

Е.Е. Зеленова^{1, 2}, Т.С. Бельшева¹, П.А. Васильев³, Е.В. Шарапова¹, В.В. Семенова^{1, 2},
Е.В. Михайлова¹, М.Ю. Дорофеева⁴, Т.Т. Валиев¹, Т.В. Наседкина²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Пигментно-кератотический факоматоз: клинический случай

Контактная информация:

Зеленова Екатерина Евгеньевна, врач-генетик поликлинического отделения Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: zelenovayeye@gmail.com

Статья поступила: 10.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Пигментно-кератотический факоматоз (ПКФ) — орфанный генодерматоз из группы синдрома эпидермального невуса. Заболевание вызвано соматическим мозаицизмом преимущественно в гене HRAS. Патогномоничным признаком ПКФ является сочетание врожденного линейного невуса сальных желез Ядассона и крапчатого лентигозного невуса. Последний может дебютировать значительно позже. В ряде случаев наблюдаются признаки поражения нервной системы, скелетные нарушения, патология органов зрения. **Описание клинического случая.** Представлено описание пациента с ПКФ и мозаичным вариантом G469A в гене BRAF, ранее не описанным при этом заболевании. В клинической картине присутствуют типичные проявления синдрома и иммунологические нарушения, нехарактерные для пациентов с ПКФ. Проведен анализ возможных генотип-фенотипических корреляций по данным еще 16 ранее опубликованных наблюдений генетически верифицированного ПКФ. **Заключение.** Редкость синдрома, вариативность его течения и особенности генетического тестирования пациентов определяют сложности диагностики ПКФ. Заболевание необходимо рассматривать не только в контексте дерматологических проявлений, но и учитывать сопутствующие нарушения. В план динамического наблюдения необходимо включать консультации детского онколога, невролога, офтальмолога, эндокринолога, ортопеда, кардиолога и иммунолога.

Ключевые слова: пигментно-кератотический факоматоз, ген BRAF, соматический мозаицизм, генодерматоз, дети, орфанный, невус сальных желез Ядассона, крапчатый лентигозный невус, невус spilus

Для цитирования: Зеленова Е.Е., Бельшева Т.С., Васильев П.А., Шарапова Е.В., Семенова В.В., Михайлова Е.В., Дорофеева М.Ю., Валиев Т.Т., Наседкина Т.В. Пигментно-кератотический факоматоз: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):305–313. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2945>

Ekaterina E. Zelenova^{1, 2}, Tatiana S. Belysheva¹, Peter A. Vasiliev³, Elena V. Sharapova¹, Vera V. Semenova^{1, 2},
Elena V. Mikhaylova¹, Marina Yu. Dorofeeva⁴, Timur T. Valiev¹, Tatiana V. Nasedkina²

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Phacomatosis Pigmentokeratotica: Case Study

Background. Phacomatosis pigmentokeratotica (PPK) is an orphan genodermatosis from the epidermal nevus syndrome group. This disease is caused by somatic mosaicism predominantly in the HRAS gene. Pathognomonic PPK sign is combination of congenital linear nevus sebaceus of Jadassohn and speckled lentiginous nevus. Second one may debut much later. In some cases, there are signs of nervous system damages, skeletal disorders, visual impairments. **Case description.** Description of a patient with PPK and novel for this disease mosaic variant G469A in the BRAF gene is presented. Clinical picture included typical signs of the syndrome and immunological disorders unusual for patients with PPK. Possible genotype-phenotype correlations were analyzed based on 16 previously published observations of genetically verified PPK. **Conclusion.** The syndrome rarity, its course variability, and patients genetic testing features determine the difficulties in PPK diagnosis. The disease should be considered not only in terms of dermatological signs, but also regarding comorbid disorders. The dynamic follow-up should include consultations of pediatric oncologist, neurologist, ophthalmologist, endocrinologist, orthopedist, cardiologist, and immunologist.

Keywords: phacomatosis pigmentokeratotica, BRAF gene, somatic mosaicism, genodermatosis, children, orphan, nevus sebaceus of Jadassohn, speckled lentiginous nevus, nevus spilus

For citation: Zelenova Ekaterina E., Belysheva Tatiana S., Vasiliev Peter A., Sharapova Elena V., Semenova Vera V., Mikhaylova Elena V., Dorofeeva Marina Yu., Valiev Timur T., Nasedkina Tatiana V. Phacomatosis Pigmentokeratotica: Case Study. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(4):305–313. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2945>

ОБОСНОВАНИЕ

Пигментно-кератотический факоматоз (ПКФ, *phacomatosis pigmentokeratolica*, *phacomatosis spilosebacea*) — орфанное заболевание из группы синдрома эпидермального невуса, проявляющееся сочетанием врожденного невуса салыных желез Ядассона и крапчатого лентигиозного невуса (*nevus spilus*, *nevus speckled lentiginous*) с развитием патологий других органов и систем [1]. Описано не более 100 случаев ПКФ [2]. В России, насколько нам известно, описан один пациент [3].

Впервые ПКФ был выделен в отдельную нозологическую единицу Рудольфом Хапплом и соавт. в 1996 г. [4]. В своей статье авторы представили обзор 6 пациентов с двумя невусами (*twin-nevus*), описанных с 1971 по 1995 г. Во всех случаях линейный невус салыных желез Ядассона располагался в области головы и шеи, в то время как крапчатый лентигиозный невус — на туловище и конечности. Внекожные проявления болезни представлены неврологическими нарушениями [5, 6], патологией органов зрения [6–8], кондуктивной тугоухостью [7], а также сколиозом [6, 8] и рахитом [9–11]. Позднее появились данные о возможном риске развития злокачественных новообразований (ЗНО). Так, L. Gruson и соавт. впервые описали мальчика с ПКФ и эмбриональной рабдомиосаркомой передней брюшной стенки, манифестировавшей в возрасте 6 мес [12]. M. Prieto-Barrios и соавт. описали случай метакронных рабдомиосарком, возникших в возрасте 4 мес и 12 лет у пациента с ПКФ [13]. Также известны случаи развития нефробластомы [14], феохромоцитомы [15], лейомиомы [16], уротелиального рака [17]. При длительном наблюдении у пациентов с ПКФ отмечено развитие опухолей кожи на фоне невусов. Впервые о таком сообщили T. Martínez-Menchón и соавт. на примере пациента с базальноклеточным раком на фоне невуса салыных желез Ядассона и метакронной меланомой на фоне крапчатого лентигиозного невуса [18].

