

SPETTRO FENOTIPICO CLINICO DELLA SINDROME DI SCHIMMELPENNING-FEUERSTEIN-MIMS

Baswedan R.^{1,2}, Hidayati A.N.^{1,2,3}, Widia Y.^{1,2,3}, Sawitri^{1,2}, Suyoso S.^{1,2}

¹Dept. of Dermatology Venereology and Aesthetic, Dr Soetomo General Academic Hospital

²Dept. of Dermatology Venereology and Aesthetic, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga

³Dept. of Dermatology Venereology and Aesthetic, Universitas Airlangga Teaching Hospital
Surabaya, Indonesia

Parole chiave Nevo, epidermide, ghiandole sebacee, mosaicism, rachitismo ipofosfatemico.

Abbreviazioni **CSHS** = sindrome di ipofosfatemia cutaneo-scheletrica; **SFMS** = sindrome di Schimmelpenning-Feuerstein-Mims.

Caso clinico. Un bambino di 5 anni giunge all'osservazione per lesioni cutanee e scheletriche. Presenta un nevo epidermico lineare esteso che coinvolge il cuoio capelluto, gli arti di destra e il tronco prevalentemente a destra, con placche iperpigmentate, verrucose, disposte secondo le linee di Blaschko (Fig. 1, 2).

L'esame scheletrico evidenzia asimmetria degli arti superiori, con apparente emipertrofia del lato destro. La radiografia del torace mostra asimmetria delle coste (Fig. 3). La radiografia degli arti (Fig. 4, 5) mostra asimmetria, displasia dei metacarpi e delle falangi, slargamento a coppa delle metafisi, con maggiore gravità a dx.

L'esame istologico di una lesione cutanea evidenzia aspetti di nevo epidermico organoide. Gli esami di laboratorio mostrano un fosforo sierico di 1,8 mg/dL (0,58 mmol/L), severamente ridotto rispetto all'intervallo di riferimento di 3,7-5,4 mg/dL o 1,19-1,74 mmol/L per età. Il calcio sierico è nei limiti della norma. La vitamina B12 è 568,60 pg/mL (vn 190-900). Il livello di 25-idrossi vitamina D è di 29,89 ng/mL, escludendo un deficit nutrizionale di vit. D come fattore causale. La funzionalità tiroidea mostra FT3 6,90 pmol/L (vn 3,10-6,80), FT4 15,90 pmol/L (vn 12,00-22,00) e TSH 2,80 µIU/mL (0,27-4,20), tutti nei limiti della norma. La profonda ipofosfatemia (64% al di sotto del minimo corretto per

età) con funzione renale conservata, è patognomica di una perdita di fosfato mediata da FGF23, indirizzando verso la diagnosi di sindrome di ipofosfatemia cutaneo-scheletrica nel contesto della sindrome di Schimmelpenning-Feuerstein-Mims.

Viene somministrata una supplementazione orale di fosfato a 40 mg/kg/die, suddivisa in cinque dosi giornaliere, e calcitriolo a 0,25 µg/die. A causa dell'ipofosfatemia persistente, si pianifica una terapia di salvataggio con vitamina D intramuscolare ad alto dosaggio (600.000 UI).



Fig. 1:



Fig. 2:

Fig. 1, 2: Nevo epidermico lineare esteso che coinvolge il cuoio capelluto e la parte posteriore del collo seguendo le linee di Blaschko.



Fig. 3:



Fig. 4:



Fig. 5:

Fig. 3, 4, 5: Radiografia del torace con asimmetria delle coste (Fig. 3). La radiografia degli arti (Fig. 4, 5) mostra asimmetria con maggiore gravità a dx; displasia dei metacarpi e delle falangi, con slargamento a coppa delle metafisi.

Discussione. Una sintesi della letteratura degli ultimi 68 anni definisce la sindrome di Schimmelpenning–Feuerstein–Mims (SFMS) come una RASopatia a mosaico, rendendo necessario un cambiamento di paradigma dalla “triade classica” a un framework diagnostico modulare. La nostra analisi suggerisce che la diagnosi debba basarsi sulla presenza di un nevo epidermico-sebaceo in associazione ad anomalie neurologiche, oculari o scheletriche. La triade storicamente enfatizzata (nevo, crisi epilettiche e ritardo mentale) riflette verosimilmente un bias di selezione verso fenotipi più gravi piuttosto che una realtà biologica, poiché è assente nella maggioranza dei pazienti di questa coorte. La sindrome di Schimmelpenning–Feuerstein–Mims è attualmente considerata un fenotipo clinico patologico entro il più largo spettro della sindrome del nevo epidermico.

