



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SÍNDROME DE BART: DESCRIPCIÓN DE LAS
FORMAS CLÍNICAS DE EPIDERMOLISIS
AMPOLLOSA Y SU CORRELACIÓN
ULTRA-ESTRUCTURAL E INMUNOHISTOQUÍMICA
EN 13 CASOS PEDIÁTRICOS.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN:**

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Tesista
DR. JESÚS LUCIANO URIARTE FÉLIX

Tutores

Dra. Carola Durán McKinster

Dr. Daniel Carrasco Daza



MÉXICO, D.F.

2010

SÍNDROME DE BART: DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS CLÍNICAS DE EPIDERMOLISIS AMPOLLOSA Y SU CORRELACIÓN ULTRA-ESTRUCTURAL E INMUNOHISTOQUÍMICA EN 13 CASOS PEDIÁTRICOS.



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. RAMÓN RUIZ MALDONADO
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. CAROLA DURÁN MCKINSTER
TUTOR DE TESIS



DR. DANIEL CARRASCO DAZA
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS:

A mi esposa:

Por el apoyo en mi formación profesional, pero sobretodo por tu comprensión, paciencia y por el anhelo de estar por siempre juntos.

A mis hijas:

Por soportar mi ausencia durante mi formación profesional.

A mis padres:

Por el apoyo incondicional que me brindan para ser de mi un profesional, pero sobretodo por sentirse orgullosos de mí.

A mis maestros:

A todos en general, ya que forman un excelente equipo de trabajo, que gracias a ello logran formar a sus alumnos con gran grado académico. Gracias por brindarme un ambiente familiar, sobretodo a usted Dra. Carola Durán McKinster.

A la secretaria del Servicio de Dermatología:

Mónica gracias por toda tu ayuda incondicional.

Al Departamento de Patología:

En especial al Dr. Daniel Carrasco Daza, por su gran aportación en mi formación académica.

RESUMEN:

Introducción: el síndrome de Bart es una genodermatosis rara, caracterizada por la asociación de epidermolisis ampollosa (EA), ausencia congénita localizada de piel (ACLP) y anomalías ungueales. Desde el informe original del síndrome de Bart, varios autores han reportado a la ACLP en asociación con cualquiera de las 3 formas de EA : simple, de unión y distrófica. Nuestro objetivo es definir y caracterizar las formas de EA, en función de los hallazgos de ultraestructura e inmunohistoquímica, que se asocian al síndrome de Bart en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. **Material y Métodos:** estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, donde se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de Bart, en el periodo comprendido de enero de 1971 a noviembre del 2008. Se realizaron estudios de microscopía electrónica e inmunohistoquímica para determinar el sitio exacto de localización de la ampolla en la piel. Los datos obtenidos se analizaron por medio de técnicas de estadística descriptiva, específicamente porcentajes. **Resultados:** El resultado del estudio ultraestructural evidenció separación dermoepidérmica en el 100% de los especímenes. En 10(76.9%) de los 13 pacientes (No. 1,2,3,4,5,8,9,10,11 y 12) la EA fue Distrófica, en dos pacientes (No. 6 y 7)(15.3%) evidenciaron cambios citolíticos degenerativos en las células basales que correspondieron a EA tipo simple y un paciente (No.13)(7.6%) se evidenció ultraestructuralmente una EA de unión. **Conclusiones:** El Síndrome de Bart es una entidad rara. Se puede asociar a EA simple, de unión o distrófica. El tipo de EA más frecuente es el tipo distrófico. El curso de la enfermedad es generalmente favorable. El método diagnóstico ultraestructural es indispensable para el diagnóstico EA.

