

İnkontinensia Pigmenti / Incontinentia Pigmenti

Gülçin Benbir, Cengiz Yalçınkaya

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Incontinentia Pigmenti

Scientific background: Incontinentia pigmenti is an X-linked genetic disorder characterised by the involvement of skin, hair, teeth and central nervous system (CNS). Skin lesions secondary to melanin is typical. Depending on the CNS involvement, cognitive disturbances, mental retardation, muscle weakness and seizures may occur.

Case report: Seven-year-old girl had partial seizures at 5-days of age. During newborn period, she had vesicular lesions with relative pigmented edges and prone to form plaques all over her extremities, the biopsy from which revealed the diagnosis of incontinentia pigmenti. Seizures responded well to medical treatment repeated at the end of 6 years of drug-free period. EEG showed right frontal neuronal hyperexcitability, and cranial MRI demonstrated atrophy in the right hemisphere. At the last examination, skin lesions were prominently diminished, leaving small, hyperpigmented scars limited to some parts of the body only.

Conclusion: This case report emphasizes that in patients who admit with seizures, examination of skin and careful questioning of previous skin lesions are of diagnostic importance.

ÖZET

Bilimsel zemin: İnkontinensia pigmenti, deri, saç, diş ve santral sinir sisteminin (SSS) etkilendiği X-bağlı dominant geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Melanin aşırı depolanmasına sekonder gelişen deri bulguları tipiktir. SSS tutulumuna bağlı olarak kognitif etkilenme, mental retardasyon, kas güçsüzlüğü ve nöbetler görülebilir.

Olgu sunumu: Yedi yaşında kız çocuğu ilk kez 5 günlük iken parsiyel motor nöbetleri başlıyor. Yeni doğan döneminde ekstremitelerinde etrafı kısmen pigmentli plak oluşturan veziküller nedeniyle yapılan deri biyopsisi inkontinensia pigmenti tanısını kesinleştiriyor. Medikal tedaviye yanıt veren nöbetler, ilaçsız geçen altı yılın sonunda tekrarlıyor. EEG, sağ frontal bölgede nöronal hipereksitabilite ve kraniyal MRG sağ hemisferde atrofi göstermektedir. Son muayenede, geçen yıllar zarfında hiperpigmente lekelere dönüşen deri lezyonlarının oldukça azaldığı gözlemlendi.

Yorum: Bu olgu sunumu, nöbet ile başvuran hastalarda, deri muayenesinin ve eskiden var olan geçici deri lezyonlarının sorgulanmasının önemini vurgulamaktadır.

Keywords: incontinentia pigmenti, epilepsy, cerebral hemiatrophy

Anahtar kelimeler: inkontinensia pigmenti, epilepsi, serebral hemiatrofi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Gülçin Benbir
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel: 0533 226 37 97
drgulcinbenbir@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 13.07.2007

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 16.07.2007

GİRİŞ

Inkontinensia pigmenti (İP) (Bloch-Sulzberger sendromu), deri, saç, diş ve merkezi sinir sisteminin (MSS) etkilendiği, X kromozomunda yerleşen, nükleer faktör-κ B esansiyel modülatör (NEMO) gen mutasyonları sonucunda ortaya çıkan, ender, genetik bir hastalıktır.¹⁻⁴

İlk ortaya çıkanlar genellikle deri bulgularıdır, bunlar arasında birinci dönemde eritem, vesikül ve püstüller; ikinci dönemde verrüköz lezyonlar; üçüncü dönemde hiperpigmente çizgiler; dördüncü dönemde ise hipopigmentasyon, atrofi ve skar dokusu tipiktir.^{2,5,6} Deri bulguları erişkin yaş döneminde azalır ya da tamamen kaybolurlar.^{7,8} Yaklaşık %79,9 hastada deri bulgularının yanı sıra farklı şiddette eşlik eden diğer semptomlar görülür,⁹ bunlar arasında dental, oküler, kognitif etkilenme, motor-mental retardasyon, epilepsi, kas-iskelet sistemi etkilenmesi ve kardiyovasküler anomaliler yer almaktadır.^{2,5,10-13} Nörolojik problemler (motor-mental gelişim geriliği, mikrosefali, spastisite ve epileptik nöbetler) hastaların yaklaşık %10-30'unda görülür.^{1,7} Bu bulgular, deri bulgularının aksine kalıcı olmaları nedeniyle önemlidir.^{5,14,16}

