

Vitiligo Dışı Hipopigmentasyon Bozuklukları

Hypopigmented Disorders Except Vitiligo

Asena Çiğdem Doğramacı

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Çocuklardaki hipopigmentasyon bozuklukları çeşitli konjenital ve edinsel hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu hipopigmente lezyonlar yaygınlıklarına göre generalize ve lokalize olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Klinik bulgulardaki farklılıklar, pigment kaybının derecesi, ilişkili morfolojik bulgular hastalıkların ayırımında kullanılan önemli göstergelerdir. Bu derlemede çocuklarda hipopigmentasyon ile seyreden vitiligo dışındaki deri hastalıkları irdelenmektedir. (Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 2: 122-6)

Anahtar Kelimeler: Hipopigmentasyon, çocuk, vitiligo dışı

Summary

Hypopigmentation disorders in children can be due to a wide variety of congenital and acquired diseases. They can be classified on the basis of lesion extent, and can generally be divided into disorders with localized or generalized lesions. Clinical findings, comprising the degree of pigment loss and associated morphological findings are used to further distinguish the disorders. This review deals with skin diseases with hypopigmentation other than vitiligo as the main clinical presenting feature in children. (Turkderm 2011; 45 Suppl 2: 122-6)

Key Words: Hypopigmentation, pediatric, other than vitiligo

Giriş

Melanositler melanin pigmenti yapmakla görevli hücrelerdir. Melanositlerin fonksiyonlarının bozulması veya ortadan kalkması hipopigmentasyon veya depigmentasyona yol açar^{1,2}. Çocuklardaki hipopigmentasyon bozuklukları çeşitli konjenital ve edinsel hastalıklara bağlı olabilir. Hastanın değerlendirilmesinde ailesel insidans, başlangıç yaşı ve gelişim, medikasyon kullanımı, kimyasal maddelerle temas ve sistemik bulguların varlığının irdelenmesi gerekir. Hipopigmente lezyonlar, generalize ve lokalize olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Generalize Hipopigmentasyon Bozuklukları

Albinizm

Albinizm, tutulan dokulara göre ikiye ayrılabilir. Oküler albinizm (OA) sadece gözlerin tutulduğu, okülokütanöz albinizm (OKA)

ise göz, deri ve saçın pigmentasyonunda yaygın bir azalmayla karakterize melanin biyosentezi bozukluklarının herediter bir grubudur. Albinizmin bütün formlarının prevalansı dünya genelinde önemli ölçüde değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık 17.000'de bir oranındadır³.

Oküler sistemdeki değişiklikler spesifik olup, tanısız önem taşır. OKA ve OA'nın bütün tiplerinde değişik derecelerde konjenital nistagmus, fotofobi, irisin ve retinal epitelin hipopigmentasyonu, foveal hipoplazi, kırma kusurları, azalmış görme keskinliği ve bazen renkli görmeye bozulma vardır⁴. Albinizmde en temel değişiklik optik sistemde görülür. Optik sinirlerin yanlış rotası, optik kiazmadaki aşırı çaprazlaşma ile birlikte karakteristik bir bulgudur. Strabismus ve azalmış stereoskopik görme ile sonuçlanır. Yanlış yönelimin yokluğu albinizm tanısını dışlar. Ayrıca OKA'nın tüm tiplerindeki görme keskinliğinde azalma ve oküler nistagmus varlığı, OKA'yı konjenital hipopigmentasyonun diğer formlarından ayırt ettirici özelliklerdir⁵.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Asena Çiğdem Doğramacı, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye E-posta: catahan85@yahoo.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

OKA'nin klinik spektrumu değişiklikler gösterir. Orta derecedeki formlarda (OKA1B, OKA2, OKA3 ve OKA4) uzun sürede bir miktar pigment birikimi görülürken, OKA1A formunda yaşam boyu melanin üretiminin komple yokluğu ile en şiddetli tipi olduğu görülür.

OKA 1: OKA1 kromozom 11q 14,3 üzerinde tirozin geni (TYR)'ndeki mutasyonlarla oluşur. Otozomal resesiftir.

a-OKA 1A, tirozinaz enziminin hiç olmadığı en şiddetli formdur. Saç, kirpikler, kaşlar ve deri beyazdır, irisler açık renklidir ve daima tam saydamdırlar. Görme keskinliği oldukça azalmıştır ve fotofobi şiddetlidir. Pigment gelişmez ve amelanotik nevuslar mevcut olabilir. Semptomlar yaşla değişiklik göstermez.

b-OKA 1B'de tirozinaz aktivitesi azalmıştır. Yıllar içinde hasta biraz koyulaşır (sarı-mutant albinizm).

c-OKA TS (Temperature sensitive)'de tirozinaz 35 derece altında fonksiyon görebilir. Bu durumda ileri yaşlarda soğuk olan akrall bölgelerde bir miktar pigmentasyon gözlenir.

