

# Kutanöz Mozaizm ve Mozaik Patern Gösteren Dermatozlar

## Cutaneous Mosaicism and Dermatoses with Mosaic Pattern: Review

Özge Mine ÖRENAY,<sup>a,c</sup>  
Funda TAMER,<sup>b,c</sup>  
Evren SARIFAKIOĞLU<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Deri ve Zührevi Hastalıklar AD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>b</sup>Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,  
Medical Park Ankara Hastanesi,  
<sup>c</sup>Ankara

Geliş Tarihi/Received: 10.03.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 08.06.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Özge Mine ÖRENAY  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ozgeorenay@gmail.com

**ÖZET** Mozaik organizma; homojen zigotta köken alan, iki veya daha fazla sayıda genetik olarak farklı hücre popülasyonu içeren organizmadır. Klinikte, mozaizmi en iyi deride gözlemleyebilmekteyiz. Mozaizm, deride belli paternler olarak karşımıza çıkmakta ve mozaik hastalıkların tanısını koymada yardımcı olmaktadır. Kutanöz mozaizmin paterni etkilenen hücre tipine ve bu hücrelerin embriyogenez sırasındaki göç yörüngesine bağlıdır. Bu paternlerden en sık görüleni ilk kez 1901 yılında Alfred Blaschko tarafından tanımlanmış ve Blaschko çizgileri olarak adlandırılmıştır. Blaschko çizgileri dışında da mozaik paternler tanımlanmıştır. Kutanöz mozaizmin klasik paternleri beş grup olarak sınıflandırılmaktadır. Tip 1 blaschko çizgileri, Tip 2 blocklike patern, Tip 3 filloid patern, Tip 4 orta hat seperasyonu olmadan yama paterni ve Tip 5 laterizasyon paterni olarak tanımlanmıştır. Mozaik fenotipler ise altta yatan genetik mekanizmaya göre genomik ve fonksiyonel mozaizm olarak iki ana grup altında incelenmektedir. Genomik mozaizm hücre, de novo olarak post-zigotik dönemde mutasyona uğradığı zaman ortaya çıkan mozaizm tipidir. Genellikle otozomal mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. İstisnalar dışında genetik geçiş görülmemektedir. Fonksiyonel mozaizm gen ekspresyonundaki değişim sonucu meydana gelen mozaizm tipidir. X inaktivasyonu sonucu oluşabilmektedir. Özellikle anneden kız çocuğuna aktarılmaktadır. Bu çalışmada, kutanöz mozaizm paternleri, oluşum mekanizmaları ve sık görülen bazı mozaik dermatozların daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır. Ayrıca deride mozaik patern bulguları gözlemlendiğinde özellikle nörolojik, kas-iskelet ve göz gibi sistem anomalilerinin eşlik edileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Epidermal nevüs sendromu; epigenesis, genetik; mozaizm

**ABSTRACT** A mosaic organism is composed of two or more genetically different cell populations which are derived from a homogenous zygote. Mosaicism can be easily observed in the skin, clinically. In the skin, mosaicism emerges in certain patterns and helps to make diagnosis of mosaic diseases. The pattern of cutaneous mosaicism depends on the type of the affected cell and their trajectory of migration during embryogenesis. The most common of these patterns was first described by Alfred Blaschko in 1901 and named as Blaschko lines. Mosaic patterns except Blaschko lines have also been described. Classic patterns of cutaneous mosaicism are classified in five groups. They are defined as Type 1 Blaschko lines, Type 2 blocklike pattern, Type 3 phylloid pattern, Type 4 patchy pattern without midline separation and Type 5 lateralization pattern. Mosaic phenotypes can be examined under two major group according to the underlying genetic mechanism as genomic and functional mosaicism. Genomic mosaicism emerges when a cell undergoes a de novo postzygotic mutation. It usually occurs by autosomal mutations. Apart from the exceptions genetic inheritance is not seen. Functional mosaicism occurs from the changes in gene expression. Can be caused from X inactivation. In particular, inherited from mother to her daughter. In this article, we aimed to explain cutaneous mosaicism patterns, pathogenesis and some of the common mosaic dermatoses. In addition, when skin findings observed in the mosaic pattern, especially association with neurological, musculoskeletal and ophthalmologic abnormalities should be kept in mind.