Palabras clave: síndrome de Bart, epidermolisis ampollosa, ultraestructura e inmunohistoquímica.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Bart es una genodermatosis rara, caracterizada por la asociación de epidermolisis ampollosa (EA), ausencia congénita localizada de piel (ACLP) y alteraciones ungueales (1-2). La descripción original del síndrome fue hecha en 1966 por Bart y cols. (1), sin embargo en estos casos y en otros reportados en la literatura no se realizaron estudios ultraestructurales que definieran el sitio del daño que caracteriza a las diferentes formas clínicas de EA. Posteriormente el mismo autor reportó varias generaciones de una familia con síndrome de Bart en el que no todos los pacientes afectados presentaban la tríada completa (2). De ahí, que se presentan diferentes formas clínicas de la misma enfermedad. El patrón de herencia es autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable en todos los casos del reporte original.

ACLCP se define como una dermatosis que generalmente está localizada a las extremidades inferiores en forma unilateral o bilateral, caracterizada por una banda ancha de ausencia de piel, muy eritematosa, bien delimitada, de bordes netos, siguiendo un trayecto lineal (líneas de Blaschko) que generalmente se inicia en rodilla y baja por la cara anterior de la pierna hasta la región pedial y/o la plantar. La lesión cicatriza en 2 ó 3 semanas dejando una piel ligeramente hipocrómica. Los anexos cutáneos están presentes y nuevas ampollas se forman con los traumatismos menores como en el resto de la piel, lo que descarta que se trate de aplasia cutis, ya que ésta cicatriza con fibrosis importante y carece de anexos (5).

Inicialmente se consideró a la ACLCP como una forma de aplasia cutis; recientemente se ha demostrado por estudios de histopatología que corresponde únicamente a ausencia parcial de piel, ya que al cicatrizar preserva estructuras anexiales, lo que la diferencia de la verdadera aplasia cutis (2-5).

El mecanismo fisiopatológico que ocasiona la ACLCP aún es desconocido. Se postuló que se debía a una manifestación de epidermolisis ampollosa “*in útero*” ya sea por la adhesión de bandas amnióticas ó por traumatismos físicos ocasionados por el feto al friccionar una pierna sobre la otra (3-6). Durán y cols.(5) sugieren que se trata de una manifestación EA que sigue las líneas de Blaschko dado que son lesiones simétricas y bien delimitadas con un patrón muy similar y uniforme en la mayoría de los casos.

La epidermolisis ampollosa se define como un grupo de enfermedades mecanoampollosas, caracterizada por la fragilidad cutánea y formación de ampollas provocadas por traumatismos menores. Se clasifican de acuerdo al nivel de separación de la piel y al modo de herencia (7-10). La EA es el resultado de una mutación de los genes que codifican las proteínas estructurales de la unión dermo-epidérmica y de la dermis papilar (9). El sitio de separación en la piel se observa con el estudio de microscopía electrónica, el cual es fundamental para distinguir las diferentes formas de EA (7-11). El síndrome de Bart está asociado a cualquiera de las 3 formas de EA: simple, de unión o distrófica (4-7).

La unión dermo-epidérmica está conformada por la membrana citoplasmática de los queratinocitos basales de la epidermis, la lamina lúcida y la lamina densa, que forman parte de la membrana basal epidérmica. También encontramos las proteínas de unión que corresponden a hemidesmosomas, laminina, epilegrina, fibrillas de anclaje, entre otras.

La EA simple es usualmente leve, se resuelve sin dejar cicatriz, las mucosas y las uñas están usualmente respetadas, el pronóstico es generalmente bueno. Los hallazgos ultraestructurales consisten en ampollas intraepidérmicas por fragmentación citoplásmica de los queratinocitos basales, sin afección de la lámina lúcida ni lámina densa (8). Hasta el año de 1995 se habían reportado 6 casos de síndrome de Bart con EA simple, de los cuales en solo tres casos se les realizó estudio histopatológico ultraestructural (2).

La EA de unión puede ser diseminada ó generalizada, ésta última puede asociarse a atresia pilórica, y con frecuencia provoca la muerte a edades tempranas. La mucosa oral está afectada y usualmente presentan ausencia y/o distrofia ungueal; ambas formas al remitir la ampolla dejan cicatriz. El estudio ultraestructural muestra que la separación está en la unión dermo-epidérmica, entre la membrana citoplasmática de los queratinocitos basales y la membrana basal, es decir, en la lámina lúcida (8).