OKA 2: P gen mutasyonu vardır ve bu sorumlu olan gen, kromozom 15q11.2-q12'de yerleşir. Pigmentasyon normalden hiçe kadar değişebilir, yenidoğan hemen daima pigmentli kıla sahiptir. Nevus ve çiller yaygındır. İris rengi değişiklik gösterir ve OKA1A'da görülen pembe gözler genellikle mevcut değildir. Görme keskinliği genellikle OKA1'den daha iyidir. Görme aktivitesi 3/10'a erişebilir.

OKA 3 (Rufous albinizm): TRP-1 (Tirozinaz Related Protein 1) mutasyonu mevcuttur. Sadece zencilerde tanımlanmış olup kırmızı saç ve kırmızımsı kahverengi cilde sahip zenciler oluşur.

OKA 4: Yeni tanımlanmış bir OKA tipidir ve hastalıktan membran ilişkili transporter protein gen sorumludur. Ancak fonksiyonu halen tam olarak açığa kavuşmamıştır. OKA4 klinik bulgularla OKA2'den ayırtılamayabilir.

OA: X'e bağlı geçiş paterni gösterir. Taşıyıcı kadınların funduslarında çamur sıçramış fundus görünümü vardır. Hastaların deri biyopsisinde makromelanozomların izlenmesi ile tanı konulur.

OKA' da tanı karakteristik oküler semptomlarla birlikte saç ve derinin hipopigmentasyonunun klinik bulgularıyla konur. Patolojik olarak incelendiğinde epidermis ve kıl folliküllerinde melanosit sayısı normaldir. Melanositlerin ve komşu keratinositlerin melanin içeriği, pigmenter dilüsyonun derecesine bağlı olarak azalmış veya yoktur. OKA prenatal tanısı da mümkün olan hastalıklardandır. Gebeliğin 10-12. haftalarında koryonik villus örnekleme (CVS) veya daha ileri haftalarda amniyosentezle elde edilen DNA'dan yararlanılarak OKA'ın prenatal tanısı da günümüzde mümkün olmaktadır.

Ayrırcı tanıda mental retardasyon varlığı ile giden OKA tip 2 mevcut ise Prader-Willi ve Angelman sendromlarını düşünülmalıdır. Kanama diyatezi Hermansky-Pudlak sendromuna, yapısal göz ve nörolojik anormallikler ise Cross sendromuna işaret eder. Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu, Elejalde sendromu primer defektin melanozom transferi olduğu gümüşümsü gri saç renkli sendromik albinizm hastalıklarını temsil ederler. Ancak, melanin sentezi süreci etkilenmediği için okülokutanöz albinizmden ayrılırlar.^{1,5,6}

Albinizmin primer tedavi yoktur. Fotosensitivite ve deri kanserleri daima göz önünde tutulmalı dolayısıyla hastalara güneşten koruyucular ve güneş gözlükleri önerilmelidir.

Chediak-Higashi Sendromu

Chediak-Higashi sendromu (CHS) çocuklarda seyrek görülen otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır¹. Değişen derecelerde parsiyel okülokutanöz albinizm, nötropeni, kemotaksiste ve bakterisidal aktivitede bozuklukluğun eşlik ettiği tekrarlayan pyojenik

enfeksiyonlar, trombosit yokluğuna bağlı kanamaya yatkınlık görülür. CHS geni LYST ve CHS1 olarak adlandırılmış olup 1996 yılında tanımlanmıştır ve 1q42-43'te lokalizedir⁷. CHS'li hastalarda lökositlerdeki ve fibroblastlardaki lizozomlar, trombositlerdeki dens yapılar, nötrofillerdeki azurofilik granüller ve melanositlerin melanozom organellerinin sentezinden sorumlu ortak yolun etkilendiğini gösterir şekilde genellikle daha büyük ve irregüler morfolojiye sahiptirler. Büyük fakat az melanin içeren granüllerin üretilmesi sonucu hematopoetik dokularda, saçlar, gözler, adrenal bezler, deri, hipofiz, gastrointestinal organlar, periferik sinirlerde ve diğer organlarda anormallikler ortaya çıkar^{1,7}. Parsiyel albinizm, gümüş açık renkli saç ve fotofobi ile genellikle erken infantil dönemde fark edilir ve saç rengi açık renkten koyu kahverengiye kadar değişir, fakat hepsi gümüşü bir saç rengini gösterirler. Doğumdan hemen sonra adenopati, apati, gingivitis, miliaria, sarılık, ciddi piyodermi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, tespit edilemeyen enfeksiyona rağmen ateş gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu (%90) hayatın ilk 10 yılında pyojenik enfeksiyon, hemoraji, hızlanan fazda komplikasyonlar nedeniyle kaybedilir. %10'luk kısmı ise ergenliğe kadar önemli hastalık geçirmez. Ancak progressif ağır nörolojik komplikasyonlar nedeniyle başkalarına bağımlı hale gelirler. Tanı için dev granüllerin lökositlerde ve onların kemik iliğindeki prekürsörlerinde gösterilmesi gerekmektedir. Granüller peroksidaz pozitifdir. Cilt biyopsileri genellikle normal olarak görülür, ancak melanin makroglobülleri de görülebilir. Ultrastrüktürel incelemelerle geniş anormal tip, stage IV melanozomlar tespit edilebilir⁷.

