

İnkontinensiya Pigmenti: Oküler Genetik Çalışmalar

Incontinentia Pigmenti: Ocular Genetic Studies

¹Didem DİZDAR YİĞİT / ORCID No: 0000-0001-7309-3293

¹Aslan AYKUT / ORCID No: 0000-0001-5426-1992

²Özlem ŞAHİN / ORCID No: 0000-0003-2907-2852

¹Dr. Öğr. Üyesi, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 16/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08/09/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0519

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fevzi Çakmak, Muhsin Yazıcıoğlu Cd No:10, 34899 Pendik/İstanbul

Tel./Phone: +905059225753 **E-posta/E-mail:** aslanaykut81@gmail.com

ÖZ

İnkontinensiya pigmenti (İP), X-kromozomuna bağlı dominant kalıtılan nadir bir genodermatozdur ve özellikle oküler sistemde belirgin bulgulara yol açar. Bu çalışmada, İP'nin oküler etkileri, genetik temel ve hayvan modellerindeki oküler-genetik bulgular incelenmiştir. Genetik olarak, İP'nin temel nedeni, IKBKG genindeki mutasyonlardır. Bu gen, NF-KB sinyal yolunun düzenleyicisi olan NEMO proteinini kodlar. NEMO eksikliği, hücrelerin apoptoza yatkın hale gelmesine yol açar ve bu durum, İP'nin oküler ve diğer ektodermal bulgularının gelişimine neden olur. Gelecekteki tedavi stratejileri, NF-KB yollarının modülasyonu, inflamatuvar sitokinlerin blokajı ve apoptozis yollarının hedeflenmesi gibi yaklaşımları içerebilir.

Anahtar kelimeler: Genetik çalışmalar, genodermatoz, inkontinensiya pigmenti

Abstract

Incontinentia pigmenti (IP) is a rare X-linked dominant genodermatosis that leads to significant ocular findings. This study examines the ocular effects of IP, its genetic basis, and ocular-genetic findings in animal models. Genetically, the primary cause of IP is mutations in the IKBKG gene. This gene encodes NEMO, a regulatory protein essential for the activation of the NF-KB signaling pathway. NEMO deficiency results in increased susceptibility of cells to apoptosis, contributing to the development of ocular and other ectodermal manifestations of IP. Future therapeutic strategies may include modulation of NF-KB pathways, inhibition of inflammatory cytokines, and targeting apoptotic pathways.

Keywords: Genetics, genodermatosis, incontinentia pigmenti

Giriş

İP, X-kromozomuna bağlı dominant kalıtılan, genellikle erkeklerde ölümcül seyreden (erkek vakalar %3'ten az) nadir bir genodermatozdur.^{1,2} Özellikle cilt, dişler, saçlar, tırnaklar, merkezi sinir sistemi ve gözler gibi ektodermal dokuları etkiler.² Bloch-Sulzberger sendromu adıyla da anılan sendrom, doğumdan itibaren tipik deri bulgularıyla

(vezikül, verrüköz lezyonlar, hiperpigmente döküntüler vb.) seyrederken, oküler tutulum hastaların yaklaşık %35'inde görülür.^{1,3} İP'de göz tutulumu çoğunlukla tek taraflı veya belirgin derecede asimetriktir. Hastaların %20'sinde, çoğunluğu retinal problemlere bağlı olarak, ciddi derecede görme kaybı görülür.⁴ Bu derlemede İP'nin oküler etkileri,

altta yatan genetik mekanizmalar ve hayvan modellerinden elde edilen oküler-genetik çalışmalara dair bulgular incelenmiştir.