**Key Words:** Epidermal nevus syndrome; epigenesis, genetic; mosaicism

doi: 10.5336/dermato.2016-51296

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2016;26(3):140-7

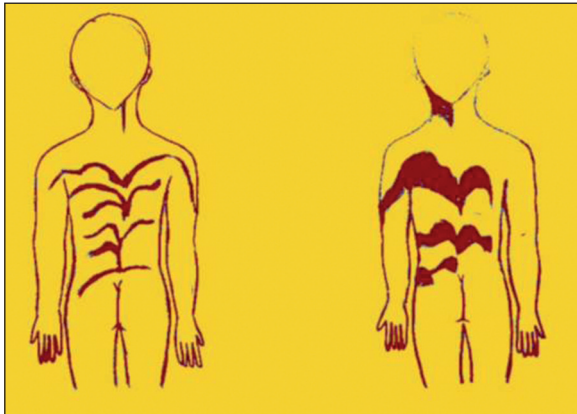
**M**ozaiik organizma; homojen zigottan köken alan, iki veya daha fazla sayıda genetik olarak farklı hücre popülasyonu içeren organizmadır. Klinikte mozaisizmi en iyi deride gözlemleyebilmekteyiz. Mozaisizm, deride belli paternler olarak karşımıza çıkmaktadır ve mozaiik hastalıkların tanısını koymada yardımcıdır.<sup>1</sup>

Bu paternlerden en sık görüleni ilk kez 1901 yılında Alfred Blaschko tarafından tanımlanmış ve Blaschko çizgileri olarak adlandırılmıştır. Göğüs bölgesinde yay, karın bölgesinde “S”, sırtta “V” ve ekstremitelerde lineer çizgiler olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Rudolph Happle daha sonra yüzde nazal kökte birleşen kum saati şeklinde ve yüzün bazı bölgelelerinde armut şeklinde kesişen çizgiler, skalpte spiral çizgiler ve boyunda “V” şeklinde çizgiler olarak baş-boyun çizgilerini tanımlamıştır.<sup>2,3</sup>

Kutanöz mozaisizmin paterni etkilenen hücre tipine ve bu hücrelerin embriyogenez sırasındaki göç yörüngesine bağlıdır.<sup>1</sup> Blaschko çizgileri dışında da mozaiik paternler tanımlanmıştır. Kutanöz mozaisizmin klasik paternleri beş grup olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>4,5</sup>

**Tip 1: Blaschko çizgileri:** En sık görülen mozaiik paterndir. Ektodermden gelişen hücre paternini gösterir. Tipik olarak keratinosit ve melanositleri etkileyen hastalıklarda genellikle bu patern görülmektedir. İki gruba ayrılmaktadır.<sup>5,6</sup>

**a) Tip 1a:** Blaschko çizgilerini izleyen ince bantlar (Resim 1).



RESİM 1: Blaschko çizgileri, Tip 1a ve Tip 1b.

İnkontinentia pigmenti, İto'nun Hipomelanozu örnek olarak verilebilir.

**b) Tip 1b:** Blaschko çizgilerini izleyen kalın bantlar (Resim 1).

Mc Cune Albright sendromu örnek olarak verilebilir.

**Tip 2: Blocklike (Checkerboard):** Bu paternde satranç tahtasına benzer şekilde lezyonlar görülmektedir (Resim 2). Mezodermden köken alan yapıların etkilendiği hastalıklarda görülmektedir. Café au lait lekesi, becker nevüs, porto şarap lekesi bu paternin örneklerindedir.<sup>3,6</sup>

**Tip 3: Filloïd patern:** Yaprak şeklindeki lezyonlar görülmektedir (Resim 3). En tipik örneği mental retardasyon, korpus kolozum agenezisi, işitme kaybı ve kas-iskelet sistemi anomalilerinin eşlik ettiği filloïd hipomelanozistir.<sup>3,6</sup>

**Tip 4: Orta hat seperasyonu olmadan yama paterni:** Orta hat ayrımı olmadan görülen yama paternidir (Resim 4). Dev konjenital melanositik nevüs en tipik örneğidir.<sup>3,6</sup>

**Tip 5: Lateralizasyon paterni:** Orta hattı geçmeyen, tek tarafta sınırlı kalan yama paternidir (Resim 5). Örnek olarak, CHILD sendromu verilebilir.<sup>3,6</sup>

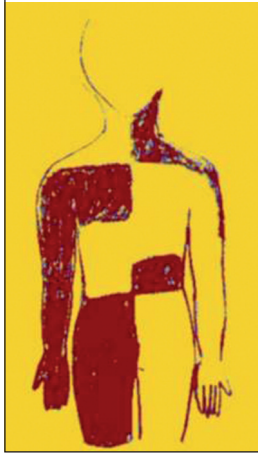
Mozaik fenotipler, altta yatan genetik mekanizmaya göre iki ana gruba ayrılabilir.<sup>5</sup>

1) *Genomik (somatik) mozaisizm:* X inaktivasyonu sonucu oluşabilmektedir. Anneden kız çocuğuna aktarılmaktadır.

