

Ихтиоз Арлекина (плод Арлекина): описание случая

А.Н. Беликов, В.И. Альбанова, Л.Ф. Комлева, В.А. Гольченко

Harlequin ichthyosis (harlequin fetus): case description

A.N. BELIKOV, V.I. ALBANOVA, L.F. KOMLEVA, V.A. GOLCHENKO

об авторах:

А.Н. Беликов — главный врач ГБУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»
 В.И. Альбанова — проф. кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
 Л.Ф. Комлева — зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»
 В.А. Гольченко — студентка 5-го курса Московского государственного медико-стоматологического университета

Приведено наблюдение ихтиоза Арлекина у девочки, дожившей до 4-месячного возраста. Представлены результаты патологоанатомического исследования. Описаны диагностические критерии, обсуждаются вопросы пренатальной диагностики и возможности лечения.

Ключевые слова: **ихтиоз Арлекина, плод Арлекина, ихтиозиформная эритродермия, генерализованный кератоз.**

Harlequin ichthyosis was observed at a girl, who managed to survive till 4 months age. Results of postmortem examination were presented. Diagnostic criteria were described, issues of prenatal diagnostics and treatment opportunities are being discussed.

Key words: **Harlequin ichthyosis, harlequin fetus, ichthyosiform erythroderma, generalized keratosis.**

■ Ихтиоз Арлекина (плод Арлекина, ихтиоз плода, злокачественная кератома) относится к редким тяжелым заболеваниям из группы ихтиозиформных эритродермий с аутосомно-рецессивным типом наследования. Кожа новорожденного при этом заболевании покрыта роговым панцирем, состоящим из толстых роговых щитков серо-черного цвета, толщиной до 1 см, гладких или зазубренных, разделенных бороздами и трещинами («рыбья чешуя»). Рот растянут, открыт, нос и ушные раковины деформированы, веки вывернуты, брови отсутствуют, конечности укорочены, деформированы, с контрактурами. Ребенок рождается мертвым или умирает через несколько часов или дней после рождения от дыхательной, сердечной, почечной недостаточности или присоединившейся инфекции. Патоморфологически заболевание представляет собой пролиферативный гиперкератоз. В связи с

крайней редкостью заболевания приводим наше наблюдение ихтиоза Арлекина.

Девочка Б.О. родилась 10.06.10 в Обнинске Калужской области от молодых (оба 1989 г. рождения) здоровых родителей, не имеющих профессиональных вредностей. Беременность первая, протекала с угрозой прерывания в 12, 29 и 32—33 нед. гестации, пиелонефритом, анемией. Роды на гестационном сроке 34 нед., при рождении масса 2600 г, длина 47 см, окружность головы 33 см, окружность груди — 32 см. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов.

Состояние ребенка при рождении тяжелое: кожа в виде панциря, недоразвитие кистей и стоп, открытый «рыбий» рот, сросшиеся с черепом ушные раковины (рис. 1). В родильном доме проводилась гормональная, антибактериальная, симптоматическая терапия, в возрасте 6 дней ребенок переведен в детскую боль-



Рис. 1. Девочка с ихтиозом Арлекина, 6-й день жизни.

Тотальное поражение кожи — серый роговой панцирь, пронизанный глубокими трещинами, открытый «рыбий» рот, сросшиеся с черепом ушные раковины, выраженный эктропион

ницу. При поступлении тотальное поражение кожи — бело-серый роговой панцирь, пронизанный глубокими трещинами с некрозами. Рот открыт, кисти и стопы деформированы, нарушено отведение в руках и ногах. Легкие и сердце без грубой патологии, систолический шум над всей областью сердца, частота дыхания — 54 в минуту, частота сердечных сокращений — 150 в минуту. Практически отсутствуют рефлексy, нистагмические движения роторные, хаотические движения языком, менингеальные симптомы отрицательные.

Данные обследования:

Общий анализ крови на 8-й день жизни (в 4 мес. жизни): Нb 169 (104) г/л, эр. $4,83(3,57) \cdot 10^{12}/л$, тр. 683 (1047) $\cdot 10^9 /л$, л. 20,5 (8,5) $\cdot 10^9 /л$, п. 2 (12)%, с. 70 (60)%, э. 0 (0)%, лимф. 26 (26)%, мон. 2 (2)%, СОЭ не определялась (2) мм/ч.

Группа крови АВ (IV) резус-положительная.