Un risultato cruciale dell'attuale revisione è la correzione dei dati relativi al rischio oncologico. Le stime storiche che suggerivano un rischio del 10-20% di carcinoma basocellulare in età pediatrica erano in gran parte dovute a una errata classificazione istopatologica di tricoblastomi benigni. Le evidenze molecolari e longitudinali attuali indicano che il reale rischio di malignità in età pediatrica è inferiore all'1%. Di conseguenza, l'escissione profilattica routinaria del nevo sebaceo non è clinicamente indicata; la gestione dovrebbe privilegiare una sorveglianza longitudinale, riservando l'intervento chirurgico a motivazioni cosmetiche o a lesioni sospette insorte in età adulta (8, 19).

I nostri dati identificano un sottogruppo metabolico distinto (5-15%) caratterizzato da rachitismo ipofosfatemico mediato da FGF23, che rappresenta l'estremo della sindrome di ipofosfemia cutaneo-scheletrica nello spettro della SFMS. È fondamentale distinguere clinicamente tra carenza di vitamina D e resistenza alla vitamina D; quest'ultima, osservata nella SFMS, deriva da un blocco dell'attivazione piuttosto che da una carenza di substrato. Pertanto, la supplementazione standard con colecalciferolo risulta inefficace. La gestione ottimale richiede l'impiego di metaboliti attivi (calcitriolo) o il blocco mirato dell'FGF23 – burosumab – (22, 24).

La relazione tra le varianti normofosfatiche e ipofosfatiche della sindrome appare configurarsi come un continuum fenotipico piuttosto che come una classificazione binaria. Ciò è supportato dall'identificazione delle stesse mutazioni somatiche (in particolare HRAS G13R) in entrambi i sottogruppi e da una distribuzione continua dei livelli sierici di fosfato. L'emergere della CSHS riflette probabilmente l'estensione e il timing del mosaicismo all'interno delle linee osteocitarie. Raccomandiamo uno screening routinario del fosfato per tutti i pazienti con sindrome di Schimmelpenning–Feuerstein–Mims e coinvolgimento scheletrico al fine di individuare alterazioni metaboliche subcliniche (25, 27).

La SFMS deve essere distinta da altre sindromi neurocutanee a mosaico per garantire una sorveglianza appropriata. Sebbene la SFMS e la neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) coinvolgano entrambe la via di segnalazione RAS e presentino manifestazioni neurologiche e scheletriche, la NF1 è una malattia germinale autosomica dominante con un rischio significativamente più elevato di tumori neurali. Analogamente, sebbene la sindrome di Sturge-Weber condivida il pattern di ereditarietà a mosaico e i deficit neurologici ipsilaterali, il suo segno cutaneo distintivo è una malformazione vascolare tipo “macchia color vino porto” determinata da mutazioni somatiche di GNAQ, mentre la SFMS è definita da un nevo epidermico guidato dalla via RAS.

La conferma molecolare rimane il gold standard diagnostico, in particolare tramite biopsia cutanea della lesione. I clinici devono essere consapevoli che un test negativo sul sangue periferico è frequente, poiché la frequenza allelica variante nei leucociti è spesso al di sotto del limite di rilevazione a causa della natura localizzata del mosaicismo somatico.

La ricerca futura dovrebbe passare da sintesi retrospettive a coorti longitudinali prospettiche e multicentriche per definire la reale incidenza delle manifestazioni sistemiche e delle complicanze legate all'età. La validazione delle correlazioni genotipo-fenotipo – in particolare l'associazione di KRAS con il coinvolgimento del SNC/oculare e di HRAS con la malattia scheletrica – rappresenta una priorità che richiede una caratterizzazione molecolare su larga scala.

Dal punto di vista terapeutico, sono necessari studi clinici randomizzati controllati per confrontare i regimi convenzionali a base di calcitriolo con il burosumab, soprattutto nei contesti a risorse limitate dove il rapporto costo-efficacia è una considerazione primaria. Studi farmacocinetici dovrebbero definire i dosaggi ottimali della vitamina D per via intramuscolare. Inoltre, il potenziale impiego di inibitori mirati di MEK o PI3K nel trattamento di crisi epilettiche refrattarie o di displasia scheletrica progressiva merita di essere esplorato in casi ad alto rischio con conferma molecolare.

Conclusioni. La sindrome di Schimmelpenninck-Feuerstein-Mims rappresenta un disordine neurocutaneo clinicamente e geneticamente eterogeneo, derivante da mutazioni post-zigotiche della via di segnalazione RAS. Il riconoscimento precoce del nevo epidermico sebaceo patognomonico dovrebbe attivare una valutazione multidisciplinare sistematica, consentendo una gestione anticipatoria delle potenziali complicanze neurologiche, oftalmologiche e metaboliche.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a: Dr. Umesh JOSHI, MD

Department of Pediatrics
Kanti Devi Medical College Hospital & Research Centre
Mathura – 281406, Uttar Pradesh, India
e-mail: ujoshi.md@gmail.com

