

## Blaschko Çizgilerini İzleyen Dermatozlar

Doç. Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar,<sup>1</sup> Uzm. Dr. Cemile Tuğba Altunel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara.

**Yazışma Adresi:** Selda Pelin Kartal Durmazlar, Gordion Konutları, B3 Blok No:34, Ümitköy, Ankara PK 06810  
E-posta: pelin@dr.com

### Özet

#### Blaschko Çizgilerini İzleyen Dermatozlar

Blaschko çizgileri gövdede “S”, sırtta “V”, ekstremitelerde lineer ve baş bölgesinde dalgalı şekiller sistemi olup, bu çizgilerin embriyonik hücrelerin göç yörüngesini yansıttığı düşünülmektedir. Blaschko çizgilerini izleyen lezyonların araştırılması genetik mozaizizm mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olmuştur. Blaschkolineer dağılımlı lezyonlarla karakterize konjenital ve/veya nevoid deri hastalıkları doğumdan sonraki yıllarda ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla bu hastalıkları aynı lineer tipi izleyebilen lineer psoriasis veya liken planus gibi akkiz dermatozlardan ayırt etmek önemlidir. Bu tip bir lezyonla karşılaşıldığında akılcı bir sorgulama yapabilmek ve doğru ipuçlarını yakalayabilmek için altta yatan genetik mekanizma ve olası tanılar konusunda bilgi sahibi olmak gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Blaschko çizgileri, mozaizizm, Blaschkolineer

### Abstract

#### Dermatoses Following The Lines Of Blaschko

Blaschko lines are system of lines that follow an “S” shape over the chest, “V” shape over the back, linear pattern on extremities and wavy pattern on the head which are thought to reflect the streams of tissue growth during embryogenesis. Investigation of the lesions that follow Blaschko lines facilitated the clarifying of the mechanism of genetic mosaicism. Congenital and/or nevoid skin diseases that are characterized by Blaschkolinear lesions may present years after birth. So it is important to differentiate them from the acquired dermatoses that follow the same pattern like linear psoriasis or lichen planus. Upon encountering such lesion, in order to make a rational query and realize the correct clues, one has to know about the underlying genetic mechanism and possible diagnoses.

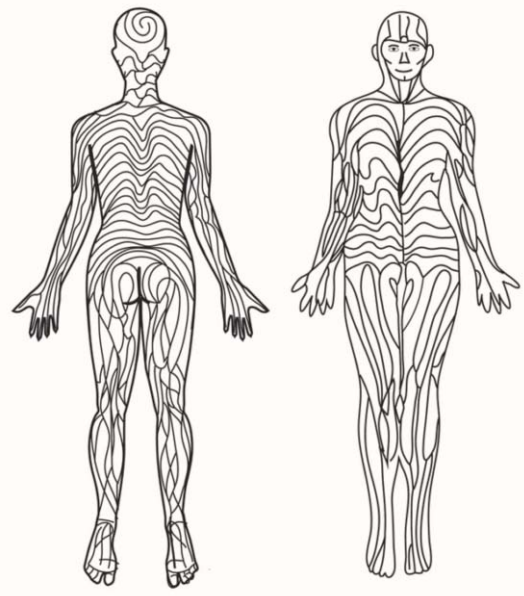
**Key Words:** Blaschko lines, mosaicism, Blaschkolinear

## BÖLÜM 1

### Giriş

Deri ve zührevi hastalıkları bilimi görsel bilgi birikimi ve tecrübesiyle hastalıklardaki genotip-fenotip ilişkisinin yorumlanmasına önemli katkıları olan bir bilim dalıdır. Gövdede “S”, sırtta “V”, ekstremitelerde lineer ve baş bölgesinde dalgalı şekiller sistemini oluşturan ve embriyonik hücrelerin göç yörüngesini yansıttığı düşünülen Blaschko çizgileri birçok dermatozda karşımıza çıkabilmektedir. Blaschko çizgilerini izleyen lezyonların incelenmesi mozaizizm gibi genetik mekanizmaların açıklığa kavuşmasına yardımcı olmuştur. Blaschkolineer dağılımlı lezyonlarla karakterize konjenital veya nevoid deri hastalıkları doğumdan sonraki yıllarda ortaya çıkabildiğinden bu hastalıkları lineer psoriasis, liken planus ve diğer lineer tipi izleyebilen akkiz dermatozlardan ayırt etmek önemlidir. Bu tip lezyonlarla karşılaşıldığında uygun ipuçlarını kullanarak doğru tanıya ulaşabilmek için ayırıcı tanıda bulunan hasta-

lıkları hatırlayabilmek, altta yatan genetik mekanizma ve algoritmik sorgulama konusunda bilgi sahibi olmak gerekmektedir.



Şekil 1. Blaschko Çizgileri

## I. Blaschko Çizgilerinin Oluşum Mekanizması

Blaschko çizgilerini izleyen bir dermatozla karşılaşıldığında akılcı, sistematik bir yaklaşımda bulunabilmek için öncelikle Blaschko çizgilerinin oluşum mekanizmasını kavramak gerekmektedir. 1901'de Blaschko epidermal ve sebace nevüsü olan 150'yi aşkın hasta serisini inceleyerek lezyonların dağılımını gösteren bir diagram oluşturmuştur (1). Daha sonraki yıllarda Happle Blaschko çizgilerini daha net tanımlamıştır (2) (Şekil 1).

## II. Blaschko Çizgileri ve Embriyonik Göç İlişkisi

Blaschko çizgileri birçok dermatolojik hastalıkta farkedilmekte ancak bu tipin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Etyopatogenezi birbirinden farklı birçok hastalıkta aynı tipin görülmesi patolojik bir süreçten çok derinin normal gelişimi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir (3).

Montgomery dermatomal yerleşime uymayan Blaschko çizgilerinin embriyonik dokuların büyüme sırasındaki göç yörüngesini yansıttığını öne sürmüştür (4).

## III. Blaschko Çizgileri ve Klonal Hücre İlişkisi

1978 'de Shuster birçok nevüste görülen bu sarmal tipin embriyonun gelişimi sırasında bir hücre klonunun hareketine bağlı olabileceğini ve egzema gibi sık rastlanan hastalıklara yatkınlığın bile bu klonal tip mekanizmasıyla lineer ve sarmal görünümlü fokal lezyonlar şeklinde ortaya çıkabileceğini belirtmiştir (5).

Happle bu görüşü destekleyerek bu çizgilerin şeklini ektodermal hücrelerin orta hattın dışarı doğru transvers göç ederken embriyonun fleksiyon ve boyuna büyüme hareketine bağlamıştır. (6)

Bu görüş hala tam olarak ispatlanamasa da melanosit ve keratinosit göçünü araştıran destekleyici hayvan deneyleri mevcuttur (7, 8).

## IV. Blaschko Çizgileri ve Mozaisizm İlişkisi

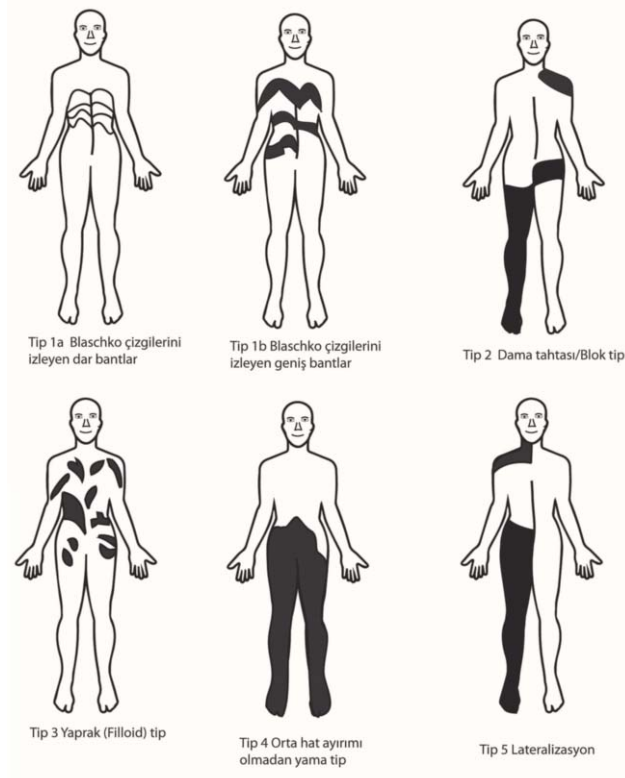
1978'de Happle Blaschko çizgilerini izleyen dermatozların mozaisizm belirtisi olduğu hipotezini ileri sürmüştür (6, 9, 10). Günümüzde Blaschko çizgilerinin genetik mozaisizmi yansıttığı görüşü yaygınlık kazanmış olsa da birçok çalışmada her iki tip deride karışık hücre gruplarının görülmesi bu teorinin ispatlanmasını güçleştirmektedir (3). 2008'de Meyer ve ark. Blaschko çizgilerinin fonksiyonel X- kromozomu mozaisizmi (lyonizasyon), postzigotik mutasyonlar, gametik yarı-kromatid mutasyonları, heterozigosite kaybı gibi çeşitli genetik mekanizmalarla embriyogenez sırasında oluştuğunu belirtmiştir (11). Blaschko çizgileri ve mozaisizm ilişkisi Blaschko çizgilerini izleyen pigmenter bozukluklar üzerinde yapılan çalışmalar ile de desteklenmiştir (12, 14).

## V. Embriyogenezde Blaschko Çizgilerinin Oluşum Zamanı

Blaschko çizgilerinin embriyonik hücrelerin göç yörüngesini yansıttığı kabul edildiğinde genetik veya epigenetik değişikliğin embriyogenezin hangi aşamasında olduğu, fenotipi belirlemektedir. Yani erken embriyogenezde olan bir değişiklikte mutant klon vücudun daha geniş bir alanına dağılıp daha fazla sayıda organı veya dokuyu ilgilendirebilirken geç dönemde olursa sınırlı bir yayılım olup sadece deriyi etkileyebilmektedir. Özellikle gebeliğin 2. ve 3. trimesterında ortaya çıkan mozaisizmde lineer lezyonlara rastlanabilmektedir (15, 16). Ancak mozaisizme bağlı deri bulguları sadece Blaschko çizgilerini takip etmez. Mozaisizme bağlı deri bulguları blok/dama tahtası tip (ör: Becker nevüsü), yaprak (filloid) şekilli (ör: filloid hipomelanozis), orta hat ayırımı olmadan yama şekilli (ör: geniş konjenital melanositik nevüs) veya lateralizasyon (ör: CHILD sendromu) şeklinde olabilir (17, 15). (Şekil 2).

## VI. Mozaisizm Tanımı ve Mekanizması

Mozaisizm tek bir döllenen yumurtadan gelişmiş bir canlıda farklı genotipe sahip hücre gruplarının bulunmasıdır. Mozaisizm genomik veya fonksiyonel (epigenetik) düzeyde olabilir. Genomik mozaisizmde DNA dizisinde değişiklik olurken epigenetik

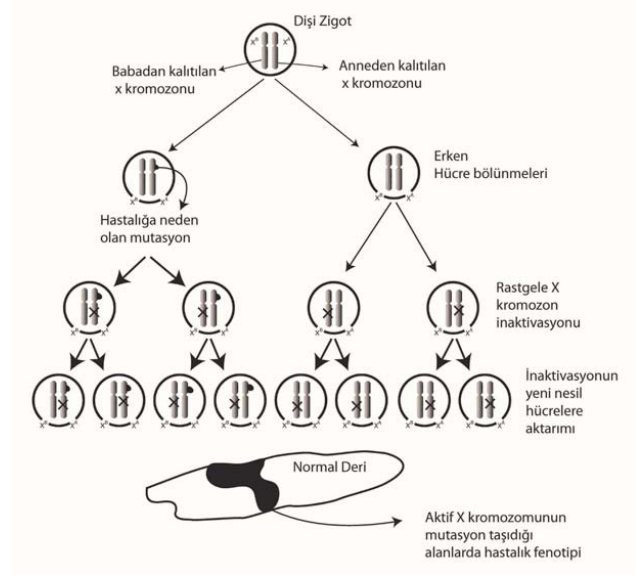


Şekil 2. Mozaizm Tipleri

mozaizmde gen ekspresyonundaki değişiklikler mozaik fenotipi belirlemektedir (15). Epigenetik mozaizm çoğunlukla retrotranspozonlar gibi DNA dizisine katılıp komşu genlerin ekspresyonunu değiştirebilen virüs kökenli gen dizilerine bağlı oluşmaktadır. Epigenetik mozaizme ait fenotip nesilden nesile aktarılabilir. Ancak genomik mozaizm paradominant kalıtım dışında genellikle sonraki nesillere aktarılmamaktadır. Paradominant kalıtımda birey heterozigot bir mutasyon taşımaktadır ancak fenotipik olarak normaldir. Mutasyonu aktardığı çocuğunda postzigotik dönemde aynı genin diğer aleli de mutasyona uğrarsa homozigot mutasyon taşıyan dokuların dağılımında lineer lezyonlar ortaya çıkabilir. Dolayısıyla bu mutasyonun neden olduğu fenotip aynı ailede birden fazla kişide görülebilir (18).

Mozaizm mekanizmaları aşağıdaki gibi sınıflanabilir;

*a. Yarı-kromatid mutasyon:* Gametogenezin 1. mayoz döneminde DNA polimerizasyonu sırasında yanlış baz eşleşmesi sonucu oluşur. Böylece kromatitin tek sarmalında yanlış bir baz bulunur. Çift sarmalın bir noktasında oluşan bu hata yanlış eşleşmiş bazları bulandıran bir kromozoma neden olur. Bu kromozomu taşıyan gamet döllenirse postzigotik embri-



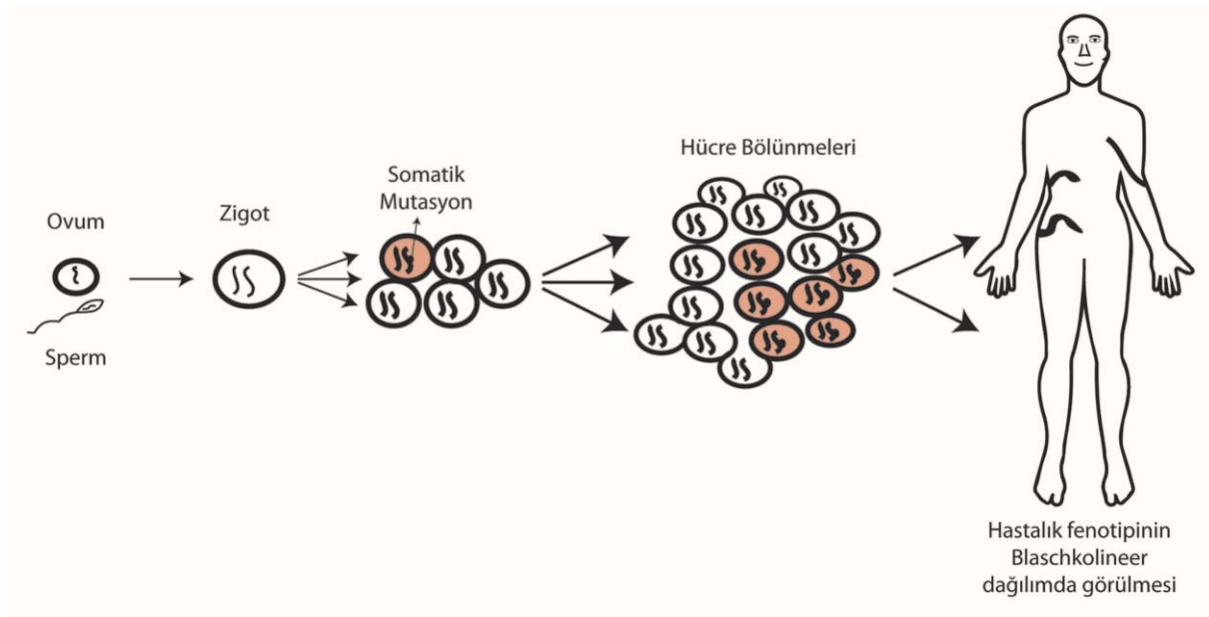
Şekil 3. Lyonizasyona Bağlı Mozaizm

yoda iki farklı hücre grubu oluşmasına neden olacaktır (19,20).

