

Síndrome de Bart asociado a epidermolísis ampollosa hereditaria letal (Herlitz)

J.M. Casanova^a, R.M. Martí^a, M. Baradad^a, R. Egado^b y J.M. Mascaró^c

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. España.

^cServicio de Dermatología. Hospital Clínic de Barcelona. España.

Resumen.—Presentamos el caso de un recién nacido con ausencia congénita de piel en cara anterior de pierna izquierda que poco después desarrolló ampollas y erosiones en manos y pies, pabellones auriculares, nalgas y boca. La biopsia cutánea, el estudio ultraestructural y la inmunohistoquímica mostraron una ampolla subepidérmica en la lámina lúcida, ausencia de hemidesmosomas y marcada reducción de laminina 5, estableciéndose el diagnóstico de síndrome de Bart asociado a epidermolísis ampollosa juncional tipo Herlitz. El síndrome de Bart consiste en ausencia localizada y congénita de piel, alteraciones ungueales y ampollas mucocutáneas. Suele asociarse a epidermolísis ampollosa distrófica dominante. La epidermolísis ampollosa juncional tipo Herlitz es una variante rara, habitualmente mortal, producida por mutaciones en los genes que codifican la proteína de anclaje laminina 5. Que nosotros sepamos, es el segundo caso de asociación entre síndrome de Bart y epidermolísis ampollosa letal y el primero en el que se publican los resultados del mapeo por inmunofluorescencia.

Palabras clave: síndrome de Bart, epidermolísis ampollosa letal tipo Herlitz.

BART SYNDROME ASSOCIATED TO LETHAL JUNCTIONAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA (HERLITZ FORM)

Abstract.—We present the case of a newborn with congenital absence of skin in the anterior part of the left leg that shortly after developed bulla and erosions in hands, feet, ears, buttocks and mouth. The cutaneous biopsy and ultrastructural and immunohistochemical studies showed a subepidermal bulla in the lamina lucida, absence of hemidesmosomes and marked decrease of laminin 5, thus establishing the diagnosis of Bart syndrome associated to the Herlitz form of lethal junctional epidermolysis bullosa. Bart syndrome consists of congenital and localized absence of skin, nail abnormalities and mucocutaneous bullae. It is usually associated to dystrophic epidermolysis bullosa. The Herlitz form of junctional epidermolysis bullosa is a rare variant, usually lethal that is produced by mutations in the genes coding for the anchor protein laminin 5. To our knowledge this is the second case that reports an association between Bart syndrome and lethal junctional epidermolysis bullosa and the first in which the results of immunofluorescence mapping are published.

Key words: Bart syndrome, lethal junctional epidermolysis bullosa, Herlitz form.

INTRODUCCIÓN

Se conoce como síndrome de Bart a la combinación de ausencia localizada y congénita de piel, ampollas generalizadas y alteraciones ungueales¹. Tras unos años de seguimiento, varios de los miembros de las familias originales descritas por Bart seguían presentando ampollas durante la vida adulta. El estudio al microscopio electrónico de una biopsia de piel puso de manifiesto que las ampollas se formaban por debajo de la lámina densa y que las fibrillas de anclaje estaban malformadas. Por la clínica, el patrón de herencia y el estudio ultraestructural se llegó a la conclusión de que padecían una epidermolísis ampollosa distrófica dominante, como la mayoría de casos descritos

posteriormente^{2,4}. Más recientemente, gracias a los estudios de mapas genéticos de la familia descrita por Bart, se ha comprobado que tienen una mutación en el cromosoma 3p, cerca del lugar de codificación del colágeno tipo VII (COL7A1)⁵. La mutación consiste en una transición G-A en el exón 73, que da lugar a una sustitución glicina-arginina en el dominio triple hélice del colágeno tipo VII en los individuos afectados⁶. El curso de la enfermedad ha sido favorable y el pronóstico excelente.