Bibliografia

- 1) Schimmelpenning GW. Clinical contribution to symptomatology of phacomatosis. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1957;87(6):716-20.
- 2) Feuerstein RC, Mims LC. Linear nevus sebaceus with convulsions and mental retardation. *Am J Dis Child.* 1962;104:675-9.
- 3) Mitchell BJ, Rogers GF, Wood BC. A patient with Schimmelpenning syndrome and mosaic KRAS mutation. *J Craniofac Surg.* 2019;30(1):184-185.
- 4) Baigrie D, Troxell T, Cook C. Nevus sebaceus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- 5) Tripp JH, Joseph MC, Reay HA. A new neurocutaneous syndrome (skin, eye, brain and heart syndrome). *Proc R Soc Med.* 1971;64(1):23-4.
- 6) Lovejoy FH Jr, Boyle WE Jr. Linear nevus sebaceus syndrome: report of two cases and a review of the literature. *Pediatrics.* 1973;52(3):382-7.
- 7) Fahnenstich H, Biltz H, Kreysel HW. Organoid nevus syndrome (Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome): case report and literature. *Klin Padiatr.* 1989;201(1):54-7.
- 8) Van de Warrenburg BP, van Gulik S, Renier WO, et al. The linear naevus sebaceus syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 1998;100(2):126-32.
- 9) Krause MH, Ulrich J, Gollnick H. Systematic sebaceous nevus with multiple secondary tumors as the chief symptom of Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *Hautarzt.* 2001;52(4):339-43.
- 10) Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Schimmelpenning syndrome: an association with vascular anomalies. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(2):208-15.
- 11) Lena CP, Kondo RN, Nicolacópulos T. Do you know this syndrome? Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):227-9.
- 12) Pavlidis E, Cantalupo G, Boria S, et. al Hemimegalencephalic variant of epidermal nevus syndrome: case report and literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(4):332-42.
- 13) Miao C, He R, Yang S, Zhang B. Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome: a case series and brief literature review of genetically ascertained cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(3):e438-e440.
- 14) Kiedrowicz M, Kacalak-Rzepka A, Królicki A, Maleszka R, Bielecka-Grzela S. Therapeutic effects of CO₂ laser therapy of linear nevus sebaceous in the course of the Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(5):320-3.
- 15) Resende C, Araújo C, Vieira AP, et al. Schimmelpenning syndrome. *Dermatol Online J.* 2013;19(10):20026.
- 16) Wang SM, Hsieh Ya-Ju, Chang K-M, et al. Schimmelpenning syndrome: a case report and literature review. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(6):487-90.
- 17) Park PG, Park E, Hyun HS, et al. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome in association with a mosaic HRAS mutation. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(5):665-9.
- 18) Dwiyanara RF, Hazari MN, Diana IA, et al Schimmelpenning syndrome with large nevus sebaceous and multiple epidermal nevi. *Case Rep Dermatol.* 2020;12(3):186-91.
- 19) Gupta A, Goel S, Thapar RK. Schimmelpenning syndrome: a neuro-oculo-cutaneous disorder. *Indian Dermatol Online J.* 2023;14(6):920-1.
- 20) Maldar SB, Pinto CJ, Kumar U, Vairaprakasam SP. Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome with benign enlargement of subarachnoid space in infancy. *BMJ Case Rep.* 2023;16(11):e257142.
- 21) Yeager LB, Casper DS, Del Portillo A, Marr BP. Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome with orbital choristoma and KRAS mutation: a current review and novel case report. *Ophthalmic Genet.* 2024;45(3):252-7.
- 22) Ono H, Yamaguchi R, Arai M, et al. Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome induced by HRAS Gly12Ser somatic mosaic mutation: case report and literature review. *J Dermatol.* 2023;50(9):1213-5.
- 23) Menascu S, Donner EJ. Linear nevus sebaceous syndrome: case reports and review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2008;38(3):207-10.
- 24) Happle R. The group of epidermal nevus syndromes Part I. Well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(1):1-22.
- 25) Zutt M, Strutz F, Happle R, et al. Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome with hypophosphatemic rickets. *Dermatology.* 2003;207(1):72-6.
- 26) Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10189):2416-27.
- 27) Huynh C, Gillis A, Fazendin J, Abdullatif H. A case report to assess the safety and efficacy of Burosumab, an investigational antibody to FGF23, in a single pediatric patient with Epidermal Nevus Syndrome and associated hypophosphatemic rickets. *Bone Rep.* 2022;17:101605.
- 28) Vera-Duarte GR, Eskenazi-Betech R, De la Fuente Batta I, et al. Unveiling the complexity of Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome: a comprehensive case study. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2025;38:102321.
- 29) Hosalkar HS, Jones DH, Offiah A, Hall C. Linear sebaceous naevus syndrome and resistant rickets. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(4):578-83.