*b. Lyonizasyon:* Her bir dişi hücrede sadece tek bir X kromozomunun aktif olması hipotezine dayanır. Döllenme sonrası erken hücre bölünmelerinin ardından (blastosist evresinden sonra) dişi embriyonun hücrelerinde anne veya babadan gelen X kromozomundan biri rastgele inaktive olur (21). İnaktif olan X kromozomu barr cisimciği olarak kalır. Seçim yapıldıktan sonra bölünme ile oluşan yeni hücrelerde aynı X kromozomu inaktif olarak kalır. Eğer aktif X kromozomu mutasyon taşıyorsa bu hücrelerin göç ettiği bölgelerde mutasyona ait fenotip ortaya çıkar (22). (Şekil 3). X inaktivasyonuna bağlı mozaizm epigenetik mozaizmdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar retrotranspozonların X inaktivasyonunda kilit rol oynadığını göstermektedir (23,24).

*c. Postzigotik (somatik) mutasyon:* Döllenme sonrası oluşan mutasyonlar mozaizme neden olur (Şekil 4).

*d. Kromozomal ayrılmama:* Mayoz veya mitoz sırasında kromozomların ayrılmaması bölünme sonrası oluşan hücrelerde sayı veya yapı bakımından hatalı kromozomlara neden olur.



Şekil 4. Somatik Mutasyona Bağlı Mozaisizm

e. *Şimerizm*: Döllenme sonrası oluşan iki zigotun birleşmesi veya iki sperm tek yumurtayı dölemesi ile (dispermik şimerizm) genetiği birbirinden farklı hücelere sahip tek bir birey oluşmasıdır (25,26). Dispermik şimerizmde bir yumurta iki spermle birleşmekte ve triploid bir zigot oluşmaktadır. Ancak erken bölünme sonrası bazı hücelere diploid hale gelirse diploid/triploid hücelere bulunduran mozaik embriyo gelişebilmektedir. Bu bireylerde mozaisizme bağlı Blaschko çizgilerini izleyen lezyonlara rastlanabilir (27,29).

## VII. Blaschko Çizgilerini İzleyen Lezyonların Kökeni

Blaschko çizgilerini izleyen dermatozlar çoğunlukla melanosit, keratinosit ve epidermal ekler gibi ekto-dermal türevleri etkilemektedir (30). Embriyonik keratinositler nöral krestten dışarı doğru dizi halinde proliferasyon olduklarından bu hücelere içeren lineer lezyonlar klasik Blaschko çizgilerini izlemektedir. Melanoblastlar ise tek hücre halinde dışarı doğru ilerleyip antenatal dönemde deride lokal olarak proliferasyon oldukları için pek çok pigmenter lezyon yama ya da yaprak (filloid) şekilli görülmektedir (16). Bazı çalışmalar Blaschkolineer pigmenter bozukluklarla karakterize durumlarda mozaisizmin lenfosit ve/veya deri fibroblastlarında gösterilebildiğini belirtmişse de bu tip pigmenter mozaisizmin en iyi ke-

ratinositlerde gösterilebildiğini savunan yayınlar da mevcuttur (31,32).

Epitel hücrelerinin dışında diğer hücelere de Blaschkolineer dermatozların oluşmasında rol alabileceği, lineer atrofoderma ve lineer fibromatoziste dermal klonların rol aldığı düşünülmektedir (30). Bu görüşle uyumlu olarak fokal dermal hipoplazide (Goltz sendromu) epidermis hücrelerindeki PORCN gen mutasyonuna bağlı sinyal değişiklikleri sonucu dermal atrofi oluştuğu dolayısıyla mutasyon keratinositlerde olsa bile nihai fenotipte farklı hücelere etkilenebileceği öne sürülmüştür (15).

## BÖLÜM 2. BLASCHKO ÇİZGİLERİNİ TAKİP EDEN HASTALIKLARA GENEL BAKIŞ

Blaschko çizgilerini izleyen lezyonlar konjenital veya akkiz, kalıtsal veya sporadik dermatozlara ait olabilir (Tablo 1) (1,15,33). Blaschko çizgilerini takip eden çoğu lineer dermatoz X'e bağlı hastalıklardır (34). Bu lezyonlara kadınlarda daha sık rastlanması tüm kadınlarda görülen fonksiyonel X kromozom mozaisizmine bağlanmıştır (35).

Blaschko çizgilerini izleyen konjenital ve/veya nevoid deri hastalıkları doğumdan sonraki yıllarda ortaya çıkabileceği için bu hastalıkları aynı lineer tipi izleyebilen akkiz dermatozlardan ayırt etmek önemlidir (36).

Nadir görülen inkontinentia pigmenti ve Goltz sendromu gibi genodermatozlar dışında lineer liken planus, lineer psoriasis, lineer Darier hastalığı, lineer skleroderma vb. bazı akkiz dermatolojik hastalıklar da Blaschkolineer lezyonlarla karşımıza çıkabilmektedir (33).

Çoğunlukla rastgele yerleşimli lezyonlarla karakterize olan ve sık rastladığımız psoriasis, liken planus ve atopik dermatit gibi akkiz dermatozlar Blaschko çizgilerini takip eden sınırlı lezyonlarla seyrettiğinde her zamanki klinik ve histopatolojik bulguları taşırlar. Daha az rastlanan liken striatus, Blaşkit, Moulin Hastalığı gibi akkiz dermatozlar ise her zaman Blaschkolineer tipte karşımıza çıkmakta ve Blaschkolineer dermatozların ayırıcı tanısında ön sıralarda yer almaktadır. Nadiren Blaschkolineer şekilde karşımıza çıkabilen kronik graft versus host hastalığı, fiks ilaç erüpsiyonu, lupus eritematosus gibi hastalıkların patogenezinde hastalığı tetikleyen faktörün bu çizgilere karşılık gelen bölgelerdeki anormal keratinosit klonlarına olan toleransı ortadan kaldırması suçlanmaktadır (30). Yine bu hastalıkların lineer tipte görülmesinde çevresel faktörler, kutanöz travma, viral enfeksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonu ve genetik yatkınlık da öne sürülmüştür (37, 38). Retrotranspozonlar viral kökenli genomik dizilerdir. Viral enfeksiyonlar sonrası insan genomuna katılan retrotranspozonların komşu genlerin aktivitesini değiştirebileceği ve bazı ailevi pigmenter mozaisizm durumlarından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (38,39). Yine viral enfeksiyonla indüklenen kutanöz antijen ekspresyonunun mozaisizm oluşturarak lokalize T-hücre yanıtını tetikleyebileceği belirtilmiştir (40).

Nadiren önceki nevoid bir hastalığın üzerinde akkiz bir dermatozun geliştiği durumlarda da Blaschkolineer lezyonlara rastlanabilmektedir (Epidermal nevus üzerinde psoriasis gelişimi gibi) (30).

### **BÖLÜM 3. BLASCHKO ÇİZGİLERİNİ İZLEYEN LEZYONLARLA KARAKTERİZE GENETİK HASTALIKLAR**

Blaschko çizgilerini izleyen deri lezyonları bulunan bir hastayı değerlendirirken doğru tanıya gidebilmek, akılcı bir sorgulama yapabilmek, parçası ola-

bileceği bir sendromun ipuçlarını yakalayabilmek, eşlik edebilecek diğer bulguların farkında olabilmek, jeneralize kalıtsal bir hastalığın lokalize formu olup olmadığını farkedebilmek ve aileye genetik danışmanlık verebilmek için mozaik deri lezyonları ile seyreden hastalıkların genetiğini kabaca kavramak önemlidir. Yine anlatılan nedenlerle bu tip bir lezyonla karşılaşıldığında aile öyküsünü doğru değerlendirebilmek için mozaisizmin kalıtsal yönlerini bilmek gereklidir. Mozaisizm ve neden olduğu fenotip bazı durumlarda Mendel kurallarına uymayan kalıtsal özellikler gösterebilmektedir. Normalde otozomal genleri ilgilendiren mozaik bir durumun sonraki nesillere aktarılmayacağı düşünülebilir. Ancak yukarıda anlatıldığı gibi retrotranspozonlara bağlı epigenetik mozaisizm ve paradominant özellik taşıyan genomik mozaisizm sonraki nesillere aktarılabilmekte ve mozaisizme ait fenotip aynı ailede birden fazla kişide ortaya çıkabilmektedir (18).

### **3. I. Mozaisizm ve X'e Bağlı Deri Hastalıkları**

X'e bağlı bir hastalık kadınlarda görüldüğünde fonksiyonel mozaisizm (lyonizasyon) nedeniyle hastalığa ait fenotip mutasyon taşıyan X kromozomunun aktif olduğu dokularda ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla bu kadınlarda mozaisizme bağlı deri bulguları görülebilir ve bunlar genellikle Blaschko çizgilerine paralel olur (inkontinentia pigmenti gibi) (15). Lyonizasyon embriyogenezin erken döneminde gerçekleştiği için X'e bağlı hastalıklardaki lineer lezyonlar genellikle multipl ve dardır (18). (Şekil 3).

Ancak X'e bağlı mozaisizmi bulunan hastalarda deri lezyonlarının her zaman Blaschkolineer tipte olmadığı unutulmamalıdır. Çünkü mozaisizm bu hastalıklarda lyonizasyon dışında X kromozomuna ait somatik mutasyona da bağlı olabilmektedir. Bu duruma örnek olarak X'e bağlı konjenital jeneralize hipertrikozda blok şekilli ya da CHILD sendromunda lateralizasyon şeklindeki mozaisizm lezyonları verilebilir. Yine X'e bağlı bazı hastalıklarda etkilenen hücreler derinin kalıcı elemanları olmadığında (dolaşımdaki lökositler, endotel hücreleri gibi) hastalığı taşıyan kadınlarda lyonizasyona bağlı mozaisizm hücrelerde bulunsa bile klinikte görülebilir bir lineer tip olmayabilir (ör: kronik granulomatöz hastalık,

Fabry hastalığı- alfa galaktosidaz eksikliği, Wiskott-Aldrich sendromu) (15).

Steroid sülfataz eksikliği taşıyıcısı (X'e bağlı resesif iktiyoz) olan kadınlarda beklenen lineer iktiyoz lezyonlarının görülmeşi ise bu genin kısmi olarak inaktivasyondan kaçtığı düşünmektedir (3, 15). Steroid sülfataz geninin X kromozomunun inaktive olmayan bir kısmında olmasıyla lyonizasyon olsa bile fonksiyonuna devam ettiği öne sürülmüştür (41).

X'e bağlı hastalığı olan bir kadın mozaik deri lezyonu olsun olmasın erkek çocuklarına %50 oranında tam (full blown) hastalığı, kız çocuklarına % 50 oranında mozaik deri hastalığını veya taşıyıcılığı geçirebilir. X' e bağlı hastalığı olan bir erkek tüm kız çocuklarına mozaik hastalığı veya taşıyıcılığı aktarırsa hiçbir erkek çocuğuna hastalığı aktarmaz (15).

X'e bağlı hastalıkların mozaik deri bulguları hastalığın dominant veya resesif kalıtımına göre farklı şekillerde karşımıza çıkabilir.

*a. X'e bağlı dominant:* Çoğunlukla erkekler için letal olduğundan karşımıza kadın hastalarda fonksiyonel X kromozom mozaisizmine bağlı olarak lineer deri lezyonları şeklinde çıkar. (İnkontinentia pigmenti, fokal dermal hipoplazi-Goltz sendromu, Conradi-Hünemann-Happle sendromu gibi) Nadiren erkekte Blaschkolineer lezyon görülür. Bu durumda erkekte X kromozom mozaisizmine izin veren bir durum söz konusudur (postzigotik somatik mutasyon, mayoz sırasında yarı-kromatid mutasyon, XXY genotipinde ekstra X kromozomunun fonksiyonel (lyonizasyon) mozaisimi) (15). X kromozom mozaisizmi bulunduran erkeklerde mozaisizm gonadları etkilemişse kız çocuklarına hastalığı geçirebilir (42).

#### *a.I. İnkontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Sendromu)*

İnkontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger sendromu olarak da bilinen dermatolojik, oftalmolojik, nörolojik ve dental bulgularla karakterize bir hastalıktır. Doğumdan günler sonra başlayan ekstremit ve gövdede vezikül ve büllerin eşlik ettiği lineer eritemli lezyonlarla karakterizedir (43). Çalışmalar hastalığı Xq28 lokusunda bulunan NEMO geniyle ilişkilendirmiştir. NEMO proteini TNF'e bağlı apoptoza karşı koruyucu fonksiyon göstermektedir (44). İP'

de daha çok keratinositlerin etkilendiği ve mutant X kromozomu taşıyan hücrelerin yıkıma uğradığı düşünülmüştür (45). Hastalık 4 evreye ayrılır. Evre 1'de kız bebekte vezikülobüllöz lezyonlar en sık saçlı deri ve ekstremitelerde görülür. Günler ve haftalar içinde bu lezyonlar kurur ve evre 2'de verrüköz görünüm kazanır. Birkaç hafta sonra retiküler hiperpigmente çizgilerle karakterize 3. evre görülür. Çocukluk döneminde hiperpigmente çizgiler solar ve erişkin döneminde evre 4 bulguları olan kıl ve terleme yokluğunun eşlik ettiği lineer hipopigmente bantlara rastlanır (46). İP' de çeşitli sistemleri ilgilendiren ek bulgulara rastlanabilir (47). Tırnaklarda distrofi, subungal keratotik tümörler olabilir. Saçlarda alopesi, donukluk, kaba ve fırça gibi görünüm bulunabilir. Göz bulguları arasında şaşılık, retinal vasküler anormallikler, görme kaybı, mikroftalmi, katarakt ve optik atrofi sayılabilir. Diş bulguları hayat boyu kalıcı olduğundan tanınan özellik taşır. Hipodonti, gecikmiş diş gelişimi, konik şekilli dişler gibi diş bulgularına rastlanabilir. Aksesuar meme ucu, meme ucu hipoplazisi, meme hipoplazisi veya aplazisi olabilir. Nörolojik bulgular arasında nöbetler, spastik paralizi, mental ve motor gerilik ve mikrosefali sayılabilir. Kontraktürler, skolyoz gibi iskelet anomalileri ve kulak anomalileri de eşlik edebilmektedir (48).

Histopatolojisinde erken inflamatuvar fazda eozinofilik spongiyoz ve dağınık yerleşimli diskeratotik keratinositler görülür. Verrüköz dönemde akantotik hiperkeratoz ve diskeratoz odakları bulunur. 3. evrede pigmenter inkontinans varken 4. evrede appendikslerin bulunmadığı dermis ve incelmis epidermis vardır (46). İP tanısı klinik olarak konmaktadır. Atipik durumlarda nadiren biyopsi gerekebilmektedir. Erken bebekte epidermolizis bülloza, büllöz impetigo, dermatitis herpetiformis ve herpes zoster ayırıcı tanılar arasındadır. X'e bağlı kondrodizplazi punktada Blaschkolineer lezyonlar bulunur ancak iskelet dizplazisi, konjenital katarakt ve alopesi gibi bulgular ayırt etmede yardımcıdır. Ayrıca bu sendromda lezyonlarda sikatrileşme görülürken İP' de görülmez. Naegli sendromu retiküler pigmentasyon, sıcağa intolerans ve palmar hiperkeratoz ile seyretmekte olup öncesinde inflamatuvar dönem görülmez. Ito' nun hipomelanozunda lezyonlar depigmentedir ve yine önceki inflamatuvar dönem yoktur

(47). Tedavi, eşlik eden bulgulara göre planlanmalıdır. Retinal ve nörolojik bulgular açısından periyodik takip ve aileye genetik danışmanlık vermek gerekmektedir (43,47).

