

Modalidad de ponencia: Artículo de revisión

Ictiosis arlequín: una rara enfermedad de la piel

Harlequin ichthyosis: a rare skin disease

Autora: Cynthia Reyes Flores. Estudiante Tercer año de la carrera Medicina. Facultad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Guantánamo. Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3817-8632>
Teléfono móvil: +5356628027 Correo: virdanys@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: las ictiosis son enfermedades que afectan principalmente la piel y aunque existen diversos tipos es la ictiosis arlequín la forma más grave que compromete la vida del recién nacido. **Objetivo:** caracterizar a la ictiosis arlequín atendiendo su fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. **Método:** se realizó una búsqueda y revisión en idioma español e inglés utilizando las palabras claves: bebé coloidón; feto arlequín; ictiosis; ictiosis autosómica recesiva; neonato. Se recopiló información de los años 2015-2021 en el buscador Google Académico. Se obtuvieron un total de 50 artículos, a los que se les aplicó como criterio de selección artículos completos, con referencias disponibles, que se refirieran al objetivo general del trabajo y publicaciones en idioma español e inglés, encontrándose 24 bibliografías que se correspondieron al mismo. **Desarrollo:** se abordan características de la enfermedad, los aspectos patológicos de su aparición, la clínica, principales complicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento. **Conclusiones:** la ictiosis arlequín es una enfermedad rara y de base genética, que causa afecciones en varias regiones del cuerpo, las cuales son causa de complicaciones que comprometen la vida del paciente; con un diagnóstico a tiempo y el cumplimiento de la terapéutica temprana se salvaría la vida de los que la padecen. **Palabras clave:** bebé coloidón; feto arlequín; ictiosis; ictiosis autosómica recesiva; neonato.

ABSTRACT

Introduction: Ichthyosis are diseases that mainly affect the skin and although there are various types, harlequin ichthyosis is the most serious form that compromises the life of

the newborn. **Objective:** to characterize harlequin ichthyosis considering its pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Method:** a search and review was carried out in Spanish and English using the keywords: colloidon baby; harlequin fetus; ichthyosis; autosomal recessive ichthyosis; neonate. Information from the years 2015-2021 was collected in the Google Scholar search engine. A total of 50 articles were obtained, to which complete articles were applied as selection criteria, with available references, referring to the general objective of the work and publications in Spanish and English, finding 24 bibliographies that corresponded to it. **Development:** characteristics of the disease, the pathological aspects of its appearance, the clinic, main complications, diagnostic methods and treatment are addressed. **Conclusions:** Harlequin ichthyosis is a rare and genetically based disease that causes conditions in various regions of the body, which are the cause of complications that compromise the patient's life; with a timely diagnosis and compliance with early therapy, the lives of those who suffer from it would be saved. **Keywords:** colloidon baby; harlequin fetus; ichthyosis; autosomal recessive ichthyosis; neonate

INTRODUCCIÓN

En el recién nacido pueden ser evidentes numerosos trastornos hereditarios, que pueden causar diversas aberraciones de pigmentación, textura, elasticidad e integridad estructural del integumento. Entre estas patologías se encuentran las ictiosis.⁽¹⁾

La ictiosis es conceptualizada como una enfermedad que afecta fundamentalmente la piel y que tiene un origen eminentemente genético, caracterizada principalmente por la aparición de hiperqueratosis, hipercornificación y fisuras. Estas son consideradas como un signo de mal pronóstico de la enfermedad y constituyen un factor de riesgo de exacerbación y complicaciones de la misma.⁽²⁻⁴⁾

