

# Blaschko Çizgileri

## The Lines of Blaschko

Dr. Muhterem POLAT,<sup>a</sup>  
Dr. Pınar ÖZTAŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Emine TAMER,<sup>a</sup>  
Dr. Nuran ALLI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>1. Dermatoloji Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2006  
Kabul Tarihi/Accepted: 17.07.2006

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Muhterem POLAT  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
1. Dermatoloji Kliniği, ANKARA  
drmuhterempolat@mynet.com

**ÖZET** Blaschko çizgileri dermatom sisteminden farklı olan, derinin tesadüfi olmayan gelişim paternini yansıtmaktadır. Birçok deri lezyonu bu çizgileri takip eder. Lyonizasyon ve Blaschko çizgileri arasındaki nedensel ilişki açıktır. Somatik mutasyonlar veya kimerizm gibi diğer genetik mekanizmaların da aynı lineer paterne yol açtığı akla gelse de, Blaschko çizgilerinin orijini ve natürünü açıklamada X-inaktivasyon embriyolojik olayı en uygun gibi görünmektedir. Yeni bir bakış açısı ise, insan derisindeki Blaschko çizgilerini açıklayabilecek olan transpozonların hareketiyle aktarılabilecek otozomal mozaizmdir. Bu çizgilerin insan vücudundaki metamerik yapıdan bağımsız olduğu ve insan derisinin normal gelişiminin göstergesi olduğu açıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Blaschko çizgileri, hiperpigmentasyon

**ABSTRACT** The lines of Blaschko represent a nonrandom developmental pattern of the skin fundamentally differing from the system of dermatomes. Many skin lesions display an arrangement following these lines. A causal relationship between lyonization and the lines of Blaschko seems quite obvious. Although it should be borne in mind that other genetic mechanisms such as somatic mutations or chimerism may give rise to the same linear pattern, the datable embryologic event of X-inactivation seems most suitable to explain the origin and the nature of the lines of Blaschko. A new concept is functional autosomal mosaicism transmittible through the action of transposons, and may explain the Blaschko lines in human skin. It is now clear that these lines are independent from the metamerik structure of the human body. Obviously, they represent a marker of the normal development of human skin.

**Key Words:** Blaschko's lines, hyperpigmentation

**Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 18:17-21**

Birçok deri lezyonu, ilk kez 1901 yılında Blaschko tarafından tanımlanmış olan lineer bir paterni takip eder. Blaschko bu çizgi sisteminin, paternin dermatomlar sisteminden farklı olduğu için herhangi bir nörolojik bozuklukla açıklanamayacağını farketmiştir. Dermatomlardan farklı olarak, Blaschko çizgileri omurgalar üzerinde V-şeklinde, gövdenin ön ve yan yüzlerinde S-şeklinde görünüm sergilerler. Abdomende sıklıkla kavisli görünümde olup, ekstremitelerde de daha düz bir yön takip ederler.<sup>1</sup> Pigment anomalileri de dahil olmak üzere Blaschko çizgilerinde yerleşen bütün deri hastalıklarından (Tablo 1, Tablo 2) mozaizmin sorumlu olduğuna dair hipotez günümüzde iyi bilinen bir fenomendir.<sup>2-5</sup> Mozaizm, tek bir bireyde iki veya daha fazla genetik olarak farklı hücre çizgilerinin varlığıyla karak-

**TABLO 1:** Blaschko çizgilerini takip edebilen hiperpigmentasyon bozuklukları.

Kalıtımsal ve/veya nevoid
Lineer ve kıvrımlı nevoid hipermelanosis
İnkontinensiya pigmenti 3. evresi
Mozaizm/kimerizm
Epidermal nevüsün erken dönemi
Kutanöz amiloidozis (Partington tipi)
Fokal dermal hipoplazi (Goltz sendromu)
Kondrodisplazi punktata, X-geçişli varyantı
Edinsel
Lineer liken planusa sekonder hiperpigmentasyon
Lineer fiks ilaç erüpsiyonu

