



# Iktiosis Vulgaris

Maretta Rosabella Purnamasari

Alumna Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali, Indonesia

## ABSTRAK

Iktiosis vulgaris merupakan jenis iktiosis yang paling sering terjadi dan disebabkan oleh mutasi gen filaggrin (FLG). Manifestasi klinis khas berupa sisik yang menyisakan area fleksor, disertai hiperlinearitas palmoplantar, keratosis pilaris, dan kecenderungan memiliki penyakit penyerta alergi. Terapi simptomatis dengan prinsip menjaga hidrasi serta menghilangkan sisik. Penyakit ini membaik seiring bertambahnya usia dan pada musim panas serta keadaan lembap.

**Kata kunci:** Filaggrin, iktiosis vulgaris, sisik

## ABSTRACT

Ichthyosis vulgaris is the most common type of ichthyosis and is caused by mutations in the filaggrin gene (FLG). Typical clinical manifestations are scales that typically spare the flexural area, accompanied by palmoplantar hyperlinearity, keratosis pilaris, and a tendency to have allergic disease. Treatment is symptomatic to maintain hydration and eliminate scales. The disease improves with age and in summer and humid conditions. **Maretta Rosabella Purnamasari. Ichthyosis Vulgaris.**

**Keywords:** Filaggrin, ichthyosis vulgaris, scales

## PENDAHULUAN

Iktiosis merupakan sebuah istilah yang menggambarkan sekelompok penyakit dengan kelainan proses kornifikasi/keratinisasi/diferensiasi epidermis. Iktiosis berasal dari bahasa Yunani "*ichthys*" yang berarti "ikan" karena iktiosis sendiri biasa ditandai dengan adanya sisik/*scale*.<sup>1,2</sup> Empat tipe iktiosis yang penting meliputi iktiosis vulgaris, *X-linked ichthyosis*, iktiosis lamelar, dan hiperkeratosis epidermolitik.<sup>3</sup>

Iktiosis vulgaris merupakan tipe yang paling umum di berbagai populasi dengan insidens antara 1:250 dan 1:5300. Penyebab penyakit ini adalah mutasi filaggrin yang diwariskan secara autosomal semi-dominan.<sup>4</sup> Iktiosis vulgaris dibedakan dari iktiosis jenis lainnya melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan histopatologis, ataupun genetik. Karakteristik khas iktiosis vulgaris meliputi spektrum klinis yang luas, seperti sisik/*scale* dan kulit kering yang menyisakan area fleksor, keratosis pilaris, hiperlinearitas telapak tangan dan kaki, serta kecenderungan yang kuat untuk memiliki penyakit alergi.<sup>5,6</sup>

Kerusakan sawar atau barrier kulit pada iktiosis vulgaris dapat mengakibatkan konsekuensi

sistemik, seperti peningkatan penetrasi alergen yang menyebabkan kejadian atopi, serta peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri terutama akibat fisura dan erosi.<sup>7</sup> Pengobatan iktiosis vulgaris bersifat simptomatik, kompleks, serta dinamis. Tatalaksana utama berupa pelembap topikal dan obat-obatan untuk mengurangi sisik/*scale*, mendukung fungsi sawar kulit, mengurangi kehilangan air, dan mengurangi gejala.<sup>5</sup>

## EPIDEMIOLOGI

Sekitar 95% iktiosis merupakan iktiosis vulgaris dan setidaknya 1% populasi mengidap penyakit ini.<sup>2</sup> Insidens iktiosis secara keseluruhan di India adalah 1: 300.000.<sup>8</sup> Insidens iktiosis vulgaris mencapai 1/100, lebih dari 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan *X-linked ichthyosis* (1/2000 pria).<sup>7</sup> Onset iktiosis vulgaris pada usia 3 hingga 12 bulan dengan insidens yang sama antara laki-laki dan perempuan.<sup>3</sup> Estimasi prevalensi iktiosis vulgaris antara 4,0%-7,7% di Eropa dan 2,29%-3,0% di Asia. Mutasi filaggrin dikatakan rendah pada populasi berkulit gelap.<sup>5</sup> Sekitar dua per tiga pasien memiliki mutasi alel ganda dan menyebabkan penyakit yang relatif serius, sedangkan sepertiga sisanya memiliki mutasi