Биохимический анализ крови на 7-й день жизни (в 4 мес. жизни): общий белок 50 (–) г/л, мочевина 3,2 (1,7) ммоль/л, холестерин 2,9 (–) ммоль/л, билирубин общий 10,5 (5,2) мкмоль/л, калий 5,4 (4,9) ммоль/л, кальций 2,4 (2,5) ммоль/л, аланинаминотрансфераза 14 (26) Е/л, аспартатаминотрансфераза 12 (20) Е/л, щелочная фосфатаза 210 (–) Е/л, альфа-амилаза 20 (4) Е/л, глюкоза 3,8 (–) ммоль/л, креатинкиназа — (–), серомукоид 1 (–) ед., тимоловая проба 12 (–) ед., С-реактивный белок — (18) ед.

Исследование крови на хламидиоз 17.06.10; *S. trachomatis* IgG отрицательные, на цитомегаловирус 17.06.10: IgG 0,3 МЕ/мл, avidность 76%; на анти-ВИЧ-антитела, HBsAg 05.10.10: не обнаружены; на анти-НСV-антитела от 05.10.10 г.: положительный, IgM не обнаружены.

Хромосомный анализ 13.08.10: кариотип 40XX. Заключение: кариотип нормальный женский.

Анализ мочи общий 17.06.10 и 05.10.10: реакция щелочная, глюкоза, белок, эпителий плоский сплошь, лейкоциты 2—3 в поле зрения, слизь.

Анализ кала 17.06.10: обнаружены жир нейтральный, детрит.

Посев кала на дизентерийную группу, сальмонеллез и условно-патогенную флору: 16.06.10 обнаружены *Candida khesei*, 06.07.10 — не обнаружены. Бактерии тифо-паратифозной и дизентерийной групп не выделены.

Посевы отделяемого из левого глаза 16.06.10: диплококк обильный рост; из правого глаза 16.06.10: *S. epidermidis* обильный рост, чувствительность к гентамицину, диксимицину, цефотаксиму, 20.07.10: *S. epidermidis* обильный рост, чувствительность к гентамицину, оксациллину, цефотаксиму; из носа 16.06.10: диплококк обильный рост; из зева 16.06.10: *Enterococcus* обильный рост; с элементов на коже 16.06.10: диплококк обильный рост, из пупка 16.06.10: диплококки обильный рост.

УЗИ органов брюшной полости и почек 03.08.10: патологии не выявлено, 02.09.10: деформация желчного пузыря, двусторонняя пиелозктазия.

УЗИ тазобедренных суставов 03.08.10: дисплазия сустава справа — тип 2А, незрелость сустава слева.

Нейросонография 03.08.10: без патологии, 02.09.10: кровоток по ЦДК обычный, ткань мозга структурна, борозды и извилины сглажены, боковые желудочки по 3 мм.

ЭхоКГ 03.08.10: Сердце 4-камерное, размеры предсердий и желудочков в пределах нормы. Толщина миокарда желудочков до 4 мм (N), межжелудочковой перегородки до 3,5 мм, без аномальных зон кровотока. В зоне проекции овального окна кровоток определяется, ширина функционирующего просвета до 5 мм. Кровоток через атриовентрикулярные клапаны без видимых изменений. Аортальное отверстие на уровне фиброзного кольца 7 мм. Четко не удалось вывести легочную артерию.

Гастрография 21.09.10: без патологии.

Консультации дерматолога 16.06.10: диагноз «Врожденный ихтиоз аутосомно-рецессивный, «плод Арлекина»; окулиста 30.06.10: ОУ—выворот век, роговицы зеркальные, 20.09.10: ОУ плавающие, взгляд не фиксирует, глазное дно вывести не удалось; хирурга 09.07.10: умеренные разгибательные контрактуры суставов за счет основного заболевания, ограничение отведения бедер, подозрение на дисплазию тазобедренных суставов, 18.07.10: диагноз «Короткая уздечка языка» (подрезана). Осматривалась в динамике неврологом, дерматологом, хирургом.

Клинический диагноз: врожденный ихтиоз, тяжелая форма, аутосомно-рецессивный тип, плод Арлекина, дисплазия соединительной ткани, первичный иммунодефицит, формирование множественных контрактур конечностей, недоношенность на сроке 34 не-

дели. Внутритрубная гипотрофия II степени, белково-энергетическая недостаточность III степени. Задержка психомоторного развития. Анемия II степени смешанной этиологии. Врожденная аномалия: деформация желчного пузыря. Двусторонняя пиелозктазия.

