

Konjenital Hipomelanozlar

Congenital Hypomelanoses: Review

Dr. Serap ÖZTÜRKAN^a
Dr. Şule AFŞAR^b

^aDermatoloji AD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

^bDermatoloji Kliniği,
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 26.08.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2010

*Bu çalışma, 4. Ulusal Pediatrik Dermatoloji
Günleri (2-5 Haziran 2010, İçel)'nde sözel
olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Serap ÖZTÜRKAN
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Manisa,
TÜRKİYE/TURKEY
seralbercan@yahoo.com

ÖZET Konjenital hipomelanozlar erken infantil ve çocukluk döneminde görülen pigmentasyon bozuklukları olup, deriye sınırlı olabildikleri gibi sistemik bulgularla da birlikte olabilirler. Erken çocuklukta, bu bozuklukların birçoğunda genetik orijin mevcut olup, jeneralize veya lokalize pigmenter dilüsyonla karşımıza çıkarlar. Bu bozuklukları ayırt etmede tutulum yerleri, pigment kaybının derecesi ve eşlik eden morfolojik bulgular gibi diğer klinik özellikler bu bozuklukların daha ileri ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. Bu çalışmada, konjenital hipomelanozlar, jeneralize hipopigmentasyon bozuklukları (okülokutanöz albinizm, Prader-Willi ve Angelman sendromları, Hermansky-Pudlak sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Cross sendromu, Fenilketonüri, Griscelli sendromu, Elejalde sendromu, Menkes sendromu, ektrodaktili-ektodermal displazi-yarık dudak/damak sendromu) ve lokalize hipopigmentasyon bozuklukları (Piebaldizm, Waardenburg sendromu, tuberoz skleroz, nevus depigmentosus, Ito'nun hipomelanozu) alt başlıkları altında ayrıntılı tanılarıyla birlikte gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital; hipopigmentasyon; pigmentasyon bozuklukları

ABSTRACT Congenital hypomelanoses are pigmentary disorders that are seen in early infancy or childhood, and they can be either restricted to skin or associated with systemic manifestations. In early childhood, many of these disorders have a genetic origin and present with generalized pigmentary dilution. Other clinical features such as the sites of involvement, degree of pigment loss, and associated morphological signs can help in the further differentiation of these disorders. In this article, congenital hypomelanoses and their differential diagnoses are reviewed under the subtitles of generalized hypopigmentation disorders (oculocutaneous albinism, Prader-Willi and Angelman syndromes, Hermansky-Pudlak syndrome, Chediak-Higashi syndrome, Cross syndrome, phenylketonuria, Griscelli syndrome, Elejalde syndrome, Menkes syndrome, Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia and clefting of lip and palate syndrome) and localized hypopigmentation disorders (Piebaldism, Waardenburg syndrome, tuberous sclerosis, nevus depigmentosus, hypomelanosis of Ito).

Key Words: Congenital; hypopigmentation; pigmentation disorders

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2011;21(1):40-6

Hipopigmentasyon terimi pigmentasyonun herhangi bir azalmış formunu ifade etmektedir, hipomelanoz terimi ise melanin içeriğindeki spesifik azalma anlamına gelmektedir. Çocuklardaki hipopigmentasyon bozuklukları çeşitli konjenital ve edinsel hastalıklara bağlı olabilir. Hipopigmentasyon bozuklukları genel olarak etiyolojilerine, başlangıç yaşına ve tutulumun yaygınlığına bağlı olarak kategorize edilmektedir. Erken çocuklukta bu bozuklukların pek çoğu genetik orijinlidir ve

TABLO 1: Konjenital hipomelanozlar.

Jeneralize hipopigmentasyon bozuklukları	Lokalize hipopigmentasyon bozuklukları
Okülokutanöz albinizm	Piebaldizm
Prader-Willi ve Angelman sendromları	Waardenburg sendromu
Hermansky-Pudlak sendromu	Tuberoz skleroz
Chediak-Higashi sendromu	Nevus depigmentosus
Cross sendromu	Ito'nun hipomelanozu
Fenilketonüri	
Griscelli sendromu	
Elejalde sendromu	
Menkes sendromu	
Ektrodaktili-ektodermal displazi-yarı dudak/damak sendromu	

pigmenter dilüsyonla kendilerini göstermektedir. Bu bozuklukların daha ileri olarak ayırt edilmesinde tutulum bölgeleri, pigment kaybının derecesi ve birlikte oldukları morfolojik bulgular yardımcıdır.¹

Bu çalışmada konjenital hipomelanozlar; jeneralize ve lokalize hipopigmentasyon gösterenler olarak iki grup altında anlatılmaktadır (Tablo 1).