2) *Fonksiyonel (epigenetik) mozaisizm:* Otozomal mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. İstisnalar dışında genetik geçiş görülmemektedir.

**Genomik (somatik) mozaisizm:** Hücre, de novo olarak postzigotik dönemde mutasyona uğradığı zaman ortaya çıkan mozaisizm tipidir. Mutasyona uğrayan hücreden köken alan diğer hücreler de mutasyonu taşıyacaktır. Mutasyonlu hücrelerin embriyogenez sırasında göç ettiği bölgelerde deri lezyonları görülecektir.<sup>3,7</sup>

Otozomal dominant (OD) kalıtılan hastalıklarda görülen mozaisizm tipidir.



RESİM 2: Tip 2.



RESİM 3: Tip 3.



RESİM 4: Tip 4.



RESİM 5: Tip 5.

## 1. Letal olmayan otozomal dominant deri hastalıkları

İki gruba ayrılmaktadır:

**a) Tip 1 segmental mozaikizm:** De novo postzigotik mutasyon gelişmesiyle, genin tek bir allelinde OD mutasyon gözlenir. Mutasyona karşılık gelen deri bölgelerinde lezyonlar görülürken, diğer deri bölgeleri genotip ve fenotip olarak normaldir.<sup>1,3,5</sup> Bu tip mozaikizmde gonadlar tutulmazsa genetik kalıtım görülmez. Gonad tutulum riski yaygın deri tutulumu varlığında ve genital bölgeyi kapsayan lezyonlar varlığında artmaktadır.<sup>1,8</sup> Bu tip mozaikizm; Tip 1 nörofibromatozis, Darier hastalığı, tuberosklerozis görülebilmektedir.<sup>1,3,9</sup>

**b) Tip 2 segmental mozaikizm:** Bir gendeki allelde OD bir mutasyon taşıyan hastanın, postzigotik dönemde normal olan öteki allelinde de mutasyon gelişmesi sonucu görülür. Bu durum "Heterozigozitenin yitirilmesi" olarak adlandırılmaktadır. Hastalarda difüz, hafif deri tutulumunun yanında erken başlayan ve daha şiddetli kliniği olan mozaik paternde tutulum görülür. Bu hastalar daha önce OD heterozigot mutasyon taşıdığı için çocuklarına hastalığı geçirme olasılıkları %50'dir. Tip 1 nörofibromatozis, tuberosklerozis, kutanöz leiomyomatozis, Darier hastalığı, Hailey-Hailey hastalığı bu tip mozaikizm örneklerindedir.<sup>1,3,6,9</sup>

**2. Mozaisizm ile kurtarılan otozomal dominant letal deri hastalıkları:** Bu tip mutasyonun ziggotta gelişmesi, organizma için letal olacak iken, postzigotik dönemde mutasyon görülmesi hastalarda mozaik prezantasyona neden olmaktadır.

Mc-Cune Albright sendromu, Proteus sendromu, İto'nun hipomelanozu, Schimmelpenning sendromu, kutis marmorata telenjektatika konjenita, dev konjenital melanositik nevüs mozaisizm ile kurtarılan letal hastalıklara örnek olarak verilebilir.<sup>1,3,10,11</sup>

**a) Mc Cune Albright sendromu (Poliyostotik fibröz displazi):** *GNAS1* mutasyonu sonucu oluşur. *GNAS1* geni siklik adenosin monofosfat (cAMP)'ı aktive eden G protein subünitesini kodlar. cAMP melanogenez ve melanozom transportunda rol oynamaktadır. Deri, iskelet sistemi ve endokrin organların tutulumu görülmektedir.<sup>12,13</sup>

Genellikle ilk bulgu olarak deride café au lait lekeleri görülür. Klinik olarak kaba, irregüler sınırlı, orta hat ayırımı olan maküller olarak görülür. Şekillerinden dolayı bu lezyonlara "Coasts of Maine" adı verilmiştir.<sup>13,14</sup>

