

# BÖLÜM 57

## ANORMAL PİGMENTASYON İLE BULGU VEREN NÖROKÜTAN SENDROMLAR

Demet KARTAL<sup>1</sup>

Fatih Can ABA<sup>2</sup>

Muhammet Hanefi DİRİCAN<sup>3</sup>

### İNKONTİNENSIYA PİGMENTİ (BLOCH-SULZBERGER SENDROMU)

İnkontinensiya pigmenti (İP), Bloch-Sulzberger sendromu olarak da bilinen başlıca deri, göz, merkezi sinir sistemi ve dental tutulumlarla seyreden, X'e bağlı dominant multisistem bir genodermatozdur.<sup>1,2</sup>

İlk kez 1906 yılında Garrod tarafından inkontinensiya pigmentiye benzer bir olgu rapor edilmişse de sendromun ilk tanımlamasının 1926 yılında Bloch ve 1928 yılında Sulzberger tarafından yapıldığı kabul edilir.<sup>3</sup> Bu sebeple Bloch-Sulzberger Sendromu olarak da isimlendirilmiştir. İnkontinensiya pigmenti isimlendirmesi ise özellikle 3. evredeki patolojik bulgulara dayanmaktadır.

İP insidansı bazı kaynaklarda 1:40.000 bazı kaynaklarda ise 1:140.000 olarak belirtilmiştir.<sup>4</sup> Xq28'de bulunan nuclear factor kappaB (NF-κB) essential modulator (NEMO; IKKKG) genindeki mutasyon sebebiyle ortaya çıkar. Bu gen immün ve inflamatuvar yanıtta görev alan NF-κB'nin fonksiyonunu düzenler. Olguların %95-97'si kadındır. Hastalık erkek fetuslar için çoğunlukla prenatal dönemde ölümcül seyrederek ancak Klinefelter Sendromu (XXY) ve somatik mozaizm erkekler için hayatla bağdaşabilir.<sup>5</sup>

İnkontinensiya pigmenti hem ektodermal hem de mezodermal dokuları etkiler. Cilt tutulumu her zaman bulunmakla beraber ek olarak santral sinir sistemi, göz, saç, tırnak, iskelet sistemi ve dental tutulum da bulunabilir.<sup>6</sup> Hastalık cilt tutulumuna göre 4 evreye ayrılır.

1. Evre veziküler veya inflamatuvar evre olarak bilinir. Bu evrede eritemli zeminde, birleşmeye eğilim gösteren, Blaschko çizgilerine uygun yerleşim gösteren papül, püstül, vezikül ve büller görülür. Lezyonlar %90 hastada doğumdan itibaren mevcuttur veya ilk 2 haftada ortaya çıkar. En çok ekstremiteler tutulmakla beraber vücudun her yerinde lezyonlar görülebilir. Ortalama 4. ayda geriler ancak enfeksiyöz veya ateşli hastalıklarla nüks görülebilir. Bu evrede periferik kanda eozinofili görülebilir veya eozinofil düzeyi normal olabilir.<sup>4,7,8</sup> 1. evre lezyonlarının histopatolojisinde eozinofilik spongiyoz, eozinofil içeren intraepidermal vezikül, intraepidermal mikroapseler ve diskeratozis görülebilir.<sup>9</sup> Bu evrede ayırıcı tanı çocukluk çağının büllöz pemfigoidi, epidermolizis büllöza, su çiçeği ve büllöz impetigo ile yapılabilir.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, demetkartal@hotmail.com

<sup>2</sup> Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, abafatikcan@gmail.com

<sup>3</sup> Uzm. Dr., Tokat Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği, muhammet\_dirican@hotmail.com

- Hiperpigmente evre
  - Hipopigmente/atrofik evre
- Minör kriterler:
- Dental anomaliler
  - Oküler anomaliler
  - SSS anomalileri
  - Alopesi
  - Anormal saçlar
  - Anormal tırnaklar
  - Damak anomalileri
  - Meme ve meme başı anomalileri
  - Annede multipl erkek fetüs düşük öyküsü
  - Cilt biyopsisinde tipik histopatolojik bulgular

Tanı için en az 2 majör veya 1 majör ve 1 minör kriter gereklidir. Klinik ve histopatolojik olarak inkontinensiya pigmentiden şüphelenilen hastalarda IKBKG delesyonunu saptamaya yönelik genetik testler yapılabilir.