**TABLO 2:** Blaschko çizgilerini takip edebilen hipopigmentasyon bozuklukları.

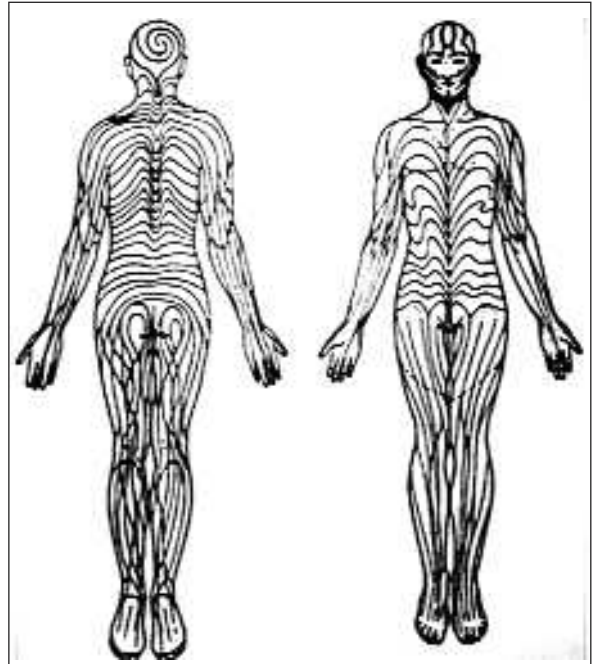
Sıklıkla Blaschko çizgilerini takip eden lezyonlar
Ito hipomelanozisi
Nevüs depigmentozus
Mozaizm
Fokal dermal hipoplazi (Goltz sendromu)
Menkes' kinky saç hastalığı (kadın taşıyıcılar)
Liken striatus
Nevüs komedinokus
Lineer keratozis folliküler ve lineer bazaloid folliküler hamartomdaki guttat maküller
Blaschko çizgilerini takip edebilen lezyonlar
Segmental vitiligo
Segmental 'ash-leaf' spot
İnkontinensiya pigmentinin 4. evresi

terizedir. Nokta mutasyonlardan kromozomal translokasyonlara kadar değişen genetik defekt varyasyonlarından kaynaklanıp, Blaschko çizgilerini takip eden pigment anomalilerinin karakteristiği olan farklı fenotiplerle sonuçlanabilir.<sup>6,7</sup>

Blaschko 1901 yılında lineer dermatozları çizerek, kendi ismiyle adlandırılmış olan çizgiler sistemini tanımlamıştır.<sup>8</sup> 1976'da Jackson Blaschko çizgilerini kapsamlı bir şekilde gözden geçirerek İngiliz literatürüne tanıtmıştır.<sup>9</sup> Happle daha sonra farklı tipteki genodermatozlarda Blaschko çizgilerinin paternini incelemiş ve bu çizgilerin farklı genetik mekanizmalarla, özellikle de lyonizasyonla ilişkili olduğunu söylemiştir.<sup>10</sup>

Blaschko çizgileri; Langer çizgileri,<sup>11</sup> Voigt çizgileri,<sup>12</sup> embriyonik yarıklanmalar,<sup>13</sup> pigment demarkasyon çizgileri,<sup>14</sup> lenfatik drenaj veya kan sağlanım çizgileriyle<sup>15</sup> örtüşmemektedir. Her ne kadar dağılım lineer ise de, lezyonların kurvatürü bu çizgilerin Koebner fenomenini temsil ettiği hipotezini desteklememektedir.<sup>15</sup> Blaschko çizgileri sıklıkla dermatomlarla, yani duyuşal innervasyonla belirlenmiş deri segmentleriyle karışmaktadır. Bu karışıklığın en büyük nedeni her iki dağılım paterninin kutanöz lezyonların orta hattaki keskin demarkasyonla karakterize olmasıdır.<sup>16</sup>

Blaschko kendi ismiyle bilinen çizgileri şematik olarak çizerken, bilgi eksikliği nedeniyle saç derisini eksik bırakmıştır.<sup>17</sup> Daha sonra, kafa ve boyundaki Blaschko çizgilerini tanımlamak amacıyla çalışmalar yapılmıştır (Şekil 1). Brown ve Gordin,<sup>18</sup> 1960 yılında literatürü gözden geçirerek epidermal nevüsü olan hastaların dudaklarındaki vertikal çizgilenmeleri, yumuşak ve sert damaktaki lineer orta hat lezyonlarını, dildeki lineer ve/veya orta hat bantlarını belirtmişlerdir. Happle ve ark. ise 186 figürü literatürden tarayarak baş ve boyun bölgesindeki Blaschko çizgilerini aydınlatmışlardır. Bu çalışma göstermiştir ki, baş ve boyun bölgesin-

**ŞEKİL 1:** Blaschko çizgilerinin şematik görünümü (Blaschko'nun orijinal çizimi olup, ek olarak kafa ve boyun da dahil edilmiştir).