Bu yazıda, yedi yaşında nöbet ile başvuran ve bebeklik döneminde tipik deri bulguları ile inkontinensia pigmenti tanısı alan bir hasta sunulmuştur. Bu bağlamda, inkontinensia pigmenti tanısının literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında kız çocuğu, son 3 aydır sol koluna lokalize fokal klonik motor nöbetleri vardır. Sağlıklı bir gebelik ve doğum sürecini takiben beşinci günde yüzün sol tarafında klonik çekilmelerin eşlik ettiği tüm uzuvlarda tonik kasılma ile şekillenen, birkaç dakika süreli ancak gün içinde 5-6 kez tekrarlayabilen nöbetleri olmuştur. Tetkiklerde hipomagnezemi dışında patoloji saptanmamış ve magnezyum tedavisi ile birlikte 15 mg/gün fenobarbital başlanmıştır. Fenobarbital tedavisi altında nöbetlerinin tekrar etmesi üzerine klonazepam ve valproik asit tedavisine geçilmiştir. Yirmi aylık olana dek başka nöbet

geçirmeyen hastanın ilaçları annesi tarafından kesilmiş ve nöbetleri üç ay öncesine kadar tekrar etmemiştir. Soygeçmişinde akrabalık hikâyesi, epilepsi, nöbet hikâyesi, benzer deri döküntüleri ya da herhangi bir genetik hastalık yoktur.

Nörolojik muayenesinde psiko-motor gelişim geriliği, bilateral optik atrofi, sol hemiparezi ve -atrofi saptandı. Ayrıntılı fundoskopik incelemesinde optik atrofi, arteriyovenöz malformasyon ve intraretinal neovaskülarizasyon bulundu. Diş muayenesinde parsiyel anodontia saptandı. Hastanın deri muayenesinde aksiler ve inguinal bölgelerde sınırlı lineer hiperpigmentasyon alanları gözlemlendi. Özgeçmişinde yeni doğan döneminden beri süregelen, tüm vücudunda, ekstremitelerde ve eklem bölgelerinde etrafı kısmen pigmentli plak oluşturan veziküller olduğu ve deri biyopsisi ile inkontinensia pigmenti tanısı aldığı öğrenildi. Ailenin vermiş olduğu bilgiye göre, bu lezyonların yaş ile birlikte gerilediği, azaldığı ve soluklaştığı öğrenildi (Şekil 1 ve 2).