alel tunggal dengan penyakit yang lebih ringan.<sup>9</sup>

## ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Iktiosis vulgaris merupakan penyakit yang ditransmisikan secara genetik dengan pola autosomal semi-dominan dan menunjukkan mutasi filaggrin yang bervariasi. Individu dengan mutasi heterozigot memiliki manifestasi klinis yang lebih ringan daripada individu dengan mutasi homozigot.<sup>5</sup> Pembawa homozigot memiliki tingkat kelembapan kulit lebih rendah dan *transepidermal water loss* (TEWL) yang lebih tinggi.<sup>10</sup> Gen filaggrin terletak di kompleks diferensiasi epidermis pada kromosom 1q21.<sup>11</sup>

Sebenarnya semua jenis iktiosis menunjukkan abnormalitas pada dua lapisan kulit terluar, yakni stratum granulosum dan stratum korneum, menyebabkan gangguan fungsi barrier kulit. Fungsi paling penting kulit lainnya adalah sebagai penghalang terhadap *transepidermal water loss* (TEWL) tidak terbatas dan terhadap paparan berbagai faktor lingkungan yang berbahaya.<sup>7</sup> Epidermis pasien iktiosis vulgaris menunjukkan berkurangnya ukuran dan jumlah granula keratohialin pada stratum granulosum atau bahkan tidak ada

**Alamat Korespondensi** email: rossibella4624@gmail.com



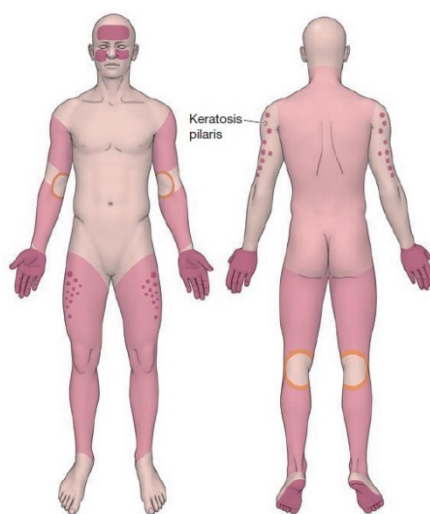
sama sekali.<sup>8,11</sup>

Pada lapisan granular/stratum granulosum epidermis, granula keratohialin paling dominan disusun oleh poliprotein profilaggrin besar (>400 kDa). Setelah diferensiasi terminal keratinosit, profilaggrin dipecah oleh protease spesifik menjadi 10-12 peptida filaggrin (37 kDa) yang pada dasarnya identik.<sup>5,7,8,12</sup> Filaggrin tersebut berikatan dengan keratin dan menghasilkan kompresi sitoskeleton serta selanjutnya mengalami degradasi menjadi *urocanic acid* dan histidin yang memberikan perlindungan dari sinar ultraviolet serta hidrasi (*natural moisturizing factors*).<sup>7</sup> Produk degradasi filaggrin selain berperan sebagai *natural moisturizing factors*, juga berperan sebagai pemelihara keasaman pH pada stratum korneum, kedua hal tersebut berperan penting untuk homeostasis barrier epidermis dengan meregulasi aktivitas beberapa enzim yang mengontrol deskuamasi, sintesis lipid, serta inflamasi.<sup>13</sup> Berdasarkan peran filaggrin tersebut maka hilangnya atau berkurangnya ekspresi filaggrin akan mengakibatkan kulit yang sangat kering serta terganggunya fungsi barrier, yang menghasilkan manifestasi klinis iktiosis vulgaris.<sup>8</sup> Defek barrier kulit juga mengakibatkan mudahnya penetrasi allergen, sehingga pada pasien iktiosis vulgaris bisa disertai penyakit penyerta alergi. Selain itu, pasien iktiosis vulgaris juga cenderung lebih mudah mengalami infeksi bakteri karena adanya fisura dan erosi pada kulit.<sup>7</sup>