Уход: первые 12 дней содержание в кувезе, постепенный переход на палатный режим, поддержание стерильной среды вокруг ребенка: стерильные пеленки, одноразовые увлажняющие салфетки, гигиенические ванны с гелем для мытья Эмолиум, обработка кожи стерильным растительным маслом, кремом и эмульсией для тела Эмолиум.

Питание: адекватное из расчета 120—130 ккал на 1 кг массы тела с учетом срыгивания (смеси «Нестожен», «Пре-НАН», «Малютка», антирефлюксная смесь «Нутрилон», «Бифидус»), питье: 5% глюкоза, отвары трав.

Лечение: инфузионная терапия через линеомат и микроструйно: 10% альбумин № 4, свежемороженая плазма АВ (IV) Rh (+) № 2, аминовен № 2, глюкозосолевые растворы — 10% глюкоза, раствор Рингера. Иммунотерапия: иммуноглобулин внутримышечно № 5, ректальные свечи виферон непрерывным курсом в течение 4 мес. Гормонотерапия: преднизолон вну-

тривенно и внутримышечно из расчета 2—5 мг на 1 кг массы тела в сутки с постепенным снижением дозы до 2 мг/кг. Антибактериальная терапия: цефтазидим из расчета 200 мг/кг массы тела по 200 мг 3 раза в день внутримышечно 10 дней; цефтриаксон 3 курса в максимальной дозировке внутривенно и внутримышечно, фортум, сумамед, гентамицин внутрь. Ферментотерапия: панкреатин, креон, мезим-форте постоянно со сменами препаратов. Витамины и метаболиты: Мультиабс, витамин В₆ внутримышечно, витамин D₃, 20% элькар, витамины А и Е длительно повторными курсами. Биопрепараты: бифидумбактерин, бифидумбактерин-форте, линекс курсами по 14—15 дней постоянно. Препараты калия и кальция — аспаркам, глюконат кальция внутривенно и внутримышечно. Фосфалюгель в связи со срыгиванием по 1/2 чайной ложки 3 раза в день постоянно с 06.09.10. Пипольфен в каплях внутрь повторными курсами, Мальтофер в связи с анемией.

Местная терапия: обработка кожи различными смягчающими мазями несколько раз в день, смазывание масляными растворами витаминов А и Е.

В течение более 3 мес. стационарного лечения панцирь на коже сменился крупнопластинчатым шелушением



а



б



в

Рис. 2. Та же больная, через 3 мес. стационарного лечения.

Панцирь на коже сменился крупнопластинчатым шелушением, кожа стала розовой (а), уменьшился эктропион (б), деформация ушных раковин (в)

нием, некрозы исчезли, кожа стала розовой (рис. 2). Динамики со стороны неврологического статуса не отмечалось, наблюдались упорные срыгивания, рвота постоянного характера, отсутствие прибавки массы тела. Несмотря на проводимую терапию у девочки прогрессировала белково-энергетическая недостаточность до III степени. Внезапно 27.10.10 развились срыгивание, обильный стул, острая дыхательная недостаточность, состояние резко ухудшилось. Несмотря на проведение реанимационных мероприятий, в тот же день девочка умерла в возрасте 4 мес.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: врожденный ихтиоз. Осложнения основного заболевания: интерстициальная и очаговая ацинарная гнойная пневмония, отек легких и головного мозга. Акцидентальная инволюция вилочковой железы 4-й степени. Кахексия. Сопутствующие заболевания: нет.

Заключение: смерть Б.О., возраст 4 мес., наступила от врожденного ихтиоза при явлениях пневмонии, кахексии.

Данные гистологического исследования кожи (аутопсийный материал). Массивный акантоз с равномерным удлинением эпидермальных выростов, гиперпаракератоз, местами с расположенными субкорнеально скоплениями нейтрофильных гранулоцитов и образованием небольших абсцессов (рис. 3). Роговые пробки в устьях волосяных фолликулов. В верхней части эпидермиса небольшое расширение межклеточных промежутков, зернистый слой отсутствует, в шиповатом встречаются отдельные нейтрофильные гранулоциты. Дермо-эпидермальная граница четкая. В сосочковом слое сосуды резко расширены, заполнены эритроцитами, периваскулярные и диффузные