#### *a.II. Goltz's Sendromu (Fokal Dermal Hipoplazi)*

Goltz's sendromu nadir rastlanan bir hastalık olup ektoderm, mezoderm ve endoderm olmak üzere her üç embriyonik tabakayı da etkilemektedir. X'e bağlı dominant geçişli olup erkeklerde antenatal dönemde ölümle sonuçlanır. Lyonizasyonla X inaktivasyonundan kaçan ve mutant alleli taşıyan hücrelerin yıkımına bağlı olduğu düşünülmektedir (49). Bu nedenle kadınlarda lyonizasyona bağlı Blaschkolineer lezyonlar şeklinde görülür. Patogenezi tam olarak bilinmemekte ve lezyonların Blaschkolineer şekilde görülmesinin muhtemelen üstteki epidermal hasarı yansıttığı düşünülmektedir (3). Doğumda sıklıkla var olan lineer dizimli veya retiküler gruplanmış şekilde kırmızı, hipopigmente veya depigmente atrofik maküller izlenir. Atrofik plakların arasında telenjektaziler sıklıkla bulunur. Doğumda lezyonlar vezikül veya büllerle başlayıp atrofik sikatrilerle dönüşebilir (50). İnce atrofik deri üzerinde beliren yumuşak, pembe kahverengi nodüllerle karakterize yağ herniasyonu diğer önemli bulgudur (51). Frambuaz benzeri papillomlar en sık dudak, vulvar ve perianal bölgelerde görülür (52). En sık iskelet, oküler ve dental sistemler etkilenir. İskelet sistemi bulguları en çok el ve ayaklarda görülür. Asimetrik tutulum olabilir. İstakoz kıskacı belirtisi karakteristiktir. Yine osteopati striata sık rastlanan iskelet bulgularındandır. Polidaktili, sindaktili, pençe deformitesi, parmakların hipoplazisi veya aplazisi, mikrocefali, skolyoz görülebilir. Oküler bulgular % 40 hastada görülmekte olup gözlerde asimetrik yerleşim, mikrofalmi, strabismus, koloboma, epifora olabilir. Diş bulguları hastaların yarısında mevcuttur ve enamel bozuklukları, tekrarlayan çürükler, anodontia, gecikmiş diş gelişimi, maloklüzyon ve çentikli kesiciler görülebilir (53). Gastrointestinal, renal, nörolojik ve diğer sistem tutulumları görülebilir (50,53). Histopatoloji, en spesifik tanısal tekniktir. Atrofik derinin incelenmesinde dermiste incelme, kollajen liflerinde azalma ve yağ hücrelerin epidermise doğru ilerlediği görülür (54). Elektron mikroskopisinde keratinosit hasarı ile

uyumlu olarak bazal membran tabakasında multipl lamina densa-benzeri materyal birikimine rastlanır (55).

Ayırıcı tanısında önde gelen hastalıklar MIDAS sendromu (mikrofalmi, dermal aplazi, sklerokornea), inkontinentia pigmenti ve Rothmund Thomson sendromudur. MIDAS sendromunda dermal atrofi gövdenin üst yarısını tutar ve yağ herniasyonu veya Goltz sendromunun diğer bulguları yoktur. İnkontinentia pigmentide lezyonların evreleri tipiktir. Rothmund Thomson sendromu 3 aydan sonra başlar ve lezyonlar lineer değildir. Goltz sendromunda tedavi multidisipliner yaklaşımla planlanır. Deri lezyonları için pulse boya lazeri uygulanabilir. Papillomlar için kriyoterapi veya koterizasyon tedavisi yapılabilir ancak tekrarlayabilir (53).

#### *a.III. Conradi-Hünemann-Happle Sendromu (X'e bağlı dominant kondrodisplazi punktata)*

Conradi-Hünemann-Happle sendromu (CHHS) X'e bağlı dominant geçişli olup kutanöz, iskelet sistemi ve oküler bulgularla karakterizedir (56). Doğumda Blaschko çizgilerini izleyen skuamli iktiyoziform eritroderma bulguları vardır. Histopatolojisinde kalın, tabaka şeklinde ortokeratoz ve distrofik kalsifikasyon bulguları taşıyan folliküler tıkaçlar görülür (57). Eritroderma genellikle yaşamın ilk yılında kendiliğinde geriler. Arkasından çizgiler ve girdapvari lezyonlar şeklinde atrofoderma ve nadiren hiper veya hipopigmentasyon belirir. Saçlı deri tutulumunda yama tarzı skatrisyel alopesi olur. İskelet anomalileri olarak kısa boy, kraniyofasiyel deformiteler (frontal çıkıntı, malar hipoplazi ve yassı burun kökü), asimetrik ekstremite eksiklikleri, vertebral malformasyonlar, kalça displazisi ve kondrodisplazi punktata bulgusu (epifizlerde noktavi kalsifikasyon) görülebilir. Katarakt, mikrofalmi, mikrokornea, glokom ve retinanın ve optik sinir atrofisi olabilir (56).

CHHS X kromozomundaki emopamil bağlayıcı protein genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Söz konusu protein kolesterol biyosentezinde görev yapmakta olup eksikliğinde kolesterol sentez yolunun ara ürünleri plazma, deri ve diğer dokularda birikir (58). CHHS'li çoğu hasta heterozigot mutasyonu taşıyıcı kadınlardır ve lezyonların Blaschkoli-

neer dağılımı lyonizasyon nedeniyle oluşan mozaisizme bağlanmıştır (41).

*a.IV. CHILD Sendromu (Konjenital Hemidisplazi, İktiyoziform Nevüs ve Ekstremité Defektleri)*

CHILD sendromu X'e bağıli dominant bir hastalık olup erkeklerde letal seyretmektedir. Orta hat ayrımı gösteren lateralizasyon tipde inflamatuvar epidermal bir nevüse aynı tarafta iskelet ya da iç organ hipoplazileri ya da aplazileri eşlik etmektedir. (59). CHILD sendromunun kolesterol biyosentez yolunda görevli NSHL (NADPH steroid dehidrogenaz-benzeri protein kodlayan) genindeki mutasyonlara bağıli olduğu gösterilmiştir (60). CHILD sendromu ve mozaisizmle kurtarılan otozomal letal bir hastalık olduğu düşünölen ILVEN'in aynı hastalık grubunun farklı uçlarını oluşturduğu öne sürölse de (61) Happle iki hastalık arasında birçok farklılık bulunduğunu belirterek bu göröşe karşı çıkmıştır. ILVEN her zaman lineer tipte görölürken CHILD sendromunda görölen nevüs genellikle lineer tipte olmayıp lateralizasyon göstermektedir (62). Bununla birlikte CHILD sendromu Blaschko çizgilerini izleyen daha hafif lezyonlarla da seyredebilmektedir. Lezyonların lineer görölmesinin X inaktivasyonunun embriyogenezin daha geç bir safhasında gerçekleşmesine bağıli olabileceği öne sürölmüştür (18).

*a.V. MIDAS Sendromu*

MIDAS sendromu (MLS-mikroftalmi ve lineer deri defektleri) mikroftalmi, dermal aplazi ve sklerokornea bulguları ile karakterize olup genetik ve klinik olarak fokal dermal aplaziden farklıdır. Daha çok yüz ve boyun bölgesinde Blaschko çizgilerini izleyen eritemli dermal aplazik lezyonlar bulunur (63). X'e bağıli bir hastalık olan MIDAS sendromunun erkeklerde letal olduğu düşünölmektedir. Xp22 bölgesinde özellikle HCCS genini içeren mutasyonlara bağıli olarak oluşmaktadır (63,64). Aile içinde ve aileler arasında fenotipik bulguların çeşitlilik göstermesi X inaktivasyonundan etkilenen dokuların her bireyde farklı olmasına bağlanmıştır (65).

*a.VI. Oral- Fasiyal- Dijital Sendrom Tip1*

Oral- Fasiyal- Dijital sendrom Tip1 X'e bağıli dominant geçişli bir hastalık olup çene ve dilde lateral

yarık, parmaklarda malformasyon, mental retardasyon ve Blaschko çizgilerini izleyen dağılımda alopesi alanları ile karakterizedir (66).

*b. X'e bağıli resesif:* Mutant gen erkeklerde letal olmadığından erkeklerde diffüz hastalık görölür. Kadınlar lyonizasyona bağıli mozaisizmden dolayı daha az etkilenir ve tipik olarak kadınlarda mozaik deri lezyonları görölür. Nadiren X inaktivasyonunun asimetrisi nedeni ile kadınlarda hiç hastalık görölmeyebilir ya da şiddetli hastalık görölür (15). Erkeklerde Klinefelter sendromu olması durumunda ekstra X kromozomunun lyonizasyonundan dolayı Blaschkolineer tip göröülebilir (3).

*b.I. X'e bağıli Hipohidrotik Ektodermal Displazi*

X'e bağıli resesif kalıtılan hipohidrotik ektodermal displazi EDA gen mutasyonuna bağıli olarak gelişmektedir. Erkeklerde diffüz hastalık olarak görölürken, kadın taşıyıcılar Blaschkolineer çizgilerini izleyen dağılımda hafif derecede dental anomaliler ve hipohidroz, hipotrikoz ve yüzeyden çökük hiperpigmentasyon bulguları gösterebilmektedir (67).

*b.II. Menkes Sendromu*

Menkes Sendromu X'e bağıli resesif geçişli bir hastalık olup Cu<sup>2+</sup> taşıyan ATPaz disfonksiyonuna bağıli oluşur. Kadın taşıyıcılarda anormal bakır metabolizması gösteren hücrelerin mozaik dağılımına bağıli olduğu düşünölen yama şeklinde saç anomalileri (pili torti) ve Blaschko çizgilerini izleyen hipopigmente lezyonlar görölmektedir (16,68).

*b.III. Partington Sendromu (X'e bağıli Retiküler Bozukluk)*

X'e bağıli resesif bir hastalık olan Partington sendromu "Ailevi kutanöz amiloidoz", "Partington kutanöz amiloidozu" olarak da bilinmektedir. Kadın taşıyıcılarda lineer ve sarmal şekilli hiperpigmentasyon bulgularına rastlanabilmektedir. Hastalığı bulunduran erkeklerde yaygın retiküler hiperpigmentasyon, yüksek yerleşimli frontal saç çizgisi, kronik pulmoner bozukluk, fotofobi ve hipohidroz bulunur (69).

*b.IV. İmmün Yetmezliğin Eşlik ettiği Hipohidrotik Ektodermal Displazi*

İmmün yetmezliğin eşlik ettiği hipohidrotik ektodermal displazi (İY-HED) inkontinentia pigmenti



ile alelik bir genetik hastalık olup NEMO genindeki hipomorfik mutasyonlara bağlı gelişmektedir. Erkeklerde ektodermal displazi ve immün yetmezliğe bağlı tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. Kadın taşıyıcılar ise X inaktivasyonundan etkilenen dokuların dağılımına göre farklı fenotip gösterebilmektedir. Blaschkolineer dağılımlı hiperpigmente lezyonlara bazı hastalarda immün yetmezlik ve değişken derecede ektodermal displazi bulguları eşlik edebilmektedir (70).

#### b.V. X'e Bağlı Diskeratozis Konjenita

X'e bağlı diskeratozis konjenita DKC1 (diskerin proteini) gen mutasyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Retiküler deri pigmentasyonunun eşlik ettiği atrofi, tırnak distrofisi, mukozal lökoplaki, ilerleyici kemik iliği yetmezliği ve malignensilere artmış meyil ile karakterizedir (71). Kadın taşıyıcılarda mutant genin aktif X kromozomunda olup olmamasına bağlı olarak (X-inaktivasyonundan kaçma) farklı fenotipik özellikler görülebilir (72). Buna göre kadın taşıyıcılarda nadiren Blaschko çizgilerini izleyen hiperpigmentasyon veya poikiloderma, palmoplantar hiperkeratoz bulunabilir (15).

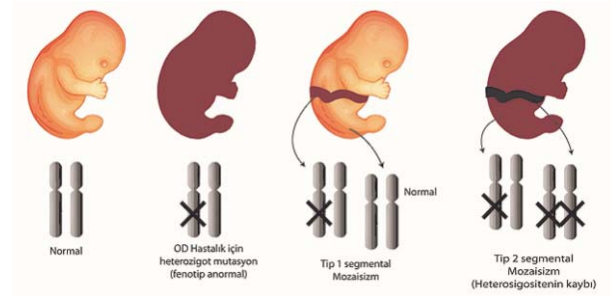
#### b.VI. Alopesi ve Fotofobinin eşlik ettiği İktiyozis Follikülaris

Alopesi ve fotofobinin eşlik ettiği iktiyozis follikülaris (IFAP) sendromu MBTPS2 gen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kadın taşıyıcılarda Blaschko çizgilerini izleyen alopesi, folliküler iktiyoz, atrofoderma ve hipohidroz bulguları görülebilmektedir (73).

### 3. II. Mozaizm ve Letal Olmayan Otozomal Dominant (OD) Deri Hastalıkları

Bazı klasik OD geçişli deri hastalıkları mozaizm nedeniyle Blaschko çizgilerini izleyen lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Bu durumda bu bulguların tüm vücutta yaygın görülmesi durumunda hangi hastalığa işaret edeceğini bilmek doğru tanıya ulaşmak ve aileye genetik danışmanlık vermek adına önemlidir.

Bu hastalıklar mozaik durumlarda epidermal nevüs kliniğiyle karşımıza çıkabilmekte ve yukarıda anlatıldığı gibi klinik karakteristik özellikleri ve histopatolojisi OD hastalıkları yakalamak için ipucu verebilmektedir (15). Ancak Blaschkolineer tipte



Şekil 5. Tip 1 ve Tip 2 Segmental Bulgular

karşımıza çıkan bulgular her zaman jeneralize bir hastalıkla eşleşmeyebilir. Bu durum aşağıda anlatılan OD letal hastalıklarda yani sadece mozaik durumlarda hayatla bağdaşan durumlarda görülür (16).

OD letal olmayan bir genodermatozun mozaik deri lezyonu şeklinde belirti vermesine iki şekilde rastlanabilir (15) (Şekil 5).

#### a. Tip1 segmental bulgu

Embriyonik gelişim sırasında bir genin tek bir alelinde OD hastalığa ait de novo mutasyon (gametogenez sırasında yarı-kromatid mutasyon veya fertilizasyon sonrası somatik mutasyon) olması durumudur. Bu durumda bu OD hastalığın bulguları mutant hücrelerin dağılımına karşılık gelen bölgelerde Blaschko çizgileri izleyen veya diğer mozaik deri lezyonları şeklinde ortaya çıkar. Kalan deri bölgeleri ve bu bölgelerdeki hücrelerin genotipi normaldir. (15) Blaschkolineer tipte görülen bulgular jeneralize hastalığın bulgularının morfolojik olarak aynıdır (3). Çoğunlukla bu durumda aile öyküsü yoktur. Ancak çok nadiren ebeveynde instabil premutasyon taşıyıcılığı varsa aile öyküsü bulunabilir. Hastada mutasyon gonadları etkilemişse sonraki nesillere hastalığı aktarma riski vardır (yaygın lezyon ve genital bölge lezyonları ile seyrediyorsa) (15).

#### a.I. Sporadik lineer epidermal nevüs (iktiyozis histriks, epidermolitik verrükoz epidermal nevüs, lineer büllöz iktiyoziform eritroderma)

Bu durumda jeneralize bir hastalık olan büllöz konjenital iktiyoziform eritroderma (KİE) mozaik olarak epidermal nevüs şeklinde karşımıza çıkmakta ve histopatolojisi incelendiğinde epidermolitik hiperkeratoz görülmektedir. Sıklıkla doğumda var olan Blaschko çizgilerini izleyen kahverengi-ten rengi



### *a.IX. Lineer Bazal Hücreli Karsinom*

Nevoid bazal hücreli karsinom (NBCC) sendromu (Gorlin sendromu) multipl BCC, geniş yüz, çene kemiği kistleri, palmar pits ve kaburga anomalileri ile karakterizedir. Bu hastalık 9. kromozomdaki PTCH gen mutasyonuna sonucu oluşmakta ve tümörler heterozigosenin kaybolmasıyla ortaya çıkmaktadır. Lineer yerleşimli bazal hücreli nevüs ya da BCC izole bir bulgu olarak ya da NBCC sendromun bir parçası olarak görülebilir (15). Normal bir bireyde lineer yerleşimli BCC lezyonlarının görülmesinin NBCC sendromunun mozaik formu olduğunu (Tip 1 segmental) öne süren yazarlar olmakla birlikte (16) nonsendromik herediter multipl BCC'nin heterozigosite kaybıyla ortaya çıkan tip 2 segmental bulgu olduğu düşünülmektedir (86, 87).