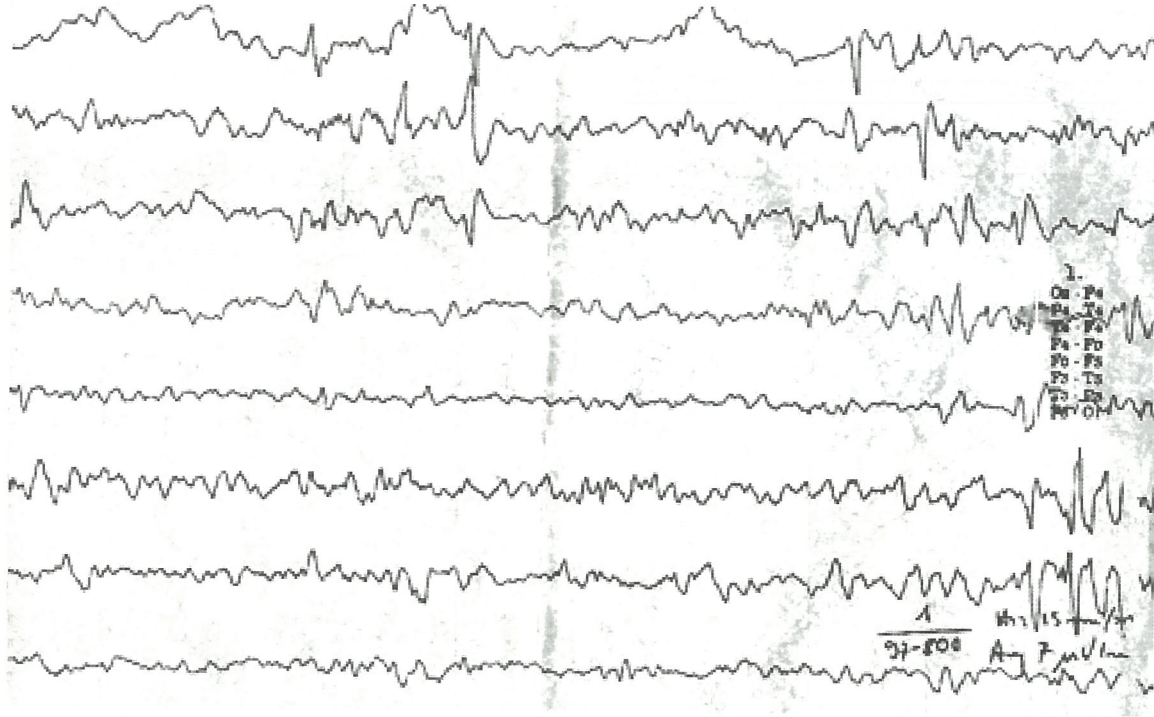
Şekil 1. Hastalığın ikinci evresinde, 2 yaşında iken tüm vücudunda ve ekstremitelerde hiperpigmente çizgiler



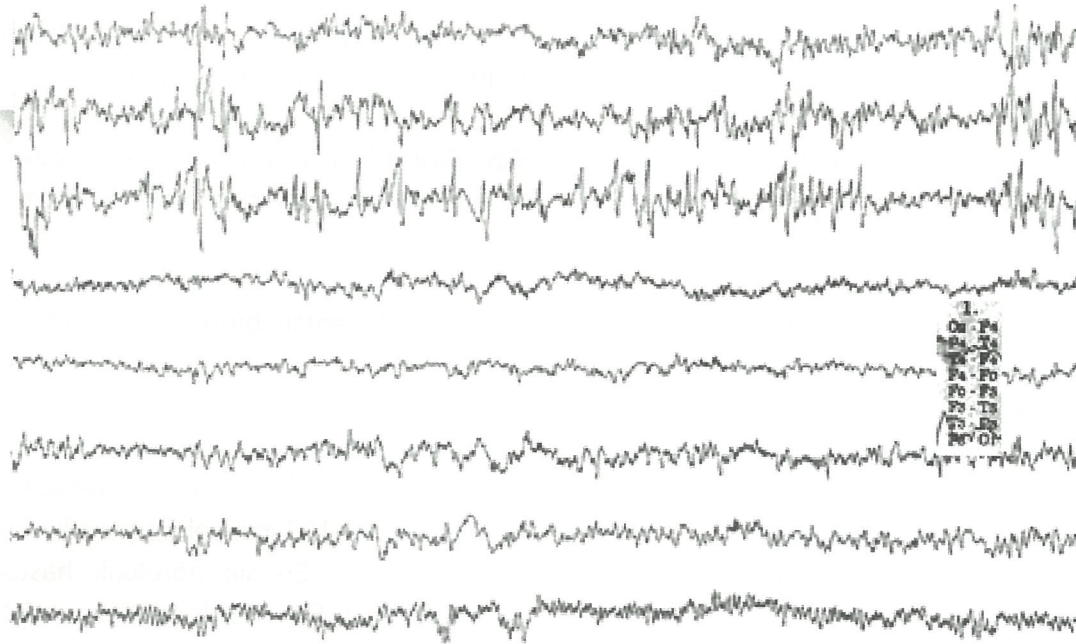
Şekil 2. Hastalığın üçüncü evresinde, 7 yaşında iken azalmış hiperpigmente lekeler