Генетическая природа ПКФ была установлена после обнаружения постзиготических вариантов с.37G>C и с.182A>G гена *HRAS* в образцах невусов, полученных от 6 пациентов с ПКФ [19]. Позднее спектр вовлеченных генов был расширен — идентифицированы патогенные варианты генов *BRAF* [20, 21] и *KRAS* [22].

Ввиду редкости синдрома и отсутствия клинических рекомендаций диагностика ПКФ остается непростой задачей для клиницистов и, прежде всего, — для дерматологов. Отчасти это обусловлено тем, что второй обязательный компонент синдрома — крапчатый лентигиозный невус — может отсутствовать при рождении и манифестировать только в первые годы жизни. В связи с этим пациентам может быть установлен другой диагноз из группы эпидермального невуса (синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса, синдром Гарсия — Хафнера — Хэппла, CHILD-синдром). Генетическая верификация диагноза может быть также затруднена, поскольку в случае ПКФ необходимо исследовать пораженные ткани (образцы невуса). Учитывая возможность низкоуровневого мозаицизма, основным методом диагностики является секвенирование нового поколения, что ограничивает спектр лабораторий, выполняющих такие исследования.

На сегодняшний день лечение пациентов с ПКФ остается симптоматическим и включает в себя хирургическое иссечение невусов при наличии показаний и коррекцию сопутствующих проявлений. В детском возрасте обязательным является обследование, направленное на выявление ЗНО внутренних органов, преимущественно урогенитальной локализации, в то время как после 18 лет основной риск представляют опухоли кожи.

Динамическое наблюдение с учетом онкогенного риска позволяет диагностировать ЗНО на ранней стадии, что является ключевым в исходе заболевания.

Ниже представлено описание случая ПКФ, вызванного вариантом G469A в гене *BRAF* и фатальным иммунодефицитом, нетипичным для данного синдрома.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Б., возраст 11 мес. При поступлении (со слов родителей) беспокоят образования на коже головы, шеи и туловища, неврологические нарушения и частые инфекционные заболевания.

Анамнез болезни. С рождения на коже волосистой части головы, лица, шеи, межлопаточной области, предплечья и кисти слева выявлен линейный невус салыных желез Ядассона. Через месяц ипсилатерально на коже боковой области живота с переходом на поясничную область слева появился обширный невус светло-коричневого цвета. Оба невуса увеличивались в размерах пропорционально росту ребенка. В возрасте 1,5 мес отмечен дебют эпилепсии (приступы тонического напряжения). В 4 мес появились судорожные приступы в виде подергивания конечностей, адверсии глазных яблок влево. В возрасте 8 мес ребенок был комплексно обследован. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки гипоплазии мозолистого тела, атрофические изменения по конвексу, а также ретроцеребеллярная киста, смещающая мозжечок (рис. 1). По данным электроэнцефалографии установлена мультирегиональная эпилептиформная активность в виде спайков, полиспайков, комплексов «острая-медленная волна» с доминирующими фокусами по левым затылочно-теменным отведениям, правым и левым центрально-височным отведениям. При осмотре офтальмолога: непостоянное сходящееся косоглазие, нистагм.

Назначена противосудорожная терапия левитирацетамом. При динамическом наблюдении в течение 3 мес отмечен непродолжительный положительный эффект, в связи с чем установлена фармакорезистентная эпилепсия.

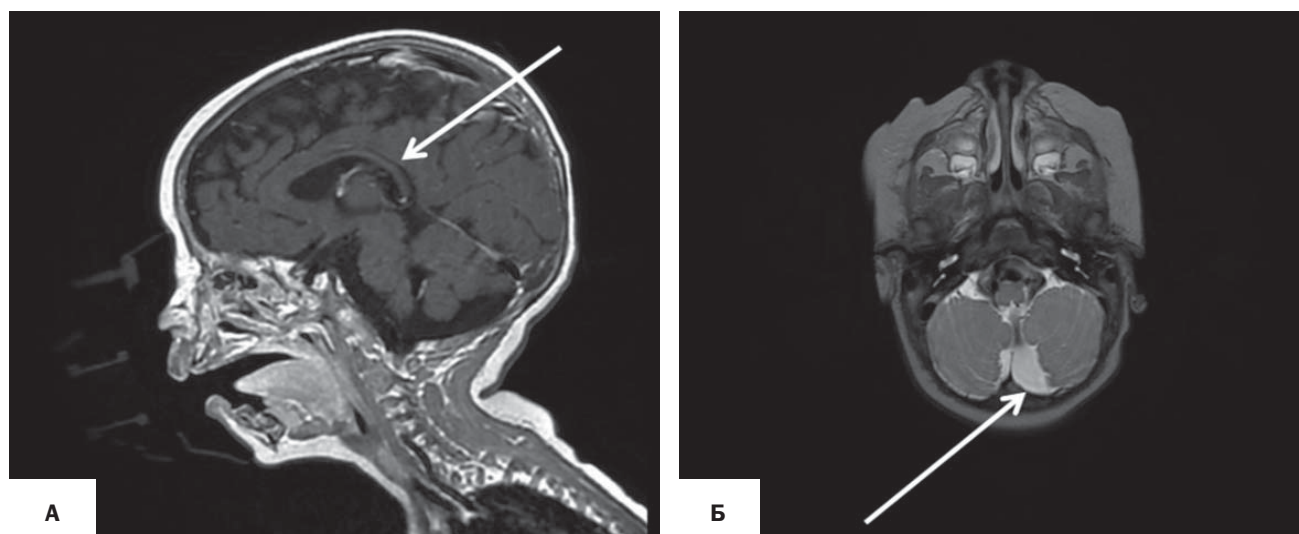
В клинической картине отмечались частые эпизоды инфекционных заболеваний, в том числе два эпизода пневмонии, два случая бронхита и назофарингита, сальмонеллез, потребовавшие госпитализаций. Во время очередного стационарного лечения был выполнен ряд генетических исследований (материал для исследования — венозная кровь):