deki Blaschko çizgileri daha komplekstir. Bu da, bu bölgelerdeki embriyonik hareketlerin belirgin olarak değişkenlik gösterdiğini düşündürülebilir.<sup>17,19,20</sup> Bu geniş kapsamlı çalışmaya rağmen, halen saçlı deride iyi tanımlanmamış alanlar bulunmaktadır. Bu bölgeler; saç derisinin özellikle frontal ve pariyetal kısımları, retroauriküler bölge, dış kulak, üst göz kapakları ve dudaklardır.<sup>17</sup>

Mozaizm, tek bir zigottan köken alan bireyde iki veya daha fazla genetik olarak farklı hücre popülasyonlarının bulunmasıdır. Sıklıkla, mitoz sırasında postzigotik kromozom ayrışmasının olmaması sonucu veya embriyogenez sırasındaki somatik mutasyon sonucu oluşmaktadır.<sup>15</sup> Mozaizm, Blaschko çizgileri gibi farklı kutanöz paternlerin oluşmasına neden olabilir. Mozaik fenotipler altta yatan genetik mekanizmaya göre iki büyük kategoride sınıflandırılır:<sup>5,21</sup> Fonksiyonel mozaizm, X-inaktivasyonunun Lyon etkisinin sonucu oluşuyor olabilir<sup>22</sup> ve böyle olan mozaik fenotipler aneden kıza geçebilir. Buna zıt olarak, genomik mozaizm otozomal mutasyonlarla oluşur ve genellikle kalıtılmaz.<sup>5</sup> İnsan mozaizmi ile ortaya çıkan kutanöz paternlerin çeşitliliği yakın zamana kadar göz ardı edilmiştir. Özellikle melanositik sistem patern formasyonu açısından belirgin farklılıklar göstermektedir. Yakın zamanda dört farklı majör tipten oluşan klasifikasyon yapılmıştır. Bu dört farklı tipten Tip 1; Blaschko çizgilerini temsil etmektedir.<sup>5,21</sup>

İnkontinensiya pigmenti, fokal dermal hipoplazi, X-ilişkili hipohidrotik ektodermal displazi ve Menkes Sendromu gibi sendromlarda gözlenen deri lezyonlarının mozaik dağılımı fonksiyonel X-kromozom mozaizmini yansıtmaktadır. Lezyonlar mutasyonlu X kromozomunun aktif olduğu hücrelerden kaynaklanırken, normal deri alanları normal X kromozomunun aktif olduğu hücrelerden kaynaklanıyor olabilir.<sup>1,15</sup>

Embriyogenezdeki X-inaktivasyon zamanı blastokistten erken primitif çizgi evreleri arasındaki süreçte olur. Lyonizasyon, primitif çizginin embriyonik diskte belirgin bilateral simetri oluşturacak şekilde bulunmasından kısa süre önce veya o anda olur. Yukarıda adı geçen sendromlar-

daki lineer deri lezyonları, primitif çizgi boyunca yerleşen prekürsör hücrelerden orijin alıp, erken embriyogenez sırasında iki farklı fonksiyonel klonun koherent dorsoventral gelişmesini yansıtmaktadır. Bu popülasyonlar ya deri gelişimini kontrol eden indükleyici hücrelerden oluşur ya da derinin yapısında bulunurlar. Ancak neden bu patern basitçe transvers bantlardan oluşmuyor ve omurgalar üzerinde garip V-şekilleri, gövdenin ön ve yan kısımlarında S-şekilleri oluşuyor gibi bir soru akla gelmektedir. Tam olarak ispatlanamamakla birlikte, hücrelerin transvers klonal proliferasyonu longitudinal büyüme ve embriyo fleksiyonunun artması ile engellenmektedir. Bu kompleks hareketlerin sonucu olarak Blaschko çizgilerinin tipik paterni oluşmaktadır. Örneğin, dorsal V-şekli embriyonik disk boyut olarak büyürken primitif çizginin kaudal migrasyonuna, abdominal S-şekli de embriyonun bükülmesine bağlı ortaya çıkabilir.<sup>1</sup>

Bazı hastalıkların neden Blaschko çizgilerini takip ettiği en iyi şekilde X'e bağlı geçiş gösteren hastalıklarda açıklanabilir. Hipohidrotik ektodermal displazi ve "Menkes Kinky hair sendromu" gibi X'e bağlı resesif bozukluklarda kadın taşıyıcılar embriyogenez sırasında teorik olarak, her hücrede iki X kromozomundan birisinin randomize inaktivasyonuna uğramaktadır (Lyon hipotezi). Sonuç olarak, iki hücre klonu olur; bunlardan bir tanesi mutasyonun eksprese olduğu, diğeri de mutasyonun eksprese olmadığı klondur.<sup>22-24</sup>

