

Diagnosis Iktiosis Lamelar

(*Diagnosis of Lamellar Ichthyosis*)

Maylita Sari, Trisniartami S

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo

Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: Iktiosis lamelar merupakan kelainan autosomal resesif yang timbul saat lahir dan berlangsung seumur hidup. Meskipun tidak mengancam jiwa tapi kelainan ini dapat menimbulkan stres psikologis bagi penderitanya. **Tujuan:** Melaporkan kasus iktiosis lamelar yang jarang. **Kasus:** Iktiosis lamelar pada laki-laki 11 tahun. Lahir terbungkus membran kolodion, mengelupas digantikan sisik pada kulit seluruh tubuh. Kulit kering dengan pola *mosaic* seperti sisik ikan disertai ektropion, eklabium dan deformitas telinga. Tidak ditemukan kelainan yang sama pada keluarga. Histopatologi menunjukkan hiperkeratosis dengan vakuolisasi stratum granulosum. Pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan trigliserida. **Penatalaksanaan:** Pengobatan awal terdiri dari urea 10%, biokrim setelah mandi dan oleum cocos. Kemudian diberikan topikal retinoid 0,05% dan natrium fusidat untuk erosi. Pemakaian jangka panjang *topikal retinoid* terbatas karena bisa menyebabkan iritasi dan waspada absorpsi sistemik pada anak. **Kesimpulan:** Diagnosis Iktiosis lamelar ditegakkan berdasarkan riwayat klinis, pemeriksaan fisik dan histopatologi. Pengobatan simptomatis yang seumur hidup dengan emolien dan keratolitik diperlukan untuk mengurangi sisik, kulit kering dan memperbaiki kualitas hidup.

Kata kunci: *iktiosis lamelar, autosomal resesif, membran kolodion, topikal retinoid*

ABSTRACT

Background: Lamellar ichthyosis is an autosomal recessive ichthyosis that appears at birth and present throughout life. The disorder is not life threatening. It is quite disfiguring and causes considerable psychological stress to affected patients. **Purpose:** To report a rare case of lamellar ichthyosis. **Case:** A case of lamellar ichthyosis in 11-year-old boy with a history of a collodion membrane presented with scale in a generalized distribution. Dry skin in mosaic pattern like skin fish, ectropion, eclabium, deformity of ears, were found in this patient. Histopathology examination showed epidermal hyperkeratosis with vacuolization of granulosum layer. No other relatives in the pedigree with the same disease. Laboratory examination gave an increasing of triglycerides. **Case Management:** Initial treatment consisted of urea 10%, biocream and oleum cocos. Then topical retinoid 0,05% and natrium fusidat is given. It could reduce the scale but limited use long period due to skin irritation and systemic absorption in children. **Conclusion:** The diagnosis of lamellar ichthyosis was established by family history, clinical and histopathology examination. Lifetime and symptomatic therapy (emolient, keratolytic) will be needed to increase the quality of life.

Key words: *lamellar ichthyosis, autosomal resesive, collodion membrane, topical retinoid*

Alamat korespondensi: Maylita Sari, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: (031) 5501609, e-mail: sharylita@gmail.com

PENDAHULUAN

Iktiosis merupakan kelompok berbagai penyakit keratinisasi yang diwariskan dan penyakit kulit dapatan yang ditandai oleh sisik menyeluruh.^{1,2} Iktiosis Lamelar (IL) merupakan salah satu dari dua spektrum klinis utama fenotip *Congenital Autosomal Recessive Ichthyosis* (CARI). Penyakit ini kurang umum dibanding *Non-Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma* (NBIE, spektrum lain CARI), dengan

angka kejadian sekitar 1 dari 300.000. Penyakit tersebar di seluruh dunia. Pada bentuk parahnya, penyakit ini mudah dikenali, tetapi ada heterogenitas dan penyakit ini bisa dirancukan dengan iktiosis lain.^{2,3,4}