İskelet sistem tutulumunda fibröz displazi görülür. Fibröz displazi; medüller kemik dokusunun yerini fibroz dokunun almasıdır. Herhangi bir kemik tutulumu görülebilmektedir. Klinikte karşımıza patolojik kırıklar şeklinde prezante olur. Proksimal femurun "Shepherd's crook" deformitesi anomalilerden kaynaklanabilmektedir. Lezyonlar doğumda var olabilir veya çocukluk döneminde belirgin hâle gelebilmektedir. Karakteristik sayılmaktadır.<sup>13,14</sup>

Endokrin hastalıklardan puberte prekoks, hipertiroidizm, akromegali, Cushing sendromu eşlik edebilmektedir.<sup>13</sup>

**b) Proteus sendromu:** Asimetrik büyüme, vasküler anomaliler ve deri bulguları ile karakterize bir sendromdur. Genelde ilk yıl içerisinde başlayan hızlı ve ilerleyici asimetrik büyüme ile karakterizedir. Kemik, bağ ve yağ dokusu sık etkilenen dokulardır.

Deri bulguları arasında lineer epidermal nevüs, vasküler anomaliler, serebriform konnektif

doku nevüsü ve lipomlar yer almaktadır. Özellikle plantar bölgede yerleşen konnektif doku nevüsü diğer hastalıklardan ayırıcı özelliğidir. Dolikosefali, açık ağız ve düşük burun kökü ile tipik yüz görünümü mevcuttur.<sup>13,15</sup>

**c) Lineer epidermal nevüs:** Blaschko çizgilerini takip eden heterojen bir grup hastalığı içermektedir. En sık doğumda mevcuttur ya da yaşamın ilk yılında ortaya çıkar. Organoid ve organoid olmayan olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>16</sup>

■ **Organoid epidermal nevüs:** Sebace gland, kıl folikülü, ter bezi gibi deri eklerinden köken alan nevüsleri kapsamaktadır.<sup>16</sup>

■ **Organoid olmayan:** Keratinositik kökenlidir. Epidermise spesifik değişiklikler görülmektedir.<sup>16</sup>

**Lineer epidermal nevüs sendromu:** Epidermal veya adneksiyal hamartomlara eşlik eden diğer organ tutulumları görüldüğü durumlarda epidermal nevüs sendromu olarak adlandırılmaktadır (Tablo 1).<sup>16,17</sup> Santral sinir sistemi en sık rastlanan ekstra-kutanöz tutulumdur. Santral sinir sistemi tutulumunu kas-iskelet sistemi ve göz tutulumu izler.<sup>17,18</sup>

■ Santral sinir sistemi (nöbetler, mental retardasyon, kortikal atrofi, neoplaziler),

■ İskelet sistemi (kemik kistleri, sindaktili, polidaktili, skolyoz),

■ Göz (koristoma, katarakt).

**TABLO 1:** Mozaik paternle prezntte olan hastalıkların kalıtım şekline göre sınıflandırılması.

Otozomal dominant kalıtılan hastalıklar	X-geçişli kalıtılan hastalıklar
1) Letal olmayan	1) Letal olmayan
Tip 1 nörofibromatozis	Menkes hastalığı
Tuberosklerozis	X- geçişli hipohidrotik ektodermal displazi
Kutanöz leiomyomatozis	
Darier hastalığı	
Hailey-Hailey hastalığı	
2) Mozaisizm ile kurtarılan letal hastalıklar	2) Letal hastalıklar
Mc-Cune Albright sendromu	CHILD sendromu
Proteus sendromu	Fokal dermal hipoplaz
İto'nun hipomelanozisi	İnkontinentia pigmenti
Schimmelpenning sendromu	Conradi-Hünermann-Happle sendromu
Kutis marmorata telenjektatika konjenita	
Dev konjenital melanositik nevüs	MIDAS sendromu



**d) İto'nun Hipomelanozu:** Blaschko çizgilerini izleyen kıvrım ve çizgilerde hipopigmentasyon ile karakterize bir tablodur. Tek bir hastalığı tanımlamaz. Çeşitli yapısal (translokasyon) veya sayısal (trizomi 18,21) şekillerdedir. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta rastlanmaktadır. Unilateral veya bilateral görülebilmektedir.<sup>1,19</sup>

