

## Iktiosis Harlequin di Manado - Laporan Kasus

<sup>1</sup>Triomega F. X. Sengkey, <sup>2</sup>Aryani Adji, <sup>2</sup>Grace M. Kapantow, <sup>3</sup>Johny Rompis

<sup>1</sup> PPDS Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

<sup>2</sup>Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Email: triomegasengkey@gmail.com

**Abstract:** Harlequin ichthyosis is a severe autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) due to mutation of ABCA12 gene, resulting defects in lamellar granules of stratum granulosum and extracellular lipid of the skin. It is rarely found and patients generally die a few days after birth. Harlequin ichthyosis is characterized by thickened stratum corneum separated by reddish fissures forming a geometric Harlequin pattern, impaired formation of ears, ectropion, and eclabium. Skin hydration and lubrication are recommended. Administration of systemic retinoid (acitretin 1mg/kg/day) may increase life expectancy. We reported the third Harlequin ichthyosis case since 1994 in Manado. A full-term, 2-day old baby, came with yellowish black crust on most of the body surface area since birth. Physical examination showed severely ill condition, generalized yellowish black hyperkeratosis, and fissures, auricle hypoplasia, ectropion, and eclabium. Diagnosis was based on specific clinical features. The patient was nursed in the incubator with NGT inserted, given amoxicillin 3x50mg IV drip, emollient (pseudoceramide, phytosterols, stearic acid, vegetable oil, squalene, and Zn oxide), fusidic acid cream, and NaCl 0.9% dressing. Chloramphenicol eye ointment 2xapp/day and artificial tear drops 1 drop/hour. The prognosis was poor and the patient died on the 7th day of treatment (aged 8 days) due to sepsis. **Conclusion:** A Harlequin ichthyosis case was diagnosed based on the specific clinical features. Management was not optimal due to the difficulties in maintaining peripheral venous system access for the provision of systemic therapy, nutrition, and laboratory examination. Moreover, the unavailability of acitretin worsened the prognosis.

**Keywords:** Harlequin ichthyosis

**Abstrak:** Iktiosis Harlequin adalah tipe *autosomal recessive congenital ichthyosis* (ARCI) yang berat akibat mutasi gen ABCA12 sehingga tidak terbentuk badan lamelar pada stratum granulosum dan hilangnya lamela lipid ekstrasel. Penyakit ini sangat jarang ditemukan dan umumnya pasien meninggal beberapa hari setelah kelahiran. Gambaran klinis berupa lempengan stratum korneum tebal yang dipisahkan oleh fisura kemerahan membentuk pola geometrik, gangguan pembentukan telinga, ektropion, dan eklabium. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang khas. Penatalaksanaan umumnya simptomatis terutama hidrasi dan lubrikasi. Retinoid sistemik (*acitretin* 1mg/kgBB/hari) dapat meningkatkan harapan hidup. Kami melaporkan kasus iktiosis *Harlequin* ketiga sejak tahun 1994 di Manado. Seorang bayi aterm usia 2 hari dikonsul dari Bagian Anak dengan kulit berkerak hitam kekuningan pada hampir seluruh tubuh sejak lahir. Pada pemeriksaan fisik pasien tampak sakit berat, ditemukan hiperkeratosis hitam kekuningan, fisura, hipoplasia aurikula, ektropion, dan eklabium. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang khas. Pasien dirawat dalam inkubator dan pemberian nutrisi melalui NGT. Terapi yang diberikan amoksisilin drip 3x50mg (0,5ml)/hari, emolien (*pseudoceramide, phytosterol, stearic acid,*

*vegetable oil, squalene, Zn oxide*) 2xoles/hari, krim asam fusidat 2xoles/hari, kompres NaCl 0,9% 2x30menit/hari. Pada mata diberikan salep kloramfenikol 2xoles/hari dan airmata artifisial 1 tetes/jam. Prognosis *quo ad vitam, quo ad functionam, quo ad sanationam ad malam*. Pasien meninggal pada hari perawatan ke 7 (usia bayi 8 hari) karena sepsis.