## MANIFESTASI KLINIS

Gejala klinis mulai terlihat pada tahun pertama kehidupan, yaitu antara usia 3 hingga 12 bulan.<sup>13</sup> Klinis terlihat lebih berat pada pasien dengan mutasi alel ganda (homozigot) dan lebih ringan pada mutasi alel tunggal (heterozigot). Diperkirakan sekitar 30% pasien iktiosis vulgaris yang berkonsultasi dengan dokter adalah pembawa heterozigot dan 70% adalah pembawa homozigot.<sup>6</sup> Manifestasi klinis khas iktiosis vulgaris meliputi sisik/*scale* serta kulit kering yang lebih dominan di bagian ekstensor (daerah tulang kering, lengan, punggung, bokong, dan bagian lateral paha) dan menyisakan daerah fleksor/*flexural sparing* (aksila, *fossa antecubiti*, *fossa poplitea*).<sup>3,5</sup> Daerah wajah biasanya tidak terkena, pipi dan dahi bisa terlibat.<sup>3</sup> Sisik pada iktiosis vulgaris berkarakteristik halus, putih, dan melekat, mungkin lebih kasar pada ekstremitas bawah.<sup>2</sup>

Presentasi klinis pada daerah tangan dan kaki menunjukkan garis palmoplantar yang lebih terlihat menonjol disebut hiperlinearitas palmoplantar.<sup>3</sup> Beberapa pasien juga dapat mengalami penebalan palmar atau plantar mendekati keratoderma.<sup>1</sup> Manifestasi klinis lain adalah keratosis pilaris, yaitu berupa papul hiperkeratotik folikular yang berukuran kecil dan berwarna kulit, baik berkelompok maupun tersebar, sebagian besar pada permukaan ekstensor, terutama pada lengan, paha, dan bokong. Pada anak-anak, keratosis pilaris juga bisa tampak pada pipi.<sup>2,3</sup>



**Gambar 1.** Distribusi iktiosis vulgaris, titik-titik menunjukkan keratosis pilaris.<sup>3</sup>



**Gambar 2.** Karakteristik klinis iktiosis vulgaris. Kiri atas, hiperlinearitas palmar; kanan atas, keratosis pilaris; kiri bawah, hiperkeratosis pada aspek dorsal jari-jari tangan; kanan bawah, xerosis dan sisik/*scale*.<sup>6</sup>

Atopi juga sering diamati pada pasien iktiosis vulgaris dan dapat bermanifestasi sebagai *hay fever* atau alergi serbuk sari bunga, eksim atau dermatitis, dan asma. Namun, perlu diperhatikan bahwa hiperlinearitas palmoplantar dan keratosis pilaris bisa tampak pada individu atopik yang tidak memiliki

iktiosis vulgaris. Individu iktiosis vulgaris juga bisa mengalami hipohidrosis dengan intoleransi panas, meskipun jarang.<sup>1</sup>

Ada variasi besar dalam manifestasi klinis iktiosis vulgaris antar individu dalam keluarga yang sama. Secara umum, manifestasi klinis tipikal iktiosis vulgaris meliputi spektrum klinis yang luas, termasuk adanya sisik/*scale* dan kulit kering yang menyisakan daerah fleksor, hiperlinearitas palmoplantar, keratosis pilaris, serta kecenderungan kuat untuk penyakit penyerta alergi.<sup>1,5,6</sup>

## DIAGNOSIS

Diagnosis iktiosis vulgaris melalui anamnesis menyeluruh mengenai riwayat keluarga, kelahiran, dan presentasi serta perjalanan penyakit. Pemeriksaan dermatologi untuk melihat karakteristik dan distribusi sisik/*scale*, keterlibatan telapak tangan dan kaki, serta keberadaan keratosis pilaris.<sup>5,6,14</sup>