La epidermolísis ampollosa juncional tipo Herlitz (EAJ-H) es una enfermedad autosómica recesiva, rara y de muy mal pronóstico⁷, que se caracteriza por fragilidad cutánea extrema y formación de ampollas generalizadas tras mínimos traumatismos. Los pacientes que la padecen suelen fallecer a lo largo del primer año de vida como consecuencia de una sepsis, facilitada por la ausencia de barrera cutánea, y distrés respiratorio. La EAJ-H está causada por mutaciones en los genes que codifican diferentes componentes de la laminina 5, filamento de anclaje que conecta los hemidesmosomas de los queratinocitos basales a la

Correspondencia:

Josep Manel Casanova. Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Universitat de Lleida. Rovira Roure, 80. 25199 Lleida. España. jmcasanova@medicina.udl.es

Recibido el 12 de febrero de 2006.

Aceptado el 26 de mayo de 2006.



Fig. 1.—Ausencia localizada y congénita de piel.



Fig. 2.—Anoniquia con lecho ungueal granulomatoso en el primer dedo.

membrana basal subyacente^{8,9}. La mutación da lugar a hemidesmosomas hipoplásicos y escasos, lo que facilita la dehiscencia de la piel en la lámina lúcida.

Presentamos un caso de síndrome de Bart asociado a EAJ letal tipo Herlitz.

CASO CLÍNICO

Se trata del segundo hijo varón nacido de padres sanos no consanguíneos, de nacionalidad marroquí. Presentaba desde el nacimiento una extensa área denudada por ausencia localizada y congénita de piel en la cara interna del tercio inferior del pie y el tobillo izquierdos (fig. 1), al que rodeaba por completo. Mostraba asimismo anoniquia, con lecho ungueal granulomatoso, en 3 dedos de las manos (fig. 2). Pocos días después desarrolló múltiples ampollas y erosiones sobre lugares de la piel expuestos a traumatismos como los dedos de manos y pies, pabellones auriculares, muslos, nalgas (fig. 3) y boca.

El estudio histológico de una biopsia cutánea con hematoxilina y eosina mostró separación subepidérmica sin infiltrados dérmicos. El estudio con microscopía electrónica evidenció ausencia de hemidesmosomas y rotura a través de la lámina lúcida (fig. 4).



Fig. 3.—Múltiples erosiones y ampollas en las nalgas.

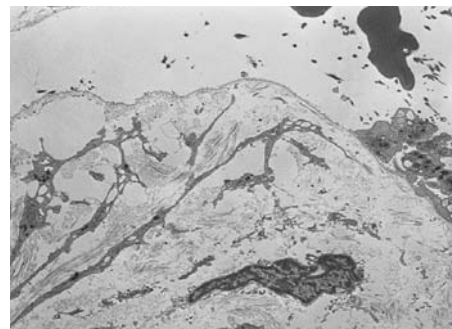


Fig. 4.—Microscopio electrónico. Separación de la piel en la lámina lúcida. Hemidesmosomas hipoplásicos y escasos.

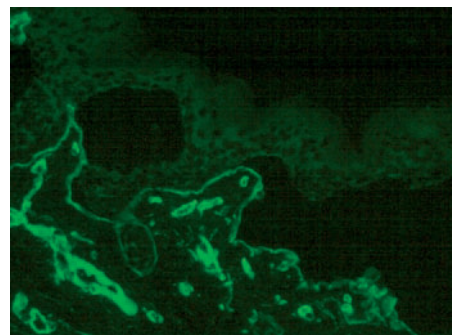


Fig. 5.—Inmunofluorescencia con anticuerpos anti-colágeno tipo IV en el suelo de la ampolla.

La inmunofluorescencia puso de manifiesto una ampolla subepidérmica. Los anticuerpos monoclonales contra las integrinas α_5 y β_4 y el BP180 tiñeron el techo de la ampolla. Los anticuerpos contra el colágeno IV (fig. 5) y colágeno VII tiñeron el suelo de la ampolla pero la tinción con anticuerpo GB3 (lamina 5) fue negativa.