Classic IL dicirikan oleh sisik lamelar besar mirip piring, ektropion, eklabium.^{2,4} IL sering disebabkan oleh mutasi gen yang mengkodekan enzim transglutaminase 1 (TGM 1) pada kromosom 14q11. IL biasanya timbul saat lahir dengan *collodion baby*, yakni suatu lapisan translusent (semi-transparan) yang

Pengarang Utama 2 SKP. Pengarang Pembantu 1 SKP
(SK PB IDI No. 318/PB/A.7/06/1990)

mengelupas 10–14 hari.^{5,6} IL berlangsung seumur hidup. Penyakit ini hampir selalu melibatkan seluruh permukaan kulit. Gambaran parah *classic* IL biasanya eritrodermi minimal hingga tanpa eritrodermi.^{1,7} Keterbatasan gerak sendi, kontraktur fleksi, *sclerodactily* jari dan hipoplasia bawaan pada tulang rawan bisa terjadi. Stratum korneum tebal dan sisik pada kulit kepala menyelubungi rambut, infeksi sering mengakibatkan skar alopesia. Kuku bisa berbintik-bintik, berkerut, beralur atau menebal, sering dengan penumpukan subungual keratin. Hiperkeratosis dapat mengganggu fungsi kelenjar keringat normal, mengakibatkan hipohidrosis. Beberapa pasien mempunyai intoleransi yang berat terhadap panas dan harus menghindari panas berlebihan.^{1,7,8}

Diagnosis IL berdasarkan temuan klinis. Penunjang diagnosis sangat penting, namun cukup sulit interpretasinya, sering sulit dibedakan dengan NBIE. Dengan mikroskop elektron, gambaran IL bervariasi. Imunohistokimia menunjukkan tingginya ekspresi loricrin dan involucrin yang tersebar secara abnormal pada sitoplasma keratinosit, dengan warna transglutaminase sitoplasma yang pudar.^{3,9} Diagnosis prenatal berdasarkan analisis molekular DNA fetus merupakan metode yang lebih dipilih, tetapi hanya mungkin dilakukan pada keluarga yang defek molekularnya diketahui.⁴

Pengobatan IL hanya dengan simtomatis. Emolien berguna untuk menjaga kulit tetap halus dan menyerap air (*hydrated*). Obat keratolitik digunakan untuk mendorong pengelupasan dan penipisan stratum korneum. Lubrikasi kornea untuk ektropion. Retinoid oral bisa menghasilkan perbaikan signifikan, namun hati-hati efek samping penggunaan jangka panjang.^{1,5} Pasien IL mempunyai rentang umur normal, pada bentuk parah jarang membaik seiring usia dan masalah psikologis yang disebabkan oleh efek kosmetik dan depresi serta buruknya prestasi sekolah. Oleh karena itu, terapi seumur hidup diperlukan untuk meningkatkan kualitas hidup.³

LAPORAN KASUS

Seorang anak umur 11 tahun dari suku Madura rawat inap di Bagian Kulit RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, dengan sisik di seluruh tubuhnya. Sisik pada tubuhnya timbul 1 minggu sesudah ia lahir. Mula-mula ia lahir terbungkus membran mirip kolodion yang mengelupas beberapa hari kemudian, dan kemudian kulit pada hampir seluruh tubuhnya mengering, menebal dan bersisik seperti ikan. Sejak lahir, kelopak matanya terlipat keluar dan bibirnya