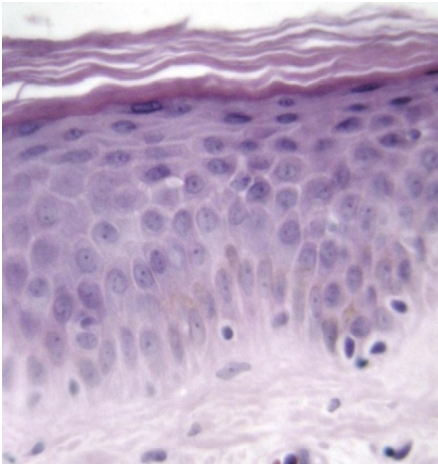
Dalam kasus iktiosis vulgaris yang jelas secara klinis, tidak diperlukan pemeriksaan lanjutan.<sup>14</sup> Pada beberapa kasus yang kurang jelas, dapat dilakukan pemeriksaan penunjang, seperti pemeriksaan histopatologi, imunohistokimia, hingga pemeriksaan genetik.<sup>5,6</sup>

Pemeriksaan histopatologi di bawah mikroskop cahaya menunjukkan stratum korneum yang *orthohyperkeratotic*, stratum korneum lebih tebal dari normal, tetapi lebih tipis dibandingkan kelainan hiperkeratotik lainnya seperti psoriasis atau iktiosis lamelar.<sup>6</sup> Selain itu, terlihat juga kelainan berkurangnya atau tidak adanya lapisan granular. Pemeriksaan dengan mikroskop elektron memperlihatkan granula keratohialin yang rapuh atau bahkan tidak ada sama sekali. Pada pemeriksaan lebih detail terlihat retraksi *perinuclear keratin* dalam sel granular akibat mutasi filaggrin yang menyebabkan perubahan organisasi filamen intermediet keratin, sehingga menghasilkan kelainan sitoskeletal yang khas. Secara ultrastruktur defisiensi filaggrin menghasilkan defek keratohialin khas dengan granula yang rapuh dan kecil.<sup>6,10</sup> Mikroskop elektron juga dapat membedakan antara pembawa heterozigot dan homozigot. Pada pembawa heterozigot, granula keratohialin bisa masih ada namun tampak kecil.<sup>5,6</sup>

Pemeriksaan imunohistokimia dapat pula



menunjukkan berkurangnya atau bahkan tidak ada filaggrin.<sup>5</sup> Imunohistokimia dapat membantu diagnosis asalkan tersedia antibodi terhadap protein yang dicurigai; mutasi pada pasien menyebabkan delesi atau ekspresi protein abnormal pada epidermis.<sup>7</sup>

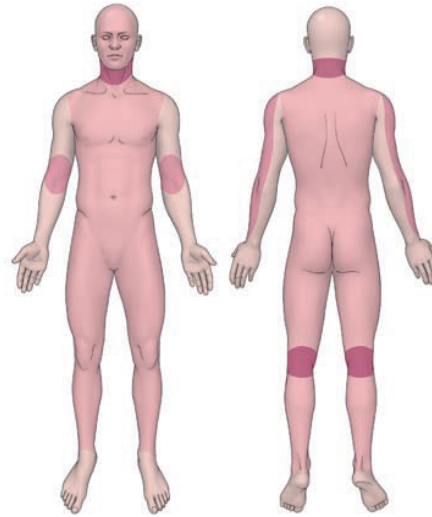


**Gambar 3.** Histopatologi iktiosis vulgaris. Terdapat penebalan stratum korneum dan tidak ada lapisan granular.<sup>2</sup>

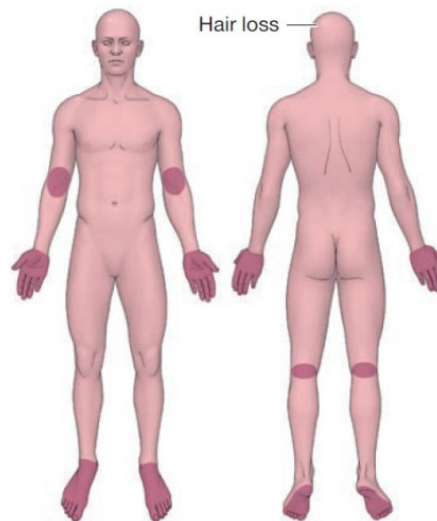
Metode sekuensing Sanger sudah lebih dari 30 tahun menjadi *gold standard* untuk analisis genetik. Pada metode ini *coding part* gen yang diduga menyebabkan penyakit dianalisis ekson demi ekson. Metode ini mahal dan memakan waktu dibandingkan metode *Next-Generation Sequencing* (NGS). Sejak awal tahun 2000-an, teknologi sekuensing paralel masif telah dikembangkan dan diterapkan untuk diagnosis genetik skala besar. Metode NGS memungkinkan analisis *coding portion* dari suatu genom atau bahkan keseluruhan genom hanya dalam beberapa hari. Metode ini menjanjikan biaya lebih murah, lebih cepat, dan sensitivitas lebih tinggi dalam deteksi mutasi.<sup>7,14</sup> Pemeriksaan genetik bisa digunakan untuk konfirmasi diagnosis dan memungkinkan konseling genetik, namun tidak dapat menggantikan anamnesis dan pemeriksaan klinis terperinci.<sup>7</sup>