**Simpulan:** Kasus iktiosis Harlequin dengan diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang khas. Penanganan pada kasus ini tidak maksimal karena hambatan akses vena perifer untuk pemberian terapi sistemik, nutrisi, dan pemeriksaan laboratorium, serta ketidaktersediaan *acitretin* yang memperburuk prognosis.

**Kata kunci:** iktiosis Harlequin

Iktiosis *Harlequin* merupakan salah satu jenis *autosomal recessive congenital ichthyosis* (ARCI) yang berat. Umumnya bayi lahir prematur dan meninggal dalam usia beberapa hari atau minggu.<sup>1-3</sup> Penyakit ini disebabkan mutasi dari gen ABCA12 yang menyebabkan tidak terbentuknya granula lamelar normal dalam stratum granulosum sehingga tidak terbentuk lamela lipid ekstrasel.<sup>1-5</sup> Insiden iktiosis Harlequin sangat jarang diperkirakan 1 dari 300.000 kelahiran dan tidak ditemukan predileksi jenis kelamin.<sup>6-9</sup>

Gambaran klinis bayi dengan iktiosis *Harlequin* berupa lempengan stratum korneum yang tebal terpisahkan oleh fisura kemerahan yang dalam, membentuk pola geometrik seperti terlihat pada kostum badut *Harlequin*. Terdapat gangguan pembentukan telinga atau bahkan tidak terbentuk telinga dan juga tidak adanya lipatan retroaural. Ektropion dan eklabium juga didapatkan pada penyakit ini.<sup>1-3</sup> Kehilangan cairan tubuh dan gangguan regulasi suhu tubuh menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit dan cairan tubuh yang dapat menyebabkan hipotermia dan/atau dehidrasi hipernatremia.<sup>2</sup> Respirasi juga dapat terganggu karena tegangan kulit.<sup>1</sup>

Pemeriksaan penunjang yang dapat mendukung diagnosis iktiosis *Harlequin* ialah pemeriksaan histopatologik dengan gambaran ortokeratotik stratum korneum; juga dapat terjadi parakeratotik stratum korneum. Pada gambaran ultrastruktur didapatkan hilangnya badan lamelar pada stratum granulosum dan lamela lipid ekstrasel.<sup>2</sup> Pemeriksaan prenatal dengan USG, *fetal skin biopsy, chorionic villus sampling* dan amniosentesis juga dapat

dilakukan untuk mendiagnosis iktiosis *Harlequin* secara dini.<sup>4,10,11</sup>

Penatalaksanaan iktiosis *Harlequin* bersifat simtomatis yang mengutamakan hidrasi, dan lubrikasi.<sup>1</sup> Berendam dapat memberikan hidrasi dan pemberian lubrikan pada air rendaman atau pemberian lubrikan sebelum dikeringkan dapat memperpanjang hidrasi dan melembutkan kulit.<sup>1</sup> Inkubator dengan kelembaban tertentu juga diperlukan.<sup>2</sup> Urea atau asam laktat harus dihindari dalam tahun pertama kehidupan karena absorpsinya sangat tinggi. Asam salisilat merupakan kontraindikasi karena dapat menyebabkan asidosis metabolik dan kematian dalam 72 jam meskipun digunakan dalam konsentrasi rendah.<sup>2</sup> Retinoid sistemik menunjukkan perbaikan pada iktiosis sehingga meningkatkan harapan hidup; yang paling sering dipakai ialah *acitretin* dengan dosis awal 1mg/kg/hari.<sup>1,5</sup>

## LAPORAN KASUS

Seorang bayi laki-laki berusia 2 hari dikonsulkan ke Bagian Kulit dan Kelamin dari Bagian Anak RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dengan keluhan kulit berkerak hitam kekuningan pada hampir seluruh tubuh disertai perlukaan sejak lahir. Kelopak mata terbuka keluar dan mulut terbuka sejak lahir. Pasien merupakan rujukan dari RS Bethesda GMIM Tomohon yang lahir pada tanggal 1 November 2016 jam 00.22 WITA dengan berat badan lahir 2500 gram, panjang badan lahir 46 cm, skor APGAR 7, dan kehamilan 37 minggu dari ibu berusia 36 tahun yang merupakan kehamilan ke 6. Pasien dirujuk dengan diagnosis *multiple congenital anomaly* (iktiosis Harlequin) dan riwayat asfiksia.