İP tedavisi hastalardaki kütanöz ve ekstra-kütanöz bulguların varlığına göre multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Cilt lezyonlarının tedavisi semptomlara yönelik olarak planlanabilir. Vezikülöbullöz lezyonlar için ıslak pansumanlar, inflamasyonun şiddetli olduğu durumlarda topikal kortikosteroidler, sekonder enfeksiyonlar açısından gerekli durumlarda topikal ve sistemik antibiyotikler kullanılabilir. Verrüköz lezyonlar için topikal retinoidler, ağrılı periungal tümörler için sistemik retinoidler kullanılabilir.<sup>8,14</sup> Ailelere genetik danışmanlık önerilmelidir ve diğer tutulumlar için uygun bölümlere hastalar yönlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Alain T, Fanny MP, Khaled E. Genetic Disorders of Pigmentation. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. Rook's Textbook of Dermatology. Ninth Edition. UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p70.11
2. Paller AS, Mancini AJ. Disorders of Pigmentation. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. Fifth Edition. Elsevier; 2016. p260-263
3. Landy SJ, Donnai, D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). Journal of medical genetics, 1993; 30(1):53.
4. Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia pigmenti: a comprehensive review and update. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, 2015; 46(6), 650-657.
5. Moss C, Browne F. Mosaicism and Linear Lesions. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology, Fourth Edition. Elsevier; 2018. p1011-1012.
6. Scalisi FC, Fusco F, Ursini MV. Incontinentia pigmenti. Actas dermo-sifiliograficas, 2019; 110(4), 273-278.
7. Greene-Roethke C. Incontinentia pigmenti: a summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols. Journal of Pediatric Health Care. 2017; 31(6):e45-e52.
8. Baykal C. Genodermatozlar. Dermatoloji Atlası, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020; p.624-626.
9. Crowson AN, Margo CM, Jenin A, Barnhill RL. Disorders of Pigmentation. Barnhill RL. Barnhill's Dermatopathology. Fourth Edition. US: McGraw-Hill Education; 2020. p461.
10. Francis JS, Sybert VP. Incontinentia pigmenti. In Seminars in cutaneous medicine and surgery. 1997; 16(1):54-60.
11. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. McKee's Pathology of the Skin. p.706-709.
12. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. Clin Genet 2014; 85:536.
13. Scheuerle AE. Incontinentia pigmenti in adults. Am J Med Genet A 2019; 179:1415.
14. Kaya TI, Tursen U, İkizoglu G. Therapeutic use of topical corticosteroids in the vesiculobullous lesions of incontinentia pigmenti. Clin Exp Dermatol. 2009; 34:e611.

Ayrırcı tanıda inkontinensiya pigmenti 4. evre, segmental vitiligo, piebaldizim, nevus depigmentosus düşünülebilir.