Dari segi genetik telah diketahui bahwa mutasi gen filaggrin (FLG) menyebabkan munculnya klinis iktiosis vulgaris. Namun, pada pasien iktiosis sangat ringan ditemukan adanya mutasi gen caspase 14 (CASP14). Caspase 14 terlibat dalam degradasi proteolitik filaggrin. Pasien-pasien tersebut lahir tanpa membran kolodion dan tumbuh dengan fenotipe kulit yang bersisik berwarna keputihan serta halus di seluruh tubuh, tanpa disertai eritema

ataupun gejala lain pada kulit. Fenotipe kulit pasien dengan mutasi CASP14 berada pada zona abu-abu antara klinis iktiosis vulgaris dan klinis *Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis* (ARCI) tipe ringan.<sup>7</sup>



**Gambar 4.** Distribusi *X-linked ichthyosis*.<sup>3</sup>



**Gambar 5.** Distribusi iktiosis lamelar.<sup>3</sup>

**DIAGNOSIS BANDING**

**1. Xerosis/dry skin**

Sulit dibedakan dengan iktiosis vulgaris ringan.<sup>1</sup> Manifestasi klinis berupa kulit kering, kasar, dan bersisik yang awalnya dimulai di tungkai bawah, kemudian menyebar ke ekstremitas atas dan badan, sering menyisakan daerah wajah, leher, serta telapak tangan dan kaki. Penyebab endogen meliputi malnutrisi, penyakit ginjal, keganasan, *human immunodeficiency virus*, hipotiroidisme, dan penyakit keturunan. Penyebab eksogen meliputi iklim dingin dan kering, kelembapan ruangan rendah, paparan air berlebihan,

sabun, dan obat-obatan (lithium, diuretik).<sup>15</sup>

**2. X-linked ichthyosis**

*X-linked ichthyosis* diwariskan secara *x-linked recessive*, sehingga biasanya ditemukan hanya pada laki-laki.<sup>2</sup> *Onset* segera setelah lahir. Manifestasi klinis berupa sisik prominen kotor berwarna coklat pada leher, ekstremitas, badan, dan bokong. Daerah fleksor juga terlibat, namun tidak ada keterlibatan telapak tangan dan kaki. Penyakit ini tidak mengalami perbaikan seiring bertambahnya usia dan memburuk pada daerah beriklim sedang dan musim dingin.<sup>3</sup>

**3. Iktiosis lamelar**

Iktiosis lamelar diturunkan secara autosomal resesif, *onset* saat lahir dan berlangsung seumur hidup. Distribusi penyakit hampir selalu melibatkan seluruh permukaan kulit dan ada keterlibatan area fleksor. Manifestasi klinis meliputi sisik tebal berwarna coklat serta keterlibatan tangan dan kaki yang bervariasi dengan aksentuasi garis telapak tangan dan kaki. Selain itu, didapatkan juga ektropion, eklabium, rambut yang diselubungi sisik pada kulit kepala, skar alopesia akibat infeksi, distrofi kuku, dan intoleransi panas.<sup>3,16</sup>

**TERAPI**

Tatalaksana bersifat simptomatik, kompleks, dan dinamis.

