:10.⁴ pH optimal, yaitu 8-8,5.⁴ Kasa dapat diaplikasikan seperti pembungkus basah, dilapisi dengan plastik selama 10-20 menit. Emolien seperti jeli petrolatum, minyak kelapa murni, atau minyak biji bunga matahari, harus diaplikasikan segera setelah pembersihan kulit.⁴ Emolien dengan bahan dasar parafin dapat diberikan secara reguler setiap 3-4 jam.³

Penanganan bayi IH sebaiknya selalu menggunakan sarung tangan steril dan emolien dengan kemasan sekali pakai untuk menurunkan risiko kolonisasi patogen.⁴ Penggunaan keratolitik topikal tidak disarankan karena risiko toksisitas perkutaneus seperti penggunaan asam salisilat topikal yang menyebabkan distress pernapasan.^{4,16}

Fisura kulit dan meluruhnya kulit dapat menjadi sumber nyeri, sehingga bayi IH akan membutuhkan agen analgesik hingga golongan narkotika.⁴ Penilaian rasa nyeri pada bayi IH sulit karena ekspresi wajah dan gerakan ekstremitas menjadi terbatas, serta laju napas meningkat bisa disebabkan berkurangnya volume tidal akibat terbatasnya gerak dinding dada.⁴ Penilaian rasa nyeri dapat melalui laju nadi, tangisan bayi, dan kondisi terbangun pada bayi.⁴ Rasa nyeri akan berkurang saat sudah terjadi epitelisasi kulit setelah peluruhan lempengan stratum korneum yang tebal. Transisi menjadi eritoderma iktiosiform eksfoliativa membutuhkan waktu sekitar 4-6 minggu.⁴

Untuk nutrisi yang adekuat, pasien IH sering membutuhkan *tube feeding/* sonde.¹⁴ Eklabium dan konstiksi rahang menyebabkan sulitnya nutrisi per oral secara adekuat. Suplementasi nutrisi dapat ditingkatkan hingga 25% kalori per hari dibandingkan neonatus normal.¹⁶ Setelah proses menyusui dan menelan dapat dilakukan dengan baik, ibu dapat menyusui secara langsung.⁴

Penanganan kecacatan fisik pada bayi IH terutama pada organ mata, telinga, dan jari-jari. Ektropion bilateral dapat meningkatkan risiko konjungtivitis, keratitis, dan mata menjadi sipit.⁴ Pemberian salep mata untuk lubrikasi diberikan setiap 6-12 jam.⁴ Koreksi bedah untuk ektropion dapat dilakukan dengan *full-thickness autografts* dari kulit paha, posterior aurikular, lengan, supraklavikular, dan lipatan paha.^{4,19} Hambatan yang sering ditemukan adalah tidak adanya kulit intak untuk dijadikan donor.¹⁹ Retinoid topikal dan oral dapat efektif mengurangi ektropion.⁴ Keberhasilan tatalaksana ektropion dengan *full-thickness autografts* dari kulit posterior aurikular dilaporkan oleh Khan, *et al*, 6 bulan setelah operasi didapatkan perbaikan kondisi mata bisa menutup adekuat dan tidak didapatkan keratitis.¹⁹

Telinga dapat menjadi sumber rasa tidak nyaman pada bayi IH akibat debris kanal telinga dan infeksi akibat disbiosis.^{4,16} Tuli konduktif dapat diatasi dengan penyedotan debris.⁴ Sumbatan keratin dapat dilunakkan dengan tetes telinga asam asetat 0,25% atau aluminium asetat 2%.⁴ Nekrosis jari terjadi akibat konstiksi kulit, menyerupai sindrom kompartemen.⁴ Tindakan pembedahan

diperlukan untuk pembebasan aliran vaskular, misalnya dengan tindakan fasciotomi. Selain tindakan pembedahan, aplikasi retinoid topikal dan *splinting* pada tangan dan kaki dapat menjadi alternatif atau dilakukan setelah tindakan pembedahan.⁴