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavi organ tutulumuna göre ve semptomatik olarak yapılmalıdır. Cilt lezyonları için kamuflaj uygulanabilir. Diğer sistem ve organ tutulumları açısından hastalar yakından takip edilmeli ve gerektiğinde ilgili bölümlere konsulte edilmelidir. Genetik danışmanlık önerilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Cohen J 3rd, Shahrokh K, Cohen B. Analysis of 36 cases of Blaschkoid dyspigmentation: reading between the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol* 2014; 31:471.
2. Yücel A. Hipomelanozis İto. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008; p.1499-1501.
3. Baykal C. Hipopigmentasyon ile Seyreden Hastalıklar. *Dermatoloji Atlası*, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020; p.653-654.
4. Alain T, Fanny MP, Khaled E. Genetic Disorders of Pigmentation. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's Textbook of Dermatology*. Ninth Edition. UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p70.10.
5. Ruggieri M, Pavon L. Topical review: Hypomelanozis of Ito: clinical syndrome or just phenotype?. *Journal of child neurology*; 2000; 15(10):635-644.
6. Akcan AB, Dündar NO, Oygucu S, Haspolat Ş, Oygür N. İto hipomelanozis ve hemimegalensefali birlikteliği: Olgu sunumu. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*; 2009; 16(2):23-26.
7. Crowson AN, Margo CM, Jenin A, Barnhill RL. Disorders of Pigmentation. Barnhill RL. *Barnhill's Dermatopathology*. Fourth Edition. US: McGraw-Hill Education; 2020. p455-456.
8. Ream M. Hypomelanozis of Ito. *Handbook of clinical neurology*. 2015; 132:281-289.
9. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. *McKee's Pathology of the Skin*. p.1000-1001.
10. Ruiz-Maldonado R, Toussaint S, Tamayo L, Laterza A, del Castillo V. Hypomelanozis of Ito: diagnostic criteria and report of 41 cases. *Pediatr Dermatol*. 1992 Mar; 9(1):1-10.

## LEOPARD SENDROMU

Multipl lentijinöz sendrom, kardiyo-kütanöz sendrom, Moynahan sendromu şeklinde de adlandırılan LEOPARD sendromu nadir değişken ekspresiviteli, otozomal dominant multisistemik hastalıktır.<sup>1,2</sup> LEOPARD ismi hatalığın majör klinik bulgularından gelen bir akronimdir: multipl lentigolar(L), EKG anomalileri(E), oküler hipertelorizm(O), pulmoner stenoz(P), genital anomaliler(A), büyüme ve gelişme retardasyonu(R), sensörinöral sağırılık(D).

Hastalık muhtemelen ilk kez 1966 yılında Walther tarafından multipl lentigolar ve elektrokardiyografik anormalliklerin varlığı ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. 1969 yılında ise Gorlin ve ark. LEOPARD adlandırmasını yapmışlardır.<sup>3</sup>

LEOPARD sendromu(LS) nadir bir durumdur ancak kesin prevalansı net olarak bilinmemektedir. Nöro-kardiyo-fasiyal-kütanöz sendromlar arasında Noonan sendromundan sonra muhtemelen en sık görülen 2. bozukluktur.<sup>2</sup>

LS temel olarak farklı gelişimsel süreçleri kontrol eden çeşitli büyüme faktörleri, sitokin ve hormon reseptörleri için hücre içi sinyal iletimini düzenleyen bir sitoplazmik protein tirozin fosfataz (PTP) olan SHP-2'yi kodlayan PTPN11 genindeki missense mutasyonlarından kaynaklanır. LS vakalarının % 85'inden fazlasında ekzon 7,12 veya 13'te heterozigot bir PTPN11 missense mutasyonu saptanır. Bununla birlikte RAF1 ve BRAF genlerindeki mutasyonların bir LS fenotipi ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir.<sup>1</sup>

Multipl lentigolar hastalığın en sık görülen belirtisidir. Lentijinöz lezyonlar infantil veya çocukluk çağında az sayıda olabilese de puberteye doğru giderek artar. Ortalama 2-8 mm çapında kahverengi-siyah renkli maküller ağırlıklı olarak gövdenin üst kısmı ve boyun kısmında yerleşmekle birlikte avuç içi,

ayak tabanı ve eksternal genital organlar da tutulabilir. Carney sendromundan farklı olarak mukozalar tutulmaz. Efelidden farklı olarak lentigoların yoğunluğu ve renkleri güneş maruziyetinden bağımsızdır. Bazı hastalarda lentigoların bulunmaması tanıyı zorlaştırır. LEOPARD sendromlu hastalarda café au lakerleri, hipopigmentasyon, aksiller çillenme ve hiperelastik deri görülebilen diğer cilt bulgularıdır. LEOPARD sendromundaki lentijinler histolojik olarak sıradan lentijinler ile aynıdır. Dermiste ve epiderminin derin tabakalarında artmış pigment birikimi görülür. Lentijinlerin SPH2 mutasyonlarının neden olduğu AKT / mTOR sinyalleme sinin aktivasyonu ile artan melanin üretiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>2,3,4,5,6</sup>