Secara umum, terapi meliputi pelembap topikal dan obat-obat untuk mengurangi sisik/*scale*, mendukung fungsi barier kulit, mengurangi *water loss*, dan mengurangi gejala. Mengurangi sisik/*scale*, memberikan hidrasi dan kelembapan dapat dicapai dengan emolien, agen keratolitik, dan retinoid. Jika ada infeksi bakteri (*stafilokokus* atau *streptokokus*) diterapi dengan *mupirocin* atau *bacitracin* topikal. Saat ini para peneliti juga mengembangkan farmakologi genetik untuk meningkatkan produksi filaggrin normal dari tubuh sendiri.<sup>5</sup>

**1. Hidrasi stratum korneum**

*Glycerol*, urea (2-10%), dan *propylene glycol* (10-25%) dalam formulasi krim merupakan agen hidrasi yang paling sering digunakan. Hidrasi dapat dicapai dengan baik apabila krim diaplikasikan pada kulit yang basah sekitar 3 menit setelah mandi.<sup>2,6,7,15</sup> Hal tersebut dimaksudkan agar kelembapan dari kulit yang masih basah/lembap sesudah





mandi dapat diperangkap oleh krim. Krim tidak memasukkan air kembali ke kulit secara eksternal, tetapi bekerja dengan mencoba menghentikan *transepidermal water loss* (TEWL).<sup>15</sup> Krim berbahan dasar urea atau *glycerol* dapat diaplikasikan pada kulit dua kali sehari.<sup>10</sup>

## 2. Agen keratolitik

*Salicylic acid*,  $\alpha$ -*hydroxy acid* berupa *lactic acid* atau *glycolic acid* (5-15%), serta *ammonium lactate* (12%) berguna untuk menghilangkan sisik/*scale*.<sup>2,3,6</sup> *Salicylic acid* 6% di dalam *propylene glycol* dan alkohol bisa digunakan dalam *plastic occlusion*.<sup>3</sup> Krim yang efektif dapat diperoleh dengan mencampurkan agen hidrasi dengan keratolitik. Namun, risiko penyerapan sistemik terutama pada bayi yang dirawat seluruh tubuhnya harus selalu dipertimbangkan.<sup>7</sup>

## 3. Retinoid oral

Mekanisme kerja retinoid bersifat simptomatis dengan memberikan efek anti-keratinisasi yang tidak spesifik pada kulit hiperkeratotik. Retinoid mengikat faktor transkripsi yang membantu mengatur banyak gen dan oleh karena itu, memodulasi proliferasi dan diferensiasi epidermis serta inflamasi.<sup>7</sup> Perlu diingat bahwa retinoid bersifat teratogen dan memiliki efek samping jangka

panjang berupa kalsifikasi ligamen, fusi lempeng pertumbuhan, dan *diffuse skeletal hyperostosis*.<sup>7,9</sup> Berdasarkan hal tersebut, maka sebaiknya retinoid oral diberikan pada pasien yang lempeng pertumbuhannya sudah menutup, yaitu pada usia 16 tahun ke atas.<sup>10</sup> Isotretinoin dan *acitretin* merupakan retinoid oral yang sangat efektif, tetapi diperlukan pemantauan toksisitas. Hanya kasus parah yang memerlukan terapi intermiten.<sup>3</sup>

## 4. Terapi lain

Studi kasus tahun 2015 menunjukkan perbaikan gejala iktiosis vulgaris dengan perubahan pola makan berdasarkan hasil uji sensitivitas makanan disertai suplementasi minyak ikan, vitamin D, dan probiotik.<sup>9</sup> Telah diketahui bahwa pasien iktiosis vulgaris cenderung mengalami penyakit penyerta alergi, seperti dermatitis atopik, rinitis alergi, serta asma bronkial.<sup>1,5,6,9,10</sup> Studi klinis menunjukkan bahwa 30%-40% pasien dermatitis atopik memiliki alergi makanan dan dua pertiga gejala dermatitis atopik tersebut membaik setelah menghindari makanan tertentu dari diet sehari-hari.<sup>9</sup>