JENERALİZE HİPOPIGMENTASYON BOZUKLUKLARI

OKÜLOKUTANÖZ ALBİNİZM

Okülokutanöz albinizm (OKA) dört otozomal resesif bozukluğa ait bir grup olup, melanositlerde melanin biyosentezinin tam yokluğu veya azalması sonucunda saç, deri ve gözlerde hipopigmentasyon ile karakterizedir.² Albinizm tüm ırklarda görülmektedir ve görülme sıklığı yaklaşık olarak 1/17.000'dir.³

OKA'nın tüm tiplerinde benzer oküler bulgular vardır ve bunlar konjenital nistagmus, iriste translusensiyeye yol açan iris hipopigmentasyonu, retinal pigment epitelyumunda azalmış pigmentasyon, foveal hipoplazi, görme keskinliğinde azalma ve bazen de bir derece renk körlüğüdür.^{3,4} Fotofobi belirgin olabilir. İrisin translusensiyeliği slit lamp muayenesi ile gösterilebilir. Optik sinirlerin yanlış rotası, optik kiazmadaki aşırı çaprazlaşma ile birlikte karakteristik bir bulgudur ve strabismus ve

azalmış stereoskopik görme ile sonuçlanır.⁵ Liflerin anormal çaprazlaşması monoküler vizüel uyarlınmış potansiyel ile gösterilebilir.⁶ Yanlış rotanın yokluğu albinizm tanısını dışlar.² Ayrıca OKA'nın tüm tiplerindeki görme keskinliğinde azalma ve oküler nistagmus varlığı, OKA'yı konjenital hipopigmentasyonun diğer formlarından ayırt ettirici özelliklerdir.¹

OKA'nın klinik spektrumu değişken olup, OKA1'de (klasik tirozinaz negatif OKA) deri, saçlar ve gözlerde melanin sentezinin tam yokluğu mevcuttur ve karakteristik "albino" fenotipi ile sonuçlanır.⁷ Saç, kirpikler ve kaşlar beyazdır ve deri de beyaz olup güneşte bronzlaşmaz. İrisler açık mavi ile pembe arasındadır ve tam olarak translusenttir. Pigment gelişmez ve amelanotik nevüsler mevcut olabilir. Semptomlar yaşla veya ırkla değişmez. Görme keskinliği 1/10 veya daha altındadır ve fotofobi yoğundur.² OKA1A kromozom 11q14.3'deki tirozinaz genindeki (TYR) mutasyon sonucu oluşur.⁸ Bir miktar enzim aktivitesini mümkün kılan mutasyonlar ise OKA1B ile sonuçlanır. OKA1B'de saç ve deride 1-3 yıl içinde bir miktar pigment gelişebilir ve mavi irisler yeşil-kahverengiye dönebilir. Isıya duyarlı tiplerde gövde kılları depigmente iken, el ve ayaklardaki kıllar düşük ısı nedeni ile pigmente olabilir. Görme keskinliği 2/10'dur.²

OKA2, OKA2 genindeki (OCA2 gene) mutasyon sonucu olup kutanöz pigmentin derecesi değişkendir ve yenidoğan hemen daima pigmente saça sahiptir. Nevüsler ve efelidler sık görülür. İris rengi değişkendir ve OKA1'de görülen pembe gözler genellikle görülmez. Görme keskinliği OKA1'den daha iyidir ve 3/10'a ulaşabilir. Afrikalılar'da kahverengi OKA açık kahverengi saç ve deri, ayrıca gri irisler ile birlikte dir.^{2,9}