İP'nin Oftalmolojik Etkileri

İP'li hastalarda retina başta olmak üzere optik sinir, iris, lens, kornea dahil gözün hemen her yapısı etkilenebilir. Oküler tutulum çoğunlukla yaşamın ilk aylarında belirti verir. İP'li yenidoğanlarda deride döküntü saptanır saptanmaz, göz muayenesi de yapılmalıdır.⁵ Retinopati genellikle doğumdan sonra ilk 1-2 ay içinde gelişir. En sık karşılaşılan bulgu şaşılık (%18,2) ve retrolental kitle veya psödogliomadır (%15,4).¹

Bu hastaların retinasında periferik retinal iske mi alanları tipiktir. Beraberinde mikroanevrizmalar, arteriyovenöz şantlar ve neovaskülarizasyon odakları gelişebilir.^{6,7} Histopatolojik incelemelerde, retinada perivasküler melanin yüklü makrofaj birikimleri ve retinal pigment epitel (RPE) proliferasyon odakları gösterilmiştir.⁸⁻¹⁰ İlerleyen dönemlerde fibrovasküler proliferasyon ve traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir. Bebeklik döneminde ilerlemiş retinopati retrolental fibroplazi şeklinde fark edilebilir. Prematüre retinopatisi ve retinoblastom ile karıştırılabilir.^{4,6} Bazı İP'li vakalarda foveal hipoplazi ve maküler mikroanevrizmalar bildirilmiştir.¹¹ Fundus fluorescein anjiyografi incelemelerinde anormal vasküler looplar, kapiller iske mi alanları, vasküler anastomozlar, patolojik olarak düzleşmiş periferik retinal damarlar ile neovaskülarizasyon saptanan olgular bildirilmiştir.¹² Fundus muayenesi normal görünen bazı gözlerde bile anjiyografide subklinik perfüzyon kusurları saptanmıştır. Optik koherens tomografi (OKT) incelemeleri, İP'li çocukların makulasında dış pleksiform tabakalarda yapısal bozukluklar, epiretinal membran, maküler psödohol ve retina incelmeleri olabileceğini göstermektedir. Bu durum, özellikle bilateral olduğunda, görme keskinliğini etkileyebilir.¹³ Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) bulgularında bozukluk da bu hastalarda çoğunlukla görülmektedir. Bunlar vasküler looplar, derin ve yüzeysel kapiller pleksusta akım azalması ve vasküler dansite azalması olarak sıralanabilir.¹³ Çoğu bebekte başlangıçta periferik retinal avasküler alanlar dışında belirti bulunmazken, bazı olgularda birkaç hafta içinde neovaskülarizasyon ve fibrozis gelişebilmektedir. Hızlı ilerleyen vakalar, hayatın ilk birkaç ayında retina dekolmanı ile sonuçlanabilir. Literatürde 1 aylık bir bebekte fulminan retinopati ve körlük geliştiği bildirilmiştir.¹⁴ Bu nedenle yaşamın ilk yılı, özellikle de ilk 3-6 ay, İP'ye bağlı göz bulgularının ortaya çıkış ve ilerlemesi için kritik dönemdir.⁵

Şiddetli retina iske misini olan vakalarda optik disk üzerinde neovaskülarizasyon görülebilir. Diskte neovaskülarizasyon proliferatif retinopati ile birlikte görülür, ve vitreus içine kanama veya fibrozisle sonuçlanabilir.¹⁵ Optik atrofi de gelişebilmektedir.

Ön segment bulgusu olarak, İP olgularında iris stromasında atrofi alanları ve pigment dağılımında heterojenliğe bağlı heterokromi tanımlanmıştır. Bazı vakalarda ön sineşi ve iriste hipoplazi rapor edilmiştir. Bu bozukluklar, muhtemelen ileri evre retinopatiyle gelişen inflamasyon ve neovaskülarizasyon süreçlerine ikincil olarak ortaya çıkar.^{16,17} Konjenital katarakt olgularda genellikle retina dekolmanına bağlı olarak gelişir.¹⁷ Kornea bulguları izole olarak nadir görülür. Bildirilen korneal anormallikler arasında: retina dekolmanı sonucu fizik gözlerde bant keratopatisi; epitel ve ön stromada yama tarzında asimetrik dağılım gösteren, büllöz keratopati benzeri yüzeysel büllöz opasiteler; iris kistine bağlı konjenital glokom ve megalokornea; kataraktla birlikte görülen kornea ödemi; fluoresceinle boyanan epitel defekti ile birlikte midstromal haze gibi bulgular sayılabilir.^{3,18,19}