- цитогенетическое исследование: 46,XY — нормальный мужской кариотип;
- хромосомный микроматричный анализ: хромосомной патологии не выявлено;
- полное секвенирование экзона: клинически значимых вариантов мутаций не выявлено;
- тандемная масс-спектрометрия: патологии не выявлено.

Ребенок направлен в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (далее — НИИ ДООиГ) для уточнения диагноза.

Анамнез жизни. Ребенок от второй физиологично протекавшей беременности. Роды на 40-й нед путем планового кесарева сечения в связи с macrosomией внутриутробного ребенка. Масса тела при рождении — 4340 г, длина — 56 см, 7/7 баллов по шкале APGAR. Брак неродственный, семейный анамнез наследственными синдромами, пороками развития, репродуктивными нарушениями и онкологическими заболеваниями в молодом возрасте неотягощен.

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента Б., возраст 8 мес, с пигментно-кератотическим факоматозом
Fig. 1. Brain MRI of a patient B., 8 months old, with phacomatosis pigmentokeratotica



Примечание. А — атрофические изменения, гипоплазия мозолистого тела (отмечена стрелкой); Б — ретроцеребеллярная киста (отмечена стрелкой).

Источник: Зеленова Е.Е. и соавт., 2025.

Note. А — atrophic changes, corpus callosum hypoplasia (marked with arrow); Б — retrocerebellar cyst (marked with arrow).

Source: Zelenova E.E. et al., 2025.

307

Физикальная диагностика

В возрасте 11 мес ребенок был обследован в условиях НИИ ДОиГ. Выявлены линейный невус салльных желез Ядассона в области волосистой части головы, лица, шеи, межлопаточной области, предплечья и кисти

слева, а также ипсилатерально в области боковой поверхности туловища — крапчатый лентигиозный невус (рис. 2), грубая задержка психомоторного развития (в возрасте 11 мес голову не держит, с трудом поворачивается на бок).

Рис. 2. Фенотипические особенности пациента Б., возраст 11 мес, с пигментно-кератотическим факоматозом
Fig. 2. Phenotypic features of patient B., 11 months old, with phacomatosis pigmentokeratotica



Примечание. А — лицевые дизморфии (высокий лоб, макроцефалия, гипотрихоз бровей); Б — линейный невус салльных желез Ядассона в области волосистой части головы, лица, шеи, межлопаточной области слева, крапчатый лентигиозный невус в области боковой поверхности туловища слева; В — линейный невус салльных желез Ядассона в области левого предплечья, кисти, крапчатый лентигиозный невус в области боковой поверхности туловища слева.

Источник: Зеленова Е.Е. и соавт., 2025.

Note. А — facial dysmorphism (high forehead, macrocephaly, eyebrows hypotrichosis); Б — linear nevus sebaceus of Jadassohn on the scalp, face, neck, interscapular area on the left, speckled lentiginous nevus on the left side of the body; В — linear nevus sebaceus of Jadassohn on the left forearm, hand, speckled lentiginous nevus on the left side of the body.

Source: Zelenova E.E. et al., 2025.

Учитывая инфекционный анамнез, пациент был проконсультирован иммунологом. Показатели иммуноглобулинов крови: IgA — 0,43 г/л (референсные значения 0,7–4 г/л), IgG — 7,17 г/л (референсные значения 7–16 г/л), IgM — 1,2 г/л (референсные значения 0,4–2,3 г/л). Рекомендовано проведение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) из расчета 0,4 г/кг (3 введения) с дальнейшей оценкой иммунологического профиля.

Предварительный диагноз

На основании фенотипических особенностей и сочетанной соматической патологии (сочетание линейного невуса сальных желез Ядассона краниофациальной локализации и крапчатого лентигиозного невуса, эпилепсии, задержки развития, а также офтальмологических нарушений) был предположен пигментно-кератотический факоматоз (ПКФ).

Динамика и исходы

С целью генетической верификации диагноза была выполнена панч-биопсия линейного невуса сальных желез Ядассона левой височной области, крапчатого лентигиозного невуса, а также здоровой кожи правого предплечья. При исследовании ДНК, выделенной из образцов невусов (крапчатый лентигиозный невус и линейный невус сальных желез левой височной области), методом массового параллельного секвенирования в экзоне 12 гена *BRAF* (*chr7:140781602*) выявлен ранее описанный патогенный вариант *c.1526G>C* (*p.Gly469Ala*, *ENST00000644969.1*, *rs121913355*, *COSM460*) в мозаичной форме с долей вариантного аллеля 20 и 24% соответственно. В образце здоровой кожи, а также в ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, данный вариант не обнаружен. Полный список исследованных генов представлен в Приложении.

Дополнительный анализ был проведен в лаборатории Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (Москва). При исследовании образца эпидермального невуса левого предплечья, полученного в ходе биопсии, выявлен аналогичный вариант *c.1526G>C* в гене *BRAF* с долей вариантного аллеля 26%.

На основании полученной генетической информации был подтвержден диагноз ПКФ, ребенку рекомендовано динамическое наблюдение профильных специалистов — с учетом сочетанной соматической патологии. В возрасте 1 года 7 мес установлены двухсторонняя нейросенсорная тугоухость II степени, синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 85–142 уд./мин, правосторонний гемипарез, псевдобульбарный синдром. В последующем в течение одного года на фоне введения ВВИГ ребенок был госпитализирован по поводу двух эпизодов

назофарингита, трех случаев пневмонии и рецидивирующих халязионов верхнего и нижнего век обоих глаз. Концентрации иммуноглобулинов крови в этот период были незначительно снижены или оставались в пределах референсных значений (табл. 1).