Una descripción no médica que logra transmitir la gravedad de la ictiosis congénita, fue encontrada por Waring en 1932, en un diario guardado por el reverendo Oliver Hart, pastor en la iglesia Bautista en Charleston, Carolina del Sur, en 1896. El prólogo dice: "un jueves, abril 5 de 1750, fui a ver la condición más deplorable de un niño que había nacido la noche anterior de Mary Evans, en Chastown. Fue una sorpresa para los que lo tenían y escasamente sabían cómo describirlo. La piel era seca y dura y parecía

estar agrietada en muchos lugares, en algunas partes asemejaba las escamas de un pescado. La boca era grande y abierta. No tenía nariz externa, pero dos agujeros estaban donde la nariz debía estar. Los ojos parecían como dos masas de sangre coagulada, salidos y aproximadamente más grandes que un "plomo", con aspecto cadavérico. No tenía oídos externos, pero presentaba agujeros donde los oídos debían de estar. Las manos y los pies parecían estar hinchados, estaban flexionados y se sentían completamente duros. La parte posterior de la cabeza estaba más abierta. Hacía una extraña clase de sonido muy extraño que no puede ser descrito. Vivió, aproximadamente, de ocho a cuarenta horas, y estaba con vida cuando yo lo vi".⁽⁵⁾

Los tipos clínicos de ictiosis dependen del modo de herencia, los datos clínicos y anatomopatológicos. Las ictiosis se clasifican en tres grupos: ictiosis verdaderas, estados ictiosiformes e hiperqueratosis epidermolíticas; de cada uno de los grupos existen varios subtipos. Dentro de las ictiosis verdaderas se encuentran tres grupos, la ictiosis autosómica dominante (ictiosis vulgar, ictiosis simple, enfermedad de la piel de pescado), ictiosis recesiva ligada a X (ictiosis nigricans, ictiosis del varón, saurodermia) e ictiosis autosómica recesiva (ictiosis laminar, eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollar y la ictiosis arlequín).⁽⁴⁾

La ictiosis neonatal en su forma más grave, se reconoce como ictiosis arlequín, feto arlequín o queratoma maligno. Aunque es conocida por ser una enfermedad rara en la pediatría por su baja incidencia, es importante para el personal médico el conocimiento de las principales características de ictiosis arlequín en recién nacidos, los posibles mecanismos de aparición de la enfermedad y los elementos relacionados con el diagnóstico prenatal y tratamiento postnatal.

Es por esto que el presente trabajo tiene como objetivo caracterizar a la ictiosis arlequín atendiendo su fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

MÉTODO

Se realizó una exhaustiva búsqueda y revisión en idioma español e inglés, utilizando las palabras clave: bebé coloidón; feto arlequín; ictiosis; ictiosis autosómica recesiva; neonato. Se recopiló información de los años 2015-2021 en el buscador Google

Académico. Se obtuvieron un total de 50 artículos, a los que se les aplicó como criterio de selección artículos completos, con referencias disponibles, que se refirieran al objetivo general del trabajo y publicaciones en idioma español e inglés, encontrándose 24 bibliografías que se correspondieron al mismo. Se utilizaron los métodos de análisis-síntesis, que posibilitaron la interpretación de la bibliografía encontrada y la organización del conocimiento.

DESARROLLO

Concepto de ictiosis arlequín

La ictiosis tipo arlequín pertenece al grupo de las ictiosis congénitas, es la más grave, mortal y es extremadamente rara; razón por la cual los niños afectados mueren a temprana edad. Es una genodermatosis (dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) y está asociada a consanguinidad de carácter recesivo, específicamente, una mutación en el gen ABCA12.^(6,7)

Esta entidad se presenta con un patrón de herencia autosómico recesivo y en muchas ocasiones se ha demostrado consanguinidad entre los progenitores. Los padres que han tenido un hijo afectado tienen un 25% de riesgo de recurrencia en cada embarazo. Este tipo de herencia se expresa únicamente cuando en el genotipo de un individuo hay 2 genes alelos recesivos que pueden ser normales o dañados (mutados). Generalmente los portadores (en este caso los padres del niño) son heterocigotos para el gen, puesto que llevan un alelo normal y otro alterado. Son personas fenotípicamente normales pero que pueden transmitir su alelo defectuoso a sus hijos.⁽⁸⁾

