

## Bébé Arlequin : une ichtyose rare et unique. À propos d'un cas

### Harlequin Fetus: a Rare and Unique Ichthyosis. A Case Report

A. Es Seddiki · S. Messaoudi · R. Amrani

Reçu le 4 février 2016 ; accepté le 10 février 2016  
© Lavoisier SAS 2016

**Résumé** Les ichtyoses sont caractérisées cliniquement par l'existence de squames visibles sur la peau. Les quatre principales ichtyoses héréditaires sont : l'ichtyose vulgaire de transmission autosomique dominante, l'ichtyose liée à l'X, les ichtyoses lamellaires et l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse. À la naissance, l'ichtyose peut être inapparente ou réaliser les tableaux de bébé collodion ou de bébé Arlequin (BA). Le BA est la forme la plus grave et le plus souvent létale des ichtyoses, elle se transmet selon le mode autosomique récessive. C'est une forme rare se traduisant cliniquement par une peau enserrée dans de larges squames épaisses, jaunâtres, séparées par de profondes crevasses rouges. Il existe de nombreuses formes d'ichtyoses isolées, localisées (pityriasis rotunda, gènodermatose en cocardes, CHILD syndrome...) ou associées à d'autres manifestations extracutanées (maladie de Dorfman-Chanarin, syndrome de Sjögren-Larsson, maladie de Refsum...). Nous rapportons une forme rare de fœtus Arlequin admis dans le service de néonatalogie au premier jour de vie.

**Mots clés** Bébé Arlequin · Ichtyose · Nouveau-né · Complication · Gène *ABCA12*

**Abstract** Ichthyosis is clinically characterized by the existence of visible flakes on the skin. The four main hereditary ichthyosis are: ichthyosis vulgaris autosomal dominant transmission, X-linked ichthyosis, lamellar ichthyosis, and congenital ichthyosiform necrolysis. At birth, the ichthyosis can be unapparent or realize collodion baby or Harlequin fetus. The Harlequin fetus is the most severe form and usually lethal ichthyosis. It is transmitted as an autosomal recessive. This is clinically a rare form of skin disease with large, thick, and yellowish scales, separated by deep red crevices giving the appearance of a baby frog. There are many

forms of ichthyosis: isolated, localized (pityriasis rotunda, genodermatosis in roundels, CHILD syndrome, etc.), or associated with other extracutaneous manifestations (Dorfman-Chanarin disease, Sjögren-Larsson syndrome, Refsum disease, etc.). We here review a rare form of Harlequin fetus admitted to the neonatal unit at day 1 of life.

**Keywords** Harlequin fetus · Ichthyosis · Newborn · Complication · *ABCA12* gene

### Introduction

Le terme ichtyose nous vient du mot grec *ichthys* : écaille de poisson. Il regroupe un ensemble hétérogène de pathologies congénitales ou acquises caractérisées par une xérose cutanée avec une desquamation excessive, une inflammation cutanée [1–3]. Elles se distinguent par leur mode de transmission, l'âge de survenue, leur aspect clinique et l'anomalie génétique causale [1–3]. Le bébé Arlequin (BA) [OMIM 242500] est une forme gravissime et souvent létale des ichtyoses, son incidence est d'environ 1 sur 300 000 naissances, elle se transmet selon le mode autosomique récessif par des mutations du gène *ABCA12* [3,4]. Cette ichtyose rare se traduit cliniquement dès la naissance par un aspect de peau enserrée dans de larges squames épaisses, jaunâtres, séparées par de profondes crevasses rouges [4].