С учетом иммунодефицита пациенту проводились регулярные исследования методами полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. В возрасте 10 мес была обнаружена ДНК аденовируса, в 11 мес — ДНК *Salmonella enterica*, в 1 год 7 мес — ДНК вируса Эпштейна – Барр, в 2 года — РНК риновируса, в 2 года 1 мес — ДНК бокавируса человека. Во время эпизодов инфекционных заболеваний этиологию возбудителя установить не удалось. Также не были выявлены антитела к вирусу иммунодефицита человека, что могло бы объяснить причину иммунодефицита.

Планировалось расширенное исследование иммунологического профиля, однако во время лечения очередного эпизода двусторонней полисегментарной пневмонии присоединился сепсис, и ребенок погиб в возрасте 2 лет 1 мес. По данным аутопсии — двусторонняя бронхопневмония, гломерулит, пиелонефрит, гепатит, энтероколит, акцидентальная инволюция тимуса 3-й степени, миелоз пульпы селезенки, истончение коркового слоя надпочечников, отек головного мозга, геморрагический синдром. Доброкачественных новообразований и ЗНО не выявлено.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни пациента Б. с пигментно-кератотическим факоматозом представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

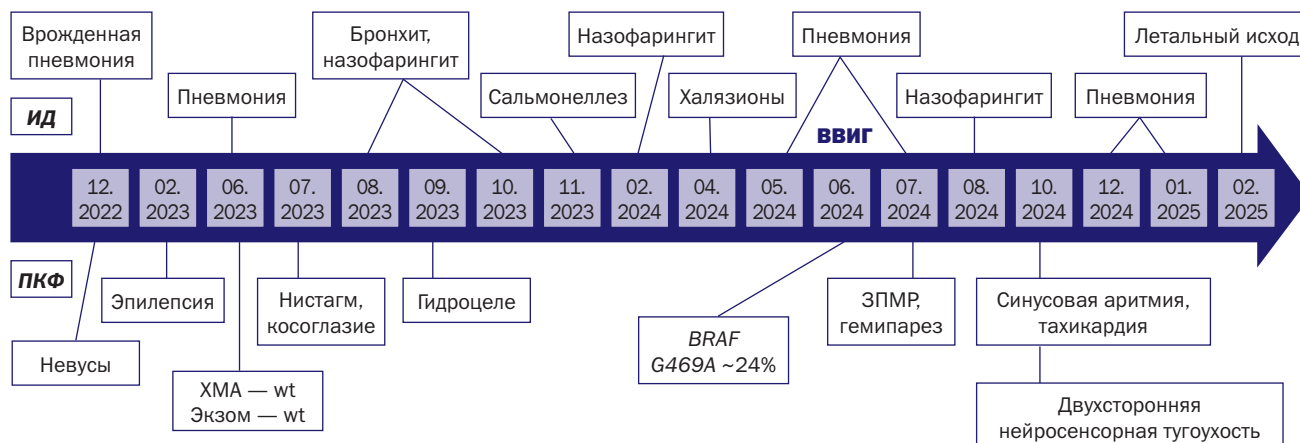
ПКФ является орфанной патологией. При этом спектр клинических проявлений ПКФ часто перекрывается другими генодерматозами из группы синдрома эпидермального невуса, что затрудняет своевременную постановку диагноза. D. Torchia и соавт. (2023), обобщив клинические данные 95 пациентов с ПКФ, показали, что невусы чаще располагались ипсилатерально (71%) и слева (соотношение невусов, расположенных слева и справа, составило 1,3). При этом линейный невус сальных желез Ядассона, как правило, был локализован в краниофациальной области (у 88%), а крапчатый лентигиозный невус — в верхней части туловища (у 74%). Поражение нижней части туловища отмечено у 52% пациентов [2]. В нашем наблюдении оба невуса также располагались в левых отделах тела: линейный невус сальных желез Ядассона — в области волосистой части головы, лица, шеи, межлопаточной области, предплечья и кисти, а крапчатый лентигиозный невус — в области боковой поверхности туловища.

Таблица 1. Концентрации иммуноглобулинов за период динамического наблюдения

Table 1. Immunoglobulin levels during the dynamic follow-up

Иммуноглобулины	1 год 8 мес	1 год 10 мес	2 года 1 мес
IgA, г/л (референсные значения)	0,48 (0,7–4) ↓	0,65 (0,15–1,1)	1,03 (0,7–4)
IgG, г/л (референсные значения)	5,58 (7–16) ↓	6,61 (3,4–12,0)	6,88 (7–16) ↓
IgM, г/л (референсные значения)	0,87 (0,4–2,3)	0,89 (0,45–2,0)	1,01 (0,4–2,3)

Рис. 3. Хронология развития болезни у пациента Б. (указаны ключевые события, потребовавшие госпитализации)
Fig. 3. Disease course in patient B. (key events requiring hospitalization are indicated)



Примечание. NGS — next generation sequencing (высокопроизводительное секвенирование); wt — wild type (мутаций не обнаружено); ЗПМР — задержка психомоторного развития; ИД — иммунодефицит; ПКФ — пигментно-кератотический факоматоз; ХМА — хромосомный микроматричный анализ.

Note. NGS — next generation sequencing; wt — wild type; PMR (ЗПМР) — psychomotor retardation; ID (ИД) — immunodeficiency; PPK (ПКФ) — phacomatosis pigmentokeratotic; CMA (ХМА) — chromosomal microarray.