Hermansky-Pudlak Sendromu

Okülokutanöz albinizm, kanama diyatezi ve çeşitli organlarda seroid lipofüksin birikimi ile karakterize otozomal resesif genetik hastalıktır. Toplumda çok nadir görülmekle birlikte, Kuzeybatı Porto Riko'da sıklığı yaklaşık 1:1800'dir⁸. Hermansky-Pudlak sendromundan (HPS) sorumlu 7 farklı gen defekti olduğu bilinmektedir. Gen kromozom 10q23 olarak 1995'te saptanmıştır. Bunun, organel-zar fonksiyonu ile ilgili kalsiyum ATPaz aktivitesi veya kalsiyum kanal bütünlüğünde rol oynadığı düşünülmektedir⁹. Hastaların deri, saç ve gözdeki pigment dağılımı, yaşı ve etnik yapısına bağlı olarak çok önemli klinik değişiklikler göstermekte olup, bazen sadece göz bulguları bulunabilir. Deri ve kıl folikülü melanositleri elektron mikroskopi ile incelendiğinde, bunların eşit düzeyde melanize melanozomlar içermediği görülmüştür. İn-vitro ortamda kıl folikülü ile L-tirozinin işleme sokulmasıyla yapılan kıl folikülü inkübasyon testi, bu kişilerdeki tirozinaz aktivitesi nedeniyle pozitif olmakla birlikte, bunlardaki hipomelanizasyonun nedeni belli değildir¹⁰.

HPS'de fotofobi, strabismus, azalmış görme keskinliği, translusent irisler ve nistagmusu içeren göz bulguları mevcuttur. Deride minör travmalarla morarmalar, epistaksis, jinjal kanama, postpartum hemoraji ile seyredebilir. Bu sendromda tanı önemli olup, olgular kanama riski yanında, granümatöz kolit ve uzun dönemde pulmoner fibrozis gelişmesi açısından risk altındadırlar. Fatal kanama riski nedeniyle hastalara aspirin ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlardan kaçınmaları önerilmelidir.

Griscelli Sendromu

Griscelli sendromu (GS), nörolojik anormallikler, immün yetmezlikle birlikte görülen veya herhangi bir anormalliğin eşlik etmediği gümüş gibi saç rengi ile kendini gösteren nadir rastlanan otozomal resesif bir hastalıktır¹. CHS'dan farklı olarak GS'de granüositlerde dev granüllere



rastlanmaz. Saçın mikroskopik incelemesinde karakteristik olarak kıl saftı boyunca dağılmış büyük pigment grupları görülür.

GS tip 1 gümüşümsü gri saç rengi, açık ten rengi, erken başlangıçlı ağır psikomotor gerilik ve normal immün sisteme sahip hastaları temsil etmektedir. Melanosit ve nöronal hücrelerde organel transportunu düzenleyen, kromozom 15q21 üzerinde lokalize miyozin Va'da (MYO5A) oluşan bir mutasyon sonucu oluşur¹¹. GS tip 2, gümüşümsü gri saç rengi, deri ve iç organlarda sık enfeksiyon, hızlanmış fazla hemofagositik lenfositosis ve primer nörolojik hastalığın söz konusu olmadığı durumda değişken nörolojik defektlere sahip hastaları temsil eder. Kromozom 15q21 üzerinde MYO5A geninden 1.6 cM'den daha az uzakta lokalize Rab27a (RAB27A) geninde mutasyon sonucu oluşur. GS tip 3, hastalığın sınırlı halini ifade eder ve saç ve deride hipopigmentasyonla karakterizedir. Sinir sistemi ve immün sistemde herhangi bir anormallik yoktur¹¹. Gümüşümsü gri saç rengi GS dışında CHS ve Elejalde sendromunda da görülür. Ancak CHS'de pigment kümeleri küçüktür ve kıl saftı boyunca homojen dağılımıdır. Periferik yaymada granüositler içinde dev granüller vardır¹².

Elejalde Sendromu

Nöroektodermal melanozomal sendrom olarak da bilinen Elejalde sendromu (ES) ilk olarak 1979 yılında gümüşümsü gri saç, bronz deri rengi, santral sinir sisteminde ağır disfonksiyon ve normal immün sistem şeklinde bildirilmiştir. Bazı yayınlarda ES'nin GS1 ile ilişkili veya allelik olabileceği ileri sürülürken diğerlerinde farklı antiteler olduğu yazılmıştır¹². ES, MYO5A' daki mutasyonlarla ilişkilidir, ancak gen mutasyonu henüz tanımlanmamıştır.