Hastanın hematolojik ve geniş biyokimyasal tetkikleri normal sınırlarda bulundu. Elektroensefalografide (EEG) yenidoğan döneminde sağ parietal, sağ frontal ve sol parietal bölgelerde birbirinden bağımsız keskin dalga elemanlarından oluşan

multifokal odaklar saptanırken (Şekil 3a), nöbetlerin görülmediği dönemlerde gerçekleştirilen tetkiklerde sağ hemisferde uyku iğlerinin görülmediği dikkati çekmiştir. Yedi yaşında nöbetlerin başladığı dönemde gerçekleştirilen EEG tetkikinde sağ

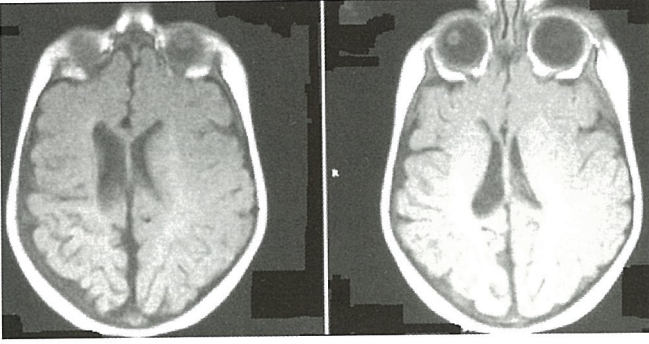


Şekil 3a. Hasta 41 günlükken çekilen EEG'de multipl diken-dalga odakları görülmektedir.



Şekil 3b. Hasta 7 yaşında iken çekilen EEG'de sağ temporal bölgede sık tekrarlayan diken-dalga aktivitesi görülmektedir.

temporal bölgede sık tekrarlayan, bazen diziler halinde gelen diken-dalgı aktivitesi saptandı (Şekil 3b). Erken ve geç dönemlerde gerçekleştirilen kraniyal manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) sağ serebral hemisferde atrofi izlendi (Şekil 4). 20 mg/gün valproik asit tedavisi başlanan hasta nöbetsiz olarak polikliniğimizde takip edilmektedir.



Şekil 4. Aksiyal T2-ağırlıklı MRG'de sağ serebral hemisfer atrofi

TARTIŞMA

İnkontinensia pigmenti erken bebeklik döneminde ortaya çıkan ve deri, diş, saç, göz ve MSS'yi etkileyen, nadir görülen genetik bir hastalıktır.^{5,17} Hastalığın ismi mikroskop altında deride görülen morfolojik değişiklikleri yansıtmaktadır. İlk olarak 1903 yılında Garrod tarafından tarif edilmiş, patogenezi 1926 yılında Sulzberger tarafından açıklanmış ve yerleşimi 1985 yılında Happel tarafından ortaya konulmuştur.¹⁸

İnkontinensia pigmenti (İP), nükleer faktör-κ B esansiyel modulatör (NEMO) gen mutasyonları sonucunda oluşur.^{3,4} İki alt tipinden İP tip 1 veya hipomelanozis, sporadik olabilen Xp11.21 gen lokusundaki mutasyon sonucu, İP tip 2 ise dominant geçişli Xq28 gen mutasyonları ile kalıtılmaktadır.^{19,20} Hastalık, bozuk X kromozomuna sahip hücrelerde ortaya çıkar.^{5,19} Çoğunlukla kız çocuklarda ortaya çıkar, mutasyona uğramış X kromozomunu taşıyan erkek çocuklar ise çoğunlukla ölürlür. Literatürde oldukça az sayıda erkek hasta bildirilmiştir. Bu durum üç muhtemel mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır: (i) anormal karyotip (örn. Klinefelter sendromu); (ii) hipomorfik mutasyon ve (iii) somatik mosaisizm.^{21,22}