Согласно данным D. Torchia и соавт., внекожные проявления включали в себя скелетные нарушения (45%), в том числе рахит (26%), патологию нервной (в том числе эпилепсия и структурные изменения головного мозга у 42%) и сердечно-сосудистой (6%) систем, аномалии органов зрения (6%). ЗНО были выявлены у 11% пациентов. При этом 24% больных не имели внекожного поражения [2]. У нашего пациента были диагностированы фармакорезистентная эпилепсия, а также органическое поражение головного мозга, что довольно часто наблюдается при ПКФ. Кроме того, были выявлены сходящееся косоглазие и нистагм — также типичные проявления мозаичных РАСопатий. Однако при ПКФ зрительные нарушения встречаются редко, а косоглазие и нистагм ранее не были описаны.

В литературе, насколько нам известно, нет ни одного упоминания об иммунодефицитных состояниях у пациентов с ПКФ. У описанного нами пациента за 2 года жизни отмечены ежемесячные респираторные инфекции, а также 4 эпизода назофарингита, сальмонеллез, частые халязионы обоих глаз и 6 эпизодов пневмоний (включая врожденную), один из которых привел к гибели ребенка. Введение ВВИГ лишь незначительно повлияло на течение иммунодефицита.

При анализе ранее опубликованных сведений в большинстве случаев диагноз ПКФ был выставлен на основе клинических проявлений, генетическая верификация диагноза выполнена у 16 пациентов (табл. 2). У большинства пациентов обнаружены патогенные варианты в гене *HRAS* (13 пациентов), наиболее распространенный вариант — *c.37G>C* — описан у 8 (50%). Патогенные варианты обнаружены в генах *KRAS* ($n = 1$) и *BRAF* ($n = 2$) (третий пациент с патогенным вариантом в гене *BRAF* — представленное нами клиническое наблюдение). У всех пациентов с патогенными вариантами гена *BRAF* (3 случая) отмечены неврологические нарушения. При этом ЗНО

не диагностировались ни у одного больного. В то время как среди пациентов с патогенными вариантами гена *HRAS* ЗНО были выявлены у 46% (6/13) больных. Тем не менее, статистически значимые генотип-фенотипические корреляции установить не удалось ввиду недостаточного количества пациентов в исследуемой выборке.

Соматический вариант *c.1526G>C* (*c.1406G>C*) в гене *BRAF* описан при многих неоплазиях, включая педиатрические опухоли ЦНС [34], меланому [35], рак легкого [36]. Однако в базах данных открытого доступа нет ни одного упоминания этого варианта, ассоциированного с наследственными или мозаичными синдромами. В описанном нами случае молекулярно-генетический анализ был выполнен в двух независимых лабораториях. В трех исследованных образцах (линейный невус сальных желез Ядассона левой височной области и левого предплечья, крапчатый лентигозный невус боковой поверхности туловища слева) был идентифицирован вариант *c.1526G>C* в гене *BRAF* с долей вариантного аллеля 20, 26 и 24% соответственно. При этом анализ включал в себя 415 генов, и ни в одном из них, за исключением *BRAF*, не были выявлены патогенные варианты. Полноэкзомное секвенирование не выявило патогенных клинически значимых вариантов, ассоциированных с первичным иммунодефицитом. В литературе встречаются описания иммунологических нарушений у пациентов с кардиофациокожным синдромом и герминальными вариантами в гене *BRAF* [37], однако мозаичные случаи данного синдрома в сочетании с иммунодефицитом не описаны. Следовательно, влияние мозаичных вариантов в гене *BRAF* на развитие иммунологических нарушений остается предметом для дискуссии и требует дальнейшего изучения при выявлении аналогичных случаев.

Пациенты с ПКФ, являющимся генодерматозом из группы синдрома эпидермального невуса (вместе с синдромом Шиммельпеннинга – Фейерштейна – Мимса,

Таблица 2. Обзор случаев пигментно-кератотического факоматоза с выполненным генетическим исследованием
Table 2. Overview of phacomatosis pigmentokeratotic cases with genetic testing

Авторы	Пол	Возраст	Ген, вариант	Невусы (ЛНСЖ, КЛН)	Патология				ЗНО (возраст дебюта)	Другие нарушения
					НС	ССС	Зрение	Скелет		
Wauschkuhn J. и соавт., 1971 [5] Groesser L. и соавт., 2013 [19]	н/д	н/д	HRAS c.182A>G	+	+	–	–	–	–	–
Wauschkuhn J. и соавт., 1971 [5] Groesser L. и соавт., 2013 [19]	н/д	н/д	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	РМП, БКР, ТБ	–
Prieto-Barrios M. и соавт., 2018 [13]	М	17 лет	HRAS c.37G>C	+	+	+	+	+	РМС (4 мес) РМС (12 лет)	Очаговая эпителиальная гиперплазия (heck's disease)
Ayala D. и соавт., 2016 [20]	Ж	37 лет	BRAF c.1756G>A	+	+	+	–	+	–	–
Kuentz P. и соавт., 2016 [21]	Ж	14 лет	BRAF c.1803A>T 37%	+	+	–	–	–	–	ППР
Om A. и соавт., 2017 [22]	Ж	5 мес	KRAS c.35G>C	+	+	–	+	–	РМС (4 мес)	–
Li J.Y. и соавт., 2014 [23]	Ж	18 лет	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	–	Сосочковая сириngoцистаденома и тубулярная аденома
Martin R.J. и соавт., 2017 [24]	М	33 года	HRAS c.34G>C 4–30%	+	–	–	–	–	–	ППР
Huang L. и соавт., 2022 [25]	М	4 года	HRAS c.181C>A	+	–	+	–	–	–	–
Groesser L. и соавт., 2013 [19] Wiedemeyer K. и соавт., 2009 [26]	Ж	38 лет	HRAS c.37G>C	+	+	–	–	+	ТБ (38)	Тугоухость
Groesser L. и соавт., 2013 [19] Torrelo A. и соавт., 1998 [27]	М	5 лет	HRAS c.182A>G	+	–	–	–	+	–	–
Groesser L. и соавт., 2013 [19] Chantorn R. и соавт., 2011 [28]	Ж	18 лет	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	–	–
Groesser L. и соавт., 2013 [19] Wollenberg A. и соавт., 2002 [29] Hayani K. и соавт., 2020 [33]	М	41 год	HRAS c.37G>C 34%	+	–	–	–	–	ПКР	–
Kubo A. и соавт., 2019 [30]	М	37 лет	HRAS c.181C>A	+	–	–	–	–	ПКР (37)	–
Cranwell W.C. и соавт., 2019 [31]	М	22 года	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	БКР (20)	–
Jennings L. и соавт., 2017 [32]	М	34 года	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	–	–
Собственное наблюдение	М	2 года 1 мес	BRAF c.1526G>C	+	+	+	+	–	–	Иммунодефицит, тугоухость