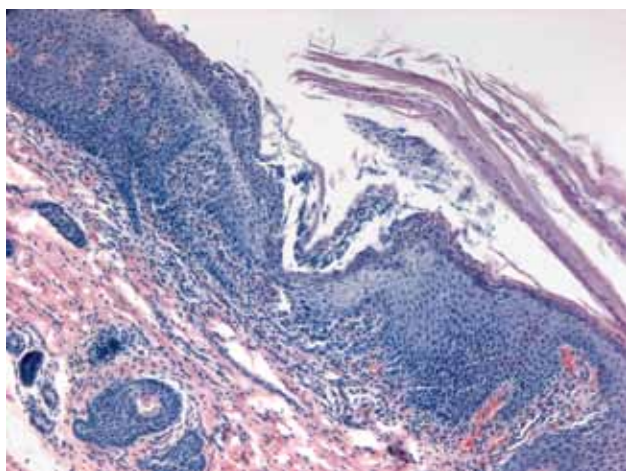


Рис. 3. Фрагмент кожи. Массивный акантоз с удлинением эпидермальных выростов, гиперпаракератоз со скоплениями нейтрофильных гранулоцитов под роговым слоем. Здесь и на рис. 4: окраска гематоксилином и эозином. x 100

лимфогистиоцитарные инфильтраты в сосочковом и верхней части сетчатого слоев (рис. 4). Пролiferация фибробластов. Придатки кожи — волосяные фолликулы и потовые железы сохранены, сальных желез в препарате нет.

Данные гистологического исследования других органов: интерстициальная и очаговая ацинарная гнойная пневмония, акцидентальная инволюция вилочковой железы 4-й степени, дистрофия паренхиматозных органов, отек головного мозга.

Обсуждение

Ихтиоз Арлекина (Harlequin ichthyosis) — общепринятый в зарубежной литературе термин, обозначающий самую тяжелую разновидность генерализованного кератоза. Название «Арлекина» объясняется выражением лица новорожденного (широко открытый рот, напоминающий улыбку клоуна). В отечественной литературе чаще это состояние обозначается «плод Арлекина».

Первое описание ихтиоза плода было сделано в 1750 г. священником из Южной Каролины: «Во вторник, 5 апреля 1750 г. я пошел посмотреть на очень страшного ребенка, родившегося накануне ночью... Кожа его была сухой, твердой, потрескавшейся во многих местах и напоминала рыбу чешую. Рот был очень большой и широко открытый... Руки и ноги выглядели раздутыми, закрученными и с трудом раздвигались...». Термин «заболевание кожи в виде рыбьей чешуи» был предложен лондонским дерматологом Е. Wilson в 1842 г. К настоящему времени в медицинской литературе описано около 100 случаев заболевания. Подробно описаны клинические при-

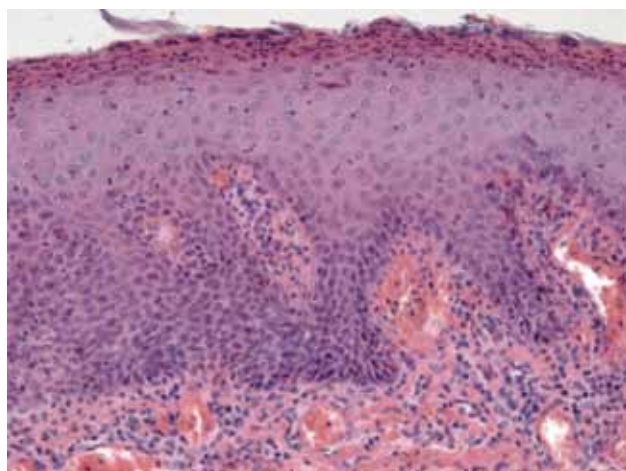


Рис. 4. Фрагмент кожи. Сосуды сосочкового слоя дермы расширены, заполнены эритроцитами, периваскулярные и диффузные лимфо-гистиоцитарные инфильтраты в сосочковом и верхней части сетчатого слоев. x 400

знаки заболевания: кожа значительно утолщена с крупными, блестящими пластинками гиперкератотических чешуек и глубокими трещинами между ними; выраженный эктропион, края верхних и нижних век вывернуты; ушные раковины могут быть маленькими и рудиментарными или отсутствовать; со стороны губ отмечается экслабиум и фиксированный в открытом положении рот; возможно развитие гипоплазии носа и эрозий крыльев носа; конечности заключены в толстый, гиперкератотический панцирь, имеются сгибательные контрактуры предплечий, голеней и пальцев, подвижность конечностей мала или отсутствует, возможно формирование кольцевидных перетяжек, ведущих к отечности и даже гангрене, гипоплазии пальцев рук и ног, описана полидактилия; отмечается дисрегуляция температуры тела, поскольку утолщенная кожа препятствует нормальному потоотделению и терморегуляции, дети не переносят нагревание (приводит к повышению температуры тела); ограничение расширения грудной клетки может вызывать респираторные нарушения, гиповентиляцию; дегидратация от избыточной потери воды может вызывать тахикардию и уменьшение мочевыделения; метаболические нарушения могут вызвать эпилептические припадки, которые могут стать признаком сепсиса или гипоксии, в свою очередь гиперкератоз ограничивает спонтанные движения, делая неврологическую оценку затрудненной [1].