Klinik özellikler

Deri bulguları: Derinin bazal tabakasındaki epidermal hücrelerde akut inflamasyon gelişir ve bu hücreler melanin depo edemez hale gelirler. Bu nedenle melanin, dermiste makrofajlar içinde birikir.¹⁷ Blaschko çizgileri boyunca uzanan döküntü, embriyogenez sürecindeki melanoblastların göç yollarını yansıtmaktadır. Doğum sonrası melanoblastların melanositlere dönüşmesi ile birlikte hastalık başlar.^{11,23}

Deri bulguları dört ayrı dönemde incelenir: (i) birinci dönemde lineer eritem, vesikül ve püstüller, Blaschko çizgileri boyunca veziküller; (ii) ikinci dönemde keratotik papül veya plaklar, verrüköz lezyonlar; (iii) üçüncü dönemde Blaschko çizgileri boyunca hiperpigmente çizgiler ve (iv) dördüncü dönemde ise hipopigmentasyon, atrofi ve skar dokusu tipiktir.^{2,5,6,18,24} Tırnak displazileri %40-60 vakada bulunmaktadır.¹⁷

Diş bulguları: Yaklaşık %65-90 vakada diş çıkartmada gecikme, diş şekil değişiklikleri (yuvarlak ya da koni şeklinde), hipodonti/mikrodonti, mikrognati/prognati gibi bulgular olabilmektedir.^{17,25}

Saç bulguları: Seyrek ve ince tipte saç yapısı ya da kısmi kellik görülebilir (%35-70).¹⁷

Göz bulguları: Göz anomalileri hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkar. Retinada dağınık yaygın hipopigmentasyon oldukça patognomik bir bulgudur. Bunun yanı sıra, mikroftalmi, lentiküler kanama, retrolental fibroplazi, katarakt ve optik atrofi görülebilir.¹⁷

MSS bulguları: MSS bulguları oldukça farklı olabilmektedir. Yaklaşık %10-40 vakada görülmele birlikte,¹⁷ %80-100 gibi oldukça yüksek oranlar da bildirilmiştir.^{26,27} En sık nörolojik hastalık mental retardasyondur.^{28,29} Otistik davranış sergileyen çoğu hastada geçirilmiş infantil spazm veya ağır nöbet hikayesi bulunmaktadır.^{28,30} Mental retardasyon ile nöbetler yaklaşık %65 vakada birliktelik gösterir.²⁸

Nöbetler sıklıkla yaşamın ilk yılı içinde başlarlar ve genellikle antiepileptik tedaviye dirençlidirler. İnkontinensia pigmenti, Bourneville's tüberoz skleroz ile birlikte yeni doğan döneminde nöbetlere neden olan diğer nörokütanöz sendromdur. Nöbetler genellikle vücudun bir tarafına sınırlıdır. Mental retardasyona, nöbetlere ve EEG değişikliklerine yol açan altta yatan patoloji nöroblast migrasyon bozukluğu,³¹ ensefalit,³² makrosefali^{28,29} ve mikrosefali²⁹ olabilir. Bu hastalarda ayrıca spastik paralizi, vücut asimetrisi, spina bifida ve kafatası deformasyonları da görülebilmektedir.¹⁷