tertarik ke belakang. Mata terlipat keluar mempersulit pasien ini untuk menutup matanya secara penuh, kemudian kedua mata berair. Bibir tertarik ke belakang mempersulit pasien ini untuk menutup bibirnya secara penuh tetapi ia tidak kesulitan makan dan minum. Rambut rontok disertai sedikit erosi pada kulit kepala karena ia sering menggaruk kepala. Ada deformitas telinga tetapi tidak ada kelainan fungsi dengar. Tidak ada deformitas tangan dan tidak ada kesulitan untuk menggerakkan tangan. Pasien masih bisa berkeringat, tidak ada gangguan buang air besar, tidak ada keluhan buang air kecil, dan tidak ada kelainan komunikasi dan pertumbuhan. Ia pernah sekali tidak naik kelas saat SD. Tidak ada riwayat atopi. Ia anak pertama dari orang tua sehat dan mempunyai adik perempuan sehat. Tidak ada riwayat penyakit yang sama pada keluarga lain begitu pula dari ciri ibu dan ayah. Ibu dan ayahnya tidak berkerabat. Ibunya pernah menjalani perawatan antenatal rutin pada seorang bidan. Tidak ada riwayat sakit selama hamil, obat-obatan atau medikasi herbal selama kehamilan. Ia lahir prematur 8 bulan, dilahirkan spontan dengan bantuan bidan dengan berat lahir di bawah 2100 gram dan diobati serta dirawat inap di Rumah Sakit Bangkalan selama 2 pekan dan pada saat itu penderita terbungkus membran transparan yang terkelupas beberapa hari kemudian. Tidak ada riwayat kunjungan atau obat yang diminum dari dokter umum atau dokter spesialis kulit sejak lahir.

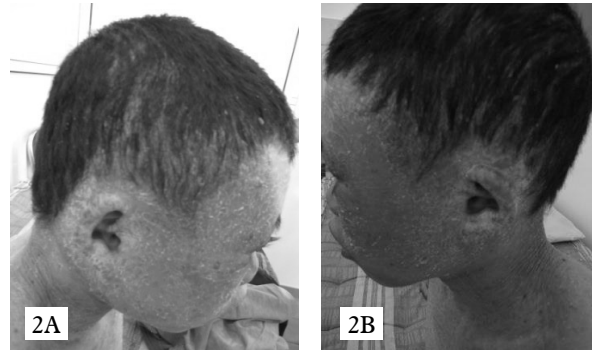
Pemeriksaan fisik menunjukkan pasien yang sadar penuh, berat badan 40 kg. Didapatkan ektropion pada kedua mata, eklabium pada bibir dan deformitas pada kedua telinga (mikrotia). Tidak ditemukan kontraktur pada tangan dan kaki. Pemeriksaan kulit muka, batang tubuh, punggung, bokong, ekstremitas atas dan bawah menunjukkan kulit iktiosis seperti sisik ikan. Sisiknya transparan, hiperkeratosis mirip lembaran, tepinya lepas dan melekat di tengah. Ada sedikit eritema, erosi, tidak ada hipohidrosis, dan tidak berbau. Bagian tangan dan kaki ada sedikit hiperkeratosis, fisura, erosi. Rambut sedikit rontok pada bagian kepala.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hasil darah lengkap dan urin lengkap normal. Albumin 4,7 dan trigliserida 579. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan irisan jaringan kulit dengan hiperkeratosis epidermis dan vakuolisasi lapisan granulosum. Terdapat infiltrasi limfosit perivaskular. Pola ini dapat ditemukan pada iktiosis lamelar.

Konsul dari Bagian Mata menunjukkan ektropion sikatrikalis dekstra dan sinistra yang diterapi dengan



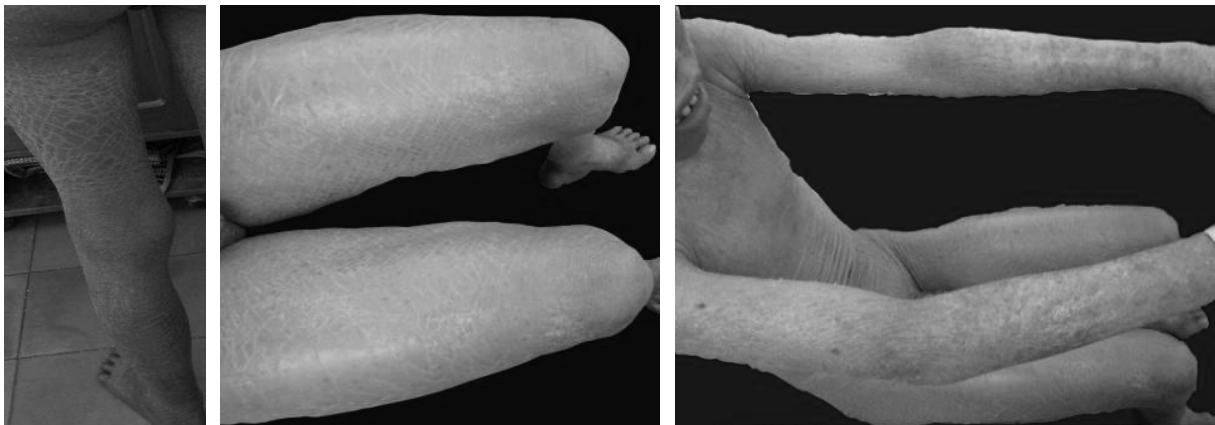
Gambar 1. Hiperkeratosis seperti lembaran, pada wajah ditandai dengan ektropion, eklabium.