Diğer göz bulguları arasında ptozis, nazolakrimal kanal tıkanıklığı, şaşılık, nistagmus, mikroftalmi, konjonktival hiperpigmentasyon, mavi sklera gibi bulgular sayılabilir.^{4,16,17,19-22} İlerleyen yaşlarda, İP'li hastalarda yeni oküler lezyon gelişme riski azalır, ancak mevcut lezyonların seyri değişebilir. Bebeklikte retina tutulumu olmayan bir çocuk ileride de büyük olasılıkla göz sorunu yaşamaz. Chen ve arkadaşlarının uzun süreli takip çalışmasında, İP'li gözlerde ortalama 9,3 yıl sonunda %22 oranında retina dekolmanı geliştiği, bu dekolmanların büyük kısmının çocukluk döneminde ortaya çıktığı rapor edilmiştir.²³

İP'nin Genetik Temeli

İP'nin genetik temeli, "inhibitor of nuclear factor kappa B kinase regulatory subunit gamma" (IKBKG) genindeki mutasyonlar ile ilişkilidir. IKBKG geni, "nuclear factor kappa B" (NF-κB) sinyal yolunda kritik bir düzenleyici olan "NF-κB essential modulator" (NEMO) proteinini kodlar.²⁴ NEMO proteini, hücreyi TNF-α gibi uyarılarla indüklenen apoptozdan koruyan ve bağışıklık/inflamatuvar yanıtları düzenleyen NF-κB transkripsiyon faktörünü aktif hale getiren kompleksin parçasıdır. İP olgularının yaklaşık %80'inde, X kromozomu üzerindeki IKBKG geninde ekzon 4-10'u içeren bir genomik delesyon saptanır. Bu gen Xq28 bölgesinde yer alır ve NF-κB yolunu düzenleyerek hücre proliferasyonu, apoptoz ve inflamasyon süreçlerine

katılır.^{24,25} Sonuçta NEMO fonksiyonunun kaybı, NF- κ B aktivitesini azaltır ve hücrelerin apoptoza yatkın hale gelmesine yol açar.²⁶ Bu nedenle “null” NEMO mutasyonları erkek embriyolarda genellikle letaldir; kadın taşıyıcılar ise mozaik bir fenotiple yaşayabilir.²⁷⁻²⁹ İP’li kadınlarda bir X kromozomunda mutasyonlu IKBKG aleli bulunurken diğer X kromozomu normaldir. Lyonizasyona (X inaktivasyonuna) bağlı olarak mutant alelin ekspresyonu vücut dokularında mozaik tarzda dağılım gösterir. Mutant geni aktif olarak taşıyan hücreler NF- κ B eksikliği nedeniyle ölümler, normal aleli taşıyan hücreler hayatta kalır. Bu süreç, deride Blaschko çizgileri boyunca görülen tipik yama şeklinde pigmenter lezyonları açıklar; aynı mozaik durum, retina ve kornea gibi diğer dokulardaki asimmetrik tutulumun da açıklaması olabilir.^{27,28}

İP’li erkek hastaların yaşaması son derece nadirdir (vaka serilerinin %3’ünden azı). Erkek olgularda yaşamı mümkün kılan durumlar: (i) 47,XXY Klinefelter sendromu (ii) somatik mozaiklik ve (iii) hipomorfik mutasyonlar (NEMO fonksiyonunu kısmen koruyan daha hafif mutasyonlar) olarak tanımlanmıştır.²⁹

IKBKG genindeki mutasyonların %20’lik kısmını, yukarıdaki yaygın delesyon dışındaki nokta mutasyonlar (missense, nonsense), küçük insersiyon/delesyonlar veya genomik yeniden düzenlenmeler oluşturur. Fusco ve arkadaşları tarafından 2008 yılında 13 yeni IKBKG mutasyonu tanımlanarak bu mutasyonel çeşitlilik gösterilmiştir. Bu nadir mutasyonların bazıları, klasik cilt bulgularıyla beraber daha hafif oküler tutulum veya ek immün yetmezlik tablosu (örn. EDA-ID: Ektodermal displazi ve immün yetmezlik) gibi klinik sonuçlara yol açabilir.³⁰