Con todo ello se estableció el diagnóstico de síndrome de Bart asociado a EAJ-H.

Durante las primeras semanas de vida la evolución se complicó con infecciones cutáneas y respiratorias recurrentes y se frenó el desarrollo pondoestatural, al rechazar el niño la ingesta de alimentos. El hemograma mostró una hemoglobina de 8,2 mg/dl y una albúmina sérica de 2,7 mg/dl. El resto de la bioquímica hemática fue normal.

En los meses sucesivos persistieron las erosiones cutáneas y mucosas, cada vez de mayor tamaño, y empeoró la anemia y el estado nutricional. El niño desarrolló finalmente una bronquiolitis con insuficiencia respiratoria y una sepsis grave que dio lugar a fallo cardíaco que condujo a la muerte del niño poco después de cumplir el séptimo mes de vida.

DISCUSIÓN

Las EAJ forman un grupo de enfermedades ampullosas hereditarias en las que la separación dermoepidérmica se produce en la lámina lúcida de la región de la membrana basal. Clínicamente se han descrito 3 subtipos: *a*) la EAJ *gravis*, letal o tipo Herlitz (EAJ-H) (OMIM 226700), *b*) la EAJ atrófica generalizada (GA-BEB; OMIM 226650), una variante no letal con ampollas, atrofia cutánea, alopecia, distrofia ungueal e hipoplasia del esmalte dental y piqueteado dental, en la que se han identificado mutaciones en el gen COL17A1¹⁰, y *c*) la EAJ con atresia de píloro.

La EAJ-H es una enfermedad autosómico recesiva, rara y habitualmente fatal⁷. Su incidencia se sitúa alrededor de 1 caso por 200.000 habitantes. Se caracteriza por fragilidad cutánea extrema, con formación de ampollas de distribución generalizada en piel y mucosas, tras mínimos traumatismos, desde los primeros días de vida. Aparecen lesiones en las puntas de los dedos por el roce con las sábanas, y en la cintura o las extremidades por el mero hecho de sostener al niño entre los brazos. Las ampollas se rompen con facilidad dejando grandes erosiones cutáneas. A diferencia de las epidermólisis distróficas, las lesiones se resuelven sin dejar cicatriz ni quistes de *millium*. Suelen tardar en reepitelizar, lo que hace que se pierda la barrera cutánea durante periodos prolongados de tiempo, dejando al organismo sometido al riesgo de infecciones y de deshidratación durante largas temporadas. La afectación mucosa se produce principalmente en la boca, debido al roce con la tetina del biberón, y el tracto gastrointestinal. Se manifiesta como erosiones dolorosas, que dificultan la alimentación, y malabsorción, dando lugar a desnutrición grave. También se afecta la mucosa respiratoria, manifestándose al inicio con llanto ronco y más adelante con bronquiolitis. No hay uñas o son distróficas y habitualmente se observa un tejido de granulación exuberante periungueal. Posteriormente suele aparecer anemia y se en-

lentece el crecimiento. No es raro que la enfermedad se complique con sepsis y distrés respiratorio que contribuyen al pronóstico desfavorable. En la mayoría de casos la EAJ-H es letal muy precozmente, causando la muerte de la mayoría de los niños que la padecen a lo largo del primer año de vida⁷.

La EAJ-H está causada por mutaciones en los genes que codifican diferentes componentes de la laminina 5, una molécula de adhesión de la matriz extracelular que descansa sobre la membrana basal y conecta ésta con los hemidesmosomas de la cara inferior de los queratinocitos basales¹¹. Se trata de una glucoproteína compuesta por 3 subunidades denominadas α_3 , β_3 , y γ_2 . Los genes de estas subunidades se localizan en el cromosoma 18q (3 LAMA3) y en el 1q25-32 (3 LAMB3 y 2 LAMC2). En caso de homocigosidad o heterocigosidad compleja esta glucoproteína no se expresa en la lámina lúcida y se detectan mutaciones *nonsense*, inserciones o deleciones^{8,9} en ambos alelos de alguno de los 3 genes mencionados, aunque el que está alterado con más frecuencia es el gen LAMB3 (50 %). También se han descrito mutaciones *hotspot* como la R635X.