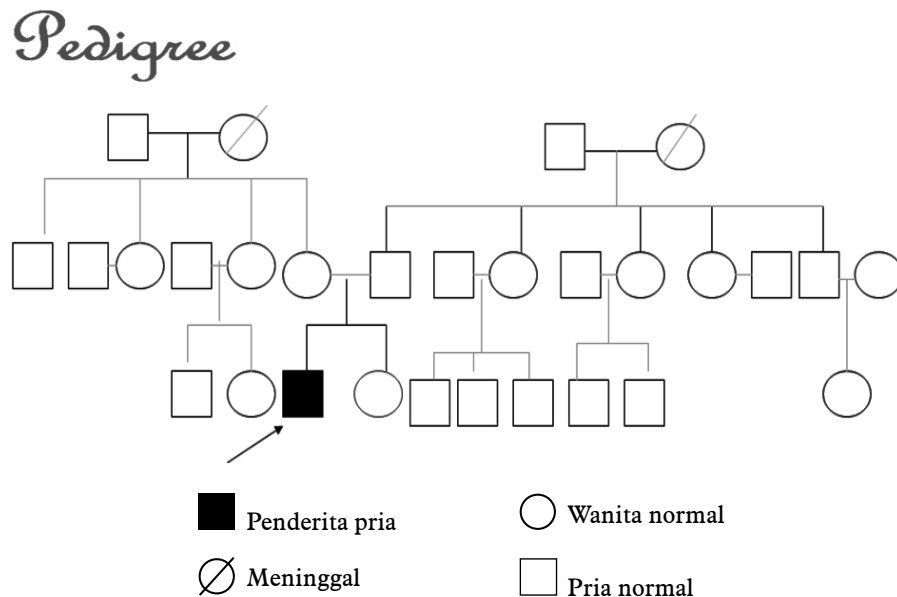
Gambar 2. Kongenital *auriculae* hipoplasia.



Gambar 3. Iktiosis seperti sisik ikan di regio *trunk*.



Gambar 4. Ekstremitas atas dan bawah terdapat hiperkeratosis yang difus, terkesan menonjol pada fleksura ekstremitas bawah.

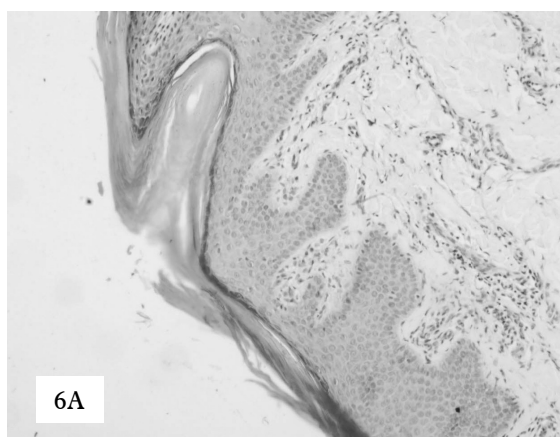


Gambar 5. Pedigre keluarga penderita.