İP ile İlişkili Oküler Genetik Çalışmalar

İP’de göz tutulumu gösteren olgularla göstermeyenler arasında genetik farklılıklar bulunabileceğine dair kanıtlar vardır. IKBKG mutasyonu pozitif olan vakalarda genellikle deri bulguları dışında diş, saç, göz anomalileri gibi ek özelliklerin daha sık olduğu bildirilmiştir. Wang ve arkadaşları tarafından 42 İP hastasından, IKBKG mutasyonu pozitif olanlarda göz anomalisi sıklığı %45 olarak, buna karşın mutasyon negatif olanlarda %29 olarak bildirilmiştir.³¹ Bir diğer belirleyici faktör de X-inaktivasyon modelidir. Rastgele inaktivasyona sahip olgularda ciddi santral sinir sistemi (SSS) bulguları daha sıkken, geçişli X-inaktivasyona sahip hastalarda SSS ve göz tutulumu daha hafif seyretme eğilimindedir. Aslında benzer mutasyona sahip iki birey arasındaki fenotipik farklılıklar, ek genetik

modülatörler veya kromozom haritasındaki varyasyonlara da bağlanabilir. Özetle, mutasyon tipi, X-inaktivasyon paterni ve bireyin genomik arka planının fenotip şiddetini belirlediği düşünülmektedir.³²⁻³⁵

İP tanısında moleküler testler öncelikle en yaygın mutasyon olan IKBKG delesyonunu saptamaya yöneliktir. Basit PCR yöntemleriyle bu mutasyon saptanabilir.³² PCR ile bu 4-10. ekzonları kapsayan 11.7 kb’lık rekürren delesyon saptanamazsa, laboratuvarlar tüm IKBKG kodlayan bölgelerini ve ekzon-sınırlarını sıralayan Sanger dizileme yaparak nokta mutasyon veya küçük insersiyon/delesyonları tarayabilir.³⁶ Modern genomik test yöntemlerinden bütün ekzom veya panel dizileme kullanılırken, İP için dikkat edilmesi gereken özel bir nokta, IKBKG genine çok benzeyen bir psödogen IKBKGPI geninin varlığıdır. Kromozom Xq28’de yer alan bu psödogen, genin ekzon 3-10 kopyalarını içerdiğinden kısa okumalı dizilemede karışıklığa yol açabilir. Bunu aşmak için uzun okumalı sıralama tekniği kullanılması önerilmiştir.³⁷

Moleküler tanı yöntemleri hastanın cinsiyeti ve klinik durumuna göre çeşitlilik gösterebilir. Kadınlarda heterozigot mutasyon her hücrede mevcutken, erkek mozaik vakalarda çoklu doku örneklerinde analiz yapılması gerekebilir. Prenatal tanı için IKBKG delesyonuna yönelik spesifik PCR testleri kullanılabilen, böylece aile öyküsünde bilinen İP mutasyonu varsa amniyosentez veya koryon villus örneklerinden hızlı tanı konulabilir. Genetik danışmanlık açısından İP hastalarının %50 ihtimalle her hamilelikte etkilenmiş bir çocuk (çoğunlukla kız) doğurabileceği bilgisi verilmelidir. Erkek bebeklerin çoğu intrauterin dönemde kaybedileceğinden, tekrarlayan erkek abortusları dikkat çekebilir.

Yakın tarihte, geniş kapsamlı genomik yaklaşımların İP’yi daha iyi tanımaya yardım edeceği gösterilmiştir. 2025’te yapılan bir çalışmada, tüm genom dizilemesi ile IKBKG’de daha önce tanımlanmamış ve geleneksel testlerde saptanamamış nadir varyantlar ortaya çıkartılmıştır.³⁸ Bu tip raporlar sadece tanısal doğruluk için değil, aynı zamanda yeni genetik varyantların ve mutasyon mekanizmalarının anlaşılması için de önemlidir.