### *a.X. Segmental Nörofibromatozis Tip 1*

Bazı hastalarda nörofibromlar ve cafe au-lait makülleri gibi NF-1 lezyonlarının segmental yerleştiği görülmektedir. Bu durum 17. kromozomdaki NF-1 geninde postzigotik mutasyon sonucu oluşan mozaiksizme bağlanmıştır. Bu hastalarda pigmenter lezyonların Blaschkolineer yerleştiği ancak nörofibromların dermatomal tipde görüldüğü bildirilmiştir (88).

### *a.XI. Lineer Anjiofibroma*

Anjiofibromların segmental dizilimli lezyonlar şeklinde görülmesinin OD kalıtmı bir hastalık olan tüberoskleroz neden olan genler açısından mozaiksizmi yansıttığı düşünülmektedir (89).

### *a.XII. Unilateral Nevoid telenjiektazi*

Unilateral nevoid telenjiektazi dermal vasküler bir malformasyon olup ilk kez Blaschko tarafından tanımlanmıştır (90). Sanıldığından daha sık rastlanan ancak raporlanmayan ya da farkedilmeyen bir durum olduğu düşünülmektedir (91). Genellikle akkiz olmakla birlikte konjenital olarak da görülebilir. Konjenital formlar otozomal dominant geçişlidir (92). Nedeni tam olarak bilinmemekte ancak hiperöstrojenik durumlar (93) ve vazoaktif diğer maddeler (94) suçlanmaktadır. Ancak erkeklerde de görülmesi hiperöstrojenik durumlar dışında da faktörlerin rol aldığını göstermektedir (95). Alta yatan

somatik mozaiksizmin çevresel faktörlerin de etkisiyle bu durumu ortaya çıkardığı düşünülmektedir (90). Daha çok oral kontraseptif kullanan, gebe ya da kronik karaciğer hastalığı bulunan kadınlarda ergenlik döneminde başlar (96). Çeşitli sayıda telenjiektazilerin lineer, dermatomal ya da Blaschko çizgileri üzerinde dağıldığı görülür (91). Unilateral nevoid telenjiektazinin herediter benign telenjiektazinin mozaik formu (OD hastalığın tip 1 segmental bulgusu) olduğunu öne süren yazarlar olmakla beraber (16) bazı yazarlar unilateral nevoid telenjiektaziyi paradominant mekanizmayla kalıtılan hastalıklar arasında sınıflamaktadır (18).

### *a.XIII. Diğer Lineer Benign Adneksiyel Tümörler*

Siringomlar, ekrin spiradenomlar, silindromlar ve trikoepitelyomlar gibi derinin adneksiyel tümörlerinin nadir vakalarda lineer dizilimde görüldüğü bildirilmiştir (97, 101). Bu tümörlerin lineer lezyonlar şeklinde görülmesinin mozaiksizme bağlı olabileceği düşünülmektedir (16).

### *a.XIV. Bazaloid folliküler hamartom*

Bazaloid folliküler hamartom derinin nadir bir adneksiyel tümörü olup kalıtmısal (herediter) veya kalıtmısal olmayan (nonherediter) formlarda görülebilir. Lineer unilateral bazaloid folliküler hamartom (LUBFH) nonherediter olup henüz tanımlanmamış bir genin postzigotik mutasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Söz konusu genin bulunduğu mozaik bölgelerde lezyonların Blaschkolineer dağılımıyla karakterizedir (102). Lezyonlar folliküler tıkaç, fibröz değişiklikler, hipo/hiperpigmentasyon ve adneks kaybının eşlik ettiği papül ve plaklarla seyredir (15).

Tip 1 segmental bulgular familial kutanöz ve mukozal malformasyonda (TEK gen mutasyonu) da tanımlanmıştır (103).

### *b. Tip 2 segmental bulgu*

Bu durumda şiddetli mozaik lezyonlar hafif veya klinik olarak belirgin olmayan jeneralize bir hastalık üzerinde görülür. Bu hastalarda bir genin tek bir alelindeki (heterozigot) mutasyon sonucu OD bir hastalık bulunmakta ve postzigotik dönemde aynı genin diğer alelinde de mutasyon gerçekleşmesiyle

heterozigozitenin yitilmesi (LOH) olarak adlandırılan durum oluşmaktadır. Burada lezyonlar ikinci mutasyonu da taşıyan hücrelere karşılık gelen bölgelerde Blaschkolineer tipte daha şiddetli ve/ veya daha erken belirmektedir (15). Bu hastalarda aile öyküsü olabilir veya olmayabilir. Bunun nedeni söz konusu bireydeki heterozigot mutasyon ebeveynlerin birinden kalıtılmış olabilir veya de novo ortaya çıkmış olabilir. Tip 2 segmental bulgusu olan birey heterozigot mutasyon taşıdığından (lineer lezyon bölgesindeki hücreler hariç) çocuklarına hastalığı geçirme riski %50 dir.

Tip 2 segmental bulgular moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla Hailey Hailey Hastalığı (ATP2C1 gen mutasyonu) (104), Neurofibromatozis tip 1 (NF1 gen mutasyonu) (105), Legius sendromu (Neurofibromatozis tip 1 benzeri sendrom: cafe-au-lait maküller, aksiller çillenme ve makrosefali ile karakterize, SPRED1 gen mutasyonu) (106), SOLAMEN sendromu (PTEN geni mutasyonuna bağlı, Cowden hastalığının klasik bulguları ile Proteus sendromuna benzer bulgular- segmental devlik, arteriovenöz malformasyonlar, lenfatik vasküler malformasyonlar, lipomatozis, lineer epidermal nevüs) (107), Darier hastalığı (108), ve ailevi glo-muvenöz malformasyonlarda (GLMN gen mutasyonu) (109) tanımlanmıştır.

Ayrıca herediter leiomyomatozis (fumarat hidrataz geni mutasyonu) (110), Brooke-Spiegler sendromu (multiple trikoepitelioma/silindromatozis) (CYLD geni mutasyonuna bağlı) (111) gibi hastalıklarda segmental/lineer yerleşimli deri tümörlerinin erken başlangıçlı veya daha şiddetli olması ve geç başlangıçlı dissemine süperfisiyal aktinik porokeratozlu olgularda jeneralize porokeratoz bulguları üzerinde lineer porokeratoz lezyonlarının görülmesi tip 2 segmental bulgu mekanizması ile açıklanmaktadır (84).

Yine tip 2 segmental bulguyu yansıttığı düşünülen akantozis nigrikans (11), epidermolitik hiperkeratoz (113) vakaları da bildirilmiştir.

### 3. III. Mozaisizm ile Kurtarılan Otozomal Dominant Letal Deri Hastalıkları

Otozomal genlerde görülen bazı mutasyonlar vücudun tüm hücrelerinde görüldüğünde erken embriyonik ölümle sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla bu tip mutasyonların neden olduğu nihai fenotip sadece mozaik durumlarda karşımıza çıkmakta ve jeneralize hastalık olarak hiçbir zaman görülmemektedir (3,15). Bu durumların letal OD hastalıklarla veya otozomal resesif letal bir hastalık taşıyan bireyde heterozigozitenin kaybıyla (LOH) oluştuğu düşünülmektedir (16).

#### III. a. Lineer Epidermal Nevüs

Epidermal nevüs (EN) Blaschkolineer dağılımlı deri lezyonlarıyla karakterize heterojen bir hastalık grubu olup postzigotik mutasyona bağlı mozaisizm sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. EN sıklıkla doğumda vardır ya da hayatın ilk yılında belirir (114). EN organoid veya organoid olmayan olarak sınıflandırılabilir. Organoid EN'de sebace bez, ter bezi ya da kıl follikülü gibi yapıların hipo veya hiperplastik değişiklikleri görülür. Organoid olmayan EN'ler ise keratinositik olup epidermiste spesifik değişikliklerle karakterizedir (115). EN'nin alt tipleri epidermolitik verrüköz epidermal nevüs, unilateral palmoplantar verrüköz nevüs, nevüs komedonikus, non-epidermolitik verrüköz epidermal nevüs, sebace nevüs ve angora kıllı nevüs olarak sayılabilir. En sık rastlanan EN tipi verrüköz epidermal nevüstür (VEN). VEN deri rengi veya kahverengi keskin sınırlı verrüköz papüllerin birleşmesiyle oluşan lineer plaklarla karakterizedir (114). Tüm nevüslerin genetik mozaisizm sonucu oluştuğu düşünülmektedir (116).

#### III. b. Epidermal Nevüs Sendromu (ENS)

Epidermal nevüs sendromu (ENS) nadir rastlanan bir hastalık olup Blaschkolineer dağılımda bir epidermal nevüse eşlik eden diğer organ tutulumları ile karakterizedir (117). ENS'nin normalde hayatla bağdaşmayan ancak genetik mozaisizmle klinik olarak görülebilen bir otozomal letal mutasyona bağlı geliştiği öne sürülmüştür (20). ENS altta yatan genetik mutasyon, mozaik klonun dağılımı ve zamanlamasına bağlı olarak farklı hastalarda farklı organ

sistemlerinin tutulumuyla seyreden heterojen bir hastalıklar grubudur (118). Epidermal nevüs ile ilişkili mutasyonlar sistemik bulguları açıklamadığından ENS'nin etyopatogenezinde farklı genlerin rol aldığı düşünülmektedir (16). ENS'ye eşlik eden epidermal nevüs organoid (sebase nevüs gibi) ya da keratinositik nevüs olabilir (119). Organoid nevüsün eşlik ettiği ENS'leri; Schimmelpenning sendromu, fakomatozis pigmentokeratotika, nevüs komedonikus sendromu, Angora kıllı nevüs sendromu ve Becker nevüs sendromudur. Keratinositik nevüsün eşlik ettiği ENS'leri ise Proteus sendromu, tip 2 segmental Cowden hastalığı, fibroblast büyüme reseptörü-3 ENS ve konjenital hemidisplazi, iktiyoziform nevüs ve ekstremitte defektleri (CHILD) sendromudur (115,119).

ENS'de en sık santral sinir sistemi (nöbetler, kortikal atrofi, mental gerilik, serebrovasküler malformasyonlar ve neoplaziler), iskelet sistemi (kemik kistleri, skolyoz, sindaktili, polidaktili), ve göz (koristoma, bilateral katarakt, koloboma) bulgularına rastlanmakla birlikte endokrin (hipofosfotamik rikets, prekoks puberte), kardiyovasküler sistem (anevrizmalar ve malformasyonlar), ürogenital sistem (testiküler adenoma, çift üreter) bulguları da eşlik edebilir (vidaru). ENS'de görülebilen diğer deri bulguları hipo veya hiperpigmentasyon, cafe-au-lait makülleri, hemanjiomlar, aplazia kutis konjenita ve melanositik nevüstür (16).

Fakomatozis pigmentokeratotika nadir rastlanan bir epidermal nevüs sendromu olup mozaisizmle kurtarılan otozomal letal hastalıklardandır (18). Blaschkolineer dağılımda sebase nevüs ve dama tahtası tipte benekli lentijinöz nevüs ile karakterizedir (120).

### III. c. *Proteus Sendromu*

Proteus sendromu (PS) nadir görülen bir hastalık olup asimetric büyüme, vasküler anomaliler ve deri bulguları triadından oluşur. Postnatal 6-18 aylarda çeşitli dokularda başlayan asimetric, hızlı ve ilerleyici, orantısız büyüme ve şekil bozuklukları ile karakterizedir. Bu bulgular hastalarda yama ya da blaschkolineer tipde görülmektedir (121). Lindhurst ve ark. AKT-1 onkogenindeki mutasyonun somatik mozaisizme neden olarak hastalık bulgularını ortaya

çıkardığını belirtmiştir (122). Tutulan dokular ve tutulumun şiddeti hastadan hastaya değişmektedir ve çok sınırlı tutulumlar tanıyı güçleştirmektedir. Herhangi bir doku tutulabildiği gibi en sık kemik, bağ ve yağ dokusu tutulur. Aşırı büyüme sonucu kemik gibi dokular normal yapısını ve şeklini kaybedebilir (121). Vasküler malformasyonlar sık olup en sık kapiller malformasyonlar, daha az sıklıkta venöz malformasyonlar görülür. Klippel-Trenaunay sendromu (KTS)'nda da vasküler malformasyonlar görülmektedir ancak KTS'de bu malformasyonlar daha şiddetli olup PS'ye özgü diğer bulgular yoktur. PS'de yağ dokusu disregülasyonu (lokalize yağ dokusu büyümeleri ve atrofileri) en belirgin bulgudur. Lineer verrüköz epidermal nevüs sık görülür (123, 124). Doğumda hafifçe var olabilir ancak çoğunlukla hayatın ilk yılında başlar. Blaschko çizgilerini izleyen ya da yama şekilli koyu kahve-siyah renkli, pürüzlü yüzeye sahip plaklardır. Kıvrımlı (serebriform) bağ dokusu nevüsü daha spesifik olmakla birlikte daha az sıklıkla görülür. En sık ayak tabanındadır ve ergenlikte belirebilir. PS çeşitli tümörlerle ilişkilendirilse de en sık parotis bezi adenomu ve bilateral over kistadenomu ile ilişkilidir. Tedavisi güç olup etkilenen organlara yönelik planlanmalıdır. Tekrarlayan ortopedik girişimlere gerek duyulabilir. Venöz tromboz ve emboliler en sık ölüm nedeni olup antikoagülan tedavi gerektirir (121).

Yukarıda anlatılanlar birlikte yorumlandığında epidermal nevüs kliniğiyle karşımıza çıkan Blaschkolineer lezyonların alta yatan çok farklı genetik mekanizmaları yansıtılabileceği anlaşılmaktadır. Bu tip bir lezyon OD kalıtılan bir hastalığın tip 1 (Bülöz KİE'nin epidermolitik nevüs şeklinde görülmesi gibi) veya tip 2 (Cowden hastalığının kalın papülomatöz plaklarla karakterize epidermal nevüs şeklinde görülmesi gibi) segmental bulgusu olabildiği gibi OD letal bir hastalığın (Proteus sendromunda görülen ince yumuşak papüllerle karakterize epidermal nevüs gibi) mozaisizmle kurtarılmasının sonucu olarak da karşımıza çıkabilmektedir (15).

### III. d. *Ensefalo-Kranio-Kutanöz Lipomatozis*

Ensefalo-kranio-kutanöz lipomatozis (EKKL) nadir bir nörokutanöz sendrom olup sporadik olarak görülmekte ve mozaisizmle kurtarılan otozomal

letal bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Göz anomalileri (en sık koristoma), santral sinir sistemi bozuklukları (en sık intrakranial lipomlar) ve kutanöz bulgularla karakterizedir. Nevus psiloliparus saçlı derinin özel bir mezodermal nevüsüdür. Üzerinde alopesinin bulunduğu artmış yağ dokusu ile karakterize olup EKKL' nin en önemli kutanöz bulgusudur. Bunun dışında deri renginde papüller ve çeşitli hamartomlar da bulunabilir. Alopesi alanlarının lineer, yama ya da Blaschkolineer tipte olabileceği bildirilmiştir (125).

### III. e. ILVEN

ILVEN verrüköz epidermal nevüsün nadir bir varyantıdır. Klinikte Blaschko çizgilerini izleyen eritemli, skuamlı, verrüköz plaklarla karakterize olup sıklıkla şiddetli kaşıntı eşlik etmektedir. (126). Çoğunlukla tek taraflıdır ve sporadik olarak gözlenir. Erken bebeklikte başlar ve kadınlarda erkeklere göre dört kat daha fazla görülür (127, 128). Histopatolojisinde spongios ve parakeratozun eşlik ettiği psoriaziform akantoz tanımlanmıştır (129). Parakeratotik epidermiste involukrin ekspresyon eksikliğinin ILVEN'i psoriasisten ayırt eden histokimyasal özellik olduğu öne sürülmüştür (130). Liken striatus hayatın ilk yılından sonra başlaması, lezyonların hızlı gelişimi, kaşıntının daha az olması, histolojisinde likenoid bulguların görülmesi ve spontan görülmesi ile ayırt edilebilir. Lineer psoriasis daha geç başlangıçlıdır ve kaşıntı daha az belirgin olup tedaviye daha iyi yanıt verir (131). Tedavi kozmetik sonuçlar dikkate alınarak planlanmalıdır. Tam kat cerrahi eksizyon ve greftleme ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (131, 132).