OKA3 "tyrosinase-related protein 1 (TYRP1)"deki mutasyonların sonucudur ve Afrikalılar'da Rufous veya kırmızı OKA olarak ortaya çıkar. Bu bireylerde saç kırmızıdır ve deri kırmızımsı kahverengidir. Vizüel anomaliler her zaman bulunmayabilir.^{2,10}

OKA4 "membrane-associated transporter gen(MATP)"deki mutasyon sonucudur ve klinik olarak OKA2'den ayırt edilemez.^{2,11}

OKA'da tanı karakteristik oküler semptomlarla birlikte saç ve derinin hipopigmentasyonunun klinik bulgularıyla konur. Bununla birlikte OKA subtipleri arasında klinik overlap nedeni ile gen defektini ve OKA subtipini saptamak için moleküler tanı gereklidir. *TYR* ve *OKA2* için moleküler genetik testler klinik olarak mevcutken, *TYRP1* ve *MATP* için araştırma amaçlı yapılmaktadır.²

Ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken oküler albinizm (OA)'de hipopigmentasyon gözlerle sınırlıdır ve irisler mavi ile kahverengi arası olup, nistagmus, strabismus, foveal hipoplazi, optik liflerin anormal çaprazlaşması ve azalmış görme keskinliği mevcuttur.¹² *OAI* geni X kromozomunda bulunur ve sadece erkekler etkilenir.¹³ Hipopigmente bebekler diğer nadir görülen bozuklukları dışlamak için sistemik olarak değerlendirilmelidir. Mental retardasyon varlığı Prader-Willi ve Angelman sendromlarını düşündürmelidir. Obez bebekte Prader-Willi sendromu olabilir. Kanama diyatezi Hermansky-Pudlak sendromuna, immün yetmezlik varlığı Chediak Higashi sendromuna işaret eder. Yapısal göz ve nörolojik anormallikler ise Cross sendromunu akla getirmelidir.¹

PRADER-WILLI VE ANGELMAN SENDROMLARI

Ayrı olarak tanımlanmalarına rağmen gerçekte Prader-Willi ve Angelman sendromları aynı sendrom olup nörolojik değişiklikler, mental retardasyon, geniş ve açık bir ağız, dışarıda bir dil ve çıkık bir çene olarak bilinen tipik yüz özellikleri ve okülokutanöz depigmentasyonla karakterizedir.^{14,15}

HERMANSKY-PUDLAK SENDROMU

Hermansky-Pudlak Sendromu (HPS) otozomal resesif bir bozukluk olup tirozinaz pozitif okülokutanöz albinizm, trombosit disfonksiyonu ile birlikte kanama ve lizozomal ceroid depo defektleriyle karakterizedir.^{16,17} HPS'de fotofobi, strabismus, azalmış görme keskinliği (20/50-20/400), translusent irisler ve nistagmusu içeren göz bulguları mevcuttur.¹⁸ HPS deride minör travmalarla morarmalar, epistaksis, jinjival kanama, postpartum hemoraji ile seyredebilir.¹⁹ Hastalarda lizozomlarda ceroid birikimine bağlı olarak pulmoner fibrozis, granüloma-

töz kolit, böbrek yetmezliği, kardiyomiyopati gelişebilir.^{16,20}

Tanı trombosit agregometresinde sekonder dalga eksikliği veya yokluğu ile koyulmakla birlikte, esas tanı trombositlerin elektron mikroskopisinde delta granüllerin yokluğu ile konur.²¹ HPS ile ilişkili 7 ayrı gen bulunmuş olup, bunlardan *HPS1*, *HPS2* (*ADTB3A*), *HPS3* ve *HPS4* iyi tanımlanmıştır.²²

CHEDIAK-HIGASHI SENDROMU

Chediak-Higashi Sendromu (CHS) hafif pigmenter dilüsyon, gümüşü-sarı saç ve özellikle gram-pozitif koklarla olmak üzere nüks eden enfeksiyonlar ile karakterizedir. Genellikle çocuklukta oluşan hızlanmış faz sırasında pansitopeni gözlemlenebilir ve çok sayıda organda lenfositik proliferasyonlarla karakterizedir. Birlikte görülen enfeksiyonlar nötrofillerin ve natural killer (NK) hücrelerin disfonksiyonuna bağlıdır. Anormal olarak büyük melanozomlar melanositlerde ve lizozomal granüller granüositlerde görülürler. Granüositlerdeki lizozomal granüller periferik kandan yapılan yaymalarda kolaylıkla görülebilir.²³