La EA distrófica es una forma muy diseminada con numerosas y grandes ampollas en piel y mucosas, frecuentemente con contenido hemorrágico, que se resuelven dejando cicatrices y quistes de milia sobre ellas; las uñas están ausentes o distróficas. El estudio ultraestructural se caracteriza por la formación de una ampolla subepidérmica que está por debajo de la lámina densa, debido a la disminución del número de las fibras de

anclaje en la dermis papilar (8). Wojnarowska y cols, describieron 4 casos de EA distrófica asociada a síndrome de Bart (11).

El estudio de inmunohistoquímica es también un método diagnóstico adjunto para definir la localización del sitio de la ampolla en el espesor de la piel (8, 13- 17). Butler y cols.(4), comunicaron un caso de síndrome de Bart asociado a la forma distrófica de EA y demostraron, con el uso de anticuerpos contra la colágena tipo IV, que ésta se encontraba en el techo de la ampolla, confirmando de esta manera el sitio de la ampolla a nivel de la dermis papilar.

Zelickson y cols. (2), estudiaron a los descendientes de los miembros de la familia original descrita por Bart y cols. en 1966. Encontraron una alteración estructural de las fibras de anclaje, con una localización de la ampolla debajo de la lámina densa; con la inmunohistoquímica demostraron la presencia de colágena tipo IV en el techo de la ampolla. Posteriormente Christiano y cols.(15) al realizar un análisis genético de algunas familias con síndrome de Bart concluyeron que éste, es un subtipo de epidermolisis ampollosa distrófica con patrón de herencia autosómica dominante.

En nuestra experiencia, Durán-McKinster y cols. (5) describieron con criterios clínicos 6 casos de síndrome de Bart; todos los casos presentaron afección de mucosa oral y uñas asociados con ACLP unilateral o bilateral, localizada al área pretibial y pedial. Actualmente tenemos en nuestros archivos 13 casos de Síndrome de Bart, la mayoría de los cuales no han sido estudiados de ultraestructura (microscopio electrónico) ó con inmunohistoquímica. Consideramos que es fundamental para nosotros y para los pacientes el análisis de este material para avanzar en el concepto del Síndrome de Bart.

Se analizarán las biopsias de piel de los pacientes con síndrome de Bart del Servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría con estudios convencionales de microscopía de luz (ML), Ultraestructura e Inmunohistoquímica (IHQ).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, donde se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de Bart, en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1971 a noviembre del 2008. Parte de la información se recolectó del archivo clínico del Servicio de Dermatología, se realizaron estudios de microscopía electrónica e inmunohistoquímica para determinar el sitio exacto de localización de la ampolla en la piel en el departamento de Patología. Los datos obtenidos se analizaron por medio de técnicas de estadística descriptiva, específicamente porcentajes.

RESULTADOS

Las características generales de los 13 pacientes están descritas en las tablas 1. Todos los pacientes presentaron ALCP asociada a ampollas de piel, de mucosa oral y alteraciones ungueales. No se detectaron defectos genéticos ni dismorfias menores, con excepción de un paciente (No.13), (7.6%) el cual presentó atresia duodenal, cursó con mal estado general, ocurriendo la muerte en el periodo neonatal.

En un caso se detectó el antecedente de consanguinidad en los padres (No 7)(7.6%). Un paciente tenía antecedente familiar de EA en el padre (No.8)(7.6%) y otro paciente tenía un hermano afectado con síndrome de Bart (No.2)(7.6%).