Bazı hastalarda hipopigmente lezyonlara ekstrakutanöz bulgular eşlik edebilmektedir. Özellikle nörolojik, oküler, kas-iskelet sistemi etkilenir. Nöbet, mental retardasyon, gelişme geriliği, sağırılık, görme defektleri, ağız-diş problemleri görülebilmektedir.<sup>1,3,20</sup>

İto'nun hipomelanozu tanısı konulan hastalarda rutin olarak ekstrakutanöz tarama önerilmektedir. Hastanın anamnezine ve fizik muayeneye göre ileri tetkikler istenmelidir.<sup>1,21</sup>

### **İnflamatuar poligenik hastalıklarda mozaisizm**

Bazı inflammatuar deri hastalıkları karakteristik olarak Blaschko çizgilerini izlerken (liken striatus, blaşkit, inflammatuar lineer verrüköz epidermal nevüs), genellikle jeneralize deri lezyonları ile karakterize akkiz dermatozlarda da (psöriyazis) mozaik patern görülebilmektedir. Bu tablonun, heterozigot olarak inflammatuar hastalıklara yatkınlık genini taşıyan kişilerde, embriyogenez sırasında aynı gende mutasyon gelişmesi ile genin homozigot hâle gelmesi suçlanmaktadır.<sup>1,3,14,22</sup>

Liken striatus, liken planus, psöriyazis, liken nitidus, fiks ilaç erüpsiyonu, graft versus host hastalığı, granuloma annulare, lupus eritematozus, atopik dermatit, vitiligo ve blaşkit mozaik paternde ortaya çıkabilen inflammatuar poligenetik hastalıklara örnektir.<sup>3,14</sup>

### **Fonksiyonel (epigenetik) mozaisizm**

Fonksiyonel mozaisizm; gen ekspresyonundaki (aktivasyon veya inhibisyon) değişim sonucu meydana gelen mozaisizm tipidir. Genomik mozaisizminden farklı olarak DNA sekansında değişime yol açmamaktadır. Bu tip mozaisizme en iyi örnek; "lyonizasyon" adı verilen, kadınlardaki iki X kromozomundan birinin rastgele inaktive olmasıdır. Retrotranspozonlar da fonksiyonel mozaisizme örnektir. İnsan genomuna yerleşebilen viral

orijinli sekanslardır ve komşu bölgelerdeki genleri etkileyerek genlerde aktivasyon veya inhibisyona neden olabilmektedirler.<sup>3,9,13,23</sup>

X kromozom geçişli mozaik hastalıklar genellikle fonksiyonel mozaisizm mekanizmasıyla gelişmektedir.

### **X kromozomu geçişli mozaisizm**

X kromozomu geçişli mozaisizm, kadınlarda X kromozomlarından birinin inaktivasyonu sonucu gelişmektedir. X geçişli dominant kalıtılan mutasyon; erkeklerde embriyonik letaliteye veya difüz hastalık tablosuna neden olurken, kadınlarda normal genin inaktive olduğu hücrelerde hastalık tablosuna neden olmaktadır.<sup>3,6</sup>

**a) CHILD sendromu:** Konjenital hemidisplazi, ipsilateral iktiyosiform eritroderma ve ekstremitte defekti ile karakterize bir sendromdur. *NSDHL* geninde mutasyona bağlı, kolesterol sentezinde defekt sonucu meydana gelmektedir.<sup>13,16,24,25</sup>

Deride unilateral eritematöz iktiyoziform plaklarla karakterizedir. Sağ taraf tutulumu daha sık görülmektedir. Yaş ilerledikçe eritematöz iktiyoziform lezyonlar gerileyip sadece fleksural bölgelerde tutulum belirginleşmektedir. Bu tabloya "ptycotropism" adı verilmektedir. Verusiform ksantoma (dermal papillada köpüksü, lipit-yüklü histiyositler) görülebilir. El-ayak distal falanksta çilek-benzeri lezyonlar patognomiktir.<sup>13,16,26,27</sup>

İpsilateral ekstremitte hipoplazisi veya agenezisi eşlik eder. İpsilateral viseral, santral sinir sistemi anomalisi görülebilmektedir (beyin, akciğer, tiroid hipoplazisi). Radyografide; uzun kemiklerde epifizyal noktalanma (kondrodizplazi punktata) görülmektedir.<sup>13,16,28</sup>