### III. f. McCune- Albright Sendromu

McCune-Albright sendromu (Poliositotik fibröz displazi) (MAS) fibröz displazinin eşlik ettiği veya etmediği cafe-au-lait lekeleri, prekoks puberte, hipertiroidizm, büyüme hormonu fazlalığı, renal fosfat atılımı, Cushing sendromu ve diğer bulguların değişik birliktelik gösterdiği bir sendromdur (133). Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal bir hastalıklar arasındadır (134). Çalışmalar MAS'ın GNAS sinyal proteinindeki aktivasyon mutasyonuna bağlı geliştiğini göstermektedir (135). Tutulan dokuların çeşitliliği ve hastadan hastaya değişiklik göstermesi

hastalığa neden olan mutasyonun sporadik olarak erken embriyogenezde oluşmasına ve dolayısıyla çok sayıda dokuyu etkilemesine bağlanmıştır (133).

Café-au-lait lekeleri varsa genellikle hastalığın ilk bulgusudur ve önemli bir ipucu olabilmektedir. Cafe-au-lait lekelerinin hastalığa neden olan mutasyonun melanositlerdeki tirozinazı etkilemesi ile oluştuğu öne sürülmüştür (136). Bu lekeler genellikle doğumda veya doğumdan kısa süre sonra klasik orta hat ayırımı olan tırtıklı kenarlı lekeler şeklinde görülür ancak istisnalar olup orta hat ayırımı olup her iki tarafı tutan bloklar şeklinde de olabilir (133). Daha az sıklıkla pigmente maküllerin Blaschko çizgilerini izlediği vakalar hastalığın genetik mozaisizme bağlı oluştuğunu desteklemektedir (137).

### III. g. Lokalize Vasküler Malformasyonlar

Klippel-Trenaunay sendromu, Sturge-Weber sendromu ve kutis marmorata telenjiektatika konjenita gibi lokal vasküler malformasyonların mozaisizmle kurtarılan OD letal hastalıklar olduğu düşünülmektedir (18). Klippel-Trenaunay sendromu kapiller, venöz veya lenfatik sistemi ilgilendiren malformasyonlar ve etkilenen ekstremitede aşırı büyüme ile karakterize bir hastalıktır (138). Ancak vasküler malformasyonlarla karakterize bu hastalıklarda lezyonlar karakteristik olarak Blaschkolineer değil blok tiptedir (15). Anjioma serpiginosum ve anjiokeratom gibi vasküler malformasyonların bazı vakalarda Blaschkolineer yerleşimli görülmesi de genetik mozaisizmi düşündürmektedir (139, 140).

### III. h. Multipl Lineer ve Progresif Fibromatozis

Bu hastalıkta multipl fibromlar gövde ve ekstremitelerde kümeler ve çizgiler halinde yerleşmiştir. Bazen ülserleşme görülebilir. Histopatolojisinde sıkıca paketlenmiş fibrositler ve histiositler görülmektedir (141, 142). Multipl lineer ve progresif fibromatozisin Blaschkolineer yerleşiminin yeni vakalarla doğrulanması gerektiği öne sürülmüştür (30).

## 3. IV. Paradominant Kalıtım ve Mozaisizmle Karakterize Deri Hastalıkları

Daha çok sporadik olarak görülen bazı mozaik deri hastalıklarının nadiren aynı ailede toplandığı görülmektedir. Bu durum Mendel'in klasik kalıtım kural-

larına uymamakta ve paradominant kalıtım mekanizmasıyla açıklanmaktadır. Paradominant mutasyonu taşıyan birey fenotipik olarak normal olup heterozigot bir mutasyon taşımaktadır ve bu heterozigot mutasyonu çocuklarına hastalığın belirtileri olmadan aktarır. Hastalık sadece postzigotik mutasyon veya diğer genetik olaylar sonucu normal olan diğer alelin de mutasyona uğramasıyla (LOH) klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durumda ikinci alelin etkilendiği dokularda lezyonların mozaik dağılımı görülmektedir. Paradominans mekanizması Becker nevüs, geniş konjenital melanositik nevüs ve Klippel-Trenaunay sendromunun nadir ailevi formlarında öne sürülmüştür (143,145). Bazı yazarlar otozomal dominant kalıtılan ve heterozigotitenin kaybolmasına (LOH) bağlı deri lezyonlarının olduğu durumlarda (ör. ailevi glomuvenöz malformasyonlar) (Tip 2 segmental bulgu) paradominans terimini kullanmaktayken, Happle genellikle ailevi olmayıp nadiren ailevi birikim görülen hastalıklarda paradominans teriminin kullanılmasını vurgulamıştır (143).

Nevüs spilus olarak da adlandırılan benekli lentiginöz nevüs dermatomal tipte görülmediğinden daha önce kullanılan “zosteriform benekli lentiginöz nevüs” ifadesinin doğruyu yansıtmadığı savunulmuştur. Benekli lentiginöz nevüsün (BLN) paradominant kalıtımla aktarıldığı düşünülmektedir (18). BLN üzerinde koyu renkli makül ya da papüllerin bulunduğu hiperpigmente yamalar olup lezyonlar daha çok blok tipte görülmekle birlikte (15) Blaschkolineer tipte de olabilir (146).

### 3. V. Mozaisizm ve Otozomal Resesif Hastalıklar

Teorik olarak otozomal resesif (OR) bir deri hastalığı taşıyıcı bireyde ikinci mutasyon sonucu heterozigosite kaybı ile lineer lezyonlarla karşımıza çıkabilir (16). Bu tür bir vaka bildirilmemesine rağmen tersi olan durum (ikinci mutasyonla homozigosite kaybı) ile varolan hastalığın yok olduğu (ters (revertant) mozaisizm) bildirilmiştir. Bu durum bazı yazarlar tarafından “doğal gen terapisi” olarak yorumlanmıştır. (18). Bu duruma örnek olarak; jeneralize atrofik benign jonksiyonel epidermolizis

büllozasi olan bir hastada yamalar şeklinde normal deri alanları belirmiştir (147).

## BÖLÜM 4. MOZAİSİZMLE SEYREDEBİLEN OTOZOMAL DOMİNANT VEYA POLİGENİK KALITIMA SAHİP MULTİFAKTÖRİYEL HASTALIKLAR

Bazı idiyopatik inflamatuvar deri hastalıkları karakteristik olarak Blaschko çizgilerini izlerken (liken striatus, başkit vb.) genellikle jeneralize deri lezyonlarıyla karakterize bazı akkiz dermatozlar da (psoriasis, liken planus vb.) lineer lezyonlarla karşımıza çıkabilmektedir (15).

Bazı yazarlar multifaktöriyel etyolojiye sahip ancak azından bir OD genin rol aldığı düşünülen psoriasis, liken planus ve egzema gibi sık rastlanan hastalıkların Blaschkolineer tipte görülmesini de genetik mozaisizm mekanizmasına bağlamaktadır. Poligenetik kalıtıma sahip ve çevresel faktörlerin de etyolojide rol aldığı bu hastalıklarda epidermiste yer alan ve hastalığa yatkınlık oluşturan mutasyonunun mozaik olarak görülmesinin lineer lezyonlara neden olabileceği düşünülmüştür (3). Yine psoriasis yatkınlık genlerini heterozigot olarak taşıyan bir bireyin erken embriyogenezde bazı hücrelerinde somatik mutasyon oluşmasıyla bu genler açısından homozigot hale gelebileceği dolayısıyla homozigot mutasyon bulunduran bu hücre klonunun hareketiyle lineer psoriasis geliştirebileceği öne sürülmüştür (148). Bu hastalıkların etyolojisinde OD genlerin rol aldığı bilindiğinden akkiz dermatozların lineer lezyonlar şeklinde görülmesi tip 1 segmental bulguyu düşündürmektedir. Ancak Happle, akkiz dermatozların poligenetik etyolojiye sahip olmaları nedeniyle tip 1 segmental bulgu terimini monogenik OD hastalıkların lineer formları için kullanılmasını önermiştir (149).

Liken nitidus, kronik graft versus host hastalığı, fiks ilaç erüpsiyonu ve lupus eritematozus gibi akkiz dermatozların Blaschkolineer tipte görülmesi hastalığı başlatıcı etkenin bu çizgilerde somatik mutasyon sonrası oluşan anormal hücre klonlarına karşı toleransı ortadan kaldırmasına bağlanmıştır (150, 155,30). Atopik dermatit, folliküler müsinozis, mi-

kozis fungoidesin nadiren Blaschkolineer lezyonlarla seyretmesinin mekanizması tam olarak bilinmemesine de mozaisizmle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (156,34).

#### 4. I. Blaschko Çizgilerini İzleyen İnflamatuvar Deri Lezyonları ile Karakterize Dermatozlar

##### 4. I. a. *Liken Striatus*

Liken striatus kendini sınırlayan genellikle asemptomatik bir hastalık olup nadiren erişkinlerde görülse de çoğunlukla çocuklarda 5 ve 15 yaş arasında görülmektedir. Hipopigmente ya da eritematöz düzgülü yüzeyle veya hafif skuamli, yassı papüllerin lineer dizilim gösterdiği lezyonlarla karakterizedir (157,158). Çoğunlukla bir ekstremitede görülür ancak gövde veya yüz tutulumu da olabilir. Distal tutulum tırnak distrofisine neden olabilir. Tırnak tutulumu sadece çocuklarda görülür ve liken planusun aksine tırnağın medial veya lateral kısmındadır (159). Lezyonlar tipik olarak haftalar içinde ilerler ve daha sonra stabil hale gelip 1-2 sene içinde spontan geriler. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte aşılama veya varisella enfeksiyonu sonrası gelişen vakalar bildirilmiştir (37,160). Daha çok atopik diyatezi olan kişilerde görülmektedir. Liken striatusun atopik dermatitli bireylerde görülen tip 2 segmental bulgu olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (16). Histopatolojik olarak likenoid ve spongiotik komponenti olan bir polimorfik epidermal reaksiyon görülür. Hafif akantoz, fokal parakeratoz, fokal spongiyoz, intraepidermal vezikülasyon, papiller dermiste fokal band tarzı lenfositik infiltrasyon ve histiyosit kümelenmeleri histopatolojik ayırıcı tanıda önemli ipuçlarıdır. İnfiltrat genellikle CD8(+) T hücreleri ve etrafında aktive Langerhans hücrelerinden oluşmaktadır (159). Lineer liken planusta ise hipergranuloz ve akantoz varken parakeratoz yoktur. Liken striatus kendini sınırlayan bir hastalık olduğundan çoğunlukla tedavi gerekmemektedir. Topikal steroidler başarıyla kullanılmakla birlikte topikal takrolimus/pimekrolimus tedavisine iyi yanıtlar da bildirilmiştir (161,162).

##### 4. I. b. *Blaşkit*

Blaşkit liken striatusla karşılaştırıldığında çocuk vakalar da bildirilmesine rağmen daha çok erişkinlerde

görölmektedir. Ayrıca klinik olarak papüloveziküler lezyonlarla seyretmesi, belirgin kaşıntı olması, daha geniş bantlar ve multilineer yerleşim göstermesi, daha çok gövdeyi tutması, göreceli olarak daha hızlı gerilemesi (sıklıkla 2 aydan kısa sürede) ve sık tekrarlamalarla seyretmesi liken striatusun ayırt edilmesine yardımcı etmektedir. (163,35). Histolojik olarak blaşkitte liken striatusdaki belirgin likenoid dermatit yerine belirgin spongiotik dermatit görölmektedir. Erişkin blaşkiti ve liken striatusun aynı hastalık spektrumuna ait olduğu ve genetik mozaisizm gösteren keratinositlere karşı hücrel sitotoksikite mekanizmasıyla ortaya çıktıkları savunulmuştur (165).

##### 4. I. c. *Lineer Liken Planus*

Liken planus vakaların % 0.2'sinden azında Blaschkolineer tipte görölmektedir (165). Lineer liken planus erişkinlere göre çocuklarda daha sık rastlanmaktadır ve çocuklukta görülen diğer lineer dermatozlardan ayırt edilmelidir (166). Lineer liken planus Koebner fenomenine bağlı olarak lineer dağılımda görülebildiği gibi gerçek lineer tipi daha az sıklıkla görölmekte olup daha yaygın lezyonlarla seyrederek ve Blaschko çizgilerini izler (166,167). Liken planusun Blaschkolineer görölmemesinin kutanöz mozaisizme bağlı olarak bireyin bazı hücrelerinin sözkonusu dermatozu oluşturmaya daha meyilli olmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür. Histopatolojisi klasik liken planusla aynı olup kompakt ortokeratoz, kama şekilli hipergranuloz, testere dişi benzeri akantoz, bazal hücrelerde vakuolar dejenerasyon ve epidermis komşuluğunda bant tarzı lenfositik infiltrasyon görülür (165). Ayırıcı tanısında liken striatus, ILVEN, lineer psoriasis, blaşkit, lineer Darier-White hastalığı düşünülebilir (166). ILVEN daha kaşıntılı ve daha verrüköz ve hiperkeratotik lezyonlarla karakterize olup spontan gerilemez. ILVEN bebeklikte veya erken çocuklukta oluşur. Histolojisinde likenoid infiltrasyonun eşlik ettiği epidermal nevüs bulguları görülür (168). Blaşkit daha çok erişkinde tekrarlayan ataklar şeklinde görülür ve histolojisinde spongiotik dermatoz ön plandadır (164).



#### 4. II. Blaschko çizgilerini izleyen psoriasiform plaklarla seyreden dermatozlar

Blaschko çizgilerini izleyen psoriasiform plak şeklinde lezyonlar görüldüğünde ILVEN, lineer psoriasis, epidermal nevüs üzerinde gelişen psoriasis düşünülebilir (169).

##### 4. II. a. Lineer Psoriasis

Lineer psoriasis nadir görülmekte olup Blaschko çizgilerini takip eden lezyonlarla karakterizedir. Ayırıcı tanıda en çok karışan durum ILVEN'dir. ILVEN daha çok bebeklikte başlamakta ve çok kaşıntılı olup antipsoriatik tedaviye iyi yanıt vermemektedir. Lineer psoriasis ise daha geç yaşta başlar ve hafif kaşıntılı yada asemptomatiktir. (169). Poligenetik bir hastalık olduğu düşünülen psoriasisın lineer lezyonlar şeklinde görülmesinin somatik rekombinasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre psoriasis yatkinlık oluşturan genler açısından heterozigot olan bir bireyin erken embriyogenezde somatik hücrelerinden biri çeşitli mutasyonel olaylar sonucu psoriasis genleri açısından homozigot hale gelmektedir. Bu hücre lineer tipte çoğalarak psoriasis kliniğini oluşturacak hücre klonları için kök hücre görevini görmektedir (148). Lineer psoriasis gerektikçe tedavi verilmeyebilir. Topikal tedaviler veya dar bant UVB tedavisi verilebilir (170).

##### 4. II. b. Porokeratotik ekrin ostial ve dermal kanal nevüsü

Porokeratotik ekrin ostial ve dermal kanal nevüsü (PEN) ekrin açıklıklara karşı gelen küçük çıkıntılı eşlik ettiği lineer yerleşimli hiperkeratotik papül ve plaklarla karakterizedir. Nevüs komedonikusa benzemekle birlikte pilosebace follikülerin olmadığı avuç içi ve ayak tabanı bölgelerinde bulunmaktadır (171). Moleküler nedeni henüz kesin olmamakla birlikte Easton ve ark. PEN'in KID (keratitis-iktiyozis-sağırılık) sendromundan sorumlu GJB2 gen (connexin26 kodlayan) mutasyonunun mozaik olarak görülmesi sonucu olduğunu göstermiştir. Histopatolojisi KID sendromu ile aynıdır (172).