X'e bağlı dominant bozukluklar primer olarak kadınlarda görülür, bunun nedeni muhtemelen uterus içinde erkekler için letal olmasıdır. Böyle hastalıklarda, etkilenen kişilerde iki farklı hücre klonu gözlenmektedir. Her ne kadar neden bazı hastalıkların Blaschko çizgilerini takip ettiği en iyi şekilde X'e bağlı hastalıklarda gösterilse de Bologna ve ark.<sup>15</sup> bu ilişkiyi konjenital ve/veya nevoid bozukluklar ve bazı edinsel bozukluklarda da göstermiştir (Tablo 3). Son zamanlarda Ito'nun hipomelanozisi ve Blaschko çizgilerini takip eden eritematöz ekzantemi olan bir çocuk hasta,<sup>25</sup> bu çizgilerde yerleşmiş eozinofilik selülitli<sup>26</sup> ve Blaschko çizgileri yerleşimli linear sklerodermalı<sup>27</sup> vakalar bildirilmiştir.<sup>28</sup>

**TABLO 3:** Blaschko çizgilerinin tipik olarak görüldüğü hastalıklar.

Blaschko çizgilerini takip eden X-geçişli hastalıklar.
İnkontinensiya pigmenti
Fokal dermal hipoplazi (Goltz sendromu)
Menkes' sendromu (kadın taşıyıcılar)
X-geçişli hipohidrotik ektodermal displazi (kadın taşıyıcılar)
Conradi-Hunermann sendromu (X-geçişli dominant form)
CHILD sendromu
Oral-fasiyal-dijital sendrom, tip 1
Familyal kutanöz amiloidozis, Partington tip
Konjenital ve/veya nevroid bozukluklar
Ito hipomelanozisi
Nevüs depigmentozus
Lineer ve kıvrımlı nevroid hipermelanozis
Kimerizm ve mozaizm
Nevüs sebaceus (Jadasshon)
Epidermal nevüs (verrüköz nevüs; nevüs unius lateralis)
Lineer epidermolitik hiperkeratoz
İnflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs
Lineer porokeratoz (Mibelli)
Lineer nevüs komedonikus
Nevüs kornikülatus
Lineer keratozis folliküler
Tekrarlayan lineer akantolitik dermatoz
Lineer ektrin nevüs
Siringokistadenoma papilliferum
Lineer bazal hücre nevüsü
Unilateral nevroid bazal hücreli karsinoma sendromu
Edinsel bozukluklar
Liken striatus ve "Blaschkitis"
Lineer psoriasis
Lineer liken planus
Lineer müsinöz ve mikozis fungoides
Diğerleri
Pigment bozuklukları (segmental vitiligo, tüberosklerozdaki lökodermik maküller, McCune-Albright sendromundaki café-au-lait makülleri, lineer melanositik nevüs, kazanılmış dermal melanositoz)
Vasküler bozukluklar (lineer anjiokeratom sirkumskriptum, glomus tümörleri, kavernoöz hemanjiomlar, anjioma serpijinozum, lenfanjiom sirkumskriptum, Maffucci sendromu, unilateral nevroid telenjektazi)
Deri eki tümörleri (lineer trikodiskoma, lineer trikoepitelyoma, folliküler infundibulumun lineer hamartomları)

Blaschko çizgilerinin sıklıkla kutanöz mozaizm paterni olduğu iyi bilinmektedir.<sup>28</sup> Yakın zamanda kutanöz mozaizme farklı açılardan yaklaşılmış, transpozabl elementler ve Blaschko çizgileri arasındaki ilişki gündeme gelmiştir.<sup>21,29</sup> Transpozabl elementler veya transpozonlar retroviral orijinli partiküller olup bitki ve hayvan genomlarında çok sayıda bulunmaktadır. Bunlar komşu genlerin aktivasyonunu metilasyon veya demetilasyonla etkileyebilmektedir, bu da gen ekspresyonunun aktivasyonuna veya sessiz kalmasına neden olmaktadır. Fare ve köpek gibi bazı hayvanlarda retrotranspozonlar, insan derisinde gözlenen Blaschko çizgileri gibi paternlerin oluşmasına neden olabilecek fenotipik varyasyonlara yol açabilir. İnsan genomu da büyük miktarda transpozon içerdiğinden, bu elementlerin insan derisinde de benzer lezyonlara yol açabileceği düşünülebilir. Örnek olarak, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs ve Blaschko çizgilerine yerleşmiş hipermelanotik veya hipomelanotik çizgiler şeklindeki pigmenter mozaizm vakaları verilebilir. Böyle fenotipler sıklıkla sporadik olarak oluşmakla birlikte aynı ailenin birden fazla bireyini etkileyebilir. Transpozabl elementlerin hareketi, Blaschko çizgilerini takip eden, X-geçişli olmayan kısmi kalıtsal olan bazı genetik deri hastalıklarını açıklamada önemli bir alternatif düşünce biçimini oluşturmaktadır. Bu da klinik dermatolojide yeni bir düşünce sürecine yol açmıştır, ancak tam olarak kanıtlanması için zamana ihtiyaç vardır.<sup>29</sup>