Примечание. БКР — базальноклеточный рак; ЗНО — злокачественные новообразования; КЛН — крапчатый лентигинозный невус; ЛНСЖ — линейный невус салыхных желез; НС — нервная система; ПКР — плоскоклеточный рак; ППР — преждевременное половое развитие; РМС — рак мочевого пузыря; РМС — рабдомиосаркома; ССС — сердечно-сосудистая система; ТБ — трихобластома; н/д — нет данных. Некоторые пациенты были описаны в нескольких статьях: в одной — клиническая часть, в другой — результаты генетического исследования. В случае одного пациента приведен дополнительно третий источник, описывающий исход заболевания через 20 лет после первого описания пациента.

Note. BCC (БКР) — basal cell carcinoma; MN (ЗНО) — malignant neoplasms; SJN (КЛН) — speckled lentiginous nevus; LNS (ЛНСЖ) — linear nevus sebaceus; NS (НС) — nervous system; SCC (ПКР) — squamous cell carcinoma; PSD (ППР) — precocious sexual development; BC (PMT) — bladder cancer; RMS (РМС) — rhabdomyosarcoma; CVS (ССС) — cardiovascular system; TB (ТБ) — trichoblastoma; n/a — no data available. Some patients were described in several articles: one has covered the clinical part, other one — genetic testing results. For one patient there is the third source describing the disease outcome 20 years after the first description.

синдромом комедонового невуса, невусом Бекера, синдромом волосатого невуса, CHILD-синдромом, синдромом Гарсия – Хафнера – Хэппла, синдромом Протея, SCALP-синдром [38–40]), до манифестации лентигозного невуса могут наблюдаться с другим диагнозом. Генетическое тестирование тканей невуса и контрольное исследование здоровых тканей (кровь, участки непопавшей кожи) позволяет уменьшить дифференциально-диагностический ряд предполагаемых заболеваний, однако дальнейшая диагностика основывается на специфической клинической картине, что требует комплексного обследования пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая низкую осведомленность врачей-клиницистов о мозаичных орфанных генодерматозах, описание подобных клинических случаев в сочетании с современными литературными данными является крайне важным для полноценного обследования пациентов и своевременной коррекции сопутствующих нарушений. Внедрение программы генетической диагностики врожденных эпидермальных невусов (первый симптом заболеваний из группы синдрома эпидермального невуса) позволяет установить мозаичный характер поражения и предположить диагноз до развития основных клинических проявлений. При подозрении на мозаичные генодерматозы генетическое исследование необходимо провести на материале пораженных тканей (невусы, опухоли — при наличии), в то время как рутинное исследование ДНК лимфоцитов венозной крови неинформативно.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента (матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования, лечения, а также фотоматериалов пациента (дата подписания: 21.08.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative (mother) has signed written informed voluntary consent on the publication of diagnosis and management results, and patient's photos (signed on 21.08.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Е. Зеленова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.С. Бельшева — определение концепции, проведение исследования, администрирование проекта, руководство исследованием, валидация, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

П.А. Васильев — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.В. Шарапова — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

В.В. Семенова — проведение исследования, программное обеспечение, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.В. Михайлова — визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

М.Ю. Дорофеева — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.Т. Валиев — валидация, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.В. Наседкина — обеспечение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina E. Zelenova — study concept, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Tatiana S. Belysheva — study concept, conducting the study, project administration, study management, validation, visualization, manuscript review and editing.

Peter A. Vasiliev — conducting the study, manuscript review and editing.

Elena V. Sharapova — data processing, manuscript review and editing.

Vera V. Semenova — conducting the study, software, manuscript review and editing.

Elena V. Mikhaylova — visualization, manuscript review and editing.

Marina Yu. Dorofeeva — data processing, manuscript review and editing.

Timur T. Valiev — validation, manuscript review and editing.

Tatiana V. Nasedkina — study support, manuscript review and editing.