MRG özellikleri

Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve özellikle MRG, MSS'deki pek çok anomaliyi göstermektedir. Kraniyal MRG'de anomali saptanan tüm hastalarda deri ve nörolojik bulguların olduğu, sadece kütanöz lezyonları olan ve nörolojik bozukluğu olmayan hastalarda ise MRG'de patoloji görülmediği bildirilmiştir.^{33,34} MSS'de potansiyel patojenik mekanizmalar inflamatuvar, gelişimsel, vasküler veya enfektif olabilir.³⁵ Lezyonlar doğumdan itibaren vardır ve yaşam süresince çok az değişiklik gösterir. Genellikle korteks, subkortikal ve derin ak madde, ependimal ve subependimal zonlarda yerleşmiştir. Sıklıkla fokaldır ve ependim ile korteks arasındaki serebral parenkimi etkileyecek şekilde radyal yayılımlar gösterir. Etkilenen alanlar, damar sulama alanlarına uymazlar. Bu değişikliklerin, nedeni bilinmeyen ve ilerleyici seyri olmayan akut inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.³³ Parenkimal bozuklukları olan hastaların, ağır, özellikle de kafa derisinde lezyonları olan hastalar olduğu bildirilmiştir.³³ Tek taraflı ya da bilateral serebral atrofi, korpus kallozum hipoplazisi ve serebellumda anormal sinyal değişiklikleri de bildirilen anomaliler arasındadır.³⁴ MRG ayrıca displazileri ve/veya diğer migrasyon anomalilerini ve hemimegalensefaliyi gösterebilir.^{31,36,37} Virchow-Robin boşlukları gibi minör anomaliler siktir.^{36,37} Buna karşın, MRG değişiklikleri kötü prognostik gösterge değildirler.³⁸

Periventriküler ak maddede yerleşen mikrovasküler hemorajik infarktlar da ender vakalarda bildirilmiştir. Özellikle erken başlangıç gösteren hastalarda yaşamın ilk haftalarında yapılan MRG'de multipl, genellikle periventriküler yerleşimli hemorajik infarktlar ile birlikte, damarlanmanın azalması ve intra-serebral damarlarda dolum kayıpları izlenmiştir.^{35,39}

Tanı ve Ayırıcı tanı

Deri lezyonlarının özellikle akut dönemde herpetik veziküller, impetigo, kandidozis, diğer otoimmün hastalıklar (During's herpetiform dermatit, büllöz pemfigoid) ve epidermolizis büllöza konjenitadan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.⁴⁰ Deri biyopsisi ve histolojik/sitolojik araştırma ile dermiste makrofajlar içerisinde yerleşmiş melanin pigmenti ve epidermal eozinofili İP için oldukça tipik bulgulardır.¹⁷ Periferik kanda da, akut dönemde %50'ye varan oranlarda eozinofili bulunabilir.^{17,41} Yaşla birlikte eozinofili azalır,⁴² ancak deri lezyonlarının şiddeti ile eozinofili arasında ilişki saptanmamıştır.^{5,43}

Özellikle infeksiyöz hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılabilmesi için mikrobiyolojik çalışmalar yapılmalıdır. İnkontinensia pigmentide vezikül sıvısı steril kalır.¹⁷

Radyolojik çalışmalar, MSS anomalilerinin ortaya konulması için gereklidir. Nöbet geçiren hastalarda elektroensefalografi ile epileptik aktivite varlığı araştırılmalıdır.

İnkontinensia pigmentide kesin tanı gen mutasyonunu ortaya konulması ile olur. Erkek hastalarda ise ayrıca karyotip tanımlamasının yapılması (örn. XXY sendromu) gerekmektedir.¹⁷

Tedavi

Veziküller dönemde ikincil infeksiyonlardan kaçınılması amacıyla veziküller patlatılmamalıdır¹⁷ ve eğer olursa ikincil infeksiyonlar tedavi edilmelidir. Glukokortikosteroidler ile lokal anti-inflamatuvar tedavi uygulanabilir.⁴⁴ Nöbet geçiren hastalarda

antiepileptik tedavi gereklidir. Diş ile ilgili bozukluklar ortodontist tarafından değerlendirilmeli ve gerekli cerrahi girişim uygulanmalıdır.