En la mayoría de los pacientes (92.3%) las áreas de ACLP evolucionaron a la curación completa en 1 a 2 meses, resultando en cicatriz atrófica hipopigmentada, presentando en su superficie algunos quistes de milio. El tratamiento consistió en cuidados generales de la lesión, incluyendo antibióticos tópicos y lubricación. Las erosiones orales se presentaron en todos los pacientes, las cuales desaparecen en el primer mes de vida, a diferencia de las ampollas de piel asociadas a la fricción que fueron persistentes. Las alteraciones ungueales incluyendo oniquia o distrofia ungueal mejoraron con los años. La topografía de la ACLP en 12 (92.3%) de nuestros pacientes fue en las extremidades inferiores, de los cuales 9 (75%) fueron bilaterales. Únicamente un caso (7.3%) fue en abdomen. La apariencia clínica consistió en una banda ancha de ausencia de piel, muy eritematosa, bien delimitada, de bordes netos, siguiendo un trayecto lineal (líneas de Blaschko) que en la mayoría de los casos inició en rodilla y bajó por la cara anterior de la pierna hasta la región pedial y/o la plantar.

La biopsia de piel fue realizada en todos los pacientes y fue procesada para estudio de microscopía electrónica. El resultado del estudio ultraestructural se evidencia en la tabla 2 y gráfica 1, todos los especímenes (100%) mostraron separación dermoepidérmica. En 10(76.9%) de los 13 pacientes (No. 1,2,3,4,5,8,9,10,11 y 12) la separación de dermoepidérmica fue a nivel de la sublamina densa, presentando áreas con fibras de anclaje anormales, disminuidas en número y otras áreas con ausencia total y el techo de la ampolla fue representada por la lamina densa. Esto corresponde a EA distrófica.

Dos pacientes (No. 6 y 7) (15.3%) evidenciaron cambios citolíticos degenerativos en las células basales, sin afectar a los hemidesmosomas y mucho menos a las fibras de anclaje, la base de la ampolla fue representada por la membrana basal de los queratinocitos, esto correspondió a EA simple. En un paciente (No.13) (7.6%) se evidenciaron hemidesmosomas disminuidos en número y calidad (anormales), esto correspondió a EA de unión.

DISCUSIÓN

La EA comprende un grupo de dermatosis mecanoampollosas caracterizadas por un aumento en la fragilidad y formación de ampollas. Los subtipo e epidermolisis ampollosa son clasificados de acuerdo al nivel de formación de la ampolla y al tipo de herencia (8). El síndrome de Bart es el término usado para describir la asociación de ACLP, ampollas en piel y mucosas y anomalías ungueales. Los cambios ungueales incluyen ausencia completa y distrofia, entre otras (5). En nuestro estudio todos los pacientes presentaron ACLP, con ampollas en mucosa oral y alteraciones ungueales.

El comportamiento de la ACLP fue en la gran mayoría de nuestros pacientes caracterizado por una banda ancha de ausencia de piel, muy eritematosa, bien delimitada, de bordes netos, siguiendo un trayecto lineal (líneas de Blaschko) que generalmente se iniciaba en rodilla y bajaba por la cara anterior de la pierna hasta la región pedial y/o la plantar. Ya sea en forma unilateral o bilateral, en forma simétrica ó asimétrica. El mecanismo fisiopatológico corresponde a una manifestación de epidermolisis ampollosa “*in útero*”. Consideramos que no se trata de la adhesión de bandas amnióticas ó por traumatismos físicos ocasionados por el feto al friccionar una pierna sobre la otra ya que es poco probable que las lesiones de ACLP siempre se presenten en la misma forma y con las mismas características. Actualmente se acepta que esta forma de presentación de ACLP está genéticamente determinada y sigue líneas de Blaschko (3-6).

El diagnóstico de EA se confirma mediante el estudio clínico, hereditario y análisis ultraestructural, siendo éste último el método esencial para observar los planos de ruptura de la piel (8,9). En nuestros pacientes la zona de ruptura predominó a nivel de la dermis papilar, bajo la lámina densa, lo que corresponde a EA distrófica. Dos pacientes presentaron el plano de ruptura de la piel en la membrana citoplasmática lo que corresponde a EA simple. Y por último un paciente presentó el plano de ruptura de la piel en la lámina lucida lo que corresponde a EA de unión. Con esto concluimos que la mayoría de nuestros casos de síndrome de Bart presentaron EB distrófica, tanto por sus características clínicas como estructurales, dicha asociación es la que con mayor frecuencia se ha descrito en la literatura (4,11). En lo que respecta a la EA de unión únicamente se encontró en un caso, asociado a atresia duodenal, cursó con mal