CROSS SENDROMU

Cross sendromu (oküloserebral hipopigmentasyon sendromu) nadir görülen, albinizme benzeyen kutanöz hipopigmentasyon ve nörolojik bulgularla karakterizedir.²⁴ Saç ve derinin hipopigmentasyonu, mental ve motor retardasyon ve nistagmus majör özellikler olup, ebeveyn akrabalığı, irisin hipopigmentasyonu, mikroftalmi, korneal anormallikler, katarakt, miyopi, fundus muayenesinde albinizm görünümü, spastisite ve atetoz sık görülen ancak değişken klinik bulgulardır.²⁵

FENİLKETONÜRİ

Fenilketonüri nadir görülen otozomal resesif metabolik bir sendrom olup, fenilalanin hidroksilaz enzimidaki eksikliğe bağlıdır. Plazmada fenilalanin birikimi ve idrarda fenilpürivik asit ve fenilasetik asit ekskresyonu ile sonuçlanır.²⁶ Melanin sentezindeki bozukluk nedeni ile fenilketonüri hastalarda açık saç ve deri rengi ile birlikte atopik dermatit benzeri lezyonlar vardır. Tedavi edilmez-

lerse, hemen tüm olgularda mental retardasyon, yarısında ise epilepsi ve ekstrapiramidal bulgular gelişir. Tedavi tanıdan itibaren hayat boyu fenilalaninden fakir diyeti içerir.²⁷

Ayrıca, sistation sentetaz enziminin eksik olduğu homosistinüri ve histidaz enziminin eksik olduğu histidinemiye gözler, deri ve saçlarda pigmenter dilüsyon görülür.^{1,23}

GRISCELLİ SENDROMU

Griscelli Sendromu (GS) nadir görülen otozomal resesif bir bozukluk olup deri ve saçta pigmenter dilüsyon (gümüşü saç), saç shaftlarında büyük pigment kümeleri ve melanositlerde melanozomların birikimi ile karakterizedir.²⁸ *RAB27A* (*GS2*), *MYO5A* (*GS2*) ve melanophilin (*MLph*) (*GS3*) olmak üzere üç ayrı gendeki defekt ile ilişkilidir.²⁹ *RAB27A* genindeki defekt ile ilişkili olanlarda hemofagositik sendrom veya hemofagositik lenfositosis olarak bilinen, kontrol edilemeyen T-lenfosit ve makrofaj aktivasyon sendromu gelişir.³⁰ Kemik iliği transplantasyonu yapılmazsa, hemofagositik sendrom genellikle ölümle sonuçlanır. *MYO5A* geninde defekte sahip çocuklarda nörolojik bozukluklar gelişir, ancak immunolojik bozukluk görülmez.³¹

ELEJALDE SENDROMU

Elejalde Sendromu (ES) nadir görülen otozomal resesif bir sendrom olup, gümüşü saç ve santral sinir sistemi (SSS) disfonksiyonu ile karakterizedir. ES'nin ana özellikleri gümüş-kurşuni saç, güneşe maruziyetten sonra yoğun bronzlaşma, nöbetler, şiddetli hipotoni ve mental retardasyon gibi konjenital veya çocukluk çağında gelişen şiddetli nörolojik bozukluklar ve geniş spektrumlu oftalmolojik anormalliklerdir. ES'de immün sistem bozukluğu bulunmaz.^{32,33} ES, GS1 ile ilişkili veya allelik olarak gözükmemektedir, *MYO5A*'daki mutasyonlarla ilişkilidir, ancak gen mutasyonu henüz tanımlanmamıştır.³⁴

MENKES SENDROMU

Menkes sendromu X'e bağlı resesif multisistemik bozukluk olup, uygun olmayan intrasellüler bakır

depolanmasına bağlıdır. En sık pili tortinin görüldüğü saç shaftı anormallikleri tipiktir. Pigmenter bozukluklar açık pigmentasyon gösteren saç ile birlikte jeneralize veya lokalize hipopigmentasyonu içerir. Progresif SSS bozukluğu 3 yaş civarında ölümle sonuçlanır.³⁵