#### 4. III. Blaschko çizgilerini takip eden lezyonlarla karakterize noninflamatuvar akkiz dermatozlar

##### 4. III. a. Moulin'in Lineer Atrofoderması veya Moulin Hastalığı

Moulin'in lineer atrofoderması veya Moulin hastalığı ilk kez 1992'de Moulin tarafından tanımlanmıştır. Gövdede 2-6 cm genişliğinde multipl pigment atrofik geniş bantlar ile karakterizedir. Bu lezyonlar çocuklukta veya ergenlik döneminde belirir. Her zaman tek taraflı ve gövdede görülüp nadiren ekstremitelerde de olabilir. Öncesinde inflamasyon veya sonrasında endürasyon olmayıp lineer skleroderma, LWNM ve idiopatik atrofodermadan kolaylıkla ayırt edilebilir (173). Histopatolojisinde bazal epidermiste hiperpigmentasyon, bağ dokusu ve elastik liflerin etkilenmediği normal dermis bulunur (174). Moulin hastalığının erken embriyogenezde somatik mutasyon sonucu oluşan genetik ve fenotipik mozaizim sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (175).

##### 4. III. b. Lineer Morfea

Lineer morfea klinik ve histopatolojik olarak klasik morfeanın bulgularını göstermektedir (176). Çoğunlukla erken çocuklukta başlar ve tek taraflıdır (177). Blaschko çizgilerini izleyen dağılımda klasik morfea lezyonlarıyla seyreder. Lineer morfeanın mezoderm dokularını ilgilendiren ve poligenik olduğu düşünülen bu hastalığa yatkinlık genleri açısından mozaizmi yansıttığı düşünülmektedir (176).

### BÖLÜM 5. KROMOZOMAL ANORMALİKLERE BAĞLI MOZAIİZM VE BLASCHKOLİNEER PİGMENTER HASTALIKLAR

Mozaisizme bağlı pigmenter deri bulguları çok çeşitli şekillerde karışmaya çıkmakta ve bazı durumlarda nörokutanöz bir sendromun bir parçasını oluşturmaktadır. İnkontinentia pigmenti gibi iyi tanımlanmış pigmenter bozukluklara yaklaşım kolay olmakla birlikte İto'nun hipomelanozu veya nörokutanöz bulguların eşlik ettiği diğer pigmenter mozaizim hastalıklarını sınıflamak zordur (31). Pigmenter bozukluklarla karakterize Blaschkolineer

lezyonlar kromozomal mozaisizme veya şimerizme bağlı gelişebilmektedir (31,25).

### 5. I. Blaschko Çizgilerini İzleyen Hipopigmente Lezyonlarla Karakterize Hastalıklar

5. I. a. İto'nun Hipomelanozu ayrı bir antite olmaktan çok Blaschko çizgilerini izleyen hipopigmente lezyonlar (BÇİH) ile birlikte farklı multisistemik tutulumları kapsayan genel bir terimdir. Bu bulgu pigment üretimi az olan bir hücre klonuyla karakterize mozaisizmden kaynaklanmaktadır. BÇİH lezyonlar çok çeşitli yapısal (dengesiz translokasyon gibi) veya sayısal (trizomi 18 veya 20, triploidi gibi) kromozomal anormalliklerden kaynaklanabilir. Bunların bir kısmı sadece mozaik durumlarda yaşamla bağdaşmaktadır (mozaisizmle kurtarılan letal hastalıklar). BÇİH lezyonları olan hastaların yaklaşık % 90'ında kromozomal anormallikler pigmentasyonda rol alan genlerin lokalizasyonu ile çakışmakta ve otozomal veya X kromozomunu ilgilendirmektedir. (15q11.2-12, OCA2 gen lokusu gibi) (12). Standart sitogenetik analizle kromozomal mozaisizm hastaların dörtte birinde lenfosit ve lezyonel fibroblastlarda, diğer dörtte birinde sadece lezyonel fibroblastlarda tespit edilmektedir Mozaik anormalliklerin epidermal dokulara sınırlandığı düşünüldüğünde birçok sitogenetik laboratuvarında çalışılmamasına rağmen melanosit ve keratinosit analizlerinin daha aydınlatıcı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir (15). Ayrıca konvensiyonel metodlarla sitogenetik anormallik saptanamayan bazı hastalarda submikroskopik genetik anormallik (nokta mutasyonu, mikrodelesyonlar, mikroinsersiyonlar gibi) olma ihtimalinin yüksek olduğu dolayısıyla bu durumlarda mikroarray-based genomik hibridizasyon gibi daha hassas tekniklere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (15).

İto'nun hipomelanozunda altta yatan mutasyona bağlı olarak çok çeşitli fenotipe rastlanabilmektedir. Ancak deri bulgusu BÇİH lezyonlardır. Bu lezyonların şeritleri ve sarmalları doğumda varolabilir ya da özellikle açık tenli kişilerde çocuklukta belirebilir. Sporadik olarak görülmekte ve her iki cinsiyeti de etkileyebilmektedir. Güneş ışınlarına maruziyet çevre deri ile kontrastı arttırarak belirginleşmesine katkıda bulunabilir. BÇİH lezyonlar tek taraflı veya

çift taraflı olabildiği gibi yerleşimi ve boyutu değişkendir (15).

BÇİH lezyonları olan bazı hastalarda özellikle SSS (nöbet, gelişim geriliği), göz ve kas-iskelet sistemini ilgilendiren ekstrakutanöz anormallikler bulunabilir. Bir çalışmada 3. basamak sağlık merkezine BÇİH lezyonlarla başvuran hastaların % 33'ünde genellikle bebeklik döneminde belirti veren ekstrakutanöz anormalliklere rastlanmıştır (178). BÇİH lezyonlar özellikle açık tenli ve lokalize lezyonlularda atlandığından ekstrakutanöz anormallik tüm popülasyonda daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. Bunun aksi olarak İto'nun hipomelanozisi olup pediatrik nöroloji merkezinde değerlendirilen hastaların çok daha fazlasında nörolojik anormallik saptanmaktadır (başvuru ve raporlama yanılığı) (15).

BÇİH lezyonları olan hastalarda rutin olarak radyolojik görüntüleme önerilmemektedir. Bunun yerine öykü ve fiziksel muayenenin yönlendirmesiyle karar verilmelidir (178). Molho-Pessach ve ark. altta yatabilen bir çok defekte bağlı olabilecek bu bulgunun spesifik bir sendrom gibi algılanmasına neden olduğundan ve eşlik edebilecek olası nörolojik bulgular açısından gereksiz kaygı uyandırdığından İto'nun hipomelanozisi teriminin kullanılmamasını önermişlerdir (15).

BÇİH lezyonların ayırıcı tanısında liken striatus (lezyonların kabarıklığı belirgin olmadığında), epidermal nevüs (nadiren hipopigmente ve çoğunlukla yüzeyden kalkıktır), Menkes hastalığının kadın taşıyıcıları (saçlı deride Blaschko çizgilerini izleyen pili torti bulguları ipucu olabilir), nevüs komedonikus (hipopigmente deride komedonlar varsa), segmental vitiligo (tipik olarak Blaschko çizgilerini izlemez daha çok dermatomal dağılım görülür ve çoğunlukla depigmente görünüm vardır) sayılabilir. Blaschko çizgilerini izleyen lezyonlara atrofi eşlik ettiğinde fokal dermal hipoplazi, Conradi- Hünermann-Happle sendromu veya folliküler atrofoderma, evre 4 inkontinentia pigmenti, liken sklerozus akla gelebilir ancak bu hastalıklardaki eşlik eden diğer bulgular ayırıcı tanıda yardımcıdır (15). Kromozomal mozaisizmi olan bazı hastalarda hipopigmente lineer çizgiler hiperpigmente çizgilerle birlikte görülebilmekte ve anormal derinin hipopigmente mi hiperpigmente

mi olduğunu anlamak zor olmaktadır (14). Filloid hipomelanozis yeni tanımlanmış bir nörokutanöz bir hastalık olup otozomal letal mutasyona bağlı gelişmektedir. Lezyonlar Blaschkolineer tipten ziyade filloid (yaprak şekilli) tiptedir. İto'nun hipomelanozisi mozaizim nedeniyle oluşan heterojen bir grup hastalığın ortak bulgusu iken filloid hipomelanozis daha net tanımlanmış bir durumdur. Filloid hipomelanozis mozaik trizomi 13 ile ilişkilidir ve mental retardasyon, korpus kalozum yokluğu, iletim tipi işitme kaybı, koroidal ve retinal koloboma, kraniyofasiyel ve diğer iskelet sistemi anomalileri ile karakterizedir (18).

*I. b. Nevus Depigmentozus:* Yine kutanöz mozaizime bağlı olduğu düşünülen ancak hipopigmentasyonun daha sınırlı bir bölgede görüldüğü durumdur. Nevüs depigmentozus karakteristik olarak çevresinde daha küçük maküllerin eşlik ettiği oval veya düzensiz bir yama şeklinde görülür. Nevüs depigmentozus bazen blok şeklinde de görülebilir. Nevüs depigmentozus doğumda görülebildiği gibi çocuklukta da başlayabilir ancak çoğunlukla hayatın ilk yıllarında belirti verir. Yenidoğanlarda görülme oranı 150'de bir olup genç erişkin ve çocuklarda 30 veya 60'da bir görülmektedir. Tuberoskleroz 20.000'de bir görülmekte olup sıklıkla 3 veya daha fazla hipopigmente makülle karakterizedir. (179). Çeşitli çalışmalarda nevüs depigmentozusa yaklaşık %10 oranında ekstrakutanöz anomalilerin eşlik edebildiği belirtilmiştir (178,180).

## 5. II. Blaschko Çizgilerini İzleyen Hiperpigmente Lezyonlarla Karakterize Hastalıklar

5. II. a. *Lineer ve Sarmal Şekilli Nevoid Hiperpigmentasyon (LWNM):* Blaschko çizgilerini izleyen epidermal hiperpigmentasyonla karakterizedir. Bu durum artmış pigment üretimi yapan bir hücre klonunun oluşturduğu mozaizime bağlıdır. Bu hastalarda çeşitli mozaik kromozomal anomaliler tespit edilmiştir (14). LWNM'nin kahverengi lekeleri doğumda veya erken çocuklukta belirir ve genellikle sporadiktir (181). Bazı hastalarda özellikle santral sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi ile ilişkili ekstrakutanöz bulgulara rastlanabilir. Bir çalışmada LWNM olan has-

taların %31'inde ekstrakutanöz anomalilere rastlanabileceği belirtilmiştir (178).

LWNM'nin ayırıcı tanısı yapılırken Partington sendromunun (X'e bağlı retiküler bozukluk) kadın taşıyıcılarında lineer ve sarmal şekilli hiperpigmente lezyonlara rastlanabileceği unutulmamalıdır (69).

Epidermal nevüs (yüzeyden kabarıklıkta), evre 3 İP (önceki evrelerin öyküsü ve histopatolojisi yol göstericidir), liken planus, eritema diskromikum perstans, fiks veya likenoid ilaç erüpsiyonu dermal pigmentasyonla (melanofajlar içerisinde) karakterize Blaschkolineer hiperpigmentasyonla seyredabilen diğer hastalıklardır (178,182).

Moulinin lineer atrofodermasında Pasini ve Pierinin atrofodermasını andıran hafifçe deprese hiperpigmente çizgiler bulunur (173). X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi (etkilenen deride aynı zamanda hipohidroz, hipotrikoz ve hafifçe çöküklük bulunur) ve immün yetmezliğin eşlik ettiği hipohidrotik ektodermal displazi hastalığının kadın taşıyıcılarında Blaschko çizgilerini izleyen hiperpigmente lezyonlara rastlanabilir (67, 70). Conradi-Hünemann-Happle sendromu olan hastaların bazılarında değişken derecede skuam ve folliküler atrofodermanın eşlik ettiği hiperpigmentasyon bulunabilmektedir, ancak anormal derinin hipopigmente mi hiperpigmente mi olduğunu ayırt etmek güç olabilmektedir.

5. II. b. *Segmental cafe-au-lait Lekeleri:* Blaschko çizgilerini izleyen geniş bantlar şeklinde görülebildiği gibi blok tipte de görülebilir. Bu tip lezyonlar genellikle izole deri bulgularını temsil etmektedir. Ancak daha az sıklıkla McCune Albright sendromunun veya tip 1 nörofibromatozisin veya Legius sendromunun tip 2 segmental bulguları olarak görülebilir. (105,106).

Hipopigmente ve hiperpigmente lekelerin karışımından oluşan yaygın çizgi ve sarmallarla karakterize durumlarda anormal derinin hipopigmente mi hiperpigmente mi olduğuna karar vermek zordur (14). Zeminde orta derece pigmentasyonu olup üzerinde Blaschko çizgilerini izleyen hiperpigmente ve hipopigmentasyon olan durumlar da tanımlanmıştır (178,183). LWNM, İto'nun hipomelanozisi ve

**Tablo 1.** Blaschko Çizgilerini İzleyen Mozaik Deri Hastalıkları

Tablo 1. Blaschko çizgilerini izleyen mozaik deri hastalıkları		
Mozaik deri hastalığı	Genetik mekanizma	İpuçları
<b>İnflamatuvar deri lezyonlarıyla karakterize</b>		
Liken striatus	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
Lineer liken planus	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
Lineer likenoid ilaç erüpsiyonu	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
Lineer liken nitidus	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
Lineer lupus eritematozus	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
Lineer fiks ilaç erüpsiyonu	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
GVHD	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
<b>Psoriaziform ya da iktiyoziform plaklarla karakterize</b>		
ILVEN	Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal	
Lineer Psoriasis	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
CHILD	X'e bağlı dominant	Daha çok lateralizasyon tipte
Conradi-Hünermann-Happle Sendromu, erken evre	X'e bağlı dominant	Skumlu, iktiyoziform eritroderma, iskelet ve oküler sistem tutulumu
Porokeratotik ektrin ostial ve dermal kanal nevusü	Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal	Skumlu, dikenimsi çıkıntılar eşlik ettiği plaklar
<b>Diğer inflamatuvar lezyonlar</b>		
Blaşkit	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
Lineer Atopik dermatit	Poligenik, multifaktöriyel	
Lineer Hailey-Hailey Hastalığı	Otozomal dominant	
Lineer Darier Hastalığı	Otozomal dominant	
İnkontinentia pigmenti-evre 1,2	X'e bağlı dominant	Evre 1: vezikülöbüllöz, evre 2: verrüköz
Lineer Porokeratosis	Otozomal dominant	
Nevüs komedonikus	Otozomal dominant	Eşlik eden komedonlar
<b>Verrüköz- hiperkeratotik lineer plaklarla karakterize</b>		
Lineer Büllöz iktiyoziform eritroderma	Otozomal dominant	verrüköz, keratotik plaklar kalın ve dikenimsi olabilir, hafif skuam olabilir
Palmoplantar verrüköz nevus	Otozomal dominant	verrüköz, keratotik plaklar
Nevüs kornikulatus	Otozomal dominant	boynuz benzeri çıkıntılar, dev komedon benzeri lezyonlar
Proteus Sendromu (ince, düzgün yüzeyle hiperpigmente plakla karakterize epidermal nevus)	Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal	eşlik eden asimmetrik orantısız büyüme, kıvrımlı bağ dokusu nevusü, vasküler malformasyonlar ve lokalize yağ dokusu disregülasyonu
Epidermal nevus	Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal	