Es por eso que los especialistas en Genética juegan un papel crucial para la familia, ya que son estos los encargados de dar las explicaciones necesarias de cómo y porqué aparece la enfermedad y así evitar malentendidos y situaciones incómodas entre los familiares del enfermo.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud señala que esta patología que afecta a los recién nacidos, tiene una incidencia muy baja. Aproximadamente 27.000 personas a nivel mundial nacen cada año con algún tipo de ictiosis. Las formas con frecuencias bajas

son las ictiosis congénitas autosómicas recesivas con un aproximado a 1 de 200.000 – 300.000 personas. La ictiosis arlequín con un aproximado a 1 de 100.000 – 150.000 personas a nivel mundial es la más crónica con pocas probabilidades de sobrevivencia. (9,10)

A pesar de que sea de incidencia baja, todo médico debe conocer de su existencia y de las medidas terapéuticas a seguir para salvar la vida del paciente, siempre contando con el apoyo de la familia.

Fisiopatología

Esta entidad es de herencia autosómica recesiva, con mutaciones en el brazo largo del cromosoma del gen ABCA12, posición 2q34, que codifica para un transportador de proteínas y de lípidos dentro del queratinocito, que conlleva un defecto en la secreción de lípidos de los gránulos lamelares y defectos cutáneos en la barrera lipídica del espacio intercelular, conformación anormal de la barrera cutánea y gran engrosamiento del estrato córneo. Todo esto conduce a la formación de placas engrosadas de piel y con fisuras profundas desde la vida intrauterina, que restringe la formación de las extremidades. (7,11)

Manifestaciones clínicas

El aspecto y la consistencia de la piel de estos niños han inspirado innumerables metáforas. Se le ha comparado con manzana al horno, corteza de árbol, pared flojamente construida, piel de elefante o rinoceronte, un arnés y cuero marroquí. La piel es dura, parda, agrietada y rígida. Nariz, orejas y dedos aplastados. La quemosis de las conjuntivas oscurece los glóbulos, tiene boca abierta y uñas y pelos hipoplásticos o ausentes. Las vísceras generalmente son normales. (1)

Los bebés suelen nacer prematuros y están “encerrados” en un estrato córneo engrosado que a menudo se describe como armadura. Después del nacimiento se producen fisuras rojas en estas placas duras e inflexibles que se extienden hasta la dermis resultando en una piel parecida a un comodín. Presentan también microcefalia, ectropión y eclabio. El conducto auditivo externo y las fosas nasales aparecen rudimentarios. (12) Además, tienen insuficiencia respiratoria como resultado de la

expansión torácica restringida y deformidades esqueléticas. Se presentan problemas de alimentación, deshidratación e insuficiencia renal. Además, la inestabilidad térmica y las infecciones son comunes. ⁽¹³⁾

En la piel se observan placas hiperqueratósicas extensas, blancas y brillantes, separadas por fisuras profundas, que recubren todo el tegumento, las cuales se disponen en patrones geométricos y tensan la piel, lo que conlleva a ectropión pronunciado y eclabión, que dificulta la succión del recién nacido. ⁽¹⁴⁾ Otras características clínicas son la hipoplasia nasal y de pabellones auriculares, micropene, edema en el dorso y retracción de los dedos de las manos y los pies, aspecto esclerodermiforme, microcefalia, ausencia de pestañas y cejas, entre otras, muchas veces acompañadas de malabsorción intestinal y conducto arterial persistente. Por otra parte, la capa gruesa de la piel restringe la movilidad y conduce a edema o isquemia de las extremidades; mientras que las fisuras cutáneas predisponen a infecciones. ⁽¹⁵⁾

Los pacientes se presentan con una coraza de queratina de consistencia dura y gruesa, color amarillento-grisáceo que cubre toda la superficie corporal, la cual presenta grandes y profundas fisuraciones con forma de “diamantes”, permitiendo observar un fondo eritematoso parduzco y brillante. La pseudosindactilia y los fenómenos isquémicos o necróticos digitales se dan por la constricción motriz de placas hiperqueratósicas verrugoides. ⁽⁶⁾

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico se cuenta con los parámetros siguientes: clínico, histopatológico (microscopia óptica y electrónica), estudios bioquímicos y diagnóstico prenatal. La microscopia electrónica abre una nueva luz en el diagnóstico de las ictiosis.