EKTRODAKTİLİ-EKTODERMAL DİSPLAZİ-YARIK DUDAK/DAMAK SENDROMU (EEC SENDROMU)

EEC sendromunda pigmenter dilüsyon ve iskelet defektleri birlikte görülür. El ve ayaklarda "ıstakozpençe (lobster claw)" deformiteleri yarık dudak-damak sendromunun kolayca tanınmasını sağlar. Kutanöz özellikler diffüz hipopigmentasyon ile saç ve derinin kuruluşudur.³⁶

LOKALİZE HİPOPIGMENTASYON BOZUKLUKLARI

PIEBALDİZMHARIÇ

Piebaldizm konjenital hipopigmentasyon bozukluğu olup, hipopigmente maküllerle birlikte beyaz perçemle karakterizedir. Lezyonlar stabildir ve çocukla orantılı olarak büyür. Esas olarak ön gövde, ekstremiteler ortaları, orta alın ve frontal saçlı deride bulunur. Normal deride ve lökoderma alanlarında hiperpigmente maküller bulunur.³⁷ Piebaldizm otozomal dominant olarak kalıtılır, kromozom 4'te lokalize proto-onkojen KIT'in iki kopyasından birinde mutasyon tarif edilmiştir.³⁸ Histopatolojik incelemede melanositler ve melaninin tam yokluğu veya azalmış yoğunluğu görülür. Melanositler görülürse, sferik ve granüler melanozomlarla birlikte morfolojik olarak anormaldirler.³⁹

Tutulmuş alanlar Wood lambası muayenesinde süt beyaz görülür. Sırt ortası, omuzlar, kalçalar, eller ve ayakların tutulmaması vitiligidan ayırt ettiricidir. Ayrıca, vitiligo edinsel bir bozukluktur. Ayırıcı tanıda sağrlık ile ilişkili Woolf sendromu veya fasiyal dismorfizm gösteren Waardenburg sendromu akla gelmelidir. Bu nedenle piebaldizimli hastalara rutin olarak işitme testi yapılmalıdır. Piebaldizm ayrıca Ziprkowski-Margolis sendromundan da ayırt edilmelidir. Bu sendrom kalçalar ve genital bölge hariç, deri ve saçın diffüz pigmenter dilüsyonu ile birlikte leopar benzeri hiperpigmentasyon,

sağırılık-mutizm ve heterokromik irislerle karakterizedir.³⁷

WAARDENBURG SENDROMU

Waardenburg Sendromu (WS) otozomal dominant bir bozukluk olup beyaz perçem, piebaldizm, normal interpupiller mesafe ile birlikte iç kantuslar arasında artmış mesafe (distopia kantorum), geniş nazal kök, hipertrikoz, medial kaşların füzyonu ve konjenital sensörinöral işitme kaybı ile karakterizedir.³⁷ WS1'de distopia kantorum mevcutken, WS2'de yoktur.²³ WS3'te ise hipoplazi, karpal kemiklerin füzyonu, fleksiyon kontraktürleri ve sindaktili olmak üzere üst ekstremitelerin kas-iskelet anomalileri görülür.⁴⁰ WS4'te ise WS1'deki özelliklere ek olarak Hirschprung hastalığı vardır. Bu nedenle WS'nin dismorfik özellikleri olan infantta duyma, kas-iskelet sistemi defektleri ve kronik konstipasyonu araştırmak gerekir¹. Ayırıcı tanıda duyma kaybı ile ilişkili diğer sendromlar akla gelmelidir. Woolf sendromunda piebaldizm ve konjenital sensörinöral işitme kaybı vardır, ancak WS'nin diğer özellikleri yoktur. Vogt-Koyanagi-Harada sendromu vitiligo ile birlikte olup, işitme azalmıştır. Distopia kantorum oral-dijital-Tip 1 sendromunda görülür.³⁷ WS2'de mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktör (MITF) geni mutasyona uğramıştır ve aynı gen Tietz sendromuna yol açabilir. Tietz sendromu WS2'den klinik olarak farklıdır ve daha şiddetli bir fenotipe sahiptir. Lokalize hipopigmentasyon değil, jeneralize hipopigmentasyon ve tam işitme kaybı vardır.⁴¹