Riwayat penyakit yang sama pada keluarga disangkal. Pasien terdaftar sebagai pasien BPJS. Ayah pasien bekerja sebagai buruh bangunan dan ibu pasien sebagai ibu rumah tangga. Keluarga pasien tinggal di rumah permanen, lantai keramik, atap seng dengan 3 kamar tidur dan 1 kamar mandi. Sumber air dari sumur bor.

Pada status generalisata didapatkan keadaan umum tampak sakit berat, kesadaran kompos mentis, denyut jantung 130 x/menit, frekuensi napas 44 x/menit, dan suhu tubuh 37,6°C. Pada status dermatologis didapatkan generalisata hiperkeratosis, fisura, erosi, dan ekskoriiasi. Pada regio palpebra didapatkan ektropion; regio orifisium oris terdapat eklabium; dan regio

aurikularis dekstra et sinistra terdapat hipoplasia.

Diagnosis banding pada pasien ini ialah iktiosis Harlequin dan *collodion baby*. Diagnosis akhir ialah iktiosis Harlequin. Penatalaksanaan pada pasien ini ialah perawatan dalam inkubator dan pemberian nutrisi melalui NGT. Terapi yang diberikan ialah amoksisilin drip 3x50mg (0,5ml)/hari, emolien (*pseudoceramide, phytosterol, stearic acid, vegetable oil, squalene, Zn oxide*) 2xoles/hari, krim asam fusidat 2xoles/hari, dan kompres NaCl 0,9% 2x30menit/hari. Pada mata diberikan salep kloramfenikol 2xoles/hari dan airmata artifisial 1 tetes/jam. Pasien meninggal pada hari perawatan ke-7 (usia 8 hari).



**Gambar 1.** Sebelum perawatan. Tampak hiperkeratosis hitam kekuningan dan fisura pada hampir seluruh tubuh, hipoplasia aurikula, ektropion, dan eklabium



**Gambar 2.** Setelah perawatan hari ke-6

## BAHASAN

Iktiosis Harlequin merupakan bentuk ARCI paling berat dengan angka kematian yang tinggi. Prevalensi di Jerman 1:2 juta penduduk dan di Inggris angka kejadian 5 kasus pertahun.<sup>2-4</sup> Kasus ini merupakan kasus ketiga di Manado sejak tahun 1994.<sup>9</sup> Pada awalnya disebut sebagai fetus Harlequin dikarenakan angka kematian yang tinggi, seiring angka harapan hidup yang meningkat maka istilah yang digunakan ialah bayi Harlequin atau iktiosis Harlequin yang lebih sesuai.<sup>4</sup>

Penyebab iktiosis *Harlequin* ialah mutasi gen ABCA12 pada kromosom 2 (2q34) yang mengkode *adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC)* dan berperan pada sekresi granula lamelar pada stratum granulosum kulit dan transpor lipid epidermal sehingga tidak terbentuk lamela lipid pada ruang ekstrasel. Hal ini menyebabkan kehilangan cairan tubuh dan gangguan pada regulasi suhu tubuh sehingga terjadi gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Mutasi gen ABCA12 juga menyebabkan diferensiasi keratinosit prematur. Ekspresi proteases kalikrein 5 dan *cathepsin D* yang berfungsi dalam proses deskuamasi juga tertekan. Perkawinan sedarah meningkatkan insiden terjadinya iktiosis Harlequin.<sup>1,4</sup> Pada pasien ini kakek dan nenek pasien merupakan sepupu satu sama lain.