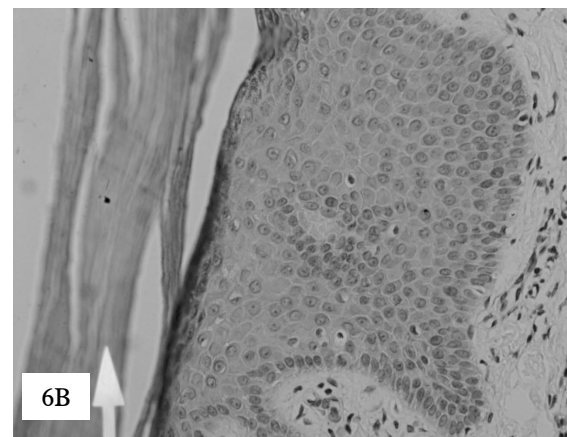
kloramphenikol eye drop satu tetes tiga kali sehari dan *artificial tears non-preservative* satu tetes delapan kali sehari. Pasien dianjurkan untuk konsul lagi untuk rekonstruksi dan pengobatan ektropion. Konsul dari Bagian THT menunjukkan otitis eksterna dextra et sinistra dan *auricular deformity dextra et sinistra (microtia)* yang disebabkan oleh penyakit yang mendasari dan diobati dengan *otopraf ear drop* tiga tetes empat kali sehari. Bagian Jiwa berkesimpulan bahwa pasien ini mengalami masalah yang terkait dengan kondisi medis, yang mereduksi kemampuan pasien untuk

bersosialisasi dan masalah pendidikan. Bagian Jiwa menganjurkan agar pasien dibiarkan bersosialisasi pelan-pelan dan agar diberi guru privat untuk belajar baca-tulis.

Penatalaksanaan di bidang kulit adalah urea 10% dan biokrim sebagai krim *hypoallergenic ambiphilic* yang dioleskan ke muka sesudah mandi. *Oleum coccus* (minyak kelapa) sebagai emolien (pelembut kulit) dioleskan setiap 1–2 jam ke seluruh tubuh. Diberikan juga topikal retinoid 0,05% sebagai obat keratolitik. Krim natrium fusidat dioleskan pada lesi erosi.



40 ×



100 ×

Gambar 6. A dan B Histopatologi menunjukkan hiperkeratosis epidermis dengan vakuolisasi stratum granulosum dan infiltrat limfosit perivaskular pada pembesaran 40× (gambar 6A) dan 100× (gambar 6B).

PEMBAHASAN

Kasus *congenital ichthyosis* (CI) sulit untuk diklasifikasikan tipenya, karena penyakit yang jarang dan banyaknya gambaran yang tumpang-tindih. Tes diagnostik dengan mikroskop elektron pada epidermis mahal dan lebih menghabiskan waktu. Kemajuan di bidang genetika molekular CI dewasa ini, seperti tes DNA sederhana diharapkan bisa digunakan, tetapi mutasi gen penyebabnya jarang dapat dibuktikan.¹⁰

Diagnosis banding IL disamping CIE/NBIE adalah *x-linked ichthyosis*, *epidermolytic hyperkeratosis*, dan *syndromic ichthyosis* (seperti, *Sjögren-Larsson syndrome* dengan penyakit neuroektodermal; *Netherton's syndrome* dan *trichothiodystrophy* yang mempunyai iktiosis, rambut rapuh, gangguan intelektual, penurunan fertilitas dan postur pendek. CI ini mempunyai gambaran identik dan tidak dapat dibedakan lebih dini dari LI dan NBIE. Mereka semua dapat timbul dengan temuan klinis yang sama saat lahir. Penyakit keratinisasi lain yang lebih umum seperti autosomal dominan iktiosis vulgaris tidak dimasukkan disini karena penyakit ini tidak timbul saat lahir.^{2,10,11} Pada pasien ini tidak ada tanda dan gejala keterbelakangan mental, gaya berjalan guntung, defisit wicara, epilepsi atau degenerasi pigmen retina yang ada pada Sjögren-Larsson syndrome. Selain itu, pada kasus ini tidak ada kelainan rambut (rambut bambu), tidak ada atopi dan tipe iktiosis bukan linearis circumflexia yang biasa ditemukan pada *Netherton's syndrome*.¹²