El método de diagnóstico prenatal es posible y debe emplearse cuando se sospechen formas graves de ictiosis. Los estudios bioquímicos tienen la mayor importancia diagnóstica, demostrados por medio del laboratorio, con pruebas directas, la deficiencia en sulfatasa esteroidea o en su isoenzima aril-C-sulfatasa, o de forma indirecta, con el aumento de la movilidad de la electroforesis de las betalipoproteínas. ⁽¹⁶⁾

El diagnóstico prenatal es el primer paso para la detección temprana de la enfermedad, para lo cual sería muy útil analizar los antecedentes patológicos familiares, la consanguinidad entre los padres y otras alteraciones cutáneas en la familia. ⁽¹⁷⁾

Es importante realizar una historia clínica detallada y examen físico completo con énfasis en el fenotipo cutáneo (patrón de descamación e hiperqueratosis, calidad y color de las escamas), inicio y evolución (bebe colodión, eritrodermia al nacimiento o ictiosis de inicio tardío), presencia de otras características dermatológicas (eritema, prurito, ampollas, erosiones, alteración de fanéreos), compromiso extracutáneo e historia familiar (patrón de herencia). ⁽¹⁸⁾

Diagnóstico diferencial

Cuadros que pueden presentarse de esta forma son el síndrome de Sjögren-Larsson, la tricotiodistrofia, el síndrome de Netherton y la displasias ectodérmicas. Otras son la ictiosis lamelar grave, el eritrodermia ictiosiforme congénita, síndrome de Gaucher y el síndrome de Queratosis-Ictiosis y Sordera. ⁽⁴⁾

Este aspecto es de gran importancia que se realice siempre, ya que permite descartar otras enfermedades que cursan con manifestaciones clínicas y exámenes complementarios casi iguales a los de la ictiosis arlequín y es el primer paso para iniciar para iniciar un tratamiento adecuado.

Complicaciones

En las madres que han tenido hijos con esta afección la probabilidad de recurrencia de la ictiosis es de 25 % en cada nueva gestación. Muchos neonatos con esta enfermedad nacen muertos o mueren poco tiempo después, debido a varios factores, entre los que figuran: afectación respiratoria, incapacidad para alimentarse, sepsis o alteración hidroelectrolítica. ^(17,19)

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y debe ser individualizado, ya que la efectividad y tolerancia de cada paciente es diferente. Es importante considerar la edad, el tipo y gravedad de la ictiosis, la extensión y/o localización de las lesiones y la respuesta a

terapias previas. ^(18,20) Es fundamental educar tanto al paciente como a su familia respecto al carácter crónico de esta enfermedad y la importancia de un tratamiento permanente, que si bien no es curativo, permite aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. El dermatólogo tiene un rol fundamental en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, sin embargo, el manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinario. ^(8,21)

El tratamiento de primera línea incluye emolientes y queratolíticos tópicos, ya que mejoran la función de barrera y facilitan la descamación, al ser aplicados, al menos, 2 veces al día. Para hidratar la piel se utilizan preparados con urea, glicerol o vaselina. Por su parte, en pacientes con escamas gruesas e hiperqueratosis marcada se puede añadir uno o más agentes queratolíticos como urea en altas concentraciones, ácido láctico, ácido salicílico y propilenglicol. ^(14,22)

Gracias al uso de los retinoides sistémicos y a los cuidados en las unidades destinadas a los efectos, se ha logrado aumentar la supervivencia de pacientes con esta enfermedad, aunque se deben evitar los procedimientos invasivos intravenosos y otras vías potenciales de infección. ^(19,23) Entre los retinoides sistémicos utilizados, el acitretín es el más indicado pues acelera el desprendimiento de las escamas gruesas y ayuda a controlar la queratinización; la dosis es de 0,5 a 2,5 mg/kg diarios. Algunos autores recomiendan dosis bajas para evitar la toxicidad medicamentosa manifestada por alteraciones del sistema nervioso central, cardiovasculares, endocrinas, gastrointestinales, hematológicas, musculoesqueléticas y en la piel ⁽⁷⁾