PROGNOSIS

IH memiliki manifestasi klinis yang berat, dramatik, dan biasanya fatal.^{1,6} IH bersifat fatal pada seluruh kasus sebelum tahun 1980, namun saat ini ada beberapa pasien IH yang berhasil hidup dengan eritoderma berat dan persisten.^{1,3} Kemungkinan hidup pasien IH meningkat seiring dengan perbaikan fasilitas perawatan neonatus dan terapi retinoid.^{1,2,4} Hal itu mendasari istilah '*harlequin fetus*' menjadi kurang relevan, digantikan menjadi '*harlequin baby*', dan saat ini menjadi IH karena beberapa kasus bisa hidup melewati masa neonatus, bahkan sampai usia 25 tahun.¹⁻³

Kematian pasien IH paling sering disebabkan gagal napas dan infeksi.^{1-4,16} Gagal napas dapat disebabkan keterbatasan gerak dinding dada dan debris yang menutup saluran napas.^{1,2,4,13} Pada kasus berat, perlu dipertimbangkan intubasi dan penggunaan ventilator.^{1,2,4,13} Fungsi pertahanan kulit yang terganggu diperberat dengan fisura menyebabkan risiko infeksi dan sepsis meningkat pada bayi IH.^{1,16} Penggunaan antimikrobal profilaksis tidak banyak didukung bukti penelitian.⁴ Pemeriksaan kultur bakteri dan jamur direkomendasikan setiap harinya pada minggu pertama setelah lahir dan seminggu sekali selama dirawat di ruang perawatan intensif neonatus.⁴ Sampel kultur dapat diambil dari lipatan kulit, hidung, kanal telinga, dan area perianal.⁴

Komplikasi pada pasien IH antara lain infeksi kulit berulang, kurangnya toleransi terhadap panas akibat kurangnya produksi keringat, masalah pada mata akibat ektropion, dan kontraktur sendi.^{2,6} Setelah melewati periode neonatal, pasien IH tetap membutuhkan perawatan kulit dengan emolien.⁴ Pasien IH juga membutuhkan fisioterapi dan terapi okupasional untuk melatih kemampuan motorik kasar dan halus.^{4,13} Beberapa pasien IH mengalami gangguan kognitif, fungsi sosial yang buruk, dan gangguan bicara, namun ada juga dengan tingkat intelegensia yang normal.^{2,13} Namun, perlu diingat bahwa beberapa pasien IH yang dapat bersekolah



TINJAUAN PUSTAKA



dengan normal. Studi oleh Rajpopat, *et al*, mendapatkan 11 (65%) dari 17 anak IH usia sekolah dapat sekolah dengan normal.¹³ Keluarga perlu menyadari adanya masalah selain aspek kesehatan fisik seperti fungsi sosial, kepercayaan diri, dan kualitas hidup pasien IH.⁴

Keluarga pasien IH membutuhkan konseling yang baik.⁴ Kelahiran bayi IH akan berdampak negatif pada psikologis orangtua.^{4,16} Penampakan bayi IH yang buruk dapat membuat orangtua menolak kehadiran anak.⁴ Hal ini mungkin dapat diatasi dengan menunjukkan foto keluarga pasien dengan

anak IH yang selamat.⁴ Orangtua pasien sebaiknya memiliki pemahaman yang baik mengenai masalah yang sedang dan akan dihadapi anak IH.^{1,3,4,16} Pasien IH yang hidup semuanya akan mengalami eritroderma iktiosiform eksfoliativa.^{2,6}

SIMPULAN

Keadaan umum bayi IH yang tampak sakit berat dan dramatis akan berdampak pada psikologis keluarga, seperti putus asa, rasa malu, takut, dan tidak menerima kondisi bayi. Diagnosis dini IH dapat membantu orangtua dalam mempersiapkan diri dalam menerima kondisi bayi IH saat dilahirkan dan membantu

perencanaan perawatan bayi.