Cross Sendromu

Cross sendromu (CS) albinizm, mikroftalmi, küçük ve opak kornea, spastik yapı, zeka geriliği, kubbe damak, dişeti hipertrofi ve skolyoz bulgularından oluşan otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Cross-McKusick-Breen sendromu; oküloserebral hipopigmentasyon sendromu olarak da bilinir⁶.

Fenilketonüri

Otozomal resesif geçişli bir fenilalanin metabolizması bozukluğu olan bu hastalıkta fenilalanini tirozine çeviren fenilalanin hidroksilaz enzimi eksik ya da hiç yoktur. Proteinli gıdalarda bulunan fenilalaninin, karaciğerde metabolize edilememesi sonucu fenilalanin ve metabolitlerinin kan ve dokularda birikmesi sonucu klinik bulgular görülür. Deri, saç ve gözlerde pigmentasyon azlığı, erken diyet uygulanmazsa mental retardasyonla karakterizedir^{2,13}.

Menkes Sendromu

Menkes sendromu (MS), prematür doğum öyküsü, genellikle ilk aylarda başlayan hipotermi, hipotoni, beslenme güçlüğü, kusma, konvülsiyon, yönde dismorfizm, ilerleyici nörolojik dejenerasyon, depigmente ve anormal saç görünümü, vasküler yapı ve kemik yapıya ait anomaliler ile karakterize X'e bağlı resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hastalık, bakır transport eden ATPaz'ı kodlayan gendeki mutasyon sonucu gelişir ve Xq12-q13'te yerleşir. Bu genin ürünü, bakır transport eden zar proteindir ve disfonksiyonu barsak hücrelerinden kan dolaşımına bakır geçişini önler. Bozulmuş lizil oksidaz ve tirozinaz fonksiyonları deri bulgularına neden olur¹.

Menkes hastalığında görülen tipik bulgular genellikle 3-6 ay arasında belirginleşmekte ve tanı bu klinik bulgularla düşünülmektedir. Tanıyı destekleyecek en önemli bulgular saç bulgularıdır. Doğumda normal ya da seyrek olan saçların yerini üç hafta ile beş ay arasında kısa, ince, kırılğan, açık renkte saçlar alır. Hastalarda saç renginde açılma,

yünüsü saç, pili torti ve trikoreksis nodoza görülebilmektedir. Tirozinaz enzimi aktivitesinin bozulması tirozinden melanin sentezini bozarak saçlarda pigment kaybına neden olmaktadır.

Menkes hastalığında klinik bulgularla düşünülen tanı, serum bakır ve seruloplazmin düzeyinde düşüklüğün gösterilmesiyle doğrulanır. Prenatal tanı, amniotik hücre kültürlerinde ya da korion villus örneklerinde bakır birikiminin gösterilmesi ile yapılabilir. Taşıyıcı fetus da bu yolla tanımlanabilir¹⁴.

Ektrodaktili-Ektodermal Displazi-Yarık Dudak/Damak Sendromu (EEC Sendromu)

EEC sendromunda pigmenter dilüsyon ve iskelet defektleri birlikte görülür. El ve ayaklarda "İsta koz-pençe (lobster claw)" deformiteleri yarık dudak-damak sendromunun kolayca tanınmasını sağlar. Kutanoz özellikler diffüz hipopigmentasyon ile saç ve derinin kuruluşudur⁵.

Nutrisyonel Bozukluklar

Uzun süreli total parenteral nutrisyon alan çocuklarda selenyum eksikliğine bağlı olarak saç ve deride pigment kaybı bildirilmiş, bu hastalarda selenyum tedavisi ile repigmentasyonun sağlandığı gösterilmiştir. Yine ciddi malnutrisyonu olan çocuklarda tirozinaz enziminin bağlı olduğu bakır metabolizmasındaki bozukluk sonucu saç ve derilerinde diffüz hipopigmentasyon bildirilmiştir⁵.

Lokalize Hipopigmentasyon Bozuklukları

Piebaldizm

Otozomal dominant kalıtılan, vitiligo benzeri amelanotik maküllerle ve beyaz perçemle seyreden nadir görülen kongenital bir hastalıktır. Kromozom 4q12'de yerleşmiş, C-kit veya CD117 geni olarak da bilinen KIT proto-onkogenindeki mutasyon sonucu oluşur¹⁵. Bu genin protein ürünü; tirozin kinaz reseptörüdür ve mast hücreleri, melanosit gibi çeşitli hücrelerin plazma membranında yerleşir. Hastalığın klinik bulguları ve fenotipik şiddeti, KIT genindeki bu mutasyonun yeri ile ilişkilidir. Histopatolojik incelemede melanositler ve melaninin tam yokluğu veya azalmış yoğunluğu görülür.