В доступной отечественной литературе описаний случаев плода Арлекина нам выявить не удалось.

Генетический дефект к настоящему времени известен, его установили в 2005 г. — это мутация в гене *ABCA12*, расположенном на 2-й хромосоме [2]. *ABCA12* — ключевая молекула в регуляции дифференцировки кератиноцитов и транспорте специфических протеаз, связанных с отшелушиванием рогового слоя [3]. Она регулирует транспорт липидов из кератиноцитов в ламеллярные гранулы на границе зернистого и рогового слоя эпидермиса [4]. Внеклеточные липиды необходимы для осуществления барьерной функции кожи и нормального отшелушивания рогового слоя.

В недавнем прошлом заболевание всегда приводило к летальному исходу. Сейчас известны случаи выживания детей, у которых развивался в последующем один из типов рецессивных ихтиозиформных эритродермий. Выживание стало возможным благодаря улучшению условий ухода, питания и введения в терапевтическую практику системных ретиноидов. В описанном нами случае также благодаря содержанию ребенка в стерильных условиях, интенсивному лечению и уходу удалось продлить жизнь девочки до 4 мес. Обычно причиной смерти становятся инфекции, особенно легочные (как и в описанном случае). Предрасполагающим фактором легочного инфицирования служит недостаточная вентиляция легких, связанная с

наличием кожного панциря, ограничивающего движения грудной клетки.

Ретиноиды назначают с первой недели жизни, рекомендуют ацитретин в начальной дозе 1 мг на 1 кг массы тела в сутки. Из литературы известно успешное лечение тигазоном (1 мг/кг в сутки) и изотретиноином (роаккутан; 0,5 мг/кг в сутки). Улучшалось не только состояние кожи, отмечалось уменьшение проявлений эктропиона и экслабиона [5]. S. Rajjapat и соавт. [6], собравшие сведения о 45 пациентах, сообщают, что выжило 83% из тех, кому назначались системные ретиноиды, в то время как среди тех, кому они не назначались, 76% умерли. Описаны случаи, когда заболевание протекает настолько тяжело, что смерть наступает в первые часы и дни жизни, когда ретиноиды даже не успевают назначить [7—9].

Особую проблему в лечении и уходе представляет собой слизистая оболочка глаз в состоянии эктропиона. Постоянно существует опасность ее высыхания и инфицирования, поэтому в течение дня многократно увлажняют слизистую оболочку стерильными глазными каплями [10]. Опубликовано сообщение об успешном хирургическом лечении эктропиона у 6-недельного мальчика с ихтиозом Арлекина [11].

Так как ихтиоз Арлекина представляет собой неизлечимое заболевание, остро встают вопросы возможности пренатальной диагностики. Если в семье уже был случай рождения ребенка с этим заболеванием, при последующей беременности можно провести ДНК-диагностику, а также исследование биоптата кожи плода. Для дородовой ДНК-диагностики заболевания у плода берут ворсины хориона (плодной оболочке) на 9—11-й неделе беременности (максимально — до 12-й), взятие материала проводится амбулаторно под местной анестезией. Опасность самопроизвольного прерывания беременности при исследовании минимальна. Возможен также ДНК-анализ клеток амниотической жидкости, полученной путем амниоцентеза в более поздние сроки (17—20 нед. беременности).

Для патоморфологической диагностики материалом служит биоптат любого участка кожи плода, полученный при фетоскопии в 20—23 нед. беременности. Материал изучают с помощью светового и электронного микроскопа. При световой микроскопии обнаруживают гиперкератоз, расширенные устья волосяных фолликулов с роговыми пробками. Данные неспецифичны и недостаточно четко выражены для постановки пренатального диагноза, поэтому прибегают к электронной микроскопии — выявляют отсутствие ламеллярных телец в межклеточном пространстве на границе зернистого и рогового слоев эпидермиса, большое количество плотных гранул в верхней части мальпигиева слоя, крупные вакуоли с периферическими расположенными, крупными митохондриями с везикулярными или мембранозными кристами. Исследование нельзя провести на более ранних сроках бере-

менности, поскольку до 20 нед. гестации эпидермис недостаточно дифференцирован, чтобы оценить кератинизацию [1, 12].