El diagnóstico de las epidermólisis ampullosas se confirma mediante el examen con microscopio electrónico de una biopsia cutánea de piel sana, donde se pueden observar los planos de rotura de la piel. En la EAJ-H la fisura se localiza en la lámina lúcida, donde pueden verse un número reducido de hemidesmosomas que además son hipoplásicos¹².

Una alternativa en el diagnóstico de las epidermólisis ampullosas es el mapeo antigénico por inmunofluorescencia, usando anticuerpos contra las proteínas estructurales de la región de la membrana basal tales como el antígeno del penfigoide ampuloso (BP180), la laminina y los colágenos tipo IV y VII. El conocimiento de la localización ultraestructural de dichos antígenos permite determinar el plano de heridura. Como en nuestro caso, en la EAJ-H el mapeo antigénico muestra los colágenos tipo IV y VII en el suelo de la ampolla y el BP180 en la cara inferior del techo de la misma. Como es lógico, en la EAJ-H la tinción con anticuerpo antilaminina 5 (anticuerpo monoclonal GB3) es negativa o muy débil^{12,13}.

Para el diagnóstico prenatal puede usarse la biopsia fetal por fetoscopia y la biopsia amniótica. Ello ha permitido recientemente el aborto de un feto afectado y la progresión del embarazo de su gemelo sin mutación del gen LAMB 3, en un embarazo gemelar de una madre que previamente había tenido un hijo con EAJ-H¹⁴.

En su artículo original, Bart describió una gran familia con una genodermatosis caracterizada por ausencia localizada y congénita de piel, junto con ampollas y alteraciones ungueales¹. Desde entonces se han descrito diversos pacientes con síndrome de Bart. Uno de ellos es un niño con epidermólisis ampullosa simple¹⁵ en el que la microscopía electrónica y el inmunomapeo de las áreas con ausencia localizada de

piel y de las zonas con fragilidad cutánea fueron idénticos. Pero en la mayoría de los casos, el síndrome de Bart se ha asociado a epidermólisis ampollosa distrófica dominante^{2,3}, tanto por sus características clínicas y ultraestructurales como inmunohistoquímicas y de herencia. Gracias al seguimiento se sabe que los pacientes que pertenecían a las familias originales descritas por Bart mostraban cicatrices atróficas y seguían presentando ampollas en la vida adulta. El análisis ultraestructural de la piel demostró la presencia de fibrillas de anclaje malformadas y formación de la fisura por debajo de la lámina densa⁵. La tinción inmunohistoquímica localizó el colágeno tipo IV y VII en el techo de la ampolla. Los estudios de mapas genéticos de esta familia localizaron la mutación en el cromosoma 3p cerca del lugar de codificación del colágeno tipo VII (COL7A1). La mutación consistía en una transición G-A en el exón 73, que daba lugar a una sustitución glicina-arginina en el dominio triple hélice del colágeno tipo VII en los individuos afectados⁶. Ninguno de los pacientes descritos había muerto como consecuencia de la enfermedad.

Nuestro paciente comenzó con ausencia localizada y congénita de piel desarrollando a los pocos días una EAJ-H. Sus características clínicas, formación de ampollas en piel y erosiones de la cavidad oral y uñas distróficas, la evolución fatal, la hendidura en la lámina lúcida y la falta de hemidesmosomas y de laminina en el estudio por inmunofluorescencia confirmaron el diagnóstico. Un paciente similar fue publicado por Skoven en 1979¹⁶, aunque en dicho trabajo no se realizó el estudio antigénico ni la microscopía electrónica.

No estamos de acuerdo con Duran-McKinster et al¹⁷ que sugieren que la ausencia localizada de piel en el síndrome de Bart sigue las líneas de Blaschko, por su bilateralidad y distribución simétrica en forma de banda ancha en forma de «S». En nuestro caso la banda denudada rodeó todo el tobillo, lo que hace difícil dicha explicación. Un trauma intraútero explicaría mejor esta morfología.