Terapi suportif berhasil dilakukan di negara berkembang tanpa ruang perawatan intensif dan retinoid sistemik untuk menunjang perawatan bayi. Kerjasama berbagai institusi perlu dalam mendukung kesehatan dan fungsi sosial pasien IH, misalnya sekolah (mendukung perkembangan fungsi kognitif dan sosial pasien IH), fasilitas kesehatan primer (mendukung perawatan dasar pasien IH), dan lembaga swadaya masyarakat (mendukung pemberdayaan pasien IH dengan keterbatasannya).

DAFTAR PUSTAKA

1. Choate KA, Milstone LM. The Ichthyoses. In: Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2019. p. 775–815.
2. Richard G, Ringpfeil F. Ichtyoses, Erythrokeratodermas, and Related Disorders. In: Dermatology. 4th ed. USA: Elsevier; 2018. p. 888–923.
3. Judge MR, McLean WHI, Munro CS. Disorders of Keratinization. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2010. p. 19.1-19.122.
4. Glick JB, Craiglow BG, Choate KA, Kato H, Fleming RE, Siegfried E, et al. Improved Management of Harlequin Ichthyosis With Advances in Neonatal Intensive Care. *Pediatrics*. 2017;139(1):e20161003.
5. Akiyama M. Harlequin ichthyosis and other autosomal recessive congenital ichthyoses: The underlying genetic defects and pathomechanisms. *J Dermatol Sci*. 2006;42(2):83–9.
6. Chen H, editor. Harlequin Ichthyosis. In: Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling [Internet]. New York, NY: Springer US; 2012 [cited 2020 Sep 7]. p. 999–1003. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-1037-9_113
7. Shruthi B, Nilgar BR, Dalal A, Limbani N. Harlequin ichthyosis: A rare case. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2017;14(2):138–40.
8. Mithwani AA, Hashmi A, Shah Nawaz S, Al Ghamdi Y. Harlequin ichthyosis: a case report of prolonged survival. *Case Rep*. 2014;2014(mar07 1):bcr2013200884–bcr2013200884.
9. Habib A, Pasha W, Raza N, Hameed A. Harlequin ichthyosis in two siblings. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. 2011;21(8):503–5.
10. Rossi G, Mesia D. Management of harlequin ichthyosis in low-income countries. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31(3):247–9.
11. Wulandari N, Komala K, Saulina M, Arifin ED, Tangerang RK. Iktosis Harlequin : Kelainan Kulit yang Langka. *Media Derm-Venereol Indones*. 2015;42.
12. Paller AS, Mancini AJ. Hereditary Disorders of Cornification. In: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 5th ed. USA: Elsevier; 2016. p. 95–118.
13. Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, Vahlquist A, Gånemo A, Hellstrom-Pigg M, et al. Harlequin Ichthyosis: A Review of Clinical and Molecular Findings in 45 Cases. *Arch Dermatol*. 2011;147(6):681.
14. Wen Y, Zhang S-L, He J, Zhang X-X, Yu X-W. Prenatal Diagnosis of Congenital Harlequin Ichthyosis with Two- and Three-Dimensional Ultrasound in the Third Trimester. *J Med Ultrasound*. 2013;21(4):221–5.
15. 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 [Internet]*. 2018 Nov 2 [cited 2020 Sep 8]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6917>
16. Harvey HB, Shaw MG, Morrell DS. Perinatal management of harlequin ichthyosis: a case report and literature review. *J Perinatol*. 2010;30(1):66–72.
17. Arjona-Aguilera C, Albarrán-Planelles C, Jiménez-Gallo D. Treatment of Harlequin Ichthyosis with Acitretin. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2015;106(9):759.
18. Sengkey TF, Adji A, Rompis J. Iktosis Harlequin di Manado-Laporan Kasus. *JBM*. 2018;10(1).
19. Khan R, Arora S, El-Hindy N, Chang BYP. Repair of cicatricial ectropion in a harlequin baby. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009;13(4):415–6.