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang patognomonik. Bayi biasanya lahir prematur dengan lembaran kulit tebal, berwarna kuning kecoklatan, melekat erat, meliputi seluruh tubuh sehingga membatasi pergerakan. Segera setelah lahir, kulit yang kaku dan tegang robek membentuk celah-celah kulit kemerahan dan dalam hingga dermis yang membentuk pola geometrik (*diamond shaped*) atau kostum Harlequin. Wajah menunjukkan distorsi dengan kelopak mata tertarik keluar (ektropion) bilateral, dan mulut terlipat keluar (eklabium). Hidung dan daun telinga melekat pada kulit dan terlihat rudimenter. Tangan dan kaki mengalami edema, dapat terbungkus seperti sarung tangan atau terbungkus membran

mukoid, tetapi jari-jari tangan terbentuk normal di bawahnya. Nekrosis jari-jari dapat terjadi, dan kepala dapat tampak mikrosefali. Kelainan kongenital ditemukan pada beberapa kasus.<sup>1,4</sup> Pasien ini lahir dengan penebalan kulit berwarna kuning kehitaman dan pada hari ke-2 kulit semakin menebal dan menghitam disertai dengan pecah-pecah hebat membentuk celah-celah luka akibat tarikan kulit. Kelopak mata dan mulut pada hari ke-2 juga tertarik keluar. Pada hari ke-2 sampai hari ke-7 kulit semakin menebal dan menghitam tetapi fisura mengalami perbaikan. Pada pemeriksaan fisik didapatkan ektropion, eklabium, telinga rudimenter, dan jari-jari yang terbungkus selaput mukoid dan edema. Secara generalisata kulit menunjukkan hiperkeratosis berwarna hitam kekuningan dan fisura. Gambaran klinis pasien ini patognomonik untuk iktiosis Harlequin.

Diagnosis prenatal juga dapat dilakukan untuk mendiagnosis secara dini iktiosis Harlequin. Dengan menggunakan biopsi fetal dan dilihat dengan mikroskop cahaya tampak keratinisasi prematur pada kehamilan 20-22 minggu. Dengan menggunakan mikroskop elektron tampak vesikel intraepidermal atipikal pada kehamilan 18 minggu. Amniosentesis pada kehamilan 17-19 minggu menunjukkan vesikel lipid intrasel dan granula lamelar abnormal pada keratinosit yang terlepas. Pada pemeriksaan *ultrasound* tampak penebalan kulit fetus dengan wajah dismorfik disertai dengan mulut yang terbuka dan lidah yang menjulur. Gambaran lain yang dapat ditemukan ialah pertumbuhan intrauterin yang terhambat, ekstremitas yang pendek dan kontraktur pada sendi-sendi. Identifikasi gambaran ini tergantung dari operator. Temuan dari mutasi gen ABCA12 memberikan kemungkinan untuk mendiagnosis lebih dini lagi yakni pada kehamilan 9-12 minggu menggunakan *chorionic villus sampling* atau amniosentesis. Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan prenatal, dikarenakan ibu pasien sangat jarang mengontrolkan kehamilannya dan tidak pernah dilakukan pemeriksaan *ultrasound*.

Berdasarkan WHO, prematur merupa-

kan kelahiran bayi sebelum usia 37 minggu terhitung sejak hari pertama dari periode haid yang terakhir. Berat lahir rendah jika berat badan kurang dari 2500 gram. Prematur dan berat lahir rendah terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas.<sup>12</sup> Pada iktiosis Harlequin sering terjadi sepsis dan gangguan pernafasan.<sup>1</sup> Pasien ini lahir pada kehamilan 37 minggu yang masih termasuk usia kehamilan normal dengan berat badan lahir 2500 gram dari ibu yang telah berusia 36 tahun dan merupakan kehamilan ke-6. Pada pasien ini tidak didapatkan demam, namun hal ini tidak menyingkirkan kemungkinan sepsis karena berpeluang adanya gangguan termoregulasi. Frekuensi pernafasan juga meningkat yang kemungkinan dikarenakan adanya tahanan dari kulit yang menebal.