Piebaldizmde lökodermal alanlar içerisinde hiperpigmente alanların bulunması vitiligodan ayırt edilmesini sağlar. Bu lezyonlar sıklıkla baş, gövde, kol ve bacaklarda orta hatta yerleşir, el ve ayak sırtlarında görülmez. Piebaldizm doğumda varken ve sabit kalırken, vitiligo genellikle doğumda ortaya çıkmaz ve oluştuktan sonra genişleyerek yayılır. Piebaldizmde deri lezyonlarına nadir olarak heterokromi ve sağırılık eşlik edebilir. Dolayısıyla piebaldizm tanısı, klinisyen için; Waardenburg sendromu ve Woolf sendromu açısından uyarıcı olmalıdır. Hastalar mutlaka görme ve duyma muayeneleri ile değerlendirilmelidirler. Piebaldizm ayrıca Ziprkowski-Margolis sendromundan da ayırt edilmelidir¹⁶.

Waardenburg Sendromu

Waardenburg sendromu (WS) ilk kez 1951 yılında Waardenburg tarafından tanımlanmış olup; ciltte ve irisde pigment bozukluğu, sensorinöral işitme kaybı, distopia kantorum (iç kantusların laterale yer değiştirmesi) ve saçta beyaz perçem ile karakterizedir¹⁷. Görülme sıklığı açısından cinsler ve ırklar arasında fark yoktur. Bu sendromda melanosit gelişimi için gerekli olan genlerde mutasyon izlenmekte ve sonuçta melanosit gelişimi bozularak hastalık gelişmektedir.

WS'nun 4 alt grubu olup WS-Tip 1, otozomal dominant olarak geçer ve vakaların %99'unda distopia kantorum saptanır. Vakaların tama yakınında 2q35'de PAX3 mutasyonu tespit edilmiştir. Tip 2 yine otozomal dominant geçer ancak bu tipte işitme kaybı ve heterokromi

ön plandayken distopia kantorum saptanmaz veya nadirdir. Genetik olarak heterojen bir grup olup %15 vakada 3p12,3-p14,1'de MITF mutasyonu saptanır. Tip 3 (Klein-Waardenburg) sıklıkla sporadiktir. PAX3 geninde mutasyon bildirilmiştir. WS-1'deki bulgulara kas-iskelet sistemi anormalliği eşlik eder. WS-4'de (Shah- Waardenburg sendromu) ise EDN3 ve EDNRB genlerindeki mutasyon mevcut olup Hirshsprung hastalığı WS-2'deki bulgularla beraberdir¹⁸.

Saç bulguları içinde beyaz perçem en sık görüleni olup hastaların %17-58,4'ünde görülür¹⁹. Nadiren bunun rengi kırmızı, kahve veya siyah olabilir. Ayrıca kirpik, kaş ve vücut kıllarında normalden erken ağarma görülebilir. Ciltte hipopigmentasyon alanları veya normal cilt üzerinde hiperpigmente maküller izlenebilir.

Tuberoz skleroz

Tuberoz skleroz (TS), tüm organlarda görülebilen ancak en sık deri, beyin, göz, kalp ve böbrekleri etkileyen hamartomlar ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren herediter, nörokütanöz bir hastalıktır. Yaygınlığı yaklaşık 6.000-12.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir²⁰. Sorumlu genler, TSC1 (hamartini kodlar) ve TSC2 (tuberini kodlar)'dir. Her iki gen ürününün de büyüme kontrol genleri olduğu düşünülmektedir²¹.

Mental retardasyon, konvulsiyon ve sebace adenomlar TS'un klasik klinik triadını oluşturur. Bölgesel alanlarda hipopigmente maküller çoğunlukla doğuştan mevcut olup sıklıkla hastalığın ilk bulgusu olarak görülür. Hipopigmente lezyonlar konfeti, ash-leaf şeklinde (dişbudak ağacı yaprağı görünümü), poligonal, dermatomal veya yuvarlak (mercimek büyüklüğünde) olabilir. Ancak diş-budak ağacı yaprağı şeklinde olanları TS için daha tipiktir. Sendromun diğer deri bulguları ise adenoma sebaceum, shagreen plakları, fibromlar (periungual, subungual, oral), diffüz bronzlaşma ve kafeola makülleridir²². Epilepsi nöbetleri ve mental retardasyon, fakomlar, papilla ödemi, optik atrofi, optik diskte solukluk, beyin kalsifikasyon ve tümörleri, renal fibroadenomlar, kalpte rabdomyomlar, kistikkemik defektleri, hipotalamus, KC, pankreas, testis ve tiroid hamartomları tabloya eşlik edebilen diğer sistem bulgularıdır.