La ingestión oral es difícil por el eclabio, por lo que se requiere vigilancia nutricional estricta y alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. También, se recomiendan suplementos de vitamina D, dado que estos pacientes pueden presentar déficit de esta vitamina debido a la exposición restringida a la luz solar. Es importante evitar la acumulación de las escamas en el conducto auditivo, por que podrían interferir con la agudeza auditiva. ⁽⁷⁾

Se deben evitar los procedimientos invasivos intravenosos y otras vías potenciales de infección, además de los derivados mercuriales o yodados tópicos por su fácil absorción

percutánea y la subsecuente toxicidad secundaria. Los emolientes, como las gasas con vaselina, reducen las pérdidas transepidérmicas de agua. La clorhexidina y los emolientes estériles ayudan en la curación de las fisuras y ablandan las placas, facilitando el movimiento y la respiración. Otra medida terapéutica es la analgesia, pues facilita la respiración profunda al disminuir el dolor de la piel. ⁽⁷⁾

La higiene es lo más primordial a lo largo de la vida de estos pacientes, para evitar las sobreinfecciones. Y sobre todo, favorecer la eliminación de las escamas. Un gel de pH ácido es el producto más recomendable por especialistas. Es recomendable que los pacientes se bañen a diario para eliminar las escamas, los residuos de crema y disminuir la carga bacteriana. En general, se recomiendan baños cortos utilizando sustitutos de jabón (syndet), seguido de la aplicación inmediata de emolientes.

En pacientes con escamas gruesas, los baños de inmersión y la remoción mecánica de escamas son especialmente útiles. El uso de jabones antisépticos o baños con dosis bajas de hipoclorito ayudan a disminuir la carga bacteriana, por lo que se recomiendan en caso de infecciones recurrentes y mal olor, el cual es secundario a la digestión de escamas por la microbiota cutánea. ^(18,20)

El uso de incubadoras humidificadas (50-70% de humedad) evita la inestabilidad térmica y la deshidratación hipernatrémica. Por otra parte, el apoyo nutricional precoz permite enfrentar el aumento de la demanda metabólica secundaria al alto recambio epidérmico, evitando la desnutrición. ^(1,24)

CONCLUSIONES

La ictiosis arlequín es una enfermedad rara y de base genética, que causa afecciones en varias regiones del cuerpo, las cuales son causa de complicaciones que comprometen la vida del paciente; con un diagnóstico a tiempo y el cumplimiento de la terapéutica temprana se salvaría la vida de los que la padecen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez Monterrey I, Sarmiento Portal Y, Crespo Campos A, Portal Miranda ME. Ictiosis congénita grave. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2009 Mar [citado 2022 Dic

09]; 81(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312009000100008&lng=es.

2. Marroquín Ortega MD, Ramón Borja ZJ. Caracterización de la ictiosis en neonatos, Hospital Provincial General Docente Riobamba, 2016 – 2020 [tesis Médico General] Ecuador. Universidad Nacional de Chimborazo. Facultad De Ciencias De La Salud. 2021.

3. Morita L, Ferrari B, Boggio P, Choate K, Hua Hu R, Larralde M. Ictiosis sindrómicas. Dermatología Argentina [internet] 2016 [citado 2022 Dic 09]; 22(1):19-26. Disponible en: <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/article/1532>

4. Vega Almendra N, Aranibar Durán L. Ictiosis hereditaria: desafío diagnóstico y terapéutico. Rev Chil Pediatr [internet].2016 [citado 2022 Dic 09]; 87(3):213-23. Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062016000300013

5. Ruíz Díaz LC, Merconchini Machado M, Ruíz López A. Bebé colodión. Segundo Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas en Granma. 2021.

6. Casal E. Ictiosis tipo arlequín. Rev méd cient. 2011; 24(1): 54-55.

7. Loret Rojas K, Victoria J, Acosta F, Guzmán E. Ictiosis arlequín, un caso impactante. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2015; 23(3): 221-224.

8. Ávila Montes GA, Montoya MC, Carolina Bustillo M, Aracely Carrasco D, Rodríguez Maradiaga C, Carranza N. Ictiosis arlequín: reporte de un caso en honduras y revisión de la literatura. REV MED HONDUR. 2011; 79(4): 199-202.