TUBEROZ SKLEROZ

Birden fazla hipomelanotik lezyon varlığında tuberöz skleroz tanısı daha muhtemeldir. Tuberöz sklerozlu hastaların sadece %10'unda tek bir hipomelanotik lezyon vardır. Lezyonlar dişbudak ağacı yaprakları (ash leaf) gibi bir tarafta yuvarlak iken diğer tarafta sivridirler. "Ash leaf" makülleri genellikle tuberöz sklerozun ilk belirtisidir ve diğer kutanöz özellikler, örneğin; fasiyal anjiyofibromlar 5 yaştan sonra ortaya çıkarlar.⁴² "Ash leaf" maküllerinin ayırıcı tanısında en önemli bozukluk nevus depigmentozustur. Her ikisinde de histolojik bulgular nonspesifik olup epidermiste melaninin yokluğu

değil, azalması görülür.²³ Nevus depigmentozus ve "ash leaf" maküllerinin ayırımı klinik olarak yapılır.¹

NEVUS DEPIGMENTOZUS

Nevus depigmentozus (ND) konjenital, nonprogressif, iyi sınırlı hipopigmente makül olup, hayat boyu şekil ve boyut olarak stabildir. Doğumda mevcut olmakla birlikte açık tenli çocuklarda ilk birkaç aydan sonra ortaya çıkabilir. Klinik olarak ND, olguların büyük çoğunluğunda izole, uniform olarak hipopigmentedir ve Wood lambası muayenesi ile daha belirgin hale gelir. ND üç farklı forma sahiptir: İzole, segmental ve sistematize. İzole form en sık görülendir ve kural olarak orta hattı geçmez.⁴³

Ayırıcı tanıda nevus anemikus akla gelmelidir. Nevus anemikus kenarları diaskopi ile belirsiz, lokalize vazokonstriksiyon ile karakterizedir. Segmental vitiligo lezyonları da rölatif olarak stabildir, ancak histopatolojik muayenede melanositler görülmez. "Ash leaf" makülleri tuberöz sklerozun diğer kutanöz bulguları ve sistemik tutulum varlığında ayırt edilebilir. Lineer çizgiler veya blok benzeri hipomelanoz konfigürasyonu mevcut olduğunda major ayırıcı tanı Ito'nun hipomelanozudur, ancak sistemik bulgular yokluğunda ayırıcı tanı zor olabilir. Hayatın ileri evrelerinde ortaya çıkan inkontinensiya pigmentinin dördüncü evresi erişkinlerde ayırıcı tanıda düşünülebilir.³⁷

ITO'NUN HİPOMELANOZU

Ito'nun hipomelanozu (IH) genetik mozaizm grubuna ait olarak kabul edilmektedir ve klinik olarak anormal sistemik özellikler ile birlikte nörokutanöz bir sendromdur.^{37,44} Helezon ve çizgi şeklinde hipopigmente maküller genellikle bilateral olarak gövde ve ekstremitelerde bulunurlar. Bu dar bantlar Blaschko çizgilerini izlerler ve blok benzeri konfigürasyon gösterebilirler. Doğumda mevcuttur veya infantil dönem veya çocuklukta kademe olarak belirebilirler. Hastaların 2/3'ünde nörolojik, kas-iskelet ve oküler anormallikler mevcuttur.^{37,45}

IH'nın ayırıcı tanısı Blaschko çizgilerini izleyen tüm lezyonları kapsar. İnkontinensiya pigmenti dördüncü evrede genellikle erişkinlerde

ekstremitelerde hipopigmente lezyonlara sahiptir. Erüpsiyonun öncesinde vezikülobüllöz, verrüköz ve hiperpigmente evreler vardır. Ektodermal, nörolojik ve kas-iskelet sistemi anormallikleri görülebilir. Histopatolojik incelemede ektrin bezler ve kıl follikülleri yoktur. Goltz sendromunda hipopigmente bantlar çizgisel telenjektazi alanları, yağ herniasyonu ile birlikte dermal atrofi, hiperpig-

mentasyon, periorifisiyel papillomalar, tırnak distrofi ve fokal alopesi ile birlikte. Ayrıca kas-iskelet, göz ve diş bulguları da mevcuttur. ND'nin sistemize formu ayırıcı tanıda en önemlisidir. Her iki durum için mozaizm altta yatan etioloji olarak varsayılmaktadır. ND konjenital ve stabil bir lökoderma olup, sistemik bulgularla birlikte değildir.^{37,45-47}