Sepsis adalah *systemic inflammation response syndrome* (SIRS) yang diduga atau terbukti disebabkan oleh infeksi. Pada neonatus dan anak dikatakan SIRS bila 2 atau lebih dari 4 kriteria terpenuhi, yaitu suhu tubuh  $>38,5^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$ ; takikardia atau bradikardia lebih dari 0,5 jam; serta peningkatan frekuensi nafas dan leukosit yang meningkat/menurun atau terdapat  $>10\%$  neutrofil imatur. Denyut jantung normal sesuai usia, yaitu: 0-3 bulan 100-150x/menit; 3-6 bulan 90-120x/menit; 6-12 bulan 80-120x/menit; dan 1-3 tahun 70-110x/menit. Frekuensi napas normal sesuai usia, yaitu: 0-3 bulan 35-55x/menit; 3-6 bulan 30-45x/menit; 6-12 bulan 25-40x/menit; dan 1-3 tahun 20-30x/menit. Pada pasien ini terdapat takikardia dan peningkatan frekuensi napas sehingga telah memenuhi 2 kriteria dan dapat didiagnosis sebagai SIRS. Adanya sepsis belum dapat disingkirkan karena tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium akibat kegagalan dalam pengambilan darah. Suhu badan yang dalam batas normal kemungkinan dikarenakan gangguan termoregulasi pada pasien dengan iktiosis Harlequin. Penyebab kematian pasien ini tetap lebih mengarah pada sepsis berdasarkan acuan pustaka yang menyatakan bahwa sepsis merupakan penyebab kematian terbanyak, terlebih lagi pada pasien ini terjadinya SIRS telah dapat

ditegaskan.

Diagnosis banding iktiosis Harlequin ialah *collodion baby* tetapi tidak sulit untuk membedakannya dari gambaran klinis yang lebih ringan pada *collodion baby*. Pada beberapa kasus gambaran klinis berada diantara keduanya, dan disebut sebagai *chrysalis babies* yang dapat dimasukkan dalam iktiosis Harlequin dengan fenotip yang lebih ringan.<sup>4</sup>

Penatalaksanaan selama periode neonatal merupakan perawatan secara intensif dalam inkubator yang lembab yang dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan nutrisi, memantau suhu tubuh, memperbaiki cairan dan elektrolit, serta pencegahan terjadinya gangguan napas, pneumonia atau sepsis. Ektropion memerlukan perawatan bersama dengan Bagian Mata. Pemberian emolien dibutuhkan dan pemberian retinoid sistemik secara dini, terutama *acitretin* (dosis awal 1mg/kg/hari) menunjukkan perbaikan dan meningkatkan angka harapan hidup.<sup>3</sup> Pada pasien ini perawatan dilakukan secara intensif di dalam inkubator yang lembab, namun kontrol dehidrasi, gangguan elektrolit dan sepsis tidak maksimal karena kegagalan pengambilan darah untuk pemeriksaan laboratorium. Pemberian nutrisi dan pencegahan dehidrasi dengan menggunakan *nasogastric tube*. Retinoid sistemik tidak diberikan karena produk tersebut tidak tersedia di pasaran. Pengobatan sistemik yang diberikan amoksisilin drip 3x50mg (0,5ml) untuk pencegahan sepsis. Pengobatan topikal diberikan emolien (*pseudoceramide, phytosterols, stearic acid, vegetable oil, squalene*, dan *Zn oxide*) 3xoles/hari pada kulit yang mengalami hiperkeratosis dan krim asam fusidat 2xoles/hari pada fisura. Kompres NaCl 0,9% 2 kali/hari selama 30 menit untuk hidrasi dan melunakkan hiperkeratosis. Pada mata dioleskan salep kloramfenikol 2 kali/hari dan diteteskan airmata artifisial 1 tetes/jam serta menutup mata dengan kasa untuk mencegah kecacatan dari mata dikarenakan tidak adanya palpebra yang melindungi.