### Observation

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin admis au premier jour de vie, unique de sa famille originaire de la région de Berkane (Oriental du Maroc), de parents consanguins de premier degré, dans les antécédents on retrouve : une grossesse non suivie et menée à terme, l'anamnèse infectieuse était négative avec une absence de prise de médicaments ou de toxiques au cours de la grossesse, une absence de cas similaire dans la famille et un accouchement par voie basse. L'examen somatique a montré un poids à 3 kg, une taille à

A. Es Seddiki (✉) · S. Messaoudi · R. Amrani  
Service de néonatalogie, hôpital Al-Farabi, CHU Mohamed-VI,  
faculté de médecine et de pharmacie d'Oujda, université  
Mohammed-Ier Oujda, Maroc  
e-mail : anass4444@gmail.com

45 cm, un périmètre crânien à 36 cm, une fréquence cardiaque à 129 battements/minute, une fréquence respiratoire à 28 cycles/minute et une saturation pulsée en oxygène à 98 %. Dès la naissance, on a noté à l'examen cutanéomuqueux une peau avec de larges squames épaisses, jaunâtres séparées par de profondes crevasses rouges (Fig. 1), un faciès particulier avec un éclabion et un ectropion, et des extrémités œdématisées (Fig. 2).

Le bilan biologique incluant un hémogramme normal, un ionogramme normal et une protéine C réactive à 58 mg/ml. Un bilan radiologique incluant une radiographie thoracoabdominale, une échographie de l'abdomen et une échographie transfontanellaire était normal. Devant la gravité de l'atteinte cutanée et le tableau de déshydratation consécutif, notre patient a bénéficié d'un traitement symptomatique et une



**Fig. 1** Le bébé Arlequin présentant une éversion caractéristique des paupières (ectropion) et une éversion caractéristique des lèvres (éclabion), des oreilles et du nez



**Fig. 2** Le bébé Arlequin présentant une peau avec de larges squames épaisses, jaunâtres séparées par de profondes crevasses rouges

antibiothérapie à large spectre (par voie centrale vu la difficulté de la prise de voie périphérique). L'évolution a été marquée par l'aggravation du tableau clinique malgré un traitement bien conduit d'où la survenue de décès à 72 heures de vie dans un tableau de collapsus sévère. L'étude génétique n'a pas été réalisée par faute de moyens, le conseil génétique a été proposé aux parents, et un conseil pour le suivi des prochaines grossesses.

## Discussion

Les ichtyoses sont caractérisées cliniquement par l'existence de squames visibles sur la peau. Ces squames ont pu être comparées à des écailles de poisson. Une ichtyose est d'abord définie à l'examen clinique par [1-3,5] :

- l'aspect des squames (dimensions, couleur, épaisseur) ;
- le caractère rétentionnel (respect des grands plis) ou prolifératif (non-respect des grands plis) ;
- l'existence d'érosions ou de bulles.

Les autres éléments permettant de classer les différentes formes sont l'âge de survenue, le type d'hérédité, l'examen de la peau en microscopie optique et électronique. Le typage des différentes formes doit encore progresser avec l'étude des anomalies biologiques en cause et la caractérisation des anomalies génétiques qui sont déjà précisées dans certains cas [2,3,5]

Les quatre principales ichtyoses héréditaires sont [1-3] :

- l'ichtyose vulgaire de transmission autosomique dominante ;
- l'ichtyose liée à l'X ou ichtyose noire de transmission récessive liée à l'X ;
- les ichtyoses lamellaires autosomiques récessives ;
- l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse autosomique dominante.

D'autres types existent, presque tous de transmission autosomique récessive ou de transmission non encore précisée, et avec ou non association à diverses anomalies extracutanées : le syndrome de Sjögren-Larsson, la maladie de Refsum, le syndrome de Netherton, les ichtyoses avec trichothiodystrophie, l'ichtyose en confettis, le syndrome de Rud, le syndrome de Dorfman-Chanarin, l'ichtyose folliculaire, le déficit multiple en sulfatases, la desquamation familiale continue et l'ichtyose bulleuse de Siemens [1-3,5,6].

D'autres ichtyoses restent localisées : le pityriasis rotunda, la génodermatose en cocardes, l'érythrokratodermie variable, la chondrodysplasie ponctuée et le CHILD syndrome [1-3].