ORCID

Е.Е. Зеленова

<https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>

Т.С. Бельшева

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

П.А. Васильев

<https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>

Е.В. Шарапова

<https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>

В.В. Семенова

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

Е.В. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>

М.Ю. Дорофеева

<https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Т.В. Наседкина

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hill VA, Felix RH, Mortimer PS, Harper JL. Phacomatosis pigmentokeratotic. *J R Soc Med.* 2003;96(1):30–31. doi: <https://doi.org/10.1177/014107680309600109>
- Torchia D, Happle R. Phacomatosis spilosebacea: A new name for a distinctive binary genodermatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(4):764–773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.082>
- Gamayunov BN, Korotkiy NG, Baranova EE. Phacomatosis pigmentokeratotic or the Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome? *Clin Case Rep.* 2016;4(6):564–567. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.570>
- Happle R, Hoffmann R, Restano L, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic: a melanocytic-epidermal twin nevus syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;65(4):363–365. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19961111\)65:4<363::AID-AJMG27>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19961111)65:4<363::AID-AJMG27>3.0.CO;2-R)
- Wauschkunn J, Rohde B. Systematized sebaceous, pigmented and epithelial nevi with eurologic symptoms. Neuroectodermal Feuerstein Mims syndrome. *Hautarzt.* 1971;22(1):10–13.
- Goldberg LH, Collins SAB, Siegel DM. The epidermal nevus syndrome: Case report and review. *Pediatr Dermatol.* 1987;4(1):27–33. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1987.tb00749.x>
- Stein KM, Shmunis E, Thew M. Neurofibromatosis presenting as the epidermal nevus syndrome. *Arch Dermatol.* 1972;105(2):229–232.
- Brufau C, Moran M, Armijo M. Naevus sur naevus: A propos de 7 observations, trois associees a d'autres dysplasies, et une a un melanome malin invasif. *Ann Dermatol Venereal.* 1986;113(5):409–418.
- Sugarman GI, Reed WB. Two unusual neurocutaneous disorders with facial cutaneous signs. *Arch Neurol.* 1969;21(3):242–247. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.1969.00480150032003>
- Aschinger LC, Solomon LM, Zeis PM, et al. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: Demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. *J Pediatr.* 1977;91(1):56–60. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(77\)80444-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(77)80444-7)
- Goldblum JR, Headington JT. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets and multiple spindle and epithelioid nevi associated with linear nevus sebaceus syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(1):109–111. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)81813-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)81813-0)
- Gruson LM, Orlow SJ, Schaffer JV. Phacomatosis pigmentokeratotic associated with hemihypertrophy and a rhabdomyosarcoma of the abdominal wall. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(2 Suppl):S16–S20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.045>
- Prieto-Barrios M, Llamas-Martin R, Velasco-Tamariz V, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic: a case of HRAS mosaicism causing rhabdomyosarcoma. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1163–1167. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16435>
- Jacobelli S, Leclerc-Mercier S, Salomon R, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic with nephroblastoma and juvenile hypertension. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(3):279–282. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0824>
- Bouthors J, Vantighem MC, Manouvrier-Hanu S, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic associated with hypophosphatemic rickets, pheochromocytoma and multiple basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):225–226. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07313.x>
- Vidaurre-de la Cruz H, Tamayo-Sánchez L, Durán-McKinster C, et al. Epidermal nevus syndromes: clinical findings in 35 patients. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(4):432–439. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21402.x>
- Garcia de Jalon A, Azua-Romeo J, Trivez MA, et al. Epidermal naevus syndrome (Solomon's syndrome) associated with bladder cancer in a 20-year-old female. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(1):85–87. doi: <https://doi.org/10.1080/00365590310017316>
- Martínez-Menchón T, Mahiques Santos L, Vilata Corell JJ, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic: a 20-year follow-up with malignant degeneration of both nevus components. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(1):44–47. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2005.22110.x>
- Groesser L, Herschberger E, Sagrera A, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic is caused by a postzygotic HRAS mutation in a pluri potent progenitor cell. *J Invest Dermatol.* 2013;133(8):1998–2003. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.24>
- Ayala D, Ramón MD, Martín JM, Jordá E. Atypical Phacomatosis Pigmentokeratotic as the Expression of a Mosaic RASopathy With the BRAF Glu586Lys Mutation. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):344–346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.07.017>
- Kuentz P, Mignot C, St-Onge J, et al. Postzygotic BRAF p.Lys601Asn Mutation in Phacomatosis Pigmentokeratotic with Woolly Hair Nevus and Focal Cortical Dysplasia. *J Invest Dermatol.* 2016;136(5):1060–1062. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.015>
- Om A, Cathey SS, Gathings RM, et al. Phacomatosis Pigmentokeratotic: A Mosaic RASopathy with Malignant Potential. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(3):352–355. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13119>
- Li JY, Berger MF, Marghoob A, et al. Combined melanocytic and sweat gland neoplasm: cell subsets harbor an identical HRAS mutation in phacomatosis pigmentokeratotic. *J Cutan Pathol.* 2014;41(8):663–671. doi: <https://doi.org/10.1111/cup.12339>
- Martin RJ, Arefi M, Splitt M, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic and precocious puberty associated with HRAS mutation. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):289–291. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15643>
- Huang L, Zhang J, Chen F, et al. The first case of Chinese phacomatosis pigmentokeratotic diagnosed by a missense HRAS mosaicism. *J Dermatol.* 2022;49(9):921–924. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16434>
- Wiedemeyer K, Hartschuh W. Trichoblastomas with Merkel cell proliferation in nevi sebacei in Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome — histological differentiation between trichoblastomas and basal cell carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(7):612–615. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2009.07036.x>
- Torrelo A, Zambrano A. What syndrome is this. Phacomatosis pigmentokeratotic (Happle). *Pediatr Dermatol.* 1998;15(4):321–323. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.1998.1998015321.x>
- Chantorn R, Shwayder T. Phacomatosis pigmentokeratotic: a further case without extracutaneous anomalies and review of the condition. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(6):715–719. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01655.x>
- Wollenberg A, Butnaru C, Oppel T. Phacomatosis pigmentokeratotic (Happle) in a 23-year-old man. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):55–57. doi: <https://doi.org/10.1080/000155502753600911>
- Kubo A, Yamada D. Phacomatosis Pigmentokeratotic. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1458. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMim1817155>
- Cranwell WC, Walsh M, Winship I. Phacomatosis pigmentokeratotic: Postzygotic HRAS mutation with malignant degeneration of the sebaceous naevus. *Australas J Dermatol.* 2019;60(3):e245–e246. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.13007>
- Jennings L, Cummins R, Murphy GM, et al. HRAS mutation in phacomatosis pigmentokeratotic without extracutaneous disease. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(7):791–792. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12961>
- Hayani K, Giehl K, Kumbrink J, et al. Gene Mutation Mapping in a Fatal Case of Phacomatosis Pigmentokeratotic Happle. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(15):adv00241. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3599>
- Amayiri N, Al-Hussaini M, Maraqa B, et al. Next-generation sequencing for pediatric CNS tumors: does it add value in a middle-income country setup? *Front Oncol.* 2024;14:1329024. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1329024>
- Julius K, Kromer C, Schnabel V, et al. Response of metastatic acral melanoma with exon 11 BRAF G469A mutation to BRAF/MEK inhibition. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(4):528–530. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.14737>