Nosotros creemos que el síndrome de Bart no es específico de un único subtipo de epidermólisis ampollosa, ya que se ha visto en todas las variantes de ésta: epidermolítica, juncional y distrófica.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bart BJ, Gorlin RJ, Anderson VE, Lynch FW. Congenital localized absence of skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa. A new syndrome. *Arch Dermatol.* 1966;93:296-304.
2. Wojnarowska FT, Eady RA, Wells RS. Dystrophic epidermolysis bullosa presenting with congenital localized absence of skin: report of four cases. *Br J Dermatol.* 1983;108:477-83.
3. Butler DF, Berger TG, James WD, Smith TL, Stanely JR, Rodman OG. Bart's syndrome: microscopic, ultrastructural, and immunofluorescent mapping features. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:113-8.
4. Wakasugi S, Mizutari K, Ono T. Clinical phenotype of Bart's syndrome seen in a family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol.* 1998;25:517-22.
5. Zelickson B, Matsumura K, Kist D, Epstein EH Jr, Bart BJ. Bart's syndrome. Ultrastructure and genetic linkage. *Arch Dermatol.* 1995;131:663-8.
6. Christiano AM, Bart BJ, Epstein EH Jr, Uitto J. Genetic basis of Bart's syndrome: a glycine substitution mutation in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol.* 1996;106:1340-2.
7. Casanova JM, González-Herrada CM, Frías J, Lázaro P, Lecona M, Cervera A. Epidermólisis ampollosa juncional tipo Herlitz. *Actas Dermosifiliograf.* 1984;9-10:332-6.
8. Cserhalmi-Friedman PB, Yebo KA, Christiano AM. DNA based molecular analysis in the rapid diagnosis of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:205-7.
9. Nakano A, Chao SC, Pulkkinen L, Murrell D, Bruckner-Tuderman L, Pfendner E, et al. Laminin 5 mutations in junctional epidermolysis bullosa: molecular basis of Herlitz vs. non-Herlitz phenotypes. *Hum Genet.* 2002;110:41-51.
10. Van Leusden MR, Pas HH, Gedde-Dahl T Jr, Sonnenberg A, Jonkman MF. Truncated type XVII collagen expression in a patient with non-herlitz junctional epidermolysis bullosa caused by a homozygous splice-site mutation. *Lab Invest.* 2001;81:887-94.
11. Miyazaki K. Laminin-5 (laminin-332): Unique biological activity and role in tumor growth and invasion. *Cancer Sci.* 2006;97:91-8.
12. Basarab T, Dunnill MG, Eady RA, Russell-Jones R. Herlitz junctional epidermolysis bullosa: a case report and review of current diagnostic methods. *Pediatr Dermatol.* 1997;14:307-11.
13. Bauer J, Schumann H, Sonnichsen K, Tomaske M, Bosk A, Bruckner-Tuderman L, et al. Molecular diagnostics facilitate distinction between lethal and non-lethal subtypes of junctional epidermolysis bullosa: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2002;161:672-9.
14. Fassihi H, Ashton GH, Denyer J, Mellerio JE, Mason G, McGrath JA. Prenatal diagnosis of Herlitz junctional epidermolysis bullosa in nonidentical twins. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:180-2.
15. Kanzler MH, Smoller B, Woodley DT. Congenital localized absence of the skin as a manifestation of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 1992;128:1087-90.
16. Skoven I, Drzewiecki KT. Congenital localized skin defect and epidermolysis bullosa hereditaria letalis. *Acta Derm Venereol.* 1979;59:533-7.
17. Duran-McKinster C, Rivera-Franco A, Tamayo L, de la Luz Orozco-Covarrubias M, Ruiz-Maldonado R. Bart syndrome: the congenital localized absence of skin may follow the lines of Blaschko. Report of six cases. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:179-82.