İP’nin genetik mekanizmaları ve oküler bulguları arasındaki ilişkiyi anlamak için özellikle hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar değerli bilgiler sağlamıştır. NEMO geninin fare modeli, İP patogenezi için kullanılmıştır. Tam NEMO inaktivasyonu erkek farelerde ölüme yol açtığından, çalışmalar dişi heterozigot fareler üzerinde yapılmıştır. NEMO heterozigot dişi fareler, derilerinde İP’ye benzer yamalı pigment anomalileri geliştirerek hastalığın

cilt fenotipini taklit etmiştir. Bu farelerin gözlerinde de retina damar yapısında belirgin anormallikler saptanmıştır. Özellikle postnatal birkaç ay içinde retinal arteriollerde belirgin daralma, kıvrım artışı ve damar kalınlığında artış gözlemlenmiştir.^{34,39,40} İP tanılı insan retinasından farklı olarak, NEMO heterozigot farelerin retinasında ciddi iskemi veya neovaskülarizasyon oluşmamıştır. Yani bu fare modelinde insanlardaki İP gibi proliferatif retinopati tam olarak ortaya çıkmamıştır. Bu durum, fare retinasının damarlanma ve iyileşme dinamiklerinin insandan farklı olmasına bağlanabilir. İP'nin özellikle göz üzerindeki etkilerini tam anlamıyla yansıtabilecek ideal bir hayvan modeli bulunmamaktadır. Ancak bu modele göre İP'deki temel sorunun arteriyel daralma ve dolaşım bozukluğu olduğu düşünülebilir.⁴¹

Moleküler düzeyde, İP'de NEMO eksikliği, hücreleri TNF- α aracılı apoptoza karşı savunmasız bırakır. Bu durum, retina başta olmak üzere endotel ve nöral hücrelerin hasara açık olmasına yol açabilir.²⁶ Endotel hücre kültürlerinde, NEMO/NF- κ B yollarının baskılanmasının damar bütünlüğünü bozan ve neovaskülarizasyon oluşumuna zemin hazırlayan gen ekspresyon değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Örneğin bir hayvan çalışmasında, NF- κ B sinyalinin zayıflamasının, damar bütünlüğünü koruyan cIAP1 proteininde azalma ve endotel hücre apoptozunda artışa yol açtığı saptanmıştır.⁴² Buna göre İP'deki vaskülopati de, NEMO yokluğunun endotel hücre ölümüne ve düzensiz damar onarımına neden olmasından kaynaklanıyor olabilir.

İP Tedavisinde Gelecek Hedefleri

İP için spesifik bir gen tedavisi henüz yoktur; ancak genetik ve moleküler bulgular, tedavi stratejilerini şekillendirecektir. Geleceğe dönük olarak, genetik araştırmalar İP patofizyolojisini aydınlattıkça potansiyel tedavi hedefleri de belirecektir. Örneğin NF- κ B yolağı regülasyonu, inflammatuar sitokin blokajı veya apoptozis yollarını hedefleyen moleküller teoride tedavi seçenekleri olarak araştırılabilir. Henüz klinikte kullanılsa da, NF- κ B aktivitesini modüle eden ajanlar (örneğin bazı MS ilaçları veya antienflamatuarlar) İP'deki patolojik süreçlere ışık tutabilir. NEMO mutasyonunun yol açtığı apoptoz artışını engelleyecek stratejiler veya Wnt yoluyla ilişkili sinyaller üzerinde durulması da bir başka olası yaklaşımdır. Günümüzde en yakın hedef, rutin tarama ve erken teşhis ile argon lazer veya gerekirse cerrahi müdahaleler yoluyla göz bulguları gelişen olgularda görmeyi korumaktır.^{5,43}