Sonuç olarak; birçok hastalığın Blaschko çizgileri boyunca yerleşebileceği ve bu yerleşim paterninin hastalığın kalıtsal özellikleri açısından da yol gösterici olabileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Happle R. Lyonization and the lines of Blaschko. *Hum Genet* 1985;70:200-6.
2. 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.
3. 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.
4. Happle R. Pigmentary patterns associated with human mosaicism: a proposed classification. *Eur J Dermatol* 1993; 3:170-4.
5. Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993;129:1460-70.
6. 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.
7. Loomis CA, Orlow SJ. Cutaneous findings in mosaicism and chimerism. *Curr Opin Dermatol* 1996;3:87-92.
8. Lee HJ, Kang WH, Hann SK. Acquired Blaschko dermatitis: acquired relapsing self-healing Blaschko dermatitis. *J Dermatol* 1996;23:639-42.
9. Jackson R. The lines of Blaschko: a review and reconsideration: Observations of the cause of certain unusual linear conditions of the skin. *Br J Dermatol* 1976;95:349-60.
10. Taieb A, el Youbi A, Grosshans E, Maleville J. Lichen striatus: a Blaschko linear acquired inflammatory skin eruption. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:637-42.
11. Langer K. On the anatomy and physiology of the skin. *Br J Plast Surg* 1978;31:3-8.
12. Siemens HW. Extent, shape, and distribution. *General Diagnosis and Therapy of Skin Diseases*. 1st ed. Chicago: University of Chicago press; 1958.p. 137-9.
13. Tessier P. Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Maxillofac Surg* 1976;4:69-92.
14. Selmanowitz VJ, Krivo JM. Pigmentary demarcation lines. Comparison of Negroes with Japanese. *Br J Dermatol* 1975 ;93:371-7.
15. Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:157-90.
16. Keegan JJ, Garrett FD. The segmental distribution of the cutaneous nerves in the limbs of man. *Anat Rec* 1948;102:409-37.
17. Happle R, Asim A. The lines of Blaschko on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:612-5.
18. Brown HM, Gorlin RJ. Oral mucosal involvement in nevus unius lateris (ichthyosis hystrix). *Arch Dermatol* 1960;81:509-15.
19. Happle R. Genetische interpretation streifenförmiger Hautanomalien. *Hautarzt* 1978;29: 357-63.
20. Restano L, Cambiaghi S, Tadini G, Cerri A, Caputo R. Blaschko lines of the face: a step closer to completing the map. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:1028-30.
21. Happle R. New aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol* 2002;29:681-92.
22. Lyon MF. The William Allan Memorial Award Address: X-chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes. *Am J Hum Genet* 1988;42:8-16.
23. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the Mouse. *Nature* 1961;190:372-3.
24. Lyon MF. Evolution of X-chromosome inactivation in mammals. *Nature* 1974;250:651-3.
25. Durán-McKinster C, Moises C, Rodríguez-Jurado R, Tamayo-Sánchez L, Orozco-Covarrubias L, Ruiz-Maldonado R. Streptococcal exanthem in a blaschkolinear pattern: clinical evidence for genetic mosaicism in hypomelanosis of ito. *Pediatr Dermatol* 2002;19:423-5.
26. Sommer S, Wilkinson SM, Merchant WJ. Eosinophilic cellulitis following the lines of Blaschko. *Clin Exp Dermatol* 1999 ;24:449-51.
27. Soma Y, Kawakami T, Yamasaki E, Sasaki R, Mizoguchi M. Linear scleroderma along Blaschko's lines in a patient with systematized morphea. *Acta Derm Venereol* 2003;83:362-4.
28. Tagra S, Talwar AK, Walia RL. Lines of Blaschko. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:57-9.
29. Happle R. Transposable elements and the lines of Blaschko: a new perspective. *Dermatology* 2002;204:4-7.