

Bartov syndróm asociovaný s epidermolysis bullosa junctionalis a s atréziou pyloru.

Nekroptická kazuistika

Katarína Adamicová¹, Tomáš Balhárek¹, Lucia Lúčanová², Oľga Nyitrayová³, Želmíra Fetisovová⁴

¹ Ústav patologickej anatómie JLF UK a UN Martin

² Neonatologická klinika JLF UK a UN Martin

³ Cytopathos, spol. s r. o., Bratislava

⁴ Dermatovenerologická klinika JLF UK a UN Martin

SOUHRN

Bartov syndróm, v literatúre známy aj pod akronymickým názvom CLAS (Congenital Localised Absence of Skin), prvý raz opísal Bart v roku 1966 ako vrodené lokalizované chýbanie kože, epidermolysis bullosa congenita a nechtové abnormality. V príspevku autori prezentujú makroskopický aj histologický nález nekroptického prípadu novorodenca s Bartovým syndrómom, s epidermolysis bullosa junctionalis a s atréziou pyloru, ktorý zomrel po 17 dňoch od narodenia a 13 dňoch od operácie stenózy pyloru.

Kľúčové slová: Bartov syndróm – atrézia pyloru – epidermolysis bullosa junctionalis – CLAS

Bart's syndrome associated with epidermolysis bullosa junctionalis and with pyloric atresia An autopsy case report

SUMMARY

Bart's syndrome, in literature also known under the name CLAS (Congenital Localised Absence of Skin), first described by Bart in 1966 as congenital localized absence of skin, epidermolysis bullosa congenita and nail abnormalities. The authors present a macroscopic and histological findings of a newborn with Bart's syndrome, with epidermolysis bullosa junctionalis and atresia pylori, who died 17 days after birth and 13 days after surgery for pyloric stenosis.

Key words: Bart's syndrome – atresia pylori – epidermolysis bullosa junctionalis – CLAS

Cesk Patol 2014; 50(4): 155–158

Bartov syndróm (BS) je patologická kombinácia tkanivových zmien, ktorá sa prejavuje bulóznou chorobou kože typu epidermolysis bullosa (EB), nechtovými abnormalitami a najmä lokalizovaným chýbaním rozlične veľkých ostrovčekov kože. V literatúre sa uvádza ako extrémne zriedkavé ochorenie (1). Ide o autozómovo dominantnú chorobu, ktorej podstatou je mutácia v exóne 73 *COL7A1*, spôsobujúca u postihnutých jednotlivcov nahradenie arginínu glycinom v „triple-helical domain“ kolagénu typu VII.

OPIS PRÍPADU

Klinický nález

Išlo o chlapca z prvej gravidity, rodinná anamnéza bola bez pozoruhodností. Začiatok prenatalnej diagnostiky bol od 10. týždňa gravidity, matka bola vyšetrená šesť ráz. Priebeh gravidity bol do 34. týždňa bez komplikácií. Náhle bola diagnostikovaná parciálna abrupcia placenty a vykonané vybavenie plodu *per*

sectionem caesaream. Popôrodná adaptácia novorodenca bola dobrá, Apgarovej skóre 10/10/10 b, pôrodná hmotnosť 2 000 g, dĺžka 44 cm. Na pravej dolnej končatine bol prítomný rozsiahly defekt kože od kolena až na dorsum pedis.

Okrem najväčšieho defektu sa postupne na fragilnej a tenkej koži v rozličnej lokalizácii vytvárali pľuzgiere a plochy rán, najmä po manipulácii s dieťaťom. Kožný nález bol predbežne uzavretý ako EB. Na nechtoch dolných končatín boli zaznamenané dystrofické zmeny ako praskliny, strata transparentnosti nechtovej platničky a jej škvritosť.

Ďalšími znázorňovacími a klinickými vyšetreniami sa zistil kompenzovaný ventrikuloseptálny defekt srdca a atrézia pyloru. Na štvrtý deň života sa realizovala laparotómia s resekciou atretickej časti pyloru a s následnou anastomózou duodena. Výkon bol ukončený revíziou operačnej oblasti. Pooperačne dieťa vyžadovalo umelú pľúcnu ventiláciu. Postupne bola zistená pozitívna hemokultúra na dva druhy stafylokokov a progresia bolestivých reakcií dieťaťa. Na deviaty pooperačný deň sa stav pacienta zhoršil, pri minimálnej manipulácii reagoval spazmom a významnou desaturáciou. Napriek kontinuálnej resuscitačnej liečbe nastúpilo multiorgánové zlyhanie a rozvrat vnútorného prostredia. Vo veku 17 dní dieťaťa ošetrojúci lekár konštatoval exitus letalis.

Nekroptický nález

Koža bola na celom tele fragilná, poškodzovala sa aj pri najjemnejšej manipulácii. Na končatinách, chrbte a hlave boli po-

✉ Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, PhD.