**Tablo 1.** Blaschko Çizgilerini İzleyen Mozaik Deri Hastalıkları (Devamı)

<b>Atrofi ve skarlaşma ile karakterize lezyonlar</b>		
Lineer Morfea	OD/Poligenik, multifaktöriyel	Hipopigmentasyon eşlik edebilir
Moulin'in lineer atrofoderması	OD/Poligenik, multifaktöriyel	
Goltz Sendromu	X'e bağlı dominant	yağ herniasyonu, frambuaz benzeri papillomlar , iskelet, oküler ve dental sistem tutulumu
MIDAS	X'e bağlı dominant	Özellikle baş boyunda atrofinin eşlik ettiği erode veya eritemli alanlar
Conradi-Hünemann-Happle Sendromu, geç evre	X'e bağlı dominant	Eşlik eden hipo/hiperpigmentasyon, iskelet ve oküler sistem tutulumu
<b>Hiperpigmente lezyonlarla karakterize</b>		
Lineer ve sarmal nevoid hipermelanozis (LWNH)	Kromozomal anomaliler	
McCune-Albright Sendromu	Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal	Daha çok blok tip, nadiren blaschko
İnkontinentia pigmenti-evre 3	X'e bağlı dominant	
X'e bağlı retiküler bozukluk-kadın taşıyıcılar	X'e bağlı resesif	
X'e Bağlı Diskeratozis Konjenita-kadın taşıyıcılar	X'e bağlı resesif	Blaschko çizgilerini izleyen hiperpigmentasyon veya poikiloderma, palmoplantar hiperkeratoz bulunabilir
X'e bağlı Hipohidrotik Ektodermal Displazi-kadın taşıyıcılar	X'e bağlı resesif	Hipohidroz ve hipotrikozun eşlik ettiği hafif deprese hiperpigmente deri
İmmün Yetmezliğin Eşlik ettiği Hipohidrotik Ektodermal Displazi-kadın taşıyıcılar	X'e bağlı resesif	bazı hastalarda immün yetmezlik ve değişken derecede ektodermal displazi bulguları
Segmental hiperpigmentasyon	Şimerizm	
Segmental nörofibromatozis Tip 1	Otozomal dominant	Cafe-au-lait makülleri daha çok blok tip
Benekli Lentiginöz Nevüs	paradominant	Daha çok blok tip ancak blaschkolineer de olabilir
<b>Hipopigmente lezyonlarla karakterize</b>		
İto'nun hipomelanozu	Kromozomal anomaliler	
Menkes hastalığı-kadın taşıyıcılar	X'e bağlı resesif	Yama tarzı pili torti eşlik edebilir
İnkontinentia pigmenti-evre 4	X'e bağlı dominant	
Nevüs depigmentozus	Kromozomal anomaliler	Daha çok blok tip
<b>Papülonodüler lezyonlarla karakterize</b>		
Sebase nevüs	Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal	İzole ya da epidermal nevüs sendromlarının parçası olarak (ör: Schimmelpenning Send, fakomatozis pigmentokeratotika)
Adneksiyel tümörler	Otozomal dominant?	Lineer dağılımlı siringom, trikoepilyom,ekrin spiradenomlar

**Tablo 1.** Blaschko Çizgilerini İzleyen Mozaik Deri Hastalıkları (Devamı)

Bazaloid folliküler hamartom	Otozomal dominant ?	folliküler tıkaç, fibröz değişiklikler, hipo/hiperpigmentasyon ve adneks kaybının eşlik ettiği papül ve plaklar
Lineer Bazal hücreli nevüs/BCC	Otozomal dominant	NBCC Sendromu bulguları eşlik edebilir veya izole olarak görülebilir
Segmental leiomyomlar	Otozomal dominant?	
Lineer anjiofibroma	Otozomal dominant	Tüberosklerozun mozaik formu olabilir
Lineer fibromatozis	Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal	
<b>Diğer klinik özellikler ile karakterize</b>		
Oral- Fasiyal- Dijital Sendrom Tip1	X'e bağlı dominant	Blaschkolineer alopesi alanları, çene ve dilde lateral yarıklık, parmaklarda malformasyon, mental retardasyon
Unilateral Nevoid telenjektazi	Otozomal dominant?	Lineer ,dermatomal ya da Blaschkolineer olabilir
Lokalize vasküler malformasyonlar (kapiller, lenfatik, venöz)	Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal	Daha çok blok tip ancak anjioma serpiginosum ve anjiokeratom blaschkolineer dağılımda bildirilmiş
Ensefalo-Kranio-Kutanöz Lipomatozis	Mozaisizmle kurtarılan otozomal letal	Saçlı deride blaschkolineer/yama şekilli alopesi, yağ dokusu nevüsü, göz anomalileri, intrakraniyel lipomlar
Alopesi ve Fotofobinin eşlik ettiği İktiyozis Follikülaris	X'e bağlı resesif	Alopesi, folliküler iktiyoz, atrofoderma ve hipohidroz

nevüs depigmentozus birçok açıdan birbirine benzemektedir ve bu tip Blaschko çizgilerini takip eden hipopigmente ve hiperpigmente lezyonlara genel olarak “pigmenter mozaisizm” denilmiştir. (13).

Saçlı deri kıllarında sarmal tipte heterokromi pigmenter mozaisizm nedeniyle oluşur ve izole olarak görülebildiği gibi başka yerlerde Blaschkolineer hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyona eşlik edebilir (184).

### 5. III. Şimerizm ve Segmental Hiperpigmentasyon

Şimerizm mozaisizme benzer şekilde bir organizmada birbirinden farklı genotipe sahip hücrelerin bulunmasıdır. Şimerizmde farklı olarak farklı klonlar ayrı canlılardan kaynaklanmaktadır. Segmental dispigmentasyonu bulunan bazı hastaların hematolojik olarak şimerik olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda McCune Albright sendromundakine

benzer dama tahtası şeklinde koyu yamalar görülmektedir (25).

### Kaynaklar

1. Blaschko A. Die Nervenverteilung in der Haut ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut. Beilage zu den Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft VII Congress Breslau. Braumuller Wien: 1901.
2. Happle R, Assim A. The lines of Blaschko on the head and neck. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 612-5.
3. Moss C. Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines. Am J Med Genet 1999; 85: 330-3.
4. Montgomery DW. The cause of the streaks in nevus linearis. 1901. Arch Dermatol 2001; 137: 1291.
5. Shuster S. Dermatology in internal medicine. Oxford, Oxford Medical Publications, 1978; 21.
6. Happle R. Lyonization and the lines of Blaschko. Hum Genet 1985; 70: 200-6.
7. Mintz B. Gene control of mammalian pigmentary differentiation. I. Clonal origin of melanocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 1967; 58: 344-51.
8. Schmidt GH, Blount MA, Ponder BA. Immunochemical demonstration of the clonal organization of chimaeric mouse epidermis. Development 1987; 100: 535-41.

9. Happle R. Genetic interpretation of linear skin abnormalities. *Hautarzt* 1978; 29: 357-63.
10. Happle R. Cutaneous manifestation of lethal genes. *Hum Genet* 1986; 72: 280.
11. Meyer CH, Rodrigues EB, Kroll P. Lines of Blaschko. *Ophthalmology* 2008; 115: 1855.
12. Taibjee SM, Bennett DC, Moss C. Abnormal pigmentation in hypomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: the role of pigmentary genes. *Br J Dermatol* 2004; 151: 269-82.
13. Taibjee SM, Hall D, Balderson D, Larkins S, Stubbs T, Moss C. Keratinocyte cytogenetics in 10 patients with pigmentary mosaicism: identification of one case of trisomy 20 mosaicism confined to keratinocytes. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 823-9.
14. Lombillo VA, Sybert VP. Mosaicism in cutaneous pigmentation. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 494-500.
15. Molho-Pessach V, Schaffer JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol* 2011; 29: 205-25.
16. Moss C. Mosaicism and other Linear Lesions. *Dermatology'de*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, Mosby Elsevier, 2003; 869-85.
17. Itin P, Burger B. Mosaic manifestations of monogenic skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 744-8.
18. Happle R. Dohi Memorial Lecture. New aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol* 2002; 29: 681-92.
19. Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 899-906.
20. Hamm H. Cutaneous mosaicism of lethal mutations. *Am J Med Genet* 1999; 85: 342-5.
21. Lyon MF. X-chromosome inactivation and developmental patterns in mammals. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1972; 47: 1-35.
22. Sun BK, Tsao H. X-chromosome inactivation and skin disease. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2753-9.
23. Bailey JA, Carrel L, Chakravarti A, Eichler EE. Molecular evidence for a relationship between LINE-1 elements and X chromosome inactivation: the Lyon repeat hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6634-9.
24. Lyon MF. LINE-1 elements and X chromosome inactivation: a function for "junk" DNA? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 6248-9
25. Findlay GH, Moores PP. Pigment anomalies of the skin in the human chimaera: their relation to systematized naevi. *Br J Dermatol* 1980; 103: 489-98.
26. Donnai D, Read AP, McKeown C, Andrews T, McKeown C. Hypomelanosis of Ito: a manifestation of mosaicism or chimerism. *J Med Genet* 1988; 25: 809-18.
27. Golubovsky MD. Postzygotic diploidization of triploids as a source of unusual cases of mosaicism, chimerism and twinning. *Hum Reprod* 2003; 18: 236-42.
28. Plachot M, Junca AM, Mandelbaum J, de Grouchy J, Salat-Baroux J, Cohen J. Chromosome investigations in early life. II. Human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 1987; 2: 29-35.
29. Niebuhr E. Triploidy in man. *Hum Genet* 1974; 21: 103-25
30. Grosshans EM. Acquired blaschkoliner dermatoses. *Am J Med Genet* 1999; 85: 334-7.
31. Thomas IT, Frias JL, Cantu ES, Lafer CZ, Flannery DB, Graham JG Jr. Association of pigmentary anomalies with chromosomal and genetic mosaicism and chimerism. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 193-205.
32. Moss C, Larkins S, Stacey M, Blight A, Farndon PA, Davison EV. Epidermal mosaicism and Blaschko's lines. *J Med Genet* 1993; 30: 752-5.
33. Grosshans E, Marot L. Blaschkitis in adults. *Ann Dermatol Venereol* 1990; 117: 9-15.
34. Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 157-90.
35. Keegan BR, Kamino H, Fangman W, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. "Pediatric blaschkitis": expanding the spectrum of childhood acquired Blaschko-linear dermatoses. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 621-7.
36. Stojanovi? S, Jovanovi? M, Vuckovi? N. Lichen planus-like dermatosis with Blaschko line distribution: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008; 17: 137-8.
37. Hafner C, Landthaler M, Vogt T. Lichen striatus (blaschkitis) following varicella infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1345-7.
38. Racette AJ, Adams AD, Kessler SE. Simultaneous lichen striatus in siblings along the same Blaschko line. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 50-4.
39. Happle R. Monoallelic expression on autosomes may explain an unusual heritable form of pigmentary mosaicism: a historical case revisited. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 834-7.
40. Lipsker D, Stark J, Schneider GA. Blaschko-linear dermatitis in adulthood (Grosshans-Marot disease) with antinuclear antibodies. *Hautarzt* 2000; 51: 774-7.
41. Happle R. X-chromosome inactivation: role in skin disease expression. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95: 16-23.
42. Kirchman TT, Levy ML, Lewis RA, et al. Gonadal mosaicism for incontinentia pigmenti in a healthy male. *J Med Genet* 1995; 32: 887-90.
43. Emre S, Firat Y, Güngör S, Firat AK, Karıncaoğlu Y. Incontinentia pigmenti: a case report and literature review. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 190-4.
44. Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, Bardaro T, Esposito T, ve ark. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2171-9.

45. Parrish JE, Scheuerle AE, Lewis RA, Levy ML, Nelson DL. Selection against mutant alleles in blood leukocytes is a consistent feature in Incontinentia Pigmenti type 2. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1777-83.
46. Moss C, Ince P. Anhidrotic and achromians lesions in incontinentia pigmenti. *Br J Dermatol.* 1987; 116: 839-49.
47. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993; 30: 53-9.
48. Simmons DA, Kegel MF, Scher RK, Hines YC. Subungual tumors in incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1431-4.
49. Irvine AD, Stewart FJ, Bingham EA, Nevin NC, Boston VE. Focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome) associated with intestinal malrotation and mediastinal dextroposition. *Am J Med Genet* 1996; 62: 213-5.
50. Goltz RW. Focal dermal hypoplasia syndrome: an update. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1108-11.
51. Buchner SA, Itin P. Focal dermal hypoplasia syndrome in a male: case report, histologic and immunohistochemical studies. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1078-82.
52. Aoyama M, Sawada H, Shintani Y, Isomura I, Morita A. Case of unilateral focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome). *J Dermatol* 2008; 35: 33-5.
53. Jain A, Chander R, Garg T, Nikita, Shetty GS. A rare multisystem disorder: Goltz syndrome - case report and brief overview. *Dermatol Online J* 2010; 16: 2.
54. Temple IK, MacDowall P, Baraitser M, Atherton DJ. Focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome). *J Med Genet* 1990; 27: 180-87.
55. Hardman CM, Garioch JJ, Eady RA, Fry L. Focal dermal hypoplasia: report of a case with cutaneous and skeletal manifestations. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 281-5.
56. Happle R. X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Hum Genet* 1979; 53: 65.
57. Hoang MP, Carder KR, Padya AG, Bennett MJ. Ichthyosis and keratotic follicular plugs containing dystrophic calcification in newborns: distinctive histopathologic features of X-linked dominant chondrodysplasia punctata (Conradi-Hünemann-Happle syndrome). *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 53-8.
58. Braverman N, Lin P, Moebius FF, Obie C, Moser A, ve ark. Mutations in the gene encoding 3 beta-hydroxysteroid-delta 8, delta 7-isomerase cause X-linked dominant Conradi-Hünemann syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 291-4.
59. Happle R, Koch H, Lenz W. The CHILD syndrome. Congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects. *Eur J Pediatr* 1980;134:27-33
60. Bornholdt D, König A, Happle R, Leveleki L, Bittar M. Mutational spectrum of NSDHL in CHILD syndrome. *J Med Genet* 2005; 42: 17.
61. Moss C, Burn J. CHILD + ILVEN = PEN or PENCIL. *J Med Genet* 1990; 27: 390-1.
62. Happle R. Child naevus is not ILVEN. *J Med Genet* 1991; 28: 214.
63. Happle R, Daniëls O, Koopman RJ. MIDAS syndrome (microphthalmia, dermal aplasia, and sclerocornea): an X-linked phenotype distinct from Goltz syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 710-3.
64. Vergult S, Leroy B, Claerhout I, Menten B. Familial cases of a submicroscopic Xp22.2 deletion: genotype-phenotype correlation in microphthalmia with linear skin defects syndrome. *Mol Vis* 2013; 19: 311-8.
65. Morleo M, Franco B. Dosage compensation of the mammalian X chromosome influences the phenotypic variability of X-linked dominant male-lethal disorders. *J Med Genet* 2008; 45: 401-8.
66. Del C Boente M, Primc N, Veliche H, Rosales S, Carrero-Valenzuela R, ve ark. A mosaic pattern of alopecia in the oral-facial-digital syndrome type I (Papillon-Léage and psaupe syndrome). *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 367-70.
67. Bartstra HL, Hulsmans RF, Steijlen PM, Ruige M, de Die-Smulders CE, CassimanJJ. Mosaic expression of hypohidrotic ectodermal dysplasia in an isolated affected female child. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1421-24.
68. Volpintesta EJ. Menkes kinky hair syndrome in a black infant. *Am J Dis Child* 1974; 128: 244-6.
69. Anderson RC, Zinn AR, Kim J, Carder KR. X-linked reticulate pigmentary disorder with systemic manifestations: report of a third family and literature review. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 122-6.
70. Kosaki K, Shimasaki N, Fukushima H, Hara M, Ogata T, Matsuo N. Female patient showing hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (HED-ID). *Am J Hum Genet* 2001; 69: 664-6.
71. Sirinavin C, Trowbridge AA. Dyskeratosis congenita: clinical features and genetic aspects. Report of a family and review of the literature. *J Med Genet* 1975; 12: 339-54.
72. Devriendt K, Matthijs G, Legius E, Schollen E, Blockmans D, ve ark. Skewed X-chromosome inactivation in female carriers of dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 581-7.
73. König A, Happle R. Linear lesions reflecting lyonization in women heterozygous for IFAP syndrome (ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia). *Am J Med Genet* 1999; 85: 365-8.
74. Paller AS, Syder AJ, Chan YM, Yu QC, Hutton E, ve ark. Genetic and clinical mosaicism in a type of epidermal nevus. *N Engl J Med* 1994; 331: 1408-15.
75. Tsubota A, Akiyama M, Sakai K, Goto M, Nomura Y, ve ark. Keratin 1 gene mutation detected in epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1371-74.
76. Terrinoni A, Puddu P, Didona B, De Laurenzi V, Candi E, ve ark. A mutation in the V1 domain of K16 is responsible for unilateral palmoplantar verrucous nevus. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1136-40.