Pada *epidermolytic hyperkeratosis*, kulitnya basah, merah, dan lunak saat lahir. Sisik tebal, menyeluruh, dan verukosa terjadi dalam waktu beberapa hari. Kulit yang tampak normal di tengah-tengah area hiperkeratotik merupakan tanda diagnostik yang sangat penting. Rambut dan mukosa biasanya normal, tetapi keterlibatan matriks kuku bisa abnormal. Ektropion tidak terlihat. Pada kasus ini, tidak ada lepuhan yang ditemukan, tidak ada kulit yang tampak normal di tengah-tengah area hiperkeratotik dan ditemukan ektropion.^{4,12} *X-linked ichthyosis* memperlihatkan sisik menyeluruh saat lahir atau sesaat sesudah lahir. Sisik ini sangat menyolok pada ekstremitas, leher, batang tubuh, dan pantat. Lipatan fleksura, telapak tangan, dan telapak kaki tidak bersisik. Sisik sering berwarna coklat, melekat kuat, dan dipisahkan oleh area sempit kulit yang tampak normal. Lesi spesifik yang terkait dengan penyakit ini adalah adanya *corneal opacities* pada kapsul posterior Descemet's membrane yang terlihat pada pembawa (*carrier*) pria dan wanita yang terserang. Penyakit ini dieksklusikan

oleh fakta bahwa tidak ada *corneal opacities* stromal tak beraturan dan sisik yang menutupi keseluruhan luas tubuh tidak berwarna coklat tua atau tampak kotor.^{1,4}

Pada kasus ini, diagnosis IL (salah satu bentuk CI) didasarkan pada riwayat pasien, temuan pada kulit dan diperkuat dengan hasil dari histopatologi kulit yang memperlihatkan hiperkeratosis menyolok dengan infiltrat limfosit perivaskular. Meski histopatologi kulit tidak khas, namun dapat dibedakan dengan NBIE yang merupakan spektrum paling dekat dengan IL, di mana penebalan ringan stratum korneum dengan fokus parakeratosis hanya ditemukan pada NBIE, sedangkan IL mempunyai stratum korneum sangat tebal dengan sedikit atau tanpa area parakeratosis.¹

IL dan NBIE saat lahir memberikan manifestasi bayi kolodion, ini harus dibedakan dari fetus harlequin yang merupakan bentuk paling parah dari CI *newborn* dan diwariskan sebagai sebagai ciri autosomal resesif.^{12,13,14} Pada NBIE, eritoderma cenderung persisten dan sisiknya, meski menyeluruh, lebih halus dan putih dibanding pada IL. Eritema berkurang pada umur lebih tua dan bisa hilang pada usia paruh baya, sedangkan sisik terus ada dan bahkan bisa semakin parah seiring usia. Hiperkeratosis tampak menyolok di sekitar lutut, siku dan telapak tangan dan tapak kaki. Beberapa pasien mempunyai rambut jarang, sikatrikal alopesia dan distrofi kuku kadang ditemukan.¹⁵

Pada IL, membran kolodion yang digambarkan sebagai membran tebal dan ketat mirip lembaran/lempengan berminyak yang membungkus bayi saat lahir selanjutnya mengelupas. Ini diikuti terjadinya sisik besar mirip lembaran. Sisik pada kulit melibatkan seluruh tubuh. Sisik mempunyai tepi meninggi dan bagian tengahnya melekat yang tersusun sedemikian rupa sehingga kulit tampak seperti mosaik. Sekitar 3/4 anak-anak yang terserang penyakit ini mengidap ektropion bilateral yang tampaknya diakibatkan oleh kulit sangat kering. Ektropion bisa menyebabkan kelainan aliran air mata, yang mengakibatkan keratitis. Intoleransi terhadap panas bisa timbul dan disebabkan oleh disfungsi kelenjar keringat.^{3,7} Pada kasus ini, pemeriksaan klinis menunjukkan sisik mirip lembaran menyeluruh, sedikit eritema, dan fisura. Ada ektropion, eklabium, dan mikrotia sejak ia lahir.