Üç veya daha fazla hipopigmente makülleri olan bebeklerin olası TS tanısı açısından takipleri önerilmektedir. Beyaz maküllere nöbetin de eşlik etmesi TS ihtimalini artırır. Diş-budak ağacı yaprağı şeklindeki maküllerin ayırıcı tanısında en önemli bozukluk nevus depigmentozustur. Her ikisinde de histolojik bulgular nonspesifik olup epidermiste melaninin yokluğu değil, azalması görülür dolayısıyla ayırımı ancak klinik olarak yapılabilir. Tamamen sağlıklı bir infantta bir veya iki hipopigmente makül olması tamamen TS'ü dışlamamakla birlikte (%10 olguda tek bir hipopigmente makül şeklinde görülebilir), nevus depigmentozus tanısı daha muhtemeldir. Vitiligo ve piebaldizmde fonksiyon gören melanositler olmadığından klinik olarak saf beyazdır ve Wood ışığı ile berrak beyaz olarak görülürler. Bu durum nevus depigmentozus ve tuberoz sklerozdaki tersidir.

Nevus Depigmentozus

Nevus depigmentozus (ND) genellikle doğumda mevcut olan iyi sınırlı hipomelanoz olarak bilinir ve yaşam boyunca nisbi boyutunu ve dağılımını korur. Çoğunlukla gövde ve ekstremitelerin proksimalinde, tek taraflı ve dermatomal yerleşimli, orta hattı geçmeyen düzensiz kenarlı hipopigmentasyonla karakterizedir. Bazı otörler ilk ortaya çıkışını farklı yaşlarda bildirmişlerdir, bunun nedeni muhtemelen, infantların ya da küçük çocukların bronzlaşmamış olması ve ND lezyonlarının renk kontrastının görülebilir hale geçememiş olması

olabilir. ND sporadik olarak oluşur ve bilinen bir kalıtım biçimi veya ailesel yatkınlığı yoktur²³. Lezyonel deride yapılan histolojik çalışmalarda, perilezyonel deriye göre melanozom yoğunluğunda belirgin azalma ancak melanosit sayısında değişken sonuçlar gözlenmiştir. ND'nin patofizyolojisinin fetal melanositlerdeki gelişimsel bir defekte, özellikle melanositlerden keratinositlere melanozom transferindeki bir defekte bağlı olabileceği düşünülmektedir²⁴.

Lezyonlar homojen bir şekilde hipomelanotiktir ve Wood ışığı muayenesinde, vitiligoda görülen tebeşir beyazı belirginleşmenin aksine lezyonda kirliliği beyaz bir belirginleşme gözlenir. ND'li hastaların çoğunda tek lezyon olduğu bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda vitiligo, idiyopatik guttat hipomelanozis, tuberoz skleroz, Ito hipomelanozu ve nevus anemikus düşünülmelidir. Vitiligo ND'den akiz bir hastalık olması homojen süt ya da tebeşir beyazı rengi ve keskin sınırlarıyla ayrılır. Vitiligodaki amelanotik maküller, özellikle normalde hiperpigmente olan ve tekrarlayan friksiyon ve travmaya maruz kalan bölgeleri tutar. Vitiligonun doğal süreci tahmin edilemez, ancak sıklıkla ani başlangıç gösterir, bir süre ilerleme ve sonra stabil kalma süreci olur. Histolojik olarak vitiligo genellikle deri pigmentine tam kayıp ve melanositlerin tamamen yoksun olduğu iyi sınırlı lezyonlarla karakterizedir. İdiyopatik guttat hipomelanozis daha ileri yaşlarda, ekstremitelerin güneşe maruz kalan ekstansör bölgelerinde birkaç ya da çok sayıda keskin sınırlı beyaz maküllerle karakterizedir. ND, segmental tuberoz sklerozdan diğer hipomelanotik maküller, diğer deri bulguları ve nörolojik bulgularının olması ile ayırılabilir. ND'nin tersine Ito hipomelanozu genellikle sistemik anomaliler ile birlikte. Nevus anemikus ise kenarları diaskopi ile belirsiz, lokalize vazokonstriksiyon ile karakterizedir²⁵.

Nevus Anemikus

Damar bozukluğuna bağlı olarak geliştiği düşünülen, konjenital, ailesel olmayan bir anomalidir. NA normal sağlıklı bir kisede izole bir bulgu olmakla birlikte nadiren nörofibromatoz gibi genodermatozlar veya vasküler malformasyonlar ile birlikte görülebilir. Nevus anemikus lezyonlarına lam ile baskı uygulandığında normal deri ile lezyonlu deri arasındaki renk farklılığının ortadan kaybolduğu görülür. Lezyon sert bir cisimle çizildiğinde eritem oluşmaması ve Wood ışığı ile görünmez hale gelmesi önemli bir özelliğidir²⁵.