Согласно данным современной литературы, возможна пренатальная УЗИ-диагностика ихтиоза Арлекина. Впервые об эхографических признаках врожденного ихтиоза сообщили W. Watson и L. Mabee в 1995 г. У пациентки 24 лет, которая родила двух детей с врожденным ихтиозом, при тщательном ультразвуковом исследовании, проведенном в 21 нед. беременности, патологических изменений у плода не было выявлено. При повторном обследовании в 30 нед. беременности было отмечено фиксированное положение верхних конечностей и фиксированный открытый рот. Спустя 3 нед. произошли спонтанные преждевременные роды. Ребенок родился с характерными признаками врожденного ихтиоза и умер через 24 ч. Появив-

шиеся в последние годы аппараты для трехмерного УЗИ позволяют лучше рассмотреть лицо плода и выявить главный УЗИ-признак — широко раскрытый рот, а также диффузное шелушение кожи, контрактуры пальцев, уплощенные рудиментарные ушные раковины, гипоплазию носа, эктропион и макроглоссию [13, 14]. По мнению A. Bongain и соавт. [13], обычная двухмерная эхография не всегда позволяет точно установить характерные изменения лица плода, но при подозрении можно направить беременную женщину в специализированный центр на трехмерную эхографию. Все перечисленные признаки хорошо видны только в III триместре беременности, хуже — в конце II триместра беременности, поэтому предлагается в более ранние сроки ориентироваться на другие эхографические признаки, например соотношение длины стопы и бедра [15]. ■

Литература

1. Au S., Prendiville J. (2004). *Medicine Specialties > Dermatology > Pediatric Diseases*. Retrieved Jan. 20, 2004 from <http://www.emedicine.com/derm/topic192.htm>
2. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y., Sakai K. et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 2005; 115(7): 1777—1784.
3. Thomas A. C., Tattersall D., Norgett E.E., et al. Premature Terminal Differentiation and a Reduction in Specific Proteases Associated with Loss of ABCA12 in Harlequin Ichthyosis. *Am J Pathol* 2009; 174(3): 970—978.
4. Akiyama M. The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis. *Dermatoendocrinol* 2011; 3(2): 107—112.
5. Chan Y.C., Tay Y.K., Tan L.K., et al. Harlequin ichthyosis in association with hypothyroidism and juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Dermatol* 2003; 20(5): 421—6.
6. Rajpopat S., Moss C., Mellerio J. et al. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol* 2011; 147(6): 681—6.
7. Larguèche K., Lâarif Z., Ajroud C., Oueslati H. Malignant keratoma: Harlequin fetus. *Rev Med Brux* 2009; 30(1): 52—4.
8. Akhdari N., Ouladsiad M., Aboussad A., Amal S. Harlequin ichthyosis. *Skinmed* 2010; 8(6): 371—2.
9. Habib A., Pasha W., Raza N., Hameed A. Harlequin ichthyosis in two siblings. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21(8): 503—5.
10. Hazuku T., Yamada K., Imaizumi M. et al. Unusual protrusion of conjunctiva in two neonates with harlequin ichthyosis. *Case Report Ophthalmol* 2011; 2(1): 73—7.
11. Khan R., Arora S., El-Hindy N., Chang B.Y. Repair of cicatricial ectropion in a harlequin baby. *J AAPOS* 2009; 13(4): 415—6.
12. Shimizu A., Akiyama M., Ishiko A., et al. Prenatal exclusion of harlequin ichthyosis; potential pitfalls in the timing of the fetal skin biopsy. *Br J Dermatol* 2005; 153(4): 811—4.
13. Bongain A., Benoit B., Ejnes L., et al. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(1): 82—5.
14. Basgul A.Y., Kavak Z.N., Guducu N., et al. Prenatal diagnosis of congenital harlequin ichthyosis with 2D, 3D, and 4D ultrasonography. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38(3): 283—5.
15. Suresh S., Vijayalakshmi R., Indrani S., Lata M. Short foot length: a diagnostic pointer for harlequin ichthyosis. *J Ultrasound Med* 2004; 23(12): 1653—7.