Pada kasus ini, ada peningkatan trigliserida serum yang mungkin berpengaruh pada IL yang disebabkan oleh mutasi gen ALOX yang ikut andil dalam metabolisme lipid dan pertahanan

lipid epidermis. Penggunaan retinoid oral pada pasien ini juga terbatas yang disebabkan oleh peningkatan trigliserida. Mutasi gen yang terkait dengan CARI mengakibatkan prematuritas iktiosis di mana kehamilan yang terserang akan mengalami polihidramnion pada trimester kedua. Biasanya, ini akan menimbulkan kelahiran prematur. Bayi kolodion sering lahir prematur sebagaimana riwayat pasien ini yang lahir pada bulan ke-8 kehamilan.^{4,16} IL diwariskan secara autosomal resesif, maka penyakit ini akan diekspresikan pada homozigot dengan frekuensi dan keparahan yang sama pada kedua jenis kelamin. Pada autosomal resesif, jika kedua orang tuanya adalah pembawa (heterozigot), maka sebesar $\frac{1}{4}$ kemungkinan anak-anak mereka akan normal homozigot. Kasus ini adalah anak pertama dari keluarga dengan penyakit ini dan tidak ada hubungan keluarga pada orang tua.¹⁶

Penanganan semua tipe kulit kering dengan penghambatan hilangnya air, rehidrasi, pelunakan stratum korneum dan pengurangan sisik dan pruritus. Mandi dengan sedikit sabun dan hidrasi kulit kering dengan sering menggunakan krim atau losion pelembap akan berguna. Stratum korneum dapat menyerap 6 kali beratnya dalam air, dan emolien berat seperti petrolatum *jelly* (Vaseline®) atau sediaan air dalam minyak (contohnya, Decubal®/Eucerin®) harus dioleskan saat kulit masih basah. Urea berkonsentrasi 10 hingga 20% (dalam krim, losion, atau salep) mempunyai efek pelunak dan pelembap terhadap stratum korneum dan berguna dalam mengendalikan kulit kering dan pruritus. Propilen glikol (60% dalam air) dengan atau tanpa oklusi juga dapat efektif dalam membersihkan sisik. Asam salisilat berkonsentrasi antara 3 dan 6% memacu pengelupasan sisik dan pelunakan stratum korneum luas. Salisilat harus digunakan dengan hati-hati pada area luas, terutama pada anak-anak, disebabkan oleh adanya laporan tentang keracunan salisilat sistemik. Asam retinoid topikal (contohnya, Retin-A) mengurangi sisik tebal, meski obat ini menimbulkan perih jika dioleskan pada area fisura. Beberapa terapi lebih baru yang menghasilkan perbaikan klinis antara lain meliputi krim lemak Locobase, yang terdiri dari asam laktat 5% dan propilen glikol 20% pada alas krim lipofilik; *N*-acetylcysteine topikal yang mempunyai efek anti-proliferasif; tazarotene 0,05% yang merupakan retinoid selektif reseptor; dan *calcipotriol* yang merupakan turunan sintetis dari vitamin D-3.^{7,17}

Penggunaan emolien menjadi dasar pengobatan IL dan obat keratolitik pada anak-anak bisa menyebabkan

iritasi kulit dan risiko absorpsi sistemik. Pada kasus IL ringan ini, mula-mula kita menggunakan krim urea 10% dan biokrim di muka sesudah mandi untuk topikal emolien, minyak kelapa setiap 1–2 jam setiap hari dan antibiotik topikal seperti salep natrium fusidat untuk mengobati fisura dan erosi kulit. Satu tetes *cyteer eye drop* delapan kali sehari pada mata ektropion sebagai hidrasi untuk mencegah keratitis.^{6,7} Retinoid 0,05% yang diberikan bisa sebagai terapi topikal pada IL dengan melemahkan ikatan antar sel-sel *cornified* pada stratum korneum, sehingga memungkinkan untuk mengelupas.¹⁷