Prognoz

İnkontinensia pigmentide stabil olmayan gen yapısı nedeniyle miyelojenik lösemi, Wilms tümörü ve retinoblastom gibi malin tümörler görülebilir ve mortalite sıklıkla malin tümörlerin varlığına bağlıdır.¹⁷ Yeni doğan dönemindeki arteriyel infeksiyonlar ve MSS fonksiyon bozuklukları da mortaliteyi artırmaktadır.¹⁷

SONUÇ

Bu olgu sunumu ile nöbet geçiren hastalarda deri lezyonlarının dikkatlice incelenmesi, dahası, eskiden var olan geçici deri lezyonlarının sorgulanmasının önemi ele alınmıştır. Ayrıca, inkontinensia pigmentinin yeni doğan dönemindeki ailesel veya sporadik, selim gidişli nöbetlerin ayırıcı tanısındaki yerinin vurgulanması amaçlanmıştır. Hastanın takibinde, en iyi şekilde tetkik ve tedavi edilebilmesi için, inkontinensia pigmentinin birçok farklı sistemi etkilemesi nedeniyle, multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 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.
- Cohen BA. Incontinentia pigmenti. *Neurol Clin* 1987;5:361-77.
- Oranje AP, Arts WF, Wagner A, van der Hout AH, Simonsz HJ. From gene to disease; incontinentia pigmenti and the NEMO-gene. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1682-1685.
- Sefiani A, Abel L, Heuertz S, Sinnett D, Lavergne L, Labuda D, Hors-Cayla MC. The gene for incontinentia pigmenti is assigned to Xq28. *Genomics* 1989;4:427-429.
- Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53-9.
- Weston WL, Lane AT. Neonatal dermatology. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York, 1999;pp 1661-1682.
- Welbury TA, Welbury RR. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): report of case. *J Dent Child* 1999;213-5.
- Yamashiro T, Nakagawa K, Takada K. Case report: orthodontic treatment of dental problems in Incontinentia pigmenti. *Angle Orthodont* 1998;68:281-4.
- Carney RG. Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1976;112:535-542.
- Macey-Dare LV, Goodman JR. Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent* 1999;9:293-7.
- Cohen PR. Incontinentia pigmenti: clinicopathologic characteristics and differential diagnosis. *Cutis* 1994;54:161-6.
- Garcia-Bravo B, Rodriguez-Pichardo A, Camacho-Martinez F. Incontinentia pigmenti. Study of 3 families. *Ann Dermatol Venereol* 1986;113:301-308.
- Peltonen L. Incontinentia pigmenti in four generations. *Dermatologica* 1986;172:201-204.
- Dominguez-Reyes A, Aznar-Martin T, Cabrera-Suarea E. General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. *Med Oral* 2002;7:293-297.
- Vogt J, Matheson J. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:454-456.
- Garcia-Dorado J, de Unamuno P, Fernandez-Lopez E, Salazar Veloz J, Armijo M. Incontinentia pigmenti: XXY male with a family history. *Clin Genet* 1990;38:128-138.
- Buinauskiene J, Buinauskaite E, Valiukevičienė S. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in neonates. *Medicina (Kaunas)* 2005;41(6):498.
- Kurleman G. Neurokutane Syndrome. In: Traupe H, Hamm H. *Pediatric Dermatologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1999. p. 99-100.
- Smahi A, Hyden-Granskog C, Peterlin B. The gene for the familial form of incontinentia pigmenti (IP2) maps to the distal part of Xq28. *Hum Mol Genet* 1994;3:273-8.
- Bruckner AL. Incontinentia pigmenti: a window to the role of NF-kappa B function. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23(2):116-24.
- Kenwick S. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome: the international IP consortium. *Am J Hum Genet* 2001;69:1210-7.
- Fowell SM, Greenwald MJ, Prendiville JS, Jampol LM. Ocular findings of incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29:180-4.
- Moss C. Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines. *Am J Med Genet* 1999;85:330-3.
- Patrizi A, Neri I, Guareschi E, Cocchi G. Bullous recurrent eruption of incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 2004;21(5):613-4.
- Sahn EE, Davidson LS. Incontinentia pigmenti: three cases with unusual features. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:852-857.
- Hara M, Saito K, Yajima K, Fukuyama Y. Clinico-pathological study on hypomelanosis of Ito - a neurocutaneous syndrome. *Brain Dev* 1987;9:141.
- Hamada K, Tanaka T, Ohdo S, Hayakawa K, Kikuchi I, Katsuya H. Incontinentia pigmenti achromians as part a neurocutaneous syndrome: a case report. *Brain Dev* 1979;1:313-317.
- Ruiz-Maldonado R, Toussaint S, Tamayo L, Laterza A, del Castillo V. Hypomelanosis of Ito: diagnostic criteria and report of 41 cases. *Pediatr Dermatol* 1992;9:1-10.
- Pascual-Castroviejo I, Lopez Rodriguez L, de la Cruz Medina M, Salamanca Maesso C, Roche Herrero C. Hypomelanosis of Ito. Neurological complications in 34 cases. *Can J Neurol Sci* 1988;15:124-129.
- Pascual-Castroviejo I. Hipomelanosis de Ito. Alteraciones neurológicas en una serie de 48 casos. In: Pascual-Castroviejo I, editor. *Trastornos neuroectodérmicos*. Barcelona: JR Prous, 1989:127-137.