pronóstico, de tal manera que falleció en el periodo neonatal. Únicamente se han descrito 2 casos similares, con un comportamiento fatal (17,18). En lo que respecta a la EA simple los 2 pacientes que la presentaron evolucionaron satisfactoriamente, siendo esta forma la de mejor pronóstico. Existen en la literatura 6 casos similares reportados. En **conclusión**: el síndrome de Bart es una entidad rara que se asocia a cualquier tipo de EA: simple, de unión ó distrófica; se ha demostrado que el método clínico es importante para efectuar el diagnóstico, pero que la microscopía electrónica es indispensable para identificar el subtipo de EA, con esto fue posible demostrar que la EA más frecuentemente asociada al síndrome de Bart es la forma distrófica. También concluimos que el reconocimiento de EA asociada al síndrome de Bart es muy importante para el consejo genético y orientación terapéutica y que en la mayoría de los casos presenta un curso y pronóstico favorable.

REFERENCIAS

- 1.- Bart BJ, Gorlin RJ, Anderson VE, Lynch FN. Congenital localized absence of skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1966;93:296-304.
- 2.- Zelickson B, Matsumura K, Kist D, Epstein EH, Bart BJ. Bart's syndrome: ultrastructural and Genetic linkage. *Arch Dermatol* 1995;131:663-8.
- 3.- Smith SZ and Cram DL. A mechanobullous disease of the newborn. *Arch Dermatol* 1978;114:81-4.
- 4.- Butler DF, Berger TG, James WD, Smith LT, Stanley JR and Rodman OG. Bart's syndrome: microscopic, ultrastructural and immunofluorescent mapping features. *Pediatr Dermatol* 1986;3:113-18.
- 5.- Durán-McKinster LC, Rivera FA, Tamayo L, Orozco CML, Ruiz-Maldonado R. Bart's syndrome: the congenital localized absence of skin may follow the lines of Blaschko. Report of six cases. *Pediatr Dermatol* 2000;17:179-82.
- 6.- Kanzler MH, Smoller B, Woodley DT. Congenital localized absence of the skin as a manifestation of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1992;128:1087-90.
- 7.-Medenica L and Lens M. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Presentation of two forms. *Dermatol Online J* 2008;14(3):2.
- 8.- Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting of Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):931-50.
- 9.- Fine JD. Epidermolysis bullosa. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 1st ed. London: Mosby Ltd, 2003:491-500.
- 10.- Smith LT. Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993;129:1578-84.
- 11.- Wojnarowska FT, Eady RAJ, Wells RS. Dystrophic epidermolysis bullosa presenting with congenital localized absence of skin: report of four cases. *Br J Dermatol* 1983;108:477-83.
- 12.-Aygun AD, Yilmaz E, Kurt AN, et al. Aplasia cutis congenital and epidermolysis bullosa: Bart syndrome. *Int J Dermatol*. 2010;49(3):343-5.

- 13.- Carson KS. Bart's syndrome: report of a case. *Cutis* 1984;34:410-2.
- 14.- Uitto J and Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications. *Am J Med Genet* 2004;131C:61-74.
- 15.- Christiano AM, Bart BJ, Epstein EH and 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.
- 16.-Skoven I, Drzewiecki KT. Congenital localized skin defect and epidermolysis bullosa hereditaria letalis. *Acta Derm Venereol.* 1979;59:533-7.
- 17.-Casanova JM, Marti RM, et al. Síndrome de Bart asociado a epidermolísis ampollosa hereditaria letal (Herlitz). *Actas dermosifiliogr.* 2006;97(10):658-61.