KAYNAKLAR

1. Tey HL. A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. *Acta Derm Venereol* 2010;90(1):6-11.
2. Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:43.
3. Witkop CJ. Albinism: hematologic-storage disease, susceptibility to skin cancer, and optic neuronal defects shared in all types of oculocutaneous and ocular albinism. *Ala J Med Sci* 1979;16(4):327-30.
4. King RA, Summers CG. Albinism. *Dermatol Clin* 1988;6(2):217-28.
5. Creel D, O'Donnell FE Jr, Witkop CJ Jr. Visual system anomalies in human ocular albinos. *Science* 1978;201(4359):931-3.
6. Bozuas EA, Caruso RC, Drews-Bankiewicz MA, Kaiser-Kupfer MI. Evoked potential analysis of visual pathways in human albinism. *Ophthalmology* 1994;101(12):309-14.
7. Hornyak TJ. Albinism and other genetic disorders of pigmentation. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc-Graw Hill; 2008. p.608-16.
8. Tomita Y, Takeda A, Okinaga S, Tagami H, Shibahara S. Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164(3):990-6.
9. Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA, et al. A gene for the Mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature* 1993;361(6407):72-6.
10. Boissy RE, Zhao H, Oetting WS, Austin LM, Wildenberg SC, Boissy YL, et al. Mutation and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as "OCA3". *Am J Hum Genet* 1996;58(6):1145-56.
11. Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, Gardner JM, Davison MT, King RA, et al. Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (*uw*) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet* 2001;69(5):981-8.
12. O'Donnell FE Jr, Hambrick GW Jr, Gren WR, Liff WJ, Stone DL. X-linked ocular albinism. An oculocutaneous macromelanosomal disorder. *Arch Ophthalmol* 1976;94(11):1883-92.
13. Bassi MT, Schiaffino MV, Renieri A, De Nigris F, Galli L, Bruttini M, et al. Cloning of the gene for ocular albinism type 1 from the distal short arm of the x chromosome. *Nat Genet* 1995;10(1):13-9.
14. Kirkilionis AJ, Chudley AE, Gregory CA, Hamerton JL. Molecular and clinical overlap of Angelman and Prader-Willi syndrome phenotypes. *Am J Med Genet* 1991;40(4):454-9.
15. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JH, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995;56(2):237-8.
16. Ianello S, Fabbri G, Bosco P, Cavaleri A, Cantarella S, Camuto M, et al. A clinical variant of familial Hermansky-Pudlak syndrome. *MedGenMed* 2003;5(1):3.
17. Krisp A, Hoffman R, Happle R, König A, Freyschmidt-Paul P. Hermansky-Pudlak syndrome. *Eur J Dermatol* 2001;11(4):372-3.
18. Dimson O, Drolet BA, Esterly NB. Hermansky-Pudlak syndrome. *Pediatr Dermatol* 1999;16(6):475-7.
19. Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, Iwata F, Hazelwood S, Shotelersuk V, et al. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Eng J Med* 1998;338(18):1258-64.
20. Brantly M, Avila NA, Shotelersuk V, Lucero C, Huizing M, Gahl WA. Pulmonary function and high-resolution CT findings in patients with an inherited form of pulmonary fibrosis, Hermansky-Pudlak syndrome, due to mutations in HPS-1. *Chest* 2000;117(1):129-36.
21. Witkop CJ, Krumwiede M, Sedano H, White JG. Reliability of absent platelet dense bodies as a diagnostic criterion for Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Hematol* 1987;26(4):305-11.
22. Ciciotte SL, Gwynn B, Moriyama K, Hulzing M, Gahl WA, Bonifacio JS, et al. Cappuccino, a mouse model of Hermansky-Pudlak syndrome, encodes a novel protein that is part of the pallidin-muted complex (BLOC-1). *Blood* 2003;101(11):4402-7.
23. Bologna JL. Disorders of hypopigmentation and hyperpigmentation. In: Harper J, Oranje A, Prose N, eds. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 1st ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000. p.837-79.
24. Cross HE, McKusick VA, Breen W. A new oculocerebral syndrome with hypopigmentation. *J Pediatr* 1967;70(3):398-406.
25. Tezcan I, Demir E, Aşan E, Kale G, Müftüoğlu SF, Kotiloğlu E. A new case of oculocerebral hypopigmentation syndrome (Cross syndrome) with additional findings. *Clin Genet* 1997;51(2):118-21.
26. Ruiz Maldonado R. Hypomelanotic conditions of the newborn and infant. *Dermatol Clin* 2007;25(3):373-82.
27. Walter JH. Late effects of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1995;73(6):485-6.
28. Mancini AJ, Chan LS, Paller AS. Partial albinism with immunodeficiency: Griscelli syndrome: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(2 Pt 2):295-300.
29. Menasche G, Ho CH, Sanal O, Feldmann J, Tezcan I, Ersoy F, et al. Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *J Clin Invest* 2003;112(3):450-6.
30. Chen Y, Samaraweera P, Sun TT, Kreibich G, Orlow SJ. Rab27b association with melanosomes: dominant negative mutants disrupt melanosomal movement. *J Invest Dermatol* 2002;118(6):933-40.
31. Sanal O, Ersoy F, Tezcan I, Metin A, Yel L, Ménasché G, et al. Griscelli disease: genotype-phenotype correlation in an array of clinical heterogeneity. *J Clin Immunol* 2002;22(4):237-43.