Sisik berkurang sesudah 2 minggu pengobatan dengan menipisnya sisik terutama pada muka dan tubuh. Sisik mengalami reduksi dan kembali menebal tetapi ini lebih baik dibanding sebelum pasien diobati. Retinoid oral sangat efektif dalam mereduksi jumlah sisik pada pasien IL terutama pada bentuk yang berat. Pada kasus ini, tidak digunakan terapi retinoid oral karena mempertimbangkan risiko yang lebih besar, efek samping toksisitas tulang dan kalsifikasi ligamen akibat penggunaan jangka panjang. Konseling genetik diperlukan bagi keluarga yang terlibat. Diagnostik prenatal, termasuk histopatologi kulit fetus, amniosentesis dan *ultrasound*, tersedia di instalasi khusus. Pada biopsi kulit fetus, diagnosis bisa dilaksanakan pada akhir trimester kedua.^{6,16} Anggota keluarga dari pasien ini berencana untuk mengikuti konseling genetik, namun sampai sekarang mereka belum siap untuk melakukan konseling genetik.

Telah dilaporkan kasus iktiosis lamelar dengan riwayat bayi kolodion, gejala klasik iktiosis seperti sisik ikan, ektropion, eklabium, mikrotia dengan histopatologi hiperkeratosis serta vakuolisasi stratum granulosum sesuai dengan iktiosis lamelar. Pengobatan awal diberikan urea 10% dan biokrim sebagai emolien dan retinoid topikal 0,05% sebagai keratolitik membantu pengelupasan. Pengobatan ini tidak begitu memuaskan karena diperlukan terapi seumur hidup untuk memperbaiki kualitas hidup.

KEPUSTAKAAN

1. Philips SB, Baden HP. Ichthyosiform dermatosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2003. p. 481–505.
2. Digiovanna J, Robinson L. Ichthyosis etiology diagnosis and management. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 81–95.

3. Judge MR, McLean WHI, Munro CS. Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling. Textbook of Dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p. 34.1–23.
4. Hurwitz S. Hereditary skin disorders: The Genodermatoses. In: *Clinical Pediatric Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. p. 107–27.
5. Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. *Fitzpatrick's Color atlas and synopsis of clinical dermatology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2009.
6. Bale SJ, Richard G. Autosomal recessive congenital ichthyosis. Gene Review (cited 2010 September 26). Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
7. Conologue T, Meffert J. Ichthyosis Lamellar. *E-Medicine* 2004 (cited 2010 September 27). Available from: <http://www.emedicine.com>.
8. Meikane KS, Lio PA, Stratigos AJ, Johnson RA. *Color atlas and synopsis of pediatric dermatology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
9. Ganemo A, Pigg M, Virtanen M, Kukk T, Raudsepp H, Ringdahl IR, et al. Autosomal recessive congenital ichthyosis in Sweden & Estonia: clinical, genetic & ultrastructural findings in eighty three patients. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 24–30.
10. Vahlquist A, Ganemo A, Pigg M, Virtanen M, Westermark P. The clinical spectrum of congenital Ichthyosis in Sweden: A review of 127 cases. *Acta Derm Venereol* 2003; 83 Suppl 213: 34–7.
11. Caputo R, Tadini G. *Atlas of genodermatoses*. London: Taylor & Francis; 2006.
12. Milson L, Rizzo W, Richard G. Disorders of cornification. In: Spitz JL, editors. *Genodermatoses A clinical Guide to Genetic Skin Disorders*. 2nd ed. New York: Lippincott-William & Wilkins; 2005. p. 1–54.
13. Zapalowicz K, Wygledowska G, Roszkowski T, Bednarowska A. Harlequin ichthyosis difficulties in prenatal diagnosis. *J Appl Genet* 2006; 47: 195–7.
14. Williams ML, Bruckner AL, Nopper AJ. Generalized disorders of cornification (the ichthyosis). In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2nd ed. New York: Oxford Blackwell Science Ltd; 2006. p. 1304–65.
15. Odom RB, James WD, Andrew's. *Diseases of the skin. Clinical Dermatology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000.
16. Sybert VP, editors. *Genetic skin disorders*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2010.
17. Rubeiz N, Kibbi AG. Management of ichthyosis in infants and children. *Clin Dermatol* 2003; 21: 325–8.