TABLAS Y GRÁFICAS

TABLA 1. Características clínicas del síndrome de Bart en 13 Pacientes

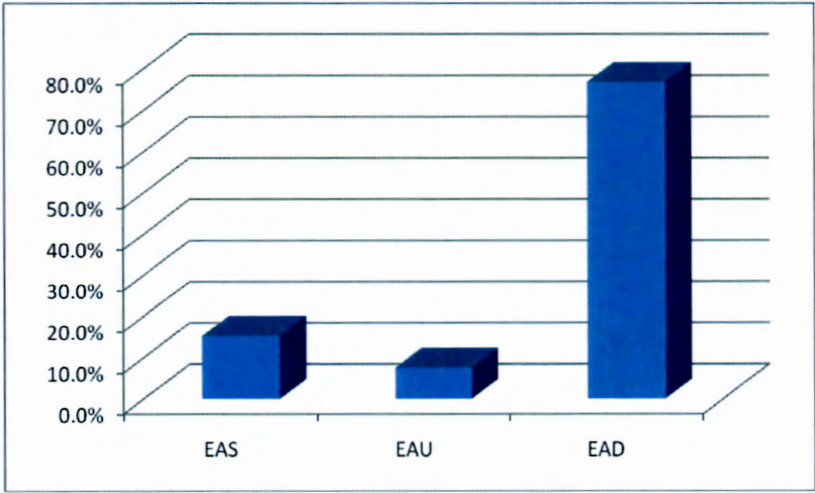
Paciente	Edad (d) (m) en El momento De consulta	Sexo	Distribución de la ACLP *
1	7d	F	Bilateral, cara anterior e interna de piernas y dorso de pies
2	2d	F	Bilateral, cara anterior e interna de piernas y plantas
3	14 d	M	Bilateral, cara anterior de piernas y dorso de pies
4	7d	M	Bilateral, cara anterior de piernas y dorso de pies
5	12m	F	Bilateral, cara anterior de piernas y dorso de pies
6	7d	M	Bilateral, cara antero e interna de piernas y dorso de pies
7	12m	F	Bilateral, cara anterior de piernas y dorso de pies
8	4d	F	Unilateral, cara antero-externa, dorso de pie talón derecho
9	2m	F	Bilateral, cara anterior de piernas y dorso de pies
10	6m	M	Unilateral, cara antero-lateral de pierna derecha y región pedial
11	1m	M	Unilateral, región pedial derecha y abdomen
12	1m	M	Unilateral, región maleolar izquierda
13	1m	F	Bilateral, cara anterior y externa de piernas y dorso de pies

* Ausencia Congénita Localizada de Piel

Tabla 2. Características Ultraestructurales del Síndrome de Bart en 13 Pacientes

Paciente	Características Ultraestructurales	Diagnóstico de Ultraestructura
1	Fibras de anclaje ausentes Lamina densa en techo de ampolla	Distrófica
2	Áreas con fibras de anclaje disminuidas Otras áreas fibras de anclaje ausentes	Distrófica
3	Disminución de fibras de anclaje Lamina densa en techo de ampolla	Distrófica
4	Disminución de fibras de anclaje Lamina densa en techo de ampolla	Distrófica
5	Fibras de anclaje disminuidas y anormales Lamina densa en techo de ampolla	Distrófica
6	Cambios citolíticos degenerativos en células basales base de ampolla membrana basal citoplasmática	Simple
7	Cambios citolíticos degenerativos en células basales Base de ampolla membrana basal citoplasmática	Simple
8	Fibrillas de anclaje disminuidas y anormales Lamina densa en techo de ampolla	Distrófica
9	Fibrillas de anclaje disminuidas y anormales Lamina densa en techo de ampolla	Distrófica
10	Fibrillas de anclaje disminuidas y anormales Lamina densa en techo de ampolla	Distrófica
11	Fibras de anclaje ausentes Lamina densa en techo de ampolla	Distrófica
12	Fibrillas de anclaje disminuidas y anormales Lamina densa en techo de ampolla	Distrófica
13	Hemidesmosomas disminuidos en número y anormales Techo de ampolla membrana basal citoplasmática	De Unión

GRÁFICA 1. Síndrome de Bart y Subtipos de EA



EAS- Epidermolisis Ampollosa Simple
EAU- Epidermolisis Ampollosa de Unión
EAD- Epidermolisis Ampollosa Distrófica