Terapi retinoid oral termasuk salah satu bagian terapi iktiosis vulgaris. Namun, studi kasus terbaru menyatakan bahwa konsumsi retinoid oral pada iktiosis dapat mencetuskan defisiensi vitamin D pada anak iktiosis. Anak-

anak tersebut mengalami raktis setelah terapi retinoid oral selama beberapa bulan. Dengan demikian, sangat disarankan untuk memulai pemberian suplemen vitamin D bersamaan dengan dimulainya terapi retinoid oral.<sup>17</sup> Efek vitamin D pada iktiosis bisa karena efek langsung pada keratinosit (mengekspresikan reseptor vitamin D) atau merupakan bagian dari perbaikan kesehatan secara umum.<sup>7</sup>

## PROGNOSIS

Gejala membaik pada musim panas, iklim lembap, dan pada usia dewasa. Gejala memburuk pada cuaca dingin dan kering karena penurunan kelembapan mengakibatkan hidrolisis lebih lanjut filaggrin tersisa pada pembawa heterozigot.<sup>5,6</sup> Dermatitis atopik terjadi pada 50% pasien iktiosis vulgaris, dan sekitar 20% pasien mengalami rinitis alergi dan asma bronkial.<sup>9,10</sup>

## SIMPULAN

Iktiosis vulgaris merupakan penyakit akibat mutasi filaggrin yang diturunkan secara autosomal semi-dominan. Insidens penyakit ini mencapai 1/100 baik pada laki-laki maupun perempuan. Diagnosis melalui anamnesis dan pemeriksaan klinis. Terapi bersifat simptomatis, kompleks, dan dinamis, dengan tujuan utama menjaga hidrasi kulit dan menghilangkan sisik/*scale*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fleckman P, DiGiovanna JJ. The ichthyoses. In : Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 507-38.
2. Baden HP, DiGiovanna JJ. Ichthyosiform dermatoses. In : Rimoin D, Pyeritz R, Korf B, editors. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 6th ed. USA: Academic Press; 2013. p. 1-26.
3. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP, editors. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. 7th ed. USA: McGraw Hill Education; 2013.
4. Samdani AJ, Naz N, Ahmed N. Molecular studies of ichthyosis vulgaris in Pakistani families. J Coll Physicians and Surgeons. 2010;20(10):644-8.
5. Leight H, Zinn Z, Jalali O. Bilateral lower extremity hyperkeratotic plaques: A case report of ichthyosis vulgaris. Clin Cosmetic Investig Dermatol. 2015;8:485-8.
6. Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. Br J Dermatol. 2013;168(6):1155-66.
7. Vahlquist A, Fischer J, Torma H. Inherited nonsyndromic ichthyoses: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2018;19:51-66.
8. Patil A, Patil SJ, Shigli AL, Mehta SD. A case of ichthyosis vulgaris and its dental manifestations. J Med Surg Pathol. 2016;1(4):1-4.
9. Anderson B. The effect of dietary change in a patient with ichthyosis vulgaris: A case report. Integrative Medicine. 2015;14(3):55-8.
10. Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses-an update. J Deutsch Dermatol Gesellschaft. 2014;12(2):109-21.
11. Li C, Luo Q, Li X, Zhang X, Han C, Ma Z, et al. Filaggrin mutations are associated with ichthyosis vulgaris in the Southern Chinese population. Health. 2010;2(12):1345-8.
12. Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses. Nagoya J Med Sci. 2011;73:79-90.
13. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and skin barrier function. In: Agner T, eds. Skin barrier function, current problems in dermatology. Vol 49. Basel: Karger; 2016. p. 1-7.
14. Diociaiuti A, Hachem ME, Pisaneschi E, Giancristoforo S, Genovese S, Sirteto P, et al. Role of molecular testing in the multidisciplinary diagnostic approach of ichthyosis. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):1-12.
15. Caretti K, Kashat M, Kado JA. Dry skin and ichthyosis vulgaris. In: Arndt KA, Hsu JTS, Alam M, Bhatia A, Chilukuri S, editors. Manual of dermatologic therapeutics. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 104-8.
16. Sari M, Trisniartami. Diagnosis iktiosis lamelar. Berkala ilmu kesehatan kulit & kelamin. 2012;24(1):72-8.
17. Neema S, Mukherjee S, Vasudevan B, Verma R, Moorchung N, Chatterjee M. Vitamin D deficiency after oral retinoid therapy for ichthyosis. Pediatr Dermatol. 2015;32(4):151-5.