EKG anomalileri ve iletim defektleri en sık görülen kardiyak bulgularıdır. Aks deviasyonu, PR intervalinde uzama, dal blokları görülen EKG anomalilerine örnek olarak verilebilir. Hastalarda görülebilen bir diğer durum hipertrofik kardiyomyopati dir ve yaşamı tehdit edici olabilir.<sup>2,7</sup> Pulmoner darlık ise olguların yaklaşık %40'ında gözlenir.<sup>3</sup>

Oküler hipertelorizm başta olmak üzere geniş burun kökü, pitozis, prognatizm, düşük kulaklar, pektus ekstavatum, pektus karinatum ve skolyoz gibi dismorfik bulgular gözlenebilir. Genital anomaliler genellikle erkeklerde görülür. Hipospadias, inmemiş testis en sık rastlanan genital anomalilerdir. Kadınlarda puberte gecikmesi ve ovaryan hipoplazi görülebilir. At nalı böbrek gibi böbrek anomalileri az da olsa bildirilmiştir.<sup>2,3,4</sup>

Hastaların doğum kiloları genellikle normal veya normalin üzerinde olmasına rağmen erişkinlikte %85'inin boyu 25 persentilin altındadır. Hastaların yaklaşık %15-25'inde sensörinöral işitme kaybı gözlenir. Bunların

dışında hipotoni, hafif derecede öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, myelodisplazi, AML, nöroblastoma ve bilateral korneal ve konjunktival koristoma bildirilen olgular mevcuttur.<sup>2</sup>

Hastalığın tanı kriterleri 1976 yılında Voron ve ark. tarafından belirlenmiştir. Bu kriterlere göre tanı için lentigolara ek olarak 2 kardinal bulgu veya lentigo olmayan hastalarda 3 kardinal bulgu gereklidir.<sup>8</sup>

Noonan sendromu, NF tip1, Peutz-Jeghers sendromu, Name sendromu ayrıacı tanıya giren diğer durumlardır.

Hastalığın tedavisi dermatoloji, kardiyoloji, endokrinoloji gibi uygun bölümlerin katılımıyla multidisipliner olarak yürütülür. Genetik danışmanlık önerilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Kalev I, Muru K, Teek R, Zordania R, Reimand T, Köbas K, Öunap K. LEOPARD syndrome with recurrent PTPN11 mutation Y279C and different cutaneous manifestations: two case reports and a review of the literature. *European journal of pediatrics*, 2010;169(4):469-473.
2. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 2008;3(1):1-8.
3. Yücel A. LEOPARD Sendromu. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008; p.1521-1523.
4. Coppin BD, Temple IK. Multiple lentiginos syndrome (LEOPARD syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis). *Journal of medical genetics*, 1997;34(7):582-586.
5. Baykal C. Epidermal Melanositik Tümörler. *Dermatoloji Atlası*, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020; p.779.
6. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. McKee's *Pathology of the Skin*. p.1011-1012.
7. Seunanez H, Mane-Garzon F, Kolski R. Cardio-cutaneous syndrome (the "LEOPARD" syndrome). Review of the literature and a new family. *Clinical genetics*, 1976;9(3):266-276.
8. Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. Multiple lentiginos syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med*. 1976;60:447-456.

meydana gelen melanositik lezyonların histolojisiyle aynıdır. Melanositik nevüs hücreleri retiküler dermiste ve bazen de subkutis tabakalarında bulunur. Nevüs hücreleri, birkaç mitozlu ve S-100, HMB-45 antikorları için pozitif boyanmış büyük atipik hücrelerle kordonlar veya yuvalar içinde görünür; ayrıca formaldehit kaynaklı yeşil spesifik floresan gösterirler.<sup>10</sup>