-
31. Hara M, Kozasa M, Mituisi Y, Yajima K, Saito K, Fukuyama Y. Ito syndrome (hypomelanosis of Ito) as a cause of intractable epilepsy. In: Pascual-Castroviejo I, editor. *Trastornos neuroectodérmicos*. Barcelona: JR Prous, 1989:221-225.
 32. Carrascosa Romero MC, Ruiz Cano R, Medina Monzon C, Perez Garcia L, Martinez Gutierrez A, Tebar Gil R. [Neonatal convulsions caused by incontinentia pigmenti with left opercular dysgenesis]. *Rev Neurol* 2003 Jan 1-15;36(1):36-9.
 33. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Martinez V. Incontinentia pigmenti: clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients. *Neurologia* 2006;21(5):239-48.
 34. Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martinez Fernandez V, Perez-Romero M, Escudero RM, Garcia-Penas JJ, Sanchez M. Incontinentia pigmenti: MR demonstration of brain changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(8):1521-7.
 35. Hennel SJ, Ekert PG, Volpe JJ, Inder TE. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol* 2003;29:148-150.
 36. Steiner J, Adamsbaum C, Desguerres I, et al. Hypomelanosis of Ito and brain abnormalities: MRI findings and literature review. *Pediatr Radiol* 1996;26:763-768.
 37. Williams DW, Elster AD. Cranial MR imaging in hypomelanosis of Ito. *J Comput Assisted Tomogr* 1990;14:981-983.
 38. Fryburg JS, Lin KY, Matsumoto J. Abnormal head MRI in a neurologically normal boy with hypomelanosis of Ito. *Am J Med Genet* 1996;66:200-203.
 39. Kasai T, Kato Z, Matsui E, Sakai A, Nishida T, Kondo N, Taga T. Cerebral infarction in incontinentia pigmenti: the first report of a case evaluated by single photon emission computed tomography. *Acta Paediatr* 1997 Jun;86(6):665-7.
 40. Faloyin M, Levitt J, Bercowitz E, Carrasco D, Tan J. All that is vesicular is not herpes: Incontinentia pigmenti masquerading as herpes simplex virus in a newborn. *Pediatrics* 2004;114(2):270-2.
 41. Kim BJ, Shin HS, Won CH, et al. Incontinentia Pigmenti: Clinical Observation of 40 Korean Cases. *J Korean Med Sci* 2006;21:474-7
 42. El-Benhawi MO, George WM. Incontinentia pigmenti. *Cutis* 1988;41:259-62.
 43. Berretty PJ, Cormane RH. Eosinophilic granulocytes and skin disorders. *Int J Dermatol* 1981;20:531-40.
 44. Wiederholt T, Poblete-Gutierrez P, Ott H, Lehmann S, Grussendorf-Conen EI, Beermann T, Frank J. Incontinentia pigmenti in a five-week-old girl. *Hautarzt* 2004;55(10):999-10