36. Dagogo-Jack I. Durable Response to Dabrafenib Combined With Trametinib in a Patient With NSCLC Harboring a BRAF G469A Mutation. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):e174–e176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.07.007>

37. Di Majo BE, Leoni C, Cartisano E, et al. Cardiofaciocutaneous syndrome and immunodeficiency: data from an international multicenter cohort. *Front Immunol.* 2025;16:1598896. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1598896>

38. Бельшева Т.С., Зеленова Е.Е., Семенова Н.А. и др. Синдром Протея: описание двух клинических случаев // *Вопросы современной педиатрии.* — 2024. — Т. 23. — № 5. — С. 343–349. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2797> [Belysheva TS,

Zelenova EE, Semenova NA, et al. Proteus Syndrome: Description of Two Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(5):343–349. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2797>

39. Lena CP, Kondo RN, Nicolacópulos T. Do you know this syndrome? Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):227–229. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20197661>

40. Ramspacher J, Carmignac V, Vabres P, Mazereeuw-Hautier J. Becker's Naevus Syndrome with Breast Aplasia Due to Postzygotic Mutation of ACTB. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00806. doi: <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.1141>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список исследованных генов

A2ML1, ABCB11, ABL1, ABRAXAS1, ACD, ADAMTS20, AFF1, AFF3, AIP, AKT1, ALK, AMER1, ANKRD26, APC, APC2, ARHGDI1, ARID1A, ARID2, ARID5B, ASXL1, ATM, ATP7B, ATR, ATRX, AURKA, AXL, BAP1, BARD1, BCL10, BCL2, BCL9, BCOR, BCORL1, BCR, BICC1, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1, BUB1B, CASP9, CBL, CCND1, CDC73, CDH1, CDH11, CDH5, CDK12, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CHEK1, CHEK2, COL1A1, COQ8B, CREB1, CREBBP, CTC1, CTNNA1, CTNNB1, CTR9, CYLD, DDB2, DDR2, DDX3X, DDX41, DEK, DGKE, DICER1, DIS3L, DIS3L2, DKC1, DNMT3A, DPYD, EED, EGFR, EML4, ENO2, EP300, EPCAM, EPHA3, EPHA7, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERG, ESR1, ETV1, ETV4, ETV6, EXO1, EZH2, FAH, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAS, FAT4, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FH, FIBP, FLCN, FLT1, FLT3, FLT4, FN1, FOXE1, FOXO1, FOXO3, G6PC, G6PD, GALNT12, GALNT14, GATA1, GATA2, GATA3, GBE1, GDNF, GNA11, GNAQ, GNAS, GPC3, GPC4, GRIN2A, GUCY1A2, GYS2, HABP2, HDAC9, HIF1A, HLF, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, IGF1R, IGF2, IGF2R, IKBKB, IKBKE, IKZF1, IL2, IL21R, IL6ST, IL7R, IRF4, IRS2, ITGA9, ITGB3, JAK1, JAK2, JAK3, JUN, KDM1A, KDM5C, KDM6A, KDR, KEAP1, KIF1B, KIT, KMT2A, KMT2C, KMT2D, KNL1, KRAS, LAMB2, LCK, LEO1, LIFR, LMO1, LPP, LRP1B, LZTR1, MAD2L2, MAGEA1, MAGI1, MALT1, MAP2K1, MAP2K2, MARK1, MARK4, MAX, MC1R, MCL1, MDM2, MDM4, MEN1, MET, MITF, MLH1, MLLT10, MN1, MNX1, MPL, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MTOR, MUTYH, MYB, MYC, MYCN, MYD88, MYH11, MYH9, NAB2, NBN, NCOA1, NCOA2, NF1, NF2, NFE2L2, NFIX, NFKB1, NFKB2, NHP2, NIN, NKX2-1, NLRP1, NOP10, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NPM1, NRAS, NSD1, NSD2, NSUN2, NTHL1, NTRK1, NTRK3, NUMA1, NUP214, NUP98, OCA2, PAF1, PALB2, PARP1, PAX3, PAX5, PBRM1, PBX1, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, PHOX2B, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CG, PIM1, PKHD1, PLAG1, PLEKHG5, PML, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POT1, POU5F1, POU6F2, PPARG, PPM1D, PPOX, PPP2R1A, PPP6C, PRDM1, PREX2, PRF1, PRKAR1A, PRKDC, PSIP1, PTCH1, PTCH2, PTEN, PTPN11, PTPRD, PTPRT, RAC1, RAD50, RAD51, RAD51C, RAF1, RALGDS, RARA, RASA1, RB1, RBM8A, RECQL4, REST, RET, RFT1, RHBDF2, RINT1, RIT1, RNF2, ROS1, RPL11, RPL15, RPL26, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS7, RTEL1, RUNX1, RUNX1T1, SAMD9, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEPT9, SETBP1, SETD2, SF3B1, SGK1, SH2B3, SH2D1A, SHOC2, SLC45A2, SLX4, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMO, SMUG1, SOS1, SOS2, SOX11, SPINK1, SPRED1, SPRTN, SRC, SSX1, STK11, SUFU, SUZ12, SYK, SYNE1, TAF1, TAF1L, TAL1, TCF3, TCL1A, TEK, TERF2, TERT, TET1, TET2, TFE3, TGFB2, THBS1, TIMP3, TLR4, TLX1, TMEM127, TNFAIP3, TNFRSF14, TOP1, TOP3A, TP53, TP53BP1, TPR, TRIM24, TRIM28, TRIM33, TRIM37, TSC1, TSC2, TYK2, TYRP1, U2AF1, UBE2T, VHL, WAS, WRAP53, WRN, WT1, XPA, XPC, XPO1, XRCC2, ZBTB20, ZNF384.