Récemment, une nouvelle classification de l'ichtyose a été élaborée au cours du First Ichthyosis Consensus Conference en Sorèze (2009), elle est fondée sur les données

cliniques et distingue deux groupes : l'ichtyose non syndromique (intéressant seulement la peau) et l'ichtyose syndromique (affectant également d'autres organes) [7].

Le BA est la forme gravissime et souvent létale. Elle se transmet de façon autosomique récessive [5–7]. La peau du nouveau-né est caractérisée par la présence de larges squames épaisses, jaunâtres, séparées par de profondes crevasses rouges. La tension cutanée extrême est responsable du faciès particulier du BA avec éversion caractéristique des paupières (ectropion), et aussi une éversion caractéristique des lèvres (éclabion), des oreilles et du nez. Les extrémités sont œdématisées du fait des strictions par l'épaississement massif de la peau comme pour notre nouveau-né [6–8]. Les enfants vivants à la naissance décèdent rapidement en quelques jours de complications respiratoires, infectieuses ou de déshydratation. Récemment, des mutations du gène *ABCA12*, adénosine-triphosphate-binding cassette A12 (déjà impliqué dans certaines formes d'ichtyose lamellaire) ont été rapportées en cas de BA [5,8,9].

On peut proposer dès la naissance une prise en charge en unité de soins intensifs néonataux, dans une atmosphère humide de 100 %. Le traitement par émouillants et rétinoïdes dans la phase précoce a grandement amélioré la survie des patients. L'acitrétine est l'un des rétinoïdes utilisés, à la dose de 0,5 à 2,5 mg/kg par jour pendant une durée de six mois. Ce traitement nécessite une surveillance hépatique rapprochée avec une possibilité d'apparition de cataracte ou d'atteintes osseuses à des doses supérieures à 1 mg/kg par jour [8,9]. La supplémentation en vitamine D est importante avec une éviction d'exposition au soleil. Une autre alternative au traitement par rétinoïdes systémiques est récemment proposée, il s'agit des *retinoid acid metabolism blocking agents* (RAMBAs) qui bloquent le catabolisme de l'acide rétinoïque et augmentent la concentration des rétinoïdes endogènes [8–10].

Rajpopat et al. ont rapporté dans une étude sur 45 cas de BA en 2011 que le taux de survies globales dans cette étude est de 56 %. Le décès se produit généralement dans les trois premiers mois de vie suite à une septicémie ou une insuffisance respiratoire dans 75 % des cas. L'introduction précoce de rétinoïdes oraux peut améliorer la survie, puisque 83 % de ceux traités ont survécu, alors que 76 % qui ne sont pas traités par les rétinoïdes sont décédés. Plusieurs complications ont été décrites chez les patients vivants à type de troubles cutané-muqueux, gastriques, ophtalmologiques, orthopédiques, neurologiques, respiratoires, urologique et des retards de croissance [5].

Pour le diagnostic anténatal du BA, deux méthodes sont proposées [1,5,9,10] :

- l'étude du liquide amniotique : les cellules épidermiques collectées à 17 semaines de grossesse peuvent montrer des gouttelettes lipidiques caractéristiques du BA ;

- l'examen en microscopie électronique des biopsies cutanées fœtales réalisées entre 19 et 23 semaines de vie intra-utérine (une hyperkératinisation précoce du stratum corneum).

Quelques auteurs ont réussi à diagnostiquer des cas de BA avec une histoire familiale d'ichtyose par l'échographie prénatale 3D et 4D ; les signes échographiques étaient une contracture cutanée, des oreilles aplaties, une hypoplasie nasale, des paupières éversées, une bouche d'aspect typique de poisson, une macroglossie et une bouche ouverte fœtale persistante [11,12].

La découverte des mutations du gène *ABCA12* responsables de cette pathologie a permis un diagnostic précoce par l'étude de l'ADN fœtal prélevé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse [5,6,8–10], mais ces procédures invasives présentent un risque accru de mort fœtale et/ou maternelle. Pour éviter ces complications, des nouvelles stratégies sont en cours d'amélioration par des tests non invasifs pour l'identification, la caractérisation et l'isolement des cellules fœtales ou de l'ADN fœtal libre dans la circulation maternelle [13].