77. Hafner C, van Oers JM, Vogt T, Landthaler M, Stoehr R, ve ark. Mosaicism of activating FGFR3 mutations in human skin causes epidermal nevi. *J Clin Invest* 2006; 116: 2201-07.
78. García-Vargas A, Hafner C, Pérez-Rodríguez AG, Rodríguez-Rojas LX, González-Esqueda P, ve ark. An epidermal nevus syndrome with cerebral involvement caused by a mosaic FGFR3 mutation. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 2275-79.
79. Munro CS, Wilkie AO. Epidermal mosaicism producing localised acne: somatic mutation in FGFR2. *Lancet* 1998; 352: 704-5.
80. Happle R, Steijlen PM, Kolde G. Naevus corniculatus: a new acantholytic disorder. *Br J Dermatol* 1990; 122: 107-12.
81. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1144-47.
82. Hwang LY, Lee JB, Richard G, Uitto JJ, Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 712-4.
83. Buhl T, Wienrich BG, Sieblist C, Schön MP, Seitz CS. Development of segmental superficial actinic porokeratosis during immunosuppressive therapy for pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 212-3.
84. Löhner R, Neumann-Acikel A, Eming R, Hartmann K, Rasokat H, ve ark. A case of linear porokeratosis superimposed on disseminated superficial actinic porokeratosis. *Case Rep Dermatol* 2010; 2: 130-4.
85. Happle R. Cancer proneness of linear porokeratosis may be explained by allelic loss. *Dermatology* 1997; 195: 20-5.
86. Happle R. Nonsyndromic type of hereditary multiple basal cell carcinoma. *Am J Med Genet* 2000; 95: 161-3.
87. Guarneri B, Borgia F, Cannavò SP, Vaccaro M, Happle R. Multiple familial basal cell carcinomas including a case of segmental manifestation. *Dermatology* 2000; 200: 299-302.
88. Redlick FP, Shaw JC. Segmental neurofibromatosis follows blaschko's lines or dermatomes depending on the cell line affected: case report and literature review. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 353-6.
89. Hall MR, Kovach BT, Miller JL. Unilateral facial angiofibromas without other evidence of tuberous sclerosis: case report and review of the literature. *Cutis* 2007; 80: 284-8.
90. Hynes LR, Shenefelt PD. Unilateral nevoid telangiectasia: occurrence in two patients with hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 819-22.
91. Wenson SF, Jan F, Sepehr A. Unilateral nevoid telangiectasia syndrome: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 2011; 17: 2.
92. Afsar FS, Ortac R, Diniz G. Unilateral nevoid telangiectasia with no estrogen and progesterone receptors in a pediatric patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 163-4.
93. Uhlin SR, McCarty KS Jr. Unilateral nevoid telangiectatic syndrome. The role of estrogen and progesterone receptors. *Arch Dermatol* 1983; 119: 226-8.
94. Jucas JJ, Rietschel RL, Lewis CW. Unilateral nevoid telangiectasia. *Arch Dermatol* 1979; 115: 359-60.
95. Karabudak O, Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Acquired unilateral nevoid telangiectasia syndrome. *J Dermatol* 2006; 33: 825-6.
96. Wilkin JK, Smith JG Jr, Cullison DA, et al. Unilateral dermatomal superficial telangiectasia. Nine new cases and a review of unilateral dermatomal superficial telangiectasia. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 468-77.
97. Ceulen RP, Van Marion AM, Steijlen PM, Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Multiple unilateral skin tumors suggest type 1 segmental manifestation of familial syringoma. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 285-8.
98. Rodríguez-Martín M, Sánchez González R, Sáez-Rodríguez M, García-Bustínduy M, Martín-Herrera A, Noda-Cabrera A. An unusual case of congenital linear eccrine spiradenoma. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 180-3.
99. Ekmekci TR, Koslu A, Sakiz D. Congenital blaschkoid eccrine spiradenoma on the face. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 73-4.
100. Martinez W, Yebra MT, Arnal F, Casado M, Borbujo J. Multiple linear cylindromas. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 821-4.
101. Chang YC, Colome-Grimmer M, Kelly E. Multiple trichoepitheliomas in the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 149-51.
102. Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Linear basaloid follicular hamartoma on the Blaschko's line of the face. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 30-4.
103. Limaye N, Wouters V, Uebelhoer M, Tuominen M, Wirkkala R, ve ark. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet* 2009; 41: 118-24.
104. Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, König A, Jugert FK, Marquardt Y, ve ark. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest* 2004; 114: 1467-74.
105. Maertens O, De Schepper S, Vandesompele J, Brems H, Heyns I, ve ark. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 243-51.
106. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, ve ark. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007; 39: 1120-6.
107. Caux F, Plauchu H, Chibon F, Faivre L, Fain O, ve ark. Segmental overgrowth, lipomatosis, arteriovenous malformation and epidermal nevus (SOLAMEN) syndrome is related to mosaic PTEN nullizygosity. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 767-73.

108. Fölster-Holst R, Nellen RG, Jensen JM, Poblete-Gutiérrez P, Steijlen PM, ve ark. Molecular genetic support for the rule of dichotomy in type 2 segmental Darier disease. *Br J Dermatol* 2012; 166: 464-6.
109. Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Ghassibé M, ve ark. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet* 2002; 70: 866-74.
110. Ritzmann S, Hanneken S, Neumann NJ, Ruzicka T, Kruse R. Type 2 segmental manifestation of cutaneous leiomyomatosis in four unrelated women with additional uterine leiomyomas (Reed's Syndrome). *Dermatology* 2006; 212: 84-7.
111. Happle R. Type 2 segmental trichoepitheliomatosis: a genetic concept that may explain congenital multiple trichoepitheliomas in the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 448-9.
112. Happle R. Type 2 segmental acanthosis nigricans: a historical case explained by a newconcept. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1637.
113. Akhyani M, Kiavash K, Kamyab K. Bullous ichthyosiform erythroderma in a child born to a parent with systematized linear epidermolytic hyperkeratosis. *Int J Dermatol* 2009; 48: 215-7.
114. Rogers M. Epidermal nevi and the epidermal nevus syndromes: a review of 233 cases. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 342-4.
115. Happle R. The group of epidermal nevus syndromes. Part I: Well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 1- 22.
116. Happle R. What is a nevus? A proposed definition of a common medical term. *Dermatology* 1995; 191: 1-5.
117. Vidaurri-de la Cruz H, Tamayo-Sánchez L, Durán-McKinster C, de la Luz, Orozco-Covarrubias M, Ruiz-Maldonado R. Epidermal nevus syndromes: clinical findings in 35 patients. *Pediatric Dermatology* 2004; 21: 432-43.
118. Solomon LM, Esterly NB. Epidermal and other congenital organoid nevi. *Curr Prob Pediatr* 1975; 6: 3-56.
119. Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 221-30.
120. Hill VA, Felix RH, Mortimer PS, Harper JI. Phacomatosis pigmentokeratocica. *J R Soc Med* 2003; 96: 30-1.
121. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 1151-7.
122. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, ve ark. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 611-9.
123. Nguyen D, Turner JT, Olsen C, Biesecker LG, Darling TN. Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol* 2004; 140: 947-53.
124. Twede JV, Turner JT, Biesecker LG, Darling TN. Evolution of skin lesions in Proteus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 834-8.
125. Moog U. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. *J Med Genet* 2009; 46: 721-9.
126. Simonart T, Heenen M. Inflammatory verrucous epidermal naevus presenting as a psoriasiform plaque. *Dermatology* 2007; 215: 167-8.
127. Solomon LM, Fretzin DF, Dewald RL. The epidermal nevus syndrome. *Arch Dermatol* 1968; 97: 273-85.
128. Gon AS, Minelli L, Franzon PG. A case for diagnosis. *Ann Bras Dermatol* 2010; 85: 729-31.
129. Hodge SJ, Barr JM, Owen LG. Inflammatory linear verrucose epidermal nevus. *Arch Dermatol* 1978; 114: 436-8.
130. Ito M, Shimizu N, Fujiwara H, Maruyama T, Tezuka M. Histopathogenesis of inflammatory linear verrucose epidermal naevus: histochemistry, immunohistochemistry and ultrastructure. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 491-9.
131. Behera B, Devi B, Nayak BB, Sahu B, Singh B, Puhan MR. Giant inflammatory linear verrucous epidermal nevus: successfully treated with full thickness excision and skin grafting. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 461-3.
132. Lee BJ, Mancini AJ, Renucci J, Paller AS, Bauer BS. Full-thickness surgical excision for the treatment of inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *Ann Plast Surg* 2001; 47: 285-92.
133. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7 Suppl 1: S4.
134. Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet* 1986; 29: 321-4.
135. Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of amutation in the gene encoding the a subunit of the stimulatory G protein of adenyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5152-56.
136. Kim IS, Kim ER, Nam HJ, Chin MO, Moon YH, ve ark. Activating mutation of GS alpha in McCune-Albright syndrome causes skin pigmentation by tyrosinase gene activation on affected melanocytes. *Horm Res* 1999; 52: 235-40.
137. Rieger E, Kofler R, Borkenstein M, Schwingshandl J, Soyer HP, Kerl H. Melanotic macules following Blaschko's lines in McCune-Albright syndrome. *Br J Dermatol* 1994; 130: 215-20.
138. Cohen MM Jr. Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 93: 171-5.
139. Gerbig AW, Zala L, Hunziker T. Angioma serpiginosum, a skin change along Blaschko lines? *Hautarzt* 1995; 46: 847-9.
140. Ghorpade A. Naevoid blaschkoid red-blue lesions in an Indian boy. *Angiokeratoma corporis naeviforme along the lines of Blaschko. Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 79-80.

141. Stevanovi? D. Multiple, continuous and progressive fibromatosis. *Ann Dermatol Venereol* 1977; 104: 141-6.
142. Torres V, Mascaró JM. Recurring, ulcerous, progressive, linear fibromatosis. Study of an unusual form of juvenile fibromatosis and a general review of juvenile fibromatoses. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1982; 10: 267-78.
143. Happle R. What is paradominant inheritance? *J Med Genet* 2009; 46: 648.
144. Steijlen PM, van Steensel MA. Paradominant inheritance, a hypothesis explaining occasional familial occurrence of sporadic *Med Genet* 1999; 85: 359-60.
145. Danarti R, König A, Happle R. Large congenital melanocytic nevi may reflect paradominant inheritance implying allelic loss. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 430-2.
146. Hanayama H, Terashi H, Hashikawa K, Tahara S. Congenital melanocytic nevi and nevus spilus have a tendency to follow the lines of Blaschko: an examination of 200 cases. *J Dermatol* 2007; 34: 159-63.
147. Darling TN, Yee C, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB. Revertant mosaicism: partial correction of a germ-line mutation in COL17A1 by a frame-restoring mutation. *J Clin Invest* 1999; 103: 1371-77.
148. Happle R. Somatic recombination may explain linear psoriasis. *J Med Genet* 1991; 28: 337.
149. Happle R. Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 690-9.
150. Prigent F, Cavalier-Balloy B, Lemarchand-Venencie F, Civatte J. Linear lichen nitidus. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 814-5.
151. Wilson BB, Lockman DW. Linear lichenoid graft-vs-host disease. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1206-8.
152. Sigal-Nahum M, Konqui A, Gaulier A, Sigal S. Linear fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1988; 118: 849-51.
153. Heid E, Grosshans E, Gonda J, Paré M, Lipsker D. Blaschkolinear eruption with biological signs of lupus. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 331-3.
154. Long CC, Finlay AY. Multiple linear lichen planus in the lines of Blaschko. *Br J Dermatol* 1996; 135: 275-6.
155. Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Naranjo Sintes R, Serrano Ortega S, Dulanto Campos MC. Multiple linear lichen planus in HIV patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 412-4.
156. Täieb A. Linear atopic dermatitis ('naevus atopicus'): a pathogenetic clue? *Br J Dermatol* 1994; 131: 134-5.
157. Patrizi A, Neri I, Fiorentini C, Bonci A, Ricci G. *Pediatr Dermatol*. Lichen striatus: clinical and laboratory features of 115 children. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 197-204.
158. Taniguchi Abagge K, Parolin Marinoni L, Giraldi S, Carvalho VO, de Oliveira Santini C, Favre H. ve ark. Lichen striatus: description of 89 cases in children. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 440-3.
159. Tilly JJ, Drolet BA, Esterly NB. Lichenoid eruptions in children. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 606-24.
160. Dragos V, Mervic L, Zgavec B. Lichen striatus in a child after immunization. A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2006; 15: 178-80.
161. Campanati A, Brandozzi G, Giangiacomi M, Simonetti O, Marconi B, ve ark. Lichen striatus in adults and pimecrolimus: open, off-label clinical study. *Int J Dermatol* 2008; 47: 732-6.
162. Vuki?evi? J, Milobratovi? D, Vesi? S, Milosevi?-Jov?i? N, Ciri? D, Medenica L. Unilateral multiple lichen striatus treated with tacrolimus ointment: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2009; 18: 35-8.
163. Lee HJ, Kang WH, Hann SK. Acquired Blaschko dermatitis: acquired relapsing self-healing Blaschko dermatitis. *Dermatol* 1996; 23: 639-42.
164. Müller CS, Schmaltz R, Vogt T, Pöhler C. Lichen striatus and blaschkitis: reappraisal of the concept of blaschkolinear dermatoses. *Br J Dermatol* 2011; 164: 257-62.
165. Batra P, Wang N, Kamino H, Possick P. Linear lichen planus. *Dermatol Online J* 2008? 14: 16.
166. Horowitz MR, Vidal Mde L, Resende MO, Teixeira MA, Cavalcanti SM, Alencar ER. Linear lichen planus in children--case report. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 139-42.
167. Lade NR, Saoji V, Singh AI. Blaschkoid lichen planus: Not a Koebner phenomenon. *Dermatol Online J* 2013; 19: 17.
168. Kabbash C, Laude TA, Weinberg JM, Silverberg NB. Lichen planus in the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 541-5.
169. Happle R. Linear psoriasis and ILVEN: is lumping or splitting appropriate? *Dermatology* 2006; 212: 101-2.
170. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, ve ark. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 137-74.
171. Sassmannshausen J, Bogomilsky J, Chaffins M. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:364-7.
172. Easton JA, Donnelly S, Kamps MA, Steijlen PM, Martin PE, ve ark. Porokeratotic eccrine nevus may be caused by somatic connexin 26 mutations. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 2184-91.
173. Baumann L, Happle R, Plewig G, Schirren CG. Atrophoderma linearis Moulin. A new disease picture, following the Blaschko lines. *Hautarzt* 1994; 45: 231-6.
174. López N, Gallardo MA, Mendiola M, Bosch R, Herrera E. A case of linear atrophoderma of Moulin. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 165-7.
175. Utikal J, Keil D, Klemke CD, Bayerl C, Goerdts S. Predominant telangiectatic erythema in linear atrophoderma of Moulin: novel variant or separate entity? *Dermatology* 2003; 207: 310-5.

176. Coronel IM, Hernández A, Colmenero I, Torrelo A. Morphea distributed along narrow blaschko lines. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 341-2.
177. Weibel L, Harper JI. Linear morphoea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol* 2008; 159: 175-81.
178. Nehal KS, PeBenito R, Orlow SJ. Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along the lines of Blaschko. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1167-70.
179. Vanderhooft SL, Francis JS, Pagon RA, Smith LT, Sybert VP. Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J Pediatr* 1996; 129: 355-61.
180. Di Lernia V. Segmental nevus depigmentosus: analysis of 20 patients. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 349-53.
181. Akiyama M, Aranami A, Sasaki Y, Ebihara T, Sugiura M. Familial linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 831-3.
182. Küster W, König A. Hypomelanosis of Ito: no entity, but a cutaneous sign of mosaicism. *Am J Med Genet* 1999; 85: 346-50.
183. Loomis CA. Linear hypopigmentation and hyperpigmentation, including mosaicism. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 44-53.
184. Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A. Heterochromia of the scalp hair following Blaschko lines. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 69-70.