32. Duran-McKinster C, Rodriguez-Jurado R, Ridaura C, de la Luz Orozco-Covarrubias M, Tamayo L, Ruiz-Maldonado R. Elejalde syndrome-a melanolysosomal neurocutaneous syndrome: clinical and morphological findings in 7 patients. *Arch Dermatol* 1999;135(2):182-6.
33. Scheinfeld NS. Syndromic albinism: a review of genetics and phenotypes. *Dermatol Online J* 2003;9(5):5.
34. Bahadoran P, Ortonne JP, Ballotti R, de Saint Basile G. Comment on Elejalde syndrome and relationship with Griscelli syndrome. *Am J Med Genet A* 2003;116A(4):408-9.
35. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang J, Godwin SC, Donsante A, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med* 2008;358(6):605-14.
36. Buss PW, Hughes HE, Clarke A. Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management. *J Med Genet* 1995;32(9):716-23.
37. Herane MI. Vitiligo and leukoderma in children. *Clin Dermatol* 2003;21(4):283-95.
38. Spritz RA. Molecular basis of human piebaldism. *J Invest Dermatol* 1994;103(5 Suppl):137S-40S.
39. Jimbow K, Fitzpatrick TB, Szabo G, Hori Y. Congenital circumscribed hypomelanosis: a characterization based on electron microscopic study of tuberous sclerosis, nevus depigmentosus and piebaldism. *J Invest Dermatol* 1975;64(1):50-62.
40. Goodman RM, Lewithal I, Solomon A, Klein D. Upper limb involvement in the Klein-Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet* 1982;11(4):425-33.
41. Tietz W. A syndrome of deaf-mutism associated with albinism showing dominant autosomal inheritance. *Am J Hum Genet* 1963;15:259-64.
42. Bologna JL. A clinical approach to leukoderma. *Int J Dermatol* 1999;38(8):568-72.
43. Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(1):21-6.
44. Güneş AT, Akarsu S, Türkmen M, Sarioğlu S, Yücel G, Fetil E. [Coexistence of hypomelanosis of ito and focal segmental glomerulosclerosis: case report]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2010;20(2):106-8.
45. Nehal KS, Pe Benito R, Orlow SJ. Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along the lines of Blaschko. *Arch Dermatol* 1996;132(10):1167-70.
46. Zvulunov A, Esterly NB. Neurocutaneous syndromes associated with pigmentary skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(6):915-35.
47. Donnai D, Read AP, McKeown C, Andrews T. Hypomelanoses of Ito: a manifestation of mosaicism or chimerism. *J Med Genet* 1988;25(12):809-18.