Ito' nun Hipomelanozu

Ito hipomelanozu (IH) Blaschko çizgilerini takip eden düzensiz sınırlı girdapsı hipopigmente çizgilenmeler ve plaklarla karakterize nörokütan bir hastalıktır. Kız erkek oranı yaklaşık 2,5:1 dir. IH olgularında pigment lezyonlar doğumda fark edilebileceği gibi çocukluk döneminde de belirginleşebilir. İnkontinensiya pigmenti olgularından farklı olarak inflamasyon ya da verrüköz değişiklikler saptanmaz. Karakteristik girdap benzeri, lineer ya da yama tarzı lezyonlar dışında, dama tahtası paterni, zosteriform veya dermatomal tutulum gösteren olgular da gözlenmiştir. Mental retardasyon, epilepsi, strabismus, hipertelorizm, konuşmada gecikme, kulaklarda malformasyon, kolbacak uzunluklarında orantısızlık, eozinofili ve terleme gibi deri dışı nörolojik ve kas-iskelet sistemi anormallikleri tabloya eşlik edebilen diğer bulgularıdır²⁶.

Inkontinentia Pigmenti

X'e bağlı dominant geçiş gösteren ve lineer tarzda cilt lezyonlarıyla karakterize bir hastalıktır. İP %95 oranında kız çocuklarda ortaya çıkarken, mutasyona uğramış X kromozomunu taşıyan erkek çocuklar ise çoğunlukla ölürlü. Hastalıkta ilk ortaya çıkanlar genellikle deri

bulguları olup olguların %90'ından fazlasında rastlanır ve dört dönemde incelenirler. Bunlar arasında birinci dönemde eritem, püstül, Blaschko çizgileri boyunca vezikül ve büller; ikinci dönemde keratolitik papül veya plaklar, verrüköz lezyonlar; üçüncü dönemde Blaschko çizgileri boyunca hiperpigmente çizgiler; dördüncü dönemde ise hipopigmentasyon, atrofi ve skar dokusu tipiktir^{27,28}.

Hipopigmente Mikozis Fungoides

Mikozis fungoides primer kutanöz T-hücreli lenfomaların en sık görülen tipidir. Mikozis fungoides primer olarak erişkinlerde görülürken, hipopigmente tipi daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmektedir. Mikozis fungoidesin hipopigmente lezyonları tek başına olabileceği gibi, eritematöz makül, plak veya tümörlerle birlikte olabilir. Klinik olarak hipopigmente mikozis fungoidesin ayırıcı tanısında vitiligo, atopik dermatit, pitriazis likenoides kronika, postinflamatuar hipopigmentasyon, lepra, tinea versikolor ve pitriazis alba düşünülmelidir. Hipopigmente mikozis fungoidesin tanısı ancak klinik ve patolojik korelasyon ile konulabilir²⁹.

Pitriazis Alba

Pitriazis alba (PA), her iki cinste eşit oranda ve sıklıkla atopik çocuklarda ve gençlerde görülen bir hipomelanozdur. PA'nın egzamatöz bir dermatit olduğu ve hipomelanozun da postinflamatuar olduğu düşünülmektedir. Tipik lezyon çoğunlukla koyu deri rengine sahip kişilerde, sınırları keskin olmayan soluk pembe veya açık kahverengi yuvarlak bir maküldür. Eritem zamanla solar, renk beyaza dönüşür, ince bir kepek eşlik edebilir. Yüz, özellikle alın orta kısmı, yanaklar, göz ve ağız çevresi sık tutulur, ancak boyun, gövde, sırt, ekstremiteler ve skrotumda da lezyonlar görülebilir. Genellikle asemptomatiktir, bazen yanma ve kaşıntı olabilir. Yaşla gerileme eğilimindedir. Atopik zemini olanlarda yaygın ve uzun seyirli olabilir. Belirsiz sınırı, ince skuamı ve grimsi beyaz rengi ile vitiligodan ayrılabilir³⁰.

Tinea Versikolor

Tinea versikolor (TV), lipofilik bir maya olan *Malassezia furfur* ile meydana gelen, epidermiste sebace glandların bulunduğu yerlerdeki stratum corneum'un bir enfeksiyonudur. TV, daha çok sıcak ve nemli iklimlerde yaşayanlarda görülür, bu yüzden her yaz tekrarlayabilir. Genellikle gövde, boyun ve kollarda küçük yuvarlak veya oval sınırları belirgin hiperpigmente veya hipopigmente maküler lezyonlar şeklinde görülür. Lezyonlar birleşmeye eğilimlidir ve üzerinde ince skuamalar vardır. Yamaları çevresindeki cilt daha pembe, bakırmı kahverengi veya soluk olabilir. Çocuklarda özellikle yüz tutulumu sık görülür. Üzeri skuamli lezyonlardan yapılan kazıntı materyalinin KOH ile hazırlanıp, mikroskopta incelenmesi ile tanı konulabilir. Ayrıca wood ışığı ile lezyonda sarı-yeşil bir floresans oluşması tinea versikoloru destekleyen bir bulgudur.