Prognosis penyakit ini sangat buruk; pasien biasanya meninggal hanya dalam

beberapa hari dari kelahiran. Penyebab meninggal tersering disebabkan oleh sepsis dan gangguan napas. Terjadinya gangguan napas selain disebabkan hambatan gerakan dada akibat hiperkeratosis, juga dapat disebabkan karena gangguan alveoli paru yang mengarah pada *alveolar collapse*. Perawatan intensif dan penggunaan retinoid sistemik pada akhir ini meningkatkan angka harapan hidup. Lebih dari separuh pasien iktiosis Harlequin dapat melewati masa neonatus. Bayi yang bertahan hidup akan memperlihatkan gambaran fenotip iktiosis lamelar dan *nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma*.<sup>4,5</sup> Terdapat gangguan pertumbuhan terutama gangguan motorik tetapi tidak memengaruhi kecerdasan. Sebagai contoh, salah satu kasus seorang perempuan berusia 26 tahun yang pada awal kehidupan mengonsumsi *etretinate* dari minggu pertama kelahirannya dan dihentikan saat berusia 18 bulan tumbuh dengan eritroderma iktiosiform berat dan kontraktur pada ekstremitas tetapi tetap masuk sekolah umum. Pada pasien ini meskipun masih termasuk kelahiran aterm dan berat badan lahir masih normal tetapi berada pada ambang batas bawah sehingga hal ini masih menjadi faktor resiko. Hambatan untuk mengakses vena perifer baik mengambil darah untuk pemeriksaan laboratorium (elektrolit, gangguan renal, infeksi), pemberian nutrisi, dan terapi sistemik juga memperburuk prognosis. Pasien ini meninggal pada usia 8 hari (hari perawatan ke 7), yang diduga akibat sepsis.

## SIMPULAN

Kami melaporkan kasus seorang bayi aterm dengan iktiosis Harlequin. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Perawatan dilakukan pada inkubator yang dilembapkan di ruang perawatan intensif neonatus untuk menjaga suhu tubuh dan mengurangi kehilangan cairan tubuh. Pemberian nutrisi dan obat-obatan sistemik per oral melalui NGT. Pengobatan sistemik yang diberikan ialah amoksisilin drip 3x0,5ml. Pengobatan topikal berupa emolien, krim asam fusidat, kompres terbuka NaCl 0,9%, dan salep

kloramfenikol untuk mata. Terapi retinoid sistemik tidak dapat diberikan karena tidak tersedia di pasaran. Pemeriksaan laboratorium tidak dilakukan karena kegagalan dalam pengambilan darah.

Prognosis kasus ini *quo ad vitam malam, quo ad functionam malam, quo ad sanationam malam*. Pasien meninggal pada usia 8 hari pada hari perawatan ke 7 yang diduga karena sepsis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. **Fleckman P, Digiovanna JJ.** The ichthyoses. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8th ed). New York: McGraw Hill Companies, 2012; p. 507-38.
2. **Oji V, Metze D, Traupe H.** Inherited disorders of cornification. In: Burn T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. (9th ed). West Sussex: Willey-Blackwell, 2016; p. 65,1-40.
3. **Richard G, Ringpfeil F.** Ichthyoses, erythrokeratodermas and related disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Bologna Dermatology*. (3rd ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012; p. 837-68.
4. **Toole EA, Kelsell DP.** Harlequin ichthyosis. In: Irvin A, Hoeger P, Yan A, editors. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology* (3rd ed). West Sussex: Willey-Blackwell, 2011; p. 171-6.
5. **Martin KL.** Disorders of keratinization. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed). Philadelphia: Elsevier, 2016; p. 3168-75.
6. **Deepthi DK, Pallavi K, Supriya K, Srinivasa B.** Harlequin ichthyosis-an autosomal disorder in infant. *J iMedPub*. 2016; 1:1-3.
7. **Rathore S, David LS, Beck MM, Bindra MS.** Harlequin ichthyosis: prenatal diagnosis of rare yet severe genetic dermatosis. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(11):4-6.
8. **Farhadi R, Kazemi SH.** Harlequin ichthyosis in a neonate born with assisted reproductive technology: a case report. *MJIRI*. 2013; 27:229-32.

**9. Warouw M, Sutanto HU, Pandaleke HEJ, Wilar R.** Satu kasus iktiosis harlequin pada bayi aterm. *Media Dermato-Venereologica Indonesia*. 2012;39(1); 15-20.

**10. James WD, Berger TG, Elston DM.** *Andrews' Disease of the Skin* (12th ed). Philadelphia: Elsevier, 2016; p. 542-70.