9. Carbo Caamaño CA. Proceso de atención de enfermería en neonato de 4 días con Ictiosis Arlequín [tesis licenciatura] Ecuador. Universidad Técnica De Babahoyo. Facultad De Ciencias De La Salud. Escuela De Salud Y Bienestar. 2020-2021.

10. Briso Montiano ME, Fawwaz Azzam G. Síndrome de arlequín en la infancia. Pequeñeces y rarezas. Form Act Pediatr Aten Prim [Internet]. 2015 [citado 2022 Dic 09]; 8 (3): 135-137. Disponible en: http://archivos.fapap.es/files/639-1274-RUTA/05_FAPAP_3_2015_Sindrome_Arlequin.pdf

11. Paller A, Mancini A. Enfermedades hereditarias de la queratinización. En: Dermatología pediátrica. Edición en español de Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. [Internet]. 3ra ed. Madrid: Marbán; 2014.169-203.Disponible en: <https://marbanlibros.com/dermatologia/405-hurwitz-dermatologia-pediatrica-9788471019516.html>
12. Carvajalino FB, Peña LF. Ictiosis arlequín, una genodermatosis devastadora. Reporte de un caso. Repert Med Cir [Internet]. 2018 [citado 2022 Dic 09]; 27 (1): 44-6. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/issue/view/11>
13. Olmos Jiménez MJ, González Fernández A, Valverde-Molina J, et al. Ictiosis arlequín. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2014 [citado 2022 Dic 09]; 80 (4): 263. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-ictiosis-arlequin-articulo-S1695403313003378>
14. Navarro SJ, Molina Barrios SJ. Caso de ictiosis laminar en honduras. Rev Cient Cienc Méd. 2018 [citado 2022 Dic 09]; 21(2):73-4. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332018000200013
15. El-Sayed N, Seifeldin NS, Gobriol CKT. High frequency of primary hereditary ichthyosis in the North-East Region of Cairo, Egypt. Postepy Dermatol Alergol. 2018 [citado 2022 Dic 09]; 35(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949546/>
16. Falcón Lincheta L. Genodermatosis. En: Manzur Katrib J, Díaz Almeida JG, Cortés Hernández M, Ortiz González PR, Sagaró Delgado B, Abreu Daniel A, et al. Dermatología. 1era ed. La Habana: ECIMED; 2002 p. 48- 67
17. Leone de Morales ET, Souza Freire MH, Rocha F, Linha Secco I, Costa T, Queiroz Afonso R. Nursing care for a newborn with Lamellar Ichthyosis: a case study in a neonatal unit. Rev Esc Enferm USP. 2019 [citado 2022 Dic 09]; 53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800813/>
18. Schmuth M, Martinz V, Janecke AR, et al. Inherited ichthyoses/generalized mendelian disorders of cornification. Eur J Human Genet. 2013; 21: 123---33

19. Sheth JS, Bhavsar R, Patel D, Joshi A, Seth FJ. Harlequin ichthyosis due to novel splice site mutation in the ABCA12 gene: postnatal to prenatal diagnosis. *Int J Dermatol*. 2018 [citado 2022 Dic 09]; 57(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377090/>
20. Rodríguez Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Ictiosis congénitas autosómicas recesivas. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104:270---84.
21. Hernández Martín A, Torrelo Fernández A, de Lucas Laguna R, et al. First symposium of ichthyosis experts. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104:877-82.
22. Ugezu CH, Mazumdar A, Dunn E, Das A. Harlequin Ichthyosis. A case Report. *Ir Med J*. 2017 [citado 2022 Dic 09]; 110(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341518/>
23. Glick J, Craiglow B, Choate K, Kato H, Fleming R, Siegfried E, et al. Glick Improved Management of Harlequin Ichthyosis with Advances in Neonatal Intensive Care. *Pediatrics*. 2017 [citado 2022 Dic 09]; 139 (1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999114/>
24. Dyer JA, Spraker M, Williams M. Care of the newborn with ichth-yosis. *Dermatol Ther*. 2013; 26: 1-15.