**b) Fokal dermal hipoplazi (Goltz-Gorlin sendromu):** Deri bulguları ile birlikte göz, diş, iskelet sistemi, genitoüriner, gastrointestinal, kardiyovasküler ve santral sinir sistemini etkileyen bir sendromdur. X kromozomundaki *PORCN* geninde mutasyon sonucu oluşmaktadır.<sup>3,14</sup>

Deri lezyonları olarak;

■ Genellikle Blaschko çizgilerini izleyen eritematöz, hipo-hiperpigmente retiküler paternde atrofik lezyonlar,

- Telenjektaziler,

- Dermisin yerini yağ dokusunun alması sonucu ile oluşan herni benzeri sarı-kahverengi nodüller,

- Daha çok deri-mukoza bileşkesinde görülen frambuaz benzeri papillomlar görülebilmektedir.<sup>3,14,29</sup>

Klasik radyolojisinde çizgili osteopati, ekstremitelerde kısalık, sindaktili ve ıstakoz el/ayak deformitesi görülebilmektedir.<sup>3,14,29</sup>

**c) İnkontinentia pigmenti:** Dermatolojik, oftalmolojik, nörolojik ve dental bulgularla karakterize X'e bağlı dominant kalıtılan bir hastalıktır. Ekstrakutanöz tutulum %70-80 hastada görülür.<sup>3,30</sup>

Santral sinir sistemi (konvülsiyon, mental retardasyon), göz (katarakt, mikroftalmi, optik atrofi), diş (hipodonti, gecikmiş diş gelişimi) en sık eşlik eden sistem tutulumlarıdır.<sup>3,30</sup>

Deri lezyonları dört evreye ayrılır,<sup>3,14,30,31</sup>

1. evre: En sık saçlı deri ve ekstremitelerde inflamatuvar vezikülobüllöz lezyonlar görülür.

2. evre: Lezyonlar verrüköz görünüm kazanır.

3. evre: Retiküler hiperpigmente lezyonlar görülür. Bu lezyonlar Çin harflerine benzetilmektedir.

4. evre: Erişkin dönemde kıl ve terleme yokluğunun eşlik ettiği hipopigmente maküller ile prezante olur.

**d) Conradi-Hünemann-Happle sendromu (X'e bağlı dominant kondrodisplazi punktata):** Kolesterol sentezinde görev alan enzimi kodlayan *EBP* geninde mutasyon gelişmesi sonucu görülmektedir. Klasik olarak hastalar 24 saat içinde kendiliğinden gerileyen eritrodermi ile doğarlar. Eritrodermi geriledikten sonra yerinde Blaschko çizgilerini izleyen atrofik hipopigmente lezyonlar kalmaktadır. Deri lezyonlarına ek olarak iskelet anomalileri (cücelik, asimetrik ekstremiter eksikliği, kondrodisplazi punktata) görülebilmektedir. Katarakt gibi göz anomalileri de bu sendroma eşlik edebilir.<sup>13,32</sup>

**e) MIDAS sendromu (mikroftalmi ve lineer deri defektleri):** *HCCS* geninde mutasyon sonucu görülen ve mikroftalmi, dermal aplazi ve sklero-

kornea ile seyreden bir sendromdur. Sıklıkla yüz-boyun bölgesindeki Blaschko çizgilerini izleyen eritemli, telenjektatik ve aplazik lezyonlarla seyreder. Etkilenen bölgede sebace bezler ve vellus kılları da bulunmamaktadır.<sup>14,33</sup>

**f) X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi:**

Ektodermal displaziler bir grup hastalığı kapsamaktadır. Bunlar arasında en sık görüleni X'e bağlı resesif olarak kalıtılan hipohidrotik ektodermal displazidir. *EDA* geninde mutasyon sonucu oluşmaktadır. Hastalıkta ektodermden köken alan yapılar etkilenmektedir. Saç (hipotrikoz), ter bezi (hipohidroz), diş (hipodonti) tutulumu görülmektedir.<sup>34</sup>

**g) Menkes sendromu:** X'e bağlı resesif kalıtılan bu sendrom bakır taşıyan ATPaz bozukluğuna bağlı oluşmaktadır. Klinikte; seyrek, kısa, kırılğan saçlar tipiktir. Saçın mikroskopik incelenmesinde en sık pili torti olmak üzere saç shaft defektleri görülmektedir. Deri soluk, Blaschko çizgilerini izleyen hipopigmente lezyonlar görülmektedir.<sup>13,35</sup>