## KAYNAKLAR

1. Rokitansky J. Ein ausgezeichnete Fall von Pigment-Mal mit ausgebreiteter Pigmentierung der inneren Him- und Rückenmarkshaute. *Allg Wien Moo Z* 1861;6:1 13-6.
2. Van Bogaert L. La melanose neurocutanee diffuse heredo- familiale. *Bull Acad R Med Belg* 1948;13:397-428.
3. Islam MP. Neurocutaneous melanosis. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:111-7. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00007-X. PMID: 26564074.
4. Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ et al. (2001). Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plast Reconstr Surg* 107: 933-941.
5. Becher OJ, Souweidane M, Lavi E et al. (2009). Large congenital melanocytic nevi in an extremity with neurocutaneous melanocytosis. *Pediatr Dermatol* 26: 79-82.
6. Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW et al. (2005). Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol* 53: 959-965.
7. Lovett A, Maari C, Decarie JC et al. (2009). Large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis: one pediatric center's experience. *J Am Acad Dermatol* 61: 766-774.
8. Ramaswamy V, Delaney H, Haque S et al. (2012). Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis. *Dev Med Child Neurol* 54: 563-568.
9. Miller VS (2004). Neurocutaneous melanosis. In: ES Roach, VS Miller (Eds.), *Neurocutaneous Disorders*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 71-76.
10. Pavlidou E, Hagel C, Papavasiliou A et al. (2008). Neurocutaneous melanosis: report of three cases and up-to-date review. *J Child Neurol* 23: 1382-1391.

## EPİDERMAL NEVUS SENDROMU

Epidermal nevüsler, doğumda mevcut olan veya erken çocukluk döneminde oluşan iyi huylu karakterde, hamartomatöz cilt lezyonlarıdır. Bu lezyonlar keratinositler, yağ bezleri, kıl folikülleri, apokrin ve ekrin bezleri ve düz kas hücreleri dahil olmak üzere çeşitli epidermal hücrelerden ve yapılarından oluşabilirler ve bu kliniğin, bir tür kütanöz mozaizmi temsil ettikleri düşünülür.<sup>1</sup>

Epidermal nevus sendromu, sendromik özelliklerle ilişkili olarak epidermal nevüsleri tanımlamak için kullanılan bir şemsiye terimdir. Yakın tarihlerde, bu terim daha iyi tanımlanmış birkaç nörokütanöz sendromu ve bunların epidermal nevüs ile ilişkisini içerecek şekilde genişletilmiştir. Bu sendromların birçoğunun temel genetik mekanizmaları son yıllarda aydınlatılmıştır. Bununla birlikte, fenotip-genotip korelasyonu hakkında hala ulaşılmaması gereken bilgiler bulunmaktadır.

Schimmelpenning sendromu en iyi bilinen epidermal nevüs sendromudur ve ilk olarak 1957'de tanımlanmıştır. Nevus sebaceous, sarı renkli mumsu yüzeyle sahip sıklıkla saçlı deri ve boyunda yerleşen sık görülen bir epidermal nevüstür. Schimmelpenning sendromunun en belirgin deri bulgusu geniş bir alanı kaplayan ve blaschkoid yayılıma uyan nevüs sebasustur. Bununla birlikte iskelet kas sistemi, nörolojik ve oftalmolojik bulguları içermektedir. Kraniofasial kusurlar, ekstremitte deformiteleri, bilişsel bozukluk, nöbetler, yapısal beyin anormallikleri ve kolobom bu sendromun tanımlanan özellikleri arasındadır.<sup>2</sup>

Nevüs komedonikus, keratin ile tıkanmış bir grup dilate folikül ile karakterize bir epidermal nevüs örneğidir. Nevüs komedonikus sendromu, katarakt, mikrosefali, serebral malformasyonlar ve nöbetler gibi nörolojik ve oküler bulgular ile bir nevüs komedonikus lezyonu ile karakterizedir. Eşlik eden nörolojik

Sistemik tutulumlar içerisinde santral sinir sistemi tutulumu olduğunda epileptik nöbet, serebral atrofi, mental retardasyon, sensörinöral işitme kaybı ve intrakranial hipertansiyon izlenebilir. Ayrıca bu hastalarda hemihipertrofi ve skolyoz gibi iskelet kas sistemi bulguları izlenebilmektedir.<sup>10</sup> Yaygın vasküler ve pigmente lezyonları olan her hastada pediatrik nöroloji konsültasyonu istenmelidir.