Kaynaklar

1. Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arch Dermatol.* 1976;112(4):535-542.
2. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):169-187. doi:10.1067/mjd.2002.125949
3. Mayer EJ, Shuttleworth GN, Greenhalgh KL, Sansom JE, Grey RH, Kenwright S. Novel corneal features in two males with incontinentia pigmenti. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(5):554-556. doi:10.1136/bjo.87.5.554
4. Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia pigmenti: a comprehensive review and update. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46(6):650-657. doi:10.3928/23258160-20150610-09
5. Michel S, Reynaud C, Daruich A, et al. Early management of sight threatening retinopathy in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):223. doi:10.1186/s13023-020-01509-2
6. Watzke RC, Stevens TS, Carney RG, Jr. Retinal vascular changes of incontinentia pigmenti. *Arch Ophthalmol.* 1976;94(5):743-746. doi:10.1001/archophth.1976.03910030353001
7. Francois J. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) and retinal changes. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(1):19-25. doi:10.1136/bjo.68.1.19
8. McCrary JA, 3rd, Smith JL. Conjunctival and retinal incontinentia pigmenti. *Arch Ophthalmol.* 1968;79(4):417-422. doi:10.1001/archophth.1968.03850040419010
9. Mensheha-Manhart O, Rodrigues MM, Shields JA, Shannon GM, Mirabelli RP. Retinal pigment epithelium in incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol.* 1975;79(4):571-577. doi:10.1016/0002-9394(75)90794-1
10. Rosenfeld SI, Smith ME. Ocular findings in incontinentia pigmenti. *Ophthalmology.* 1985;92(4):543-546. doi:10.1016/s0161-6420(85)34010-1
11. Goldberg MF, Custis PH. Retinal and other manifestations of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Ophthalmology.* 1993;100(11):1645-1654. doi:10.1016/s0161-6420(93)31422-3
12. Kim SJ, Yang J, Liu G, Huang D, Campbell JP. Optical coherence tomography angiography and ultra-widefield optical coherence tomography in a child with incontinentia pigmenti. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018;49(4):273-275. doi:10.3928/23258160-20180329-11
13. Liu TYA, Han IC, Goldberg MF, Linz MO, Chen CJ, Scott AW. Multimodal retinal imaging in incontinentia pigmenti including optical coherence tomography angiography: findings from an older cohort with mild phenotype. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(5):467-472. doi:10.1001/jamaophthol.2018.0475
14. Chao AN, Lai CC, Kao LY, Hsu JF, Yang KJ, Chen TL. Incontinentia pigmenti: a florid case with a fluminant clinical course in a newborn. *Retina.* 2000;20(5):558-560. doi:10.1097/00006982-200005000-00026
15. Shah GK, Summers CG, Walsh AW, Neely KA. Optic nerve neovascularization in incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(3):410-412. doi:10.1016/s0002-9394(14)70841-4
16. Spallone A. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): seven case reports from one family. *Br J Ophthalmol.* 1987;71(8):629-634. doi:10.1136/bjo.71.8.629
17. Holmstrom G, Thoren K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(3):348-353. doi:10.1034/j.1600-0420.2000.078003348.x
18. Ferreira RC, Ferreira LC, Forstot L, King R. Corneal abnormalities associated with incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(4):549-551. doi:10.1016/s0002-9394(14)70183-7