Les ichtyoses génétiques sont à l'origine de douleurs physiques et psychiques à la fois du patient et de sa famille, nécessitant une prise en charge par un algologue et un psychologue.

Sur le plan nutritionnel, les apports caloriques quotidiens nécessaires doivent être évalués. La courbe de croissance et le bilan biologique nutritionnel (vitamines, oligoéléments, protidémie) doivent être surveillés [14].

Étant donné le pronostic catastrophique et les douleurs supportées par l'enfant, quand le diagnostic est fait avant la naissance, d'autres équipes évoquent en France la possibilité d'une IMG ou bien proposent la mise en œuvre de soins palliatifs centrés sur la prise en charge de la douleur et du confort [15]. De même, des soins palliatifs sont proposés d'emblée si le diagnostic est posé à la naissance. Cette équipe rapporte l'observation d'un BA, dont le diagnostic a été posé in utero à 32 SA ; la naissance a eu lieu à 35 SA, l'enfant a vécu 12 heures en soins palliatifs auprès de sa mère, dans une chambre mère-enfant de l'unité de néonatalogie.

## Conclusion

Le BA est une forme rare et grave de l'ichtyose congénitale, qui peut être fatale par la déshydratation et l'infection. Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire dès la naissance. Le traitement par émouillants et rétinoïdes oraux pourrait améliorer la survie des patients, néanmoins l'interruption médicale de grossesse ou les soins palliatifs restent des

options possibles en raison de l'extrême gravité du pronostic et des douleurs endurées par l'enfant.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

- Lorette G, Arbeille B, Grangepon MC, et al (1999) Ichtyoses. *Encycl Med Chir Dermatol* 98-195-A-10:12
- Rodríguez-Pazos L, Ginarte M, Vega JA (2013) Autosomal recessive congenital ichthyosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 104:270–84
- Chiavérini C (2009) La Société française de dermatologie pédiatrique. Ichtyoses génétiques. *Ann Dermatol Venereol* 136:923–34
- Harvey HB, Shaw MG, Morrell DS (2010) Perinatal management of harlequin ichthyosis: a case report and literature review. *J Perinatol* 30:66–72
- Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, et al (2011) Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol* 147:681–6
- Martínez-García S, Vera A, Romero J, et al (2003) Feto Arlequin. *Actas Dermosifiliogr* 94:392–4
- Oji V, Tadani G, Akiyama M, et al (2010) Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 63:607–41
- Ortiz-Brugués A (2013) Harlequin ichthyosis. *Piel (barc)* 28:583–90
- Thomas AC, Cullup T, Norgett EE, et al (2006) ABCA12 is the major harlequin ichthyosis gene. *J Invest Dermatol* 126:2408–13
- Ahmed H, O'Toole EA (2014) Recent advances in the genetics and management of harlequin ichthyosis. *Pediatr Dermatol* 31:539–46
- Bongain A, Benoit B, Ejnes L, et al (2002) Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:82–5
- Basgul AY, Kavak ZN, Guducu N, et al (2011) Prenatal diagnosis of congenital harlequin ichthyosis with 2D, 3D, and 4D ultrasonography. *Clin Exp Obstet Gynecol* 38:283–5
- Uitto J, Pfindner E, Jackson LG (2003) Probing the fetal genome: progress in non-invasive prenatal diagnosis. *Trends Mol Med* 9:339–43
- Mazereeuw-Hautier J, Bodemer C (2009) la Société française de dermatopédiatrie. Prise en charge étiologique d'une ichtyose congénitale héréditaire. *Ann Dermatol Venereol* 136:916–22
- Bétrémieux P, Druyer J, Bertorello I, et al (2016) Projet palliatif anténatal après diagnostic de malformation fœtale létale : expérience du CHU de Rennes de 2006 à 2012. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45:177–183