Kaynaklar

1. Bologna JL: Disorders of hypopigmentation and hyperpigmentation. Textbook of Pediatric Dermatology. Ed. Harper J, Oranje A, Prose N. Oxford, Blackwell science, 2000;837-79.
2. Ruiz-Maldonado R: Hypomelanotic conditions of the newborn and infant. Dermatol Clin 2007;25:373-82.

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;16:327-30.
4. King RA, Summers CG: Albinism. Dermatol Clin 1988;6:217-28.
5. Tey HL: A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. Acta Derm Venereol 2010;90:6-11.
6. Scheinfeld NS: Syndromic albinism: a review of genetics and phenotypes. Dermatol Online J 2003;9:5.
7. Doğan M, Açıköz M, Bay A, ve ark: Chediak-Higashi sendromu. Nobel Med 2009;5:65-7.
8. Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, et al: Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). N Engl J Med 1998;338:1258-64.
9. Harrison C, Khair K, Baxter B, et al: Hermansky-Pudlak syndrome: Infrequent bleeding and first report of Turkish and Pakistani kindreds. Arch Dis Child 2002;86:297-301.
10. Nguyen T, Wei ML: Characterization of melanosomes in murine Hermansky-Pudlak syndrome: Mechanisms of hypopigmentation. J Invest Dermatol 2004;122:452-60.
11. Sanal O, Yel L, Kucukali T, et al: An allelic variant of Griscelli disease: presentation with severe hypotonia mental-motor retardation, and hypopigmentation consistent with Elejalde syndrome (neuroectodermal melanolyosomal disorder). J Neurol 2000;247:570-2.
12. Bahadoran P, Ortonne JP, Ballotti R, de Saint Basile G: Comment on Elejalde syndrome and relationship with Griscelli syndrome. Am J Med Genet 2003;116:408-9.
13. Walter JH: Late effects of phenylketonuria. Arch Dis Child 1995;73:485-6.
14. Gu YH, Kodama H, Sato E, et al: Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement. Brain Dev 2002;24:715-8.
15. Chong KL, Common JE, Lane EB, Goh BK: A novel mutation in the kinase domain of KIT in an Indian family with a mild piebaldism phenotype. J Dermatol Sci 2010;59:206-9.
16. More V, Sharma R, Thomas V: Piebaldism. Indian Pediatr 2011;48:665-6.
17. Arca E, Özkan I, Taştan HB, Gür AR: İki Waardenburg Sendromu Olgusu. Türkderm 2006;40(Özel Ek B):B64-7.
18. Tachibana M, Kobayashi Y, Matsushima Y: Mouse models for four types of Waardenburg syndrome. Pigment Cell Res 2003;16:448-54.
19. Krishtul A, Galadari I: Waardenburg syndrome: case report. Int J Dermatol 2003;42:651-2.
20. Osborne JP, Fryer A, Webb D: Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann N Y Acad Sci 1991;615:125-7.
21. Tomasoni R, Mondino A: The tuberous sclerosis complex: balancing proliferation and survival. Biochem Soc Trans 2011;39:466-71.
22. Sener S, Sasmaz S: Segmental tuberous sclerosis in a patient presenting as unilateral facial angiofibromas, periungual fibromas and Shagreen patch. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011;15:980-2.
23. Lee HS, Chun YS, Hann SK: Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. J Am Acad Dermatol 1999;40:21-6.
24. Kim SK, Kang HY, Lee ES, Kim YC: Clinical and histopathologic characteristics of nevus depigmentosus. J Am Acad Dermatol 2006;55:423-8.
25. Lai LG, Xu AE: In vivo reflectance confocal microscopy imaging of vitiligo, nevus depigmentosus and nevus anemicus. Skin Res Technol 2011;17:404-10.
26. Ruiz MR, Toussaint S, Tamayo L, et al: Hypomelanosis of Ito: diagnostic criteria and report of 41 cases. Pediatr Dermatol 1992;9:1-10.
27. Berlin AL, Paller AS, Chan LS: Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. J Am Acad Dermatol 2002;47:169-87; quiz 188-90.
28. Happle R: A fresh look at incontinentia pigmenti. Arch Dermatol 2003;139:1206-8.
29. Ardigo M, Borroni G, Muscardin L, et al: Hypopigmented mycosis fungoides in Caucasian patients: A clinicopathologic study of 7 cases. J Am Acad Dermatol 2003;49:264-70.
30. Jadotte YT, Janniger CK: Pityriasis alba revisited: perspectives on an enigmatic disorder of childhood. Cutis 2011;87:66-72.