19. Cole JG, Cole HG. Incontinentia pigmenti associated with changes in the posterior chamber of the eye. *Am J Ophthalmol.* 1959;47(3):321-328.
20. Roberts JL, Morrow B, Vega-Rich C, Salafia CM, Nitowsky HM. Incontinentia pigmenti in a newborn male infant with DNA confirmation. *Am J Med Genet.* 1998;75(2):159-163. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19980113)75:2<159::aid-ajmg7>3.0.co;2-o
21. Smith B, Bedrossian EH, Jr. Incontinentia pigmenti associated with nasolacrimal duct obstruction. *Ophthalmic Surg.* 1984;15(12):980-982.
22. Bec, Calmettes, Deodati. Incontinentia pigmenti and corneal lesions. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1956;7:686-689.
23. Chen CJ, Han IC, Tian J, Munoz B, Goldberg MF. Extended follow-up of treated and untreated retinopathy in incontinentia pigmenti: analysis of peripheral vascular changes and incidence of retinal detachment. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(5):542-548. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.22
24. Bodemer C, Diociaiuti A, Hadj-Rabia S, et al. Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):1415-1424. doi:10.1111/jdv.16403
25. Wright JT, Fete M, Schneider H, et al. Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):442-447. doi:10.1002/ajmg.a.61045
26. Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature.* 2000;405(6785):466-472. doi:10.1038/35013114
27. Wieacker P, Zimmer J, Ropers HH. X inactivation patterns in two syndromes with probable X-linked dominant, male lethal inheritance. *Clin Genet.* 1985;28(3):238-242. doi:10.1111/j.1399-0004.1985.tb00392.x
28. Migeon BR, Axelman J, Jan de Beur S, Valle D, Mitchell GA, Rosenbaum KN. Selection against lethal alleles in females heterozygous for incontinentia pigmenti. *Am J Hum Genet.* 1989;44(1):100-106.
29. Kenwrick S, Woffendin H, Jakins T, et al. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001;69(6):1210-1217. doi:10.1086/324591
30. Fusco F, Pescatore A, Bal E, et al. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations. *Hum Mutat.* 2008;29(5):595-604. doi:10.1002/humu.20739
31. Wang R, Lara-Corrales I, Kannu P, Pope E. Unraveling incontinentia pigmenti: a comparison of phenotype and genotype variants. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(5):1142-1149. doi:10.1016/j.jaad.2019.01.093
32. How KN, Leong HJY, Pramono ZAD, Leong KF, Lai ZW, Yap WH. Uncovering incontinentia pigmenti: from DNA sequence to pathophysiology. *Front Pediatr.* 2022;10:900606. doi:10.3389/fped.2022.900606
33. Kim HY, Song HB, Kim KH, et al. Importance of extracutaneous organ involvement in determining the clinical severity and prognosis of incontinentia pigmenti caused by mutations in the IKBKG gene. *Exp Dermatol.* 2021;30(5):676-683. doi:10.1111/exd.14313
34. Nelson DL. NEMO, NFkappaB signaling and incontinentia pigmenti. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16(3):282-288. doi:10.1016/j.gde.2006.04.013
35. Dangouloff-Ros V, Hadj-Rabia S, Oliveira Santos J, et al. Severe neuroimaging anomalies are usually associated with random X inactivation in leucocytes circulating DNA in X-linked dominant incontinentia pigmenti. *Mol Genet Metab.* 2017;122(3):140-144. doi:10.1016/j.ymgme.2017.07.001
36. Fusco F, Pescatore A, Steffann J, et al. Clinical utility gene card: for incontinentia pigmenti. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(12):1894-1900. doi:10.1038/s41431-019-0463-9
37. Wojcik MH, Clark RD, Elias AF, et al. Long-read sequencing is required for precision diagnosis of incontinentia pigmenti. *Res Sq.* 2025. doi:10.21203/rs.3.rs-5811417/v1
38. Pipko N, Oh RY, Kaplan A, et al. Genome sequencing reveals novel IKBKG structural variants associated with incontinentia pigmenti. *Br J Dermatol.* 2025;192(5):933-935. doi:10.1093/bjd/ljae462
39. Schmidt-Supprian M, Bloch W, Courtois G, et al. NEMO/IKK gamma-deficient mice model incontinentia pigmenti. *Mol Cell.* 2000;5(6):981-992. doi:10.1016/s1097-2765(00)80263-4
40. Makris C, Godfrey VL, Krahn-Sentfleben G, et al. Female mice heterozygous for IKK gamma/NEMO deficiencies develop a dermatopathy similar to the human X-linked disorder incontinentia pigmenti. *Mol Cell.* 2000;5(6):969-979. doi:10.1016/s1097-2765(00)80262-2
41. Oster SF, McLeod DS, Otsuji T, Goldberg MF, Luty GA. Preliminary ocular histopathological observations on heterozygous NEMO-deficient mice. *Exp Eye Res.* 2009;88(3):613-616. doi:10.1016/j.exer.2008.10.027
42. Santoro MM, Samuel T, Mitchell T, Reed JC, Stainier DY. Birc2 (clap1) regulates endothelial cell integrity and blood vessel homeostasis. *Nat Genet.* 2007;39(11):1397-1402. doi:10.1038/ng.2007.8
43. Peng J, Zhang Q, Long X, et al. Incontinentia pigmenti-associated ocular anomalies of paediatric incontinentia pigmenti patients in China. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(3):265-272. doi:10.1111/aos.13781



Dr. Öğr. Üyesi Didem DİZDAR YİĞİT

2014 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2019 yılında Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde uzmanlık eğitimini tamamladı. 2020-2021 yılları arasında Sultanbeyli Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 2021-2022 yılları arasında Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yaptı. 2023'ten bu yana Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda doktor öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.