### WAADENBURG SENDROMU

Waardenburg sendromu (WS) beyaz perçem, hipopigmente cilt lezyonları, iris heterokromisi ile birlikte sağırılık izlenen nadir bir genetik hastalıktır. WS kalıtsal olarak aktarılabilir ya da spontan olarak ortaya çıkabilmektedir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda hastalık izlenmektedir ve her ırktan hastaya rastlanabilmektedir. Populasyondaki sıklığı yaklaşık 42.000 kişide birdir ve tüm konjenital sağırılık hastalarının %1-3'ü WS'nda izlenmektedir.<sup>11</sup>

WS embriyonik gelişim sırasında ortaya çıkan nöral krest farklılaşması bozukluğu ile ortaya çıkar. PAX3 geni, MITF geni, SOX10, EDNRb geni gibi farklı kromozomların üzerindeki farklı genlerde oluşan çeşitli mutasyonlar ile WS kliniği ortaya çıkabilir.<sup>11</sup>

Saçlarda, kaşlarda ya da kirpiklerde lokalize beyaz renk değişikliği bulunan, hipopigmente lezyonları olan, burun kökü basıklığı ve iris heterokromisi olan her hastadan WS şüphesi ile genetik, kulak burun boğaz ve pediatri konsültasyonu istenmelidir. Ayrıca bu hastalarda eşlik edebilecek iskelet kas sistemi bulguları ve Hirschsprung sendromu olabileceği akılda tutulmalıdır ve hastalar bu yönü ile değerlendirilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Brandling-Bennett HA, Morel KD. Epidermal nevi. *Pediatr Clin North Am.* 2010 Oct;57(5):1177-98. doi: 10.1016/j.pcl.2010.07.004. PMID: 20888465.
2. Wang SM, Hsieh YJ, Chang KM, Tsai HL, Chen CP. Schimmelpenning syndrome: a case report and literature review. *Pediatr Neonatol.* 2014; 55:487-490
3. Asch S, Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes: New insights into whorls and swirls. *Pediatr Dermatol.* 2018 Jan;35(1):21-29
4. Dasegowda SB, Basavaraj G, Nischal K, Swarop M, Umashankar N, Swamy SS. Becker's Nevus Syndrome. *Indian J Dermatol.* 2014;59(4):421. doi:10.4103/0019-5154.135530
5. Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [Updated 2019 Jan 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
6. Bittar M, Happle R, Grzeschik K, et al. CHILD Syndrome in 3 Generations: The Importance of Mild or Minimal Skin Lesions. *Arch Dermatol.* 2006;142(3):348-351. doi:10.1001/archderm.142.3.348
7. Savage, Sharon A, and Blanche P Alter. "Dyskeratosis congenita." *Hematology/oncology clinics of North America* vol. 23,2 (2009): 215-31. doi: 10.1016/j.hoc.2009.01.003
8. Hasegawa Y, Yasuhara M. Phacomatosis pigmentovascularis type VIa. *Arch Dermatol* 1985; 121:651-5.
9. 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 Jan;58(1):88-93. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.012. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18045734.
10. Castori M, Rinaldi R, Angelo C, Zambruno G, Grammatico P, Happle R (2008) Phacomatosis cesio-oftalmica with unilateral lipohypoplasia. *Am J Med Genet A* 146: 492-495.
11. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg Syndrome. *Hum Mutat.* 2010; 31(4):391-406