**Reverse mozaikizm**

Mutasyonlu genin spontan olarak onarılması sonucu oluşur. Sağlıklı alanlar segmental dağılımda yer almaktadır.<sup>3,19,36</sup>

Kindler sendromu, epidermoliz büllöza, Fanconi anemisi örnek olarak verilebilir.<sup>3,19,36,37</sup>

**Kromozomal mozaikizm**

Sayısal kromozomal anomaliler de deriyi mozaik paternde etkileyebilmektedir.<sup>13</sup>

Filloid paternde hipopigmente makül varlığında kromozomal anomaliler araştırılmalıdır. Özellikle 13. kromozoma ait anomaliler sık eşlik etmektedir.<sup>13,38</sup>

Pallister-Killian sendromu, 12p kromozomunun tetrazomi nedeni ile ortaya çıkan, klinik olarak Blaschko çizgilerini izleyen lineer hipo ve hiperpigmentasyon ile seyreden bir sendromdur.<sup>13,39</sup>

**Twin-Spotting**

Bu form kutanöz mozaikizm, embriyo iki farklı resesif mutasyonu homolog kromozomda taşıyıp, "cross-over"a uğradığı zaman görülmektedir. İki gruba ayrılmaktadır.<sup>3,13,40</sup>

**1) Allelic twin-spotting:** Tek gen lokusunda mutasyon meydana gelmesi durumunda görülmektedir.<sup>3,13,40</sup> Örnek olarak;

- Kapiller malformasyon+nevüs anemikus,
- Kutis trikolor.

**2) Non-allelic twin-spotting:** Birden fazla gen lokusunda mutasyon olduğu durumlarda iki komşu alan farklı hücre komponentleri içerir. Örnek olarak;

■ Fakomatozis pigmentokeratotika: Nevüs sebaceous ile papüler nevüs spilus birlikteliğidir.

■ Fakomatozis pigmentovaskülaris: Geniş pigmente nevüs ile vasküler nevüs birlikteliğidir.<sup>3,13,37</sup>

Fakomatozis pigmentovaskülaris altı gruba ayrılmıştır.<sup>41</sup>

- Nevüs flammeus+lineer epidermal nevüs,

■ Nevüs flammeus+mongol lekesi±nevüs anemikus,

■ Nevüs flammeus+nevüs spilus±nevüs anemikus,

■ Nevüs flammeus+mongol lekesi+nevüs spilus±nevüs anemikus,

■ Kutis marmorata telenjektatika konjenita+mongol lekesi,

- Sınıflandırılmayan.

a: Ekstrakutanöz tutulum yoksa b: Ekstrakutanöz tutulum varsa

## SONUÇ

Mozaisizmin, en sık görülen paterni olan Blaschko çizgileri dışında paternlerde de ortaya çıkabileceği ve deri bulgularının özellikle nörolojik, kas-iskelet, göz gibi sistem anomalileri ile birlikte bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Molho-Pessach V, Schaffer JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol* 2011;29(2):205-25.
2. Happle R, Assim A. The lines of Blaschko on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(4):612-5.
3. Kouzak SS, Mendes MS, Costa IM. Cutaneous mosaicisms: concepts, patterns and classifications. *An Bras Dermatol* 2013;88(4):507-17.
4. Happle R. Pigmentary patterns associated with human mosaicism: a proposed classification. *Eur J Dermatol* 1993;3(3):170-4.
5. Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993;129(11):1460-70.
6. Goldberg I, Sprecher E. Patterned disorders in dermatology. *Clin Dermatol* 2011;29(5):498-503.
7. Happle R. Principles of genetics, mosaicism and molecular biology. In: Harper J, Oranje A, Prose NS, eds. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p.1228-46.
8. Paller AS. Piecing together the puzzle of cutaneous mosaicism. *J Clin Invest* 2004;114(10):1407-9.
9. Torrelo A. Cutaneous mosaicism. In: Schachner LA, Hansen RC, eds. *Pediatric Dermatology*. 4<sup>th</sup> ed. London: Mosby; 2010. p.529-56.
10. Happle R. Dohi Memorial Lecture. New aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol* 2002;29(11):681-92.
11. Hamm H. Cutaneous mosaicism of lethal mutations. *Am J Med Genet* 1999;85(4):342-5.
12. Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet* 1986;29(4):321-4.
13. Vreeburg M, van Steensel MA. Genodermatoses caused by genetic mosaicism. *Eur J Pediatr* 2012;171(12):1725-35.
14. Kartal Durmazlar SP, Altuner CT. [Dermatoses following the lines of Blaschko]. *Dermatoz* 2014;5(3):1-28.
15. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2006;14(11):1151-7.
16. Happle R. The group of epidermal nevus syndromes Part I. Well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(1):1-22.
17. Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26(4):221-30.
18. Rogers M. Epidermal nevi and the epidermal nevus syndromes: a review of 233 cases. *Pediatr Dermatol* 1992;9(4):342-4.
19. Lombillo VA, Sybert VP. Mosaicism in cutaneous pigmentation. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(4):494-500.
20. Devillers C, Quatresooz P, Hermanns-Lê T, Szepetiuk G, Lemaire R, Piérard-Franchimont C, et al. Hypomelanosis of Ito: pigmentary mosaicism with immature melanosome in keratinocytes. *Int J Dermatol* 2011;50(10):1234-9.
21. Nehal KS, PeBenito R, Orlow SJ. Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along the lines of Blaschko. *Arch Dermatol* 1996;132(10):1167-70.
22. Happle R. Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(4):690-9.
23. Happle R. X-chromosome inactivation: role in skin disease expression. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95(451):16-23.
24. König A, Happle R, Bornholdt D, Engel H, Grzeschik KH. Mutations in the NSDHL gene, encoding a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase, cause CHILD syndrome. *Am J Med Genet* 2000;90(4):339-46.
25. Bornholdt D, König A, Happle R, Leveleki L, Bittar M, Danarti R, et al. Mutational spectrum of NSDHL in CHILD syndrome. *J Med Genet* 2005;42(2):e17.

26. Happle R, Mittag H, Küster W. The CHILD nevus: a distinct skin disorder. *Dermatology* 1995;191(3):210-6.
27. Happle R. Ptychotropism as a cutaneous feature of the CHILD syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(4 Pt 1):763-6.
28. Happle R, Koch H, Lenz W. The CHILD syndrome. Congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects. *Eur J Pediatr* 1980;134(1):27-33.
29. Aoyama M, Sawada H, Shintani Y, Isomura I, Morita A. Case of unilateral focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome). *J Dermatol* 2008;35(1):33-5.
30. Emre S, Firat Y, Güngör S, Firat AK, Karıncaoğlu Y. Incontinentia pigmenti: a case report and literature review. *Turk J Pediatr* 2009;51(2):190-4.
31. Moss C, Ince P. Anhidrotic and achromians lesions in incontinentia pigmenti. *Br J Dermatol* 1987;116(6):839-49.
32. Posey JE, Burrage LC, Campeau PM, Lu JT, Eble TN, Kratz L, et al. Adult presentation of X-linked Conradi-Hünermann-Happle syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167(6):1309-14.
33. Almeida HL Jr, Rossi G, Abreu LB, Bergamaschi C, Silva AB, Kutsche K. Dermatoscopic aspects of the microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome. *An Bras Dermatol* 2014;89(1):180-1.
34. Huang SX, Liang JL, Sui WG, Lin H, Xue W, Chen JJ, et al. EDA mutation as a cause of hypohidrotic ectodermal dysplasia: a case report and review of the literature. *Genet Mol Res* 2015;14(3):10344-51.
35. Ghosh S, Chaudhuri S. Menkes kinky hair syndrome: a case report. *Dermatol Online J* 2012;18(11):4.
36. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Revertant mosaicism in the skin. *G Ital Dermatol Venereol* 2013;148(1):73-82.
37. Smith FJ, Morley SM, McLean WH. Novel mechanism of revertant mosaicism in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2004;122(1):73-7.
38. Happle R. Phylloloid hypomelanosis is closely related to mosaic trisomy 13. *Eur J Dermatol* 2000;10(7):511-2.
39. Di Lernia V. Linear and whorled hypermelanosis. *Pediatr Dermatol* 2007;24(3):205-10.
40. Boente MC, Pizzi de Parra N, Larralde de Luna M, Bonet HB, Santos Muñoz A, Parra V, et al. Phacomatosis pigmentokeratocica: another epidermal nevus syndrome and a distinctive type of twin spotting. *Eur J Dermatol* 2000;10(3):190-4.
41. Fernández-Guarino M, Boixeda P, de Las Heras E, Aboin S, García-Millán C, Olasolo PJ. Phacomatosis pigmentovascularis: clinical findings in 15 patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):88-93.