Ústav patologickej anatómie JLF UK a UNM

Kollárova 2, 036 59 Martin

e-mail: adamicova@jfmed.uniba.sk

mobil: +421 903 513 122



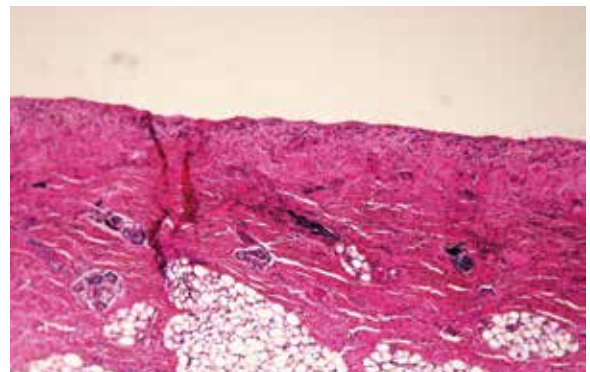
Obr. 1. Celkový pohľad na telo mŕtveho novorodenca s absenciou kože na pravej dolnej končatine, s denudovanými pľuzgiermi a ranou po laparotómii pre atréziu pyloru.



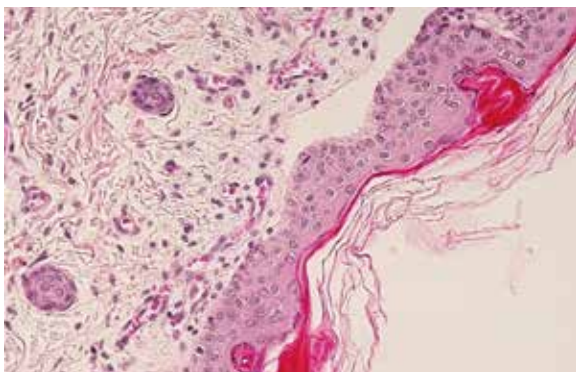
Obr. 2. Absencia kože na pravej dolnej končatine v rámci CLAS, detail.



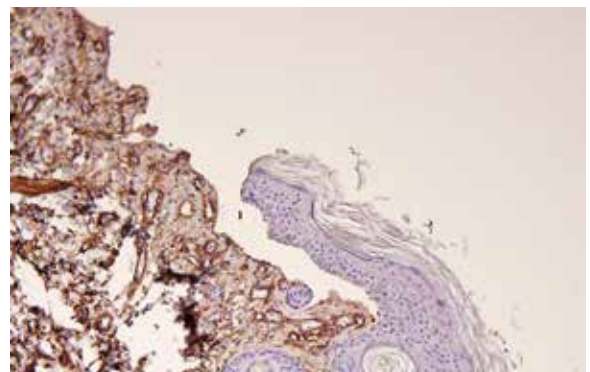
Obr. 3. Sutúra po anastomóze pre atréziu pyloru.



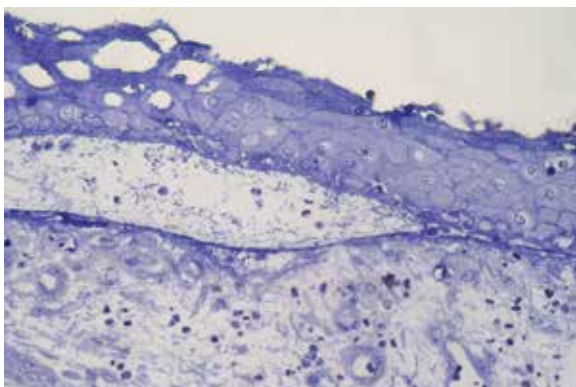
Obr. 4. Absencia epidermy v oblasti CLAS (HE, 12x).



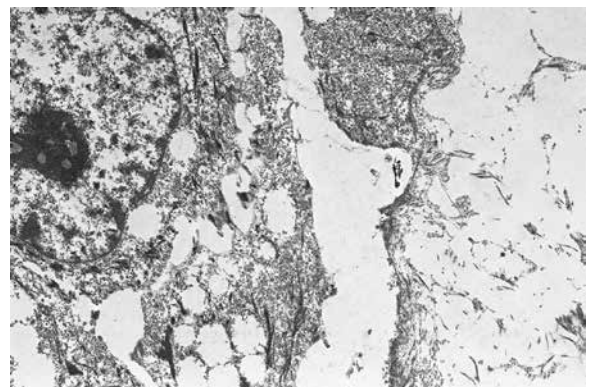
Obr. 5. Epidermolysis bullosa. Subepidermálny pľuzgier s chudobnou celuláciou (HE, 120x).



Obr. 6. Lineárna pozitivita kolagénu IV v oblasti pľuzgiera na spodine (kolagén IV, 60x).



Obr. 7. Subepidermálny pľuzgier v polotenkom reze (240x).



Obr. 8. Napriek postmortálnym zmenám možno pozorovať zriedenie až stratu hemidesmozómov v oblasti štrbiny bazálnej membrány (EL MI, 6 800x).

četné povrchové kožné defekty so živočervenou, červenou a žltkastou spodinou (obr. 1). Niekde v okrajoch sa vyskytovali porušené pluzgiere až buly. Na pravej dolnej končatine od dolnej časti stehna až po stupaj chýbal kožný kryt (obr. 2).

Na bruchu bola prítomná operačná rana s dĺžkou 7 cm s krusťou, bez dehiscencie. Nechty boli dystrofické, so stratou translucencie, žltkasté, s pozdĺžnymi ryhami.

Vnútrošnú obhliadkou sa potvrdil klinicky zistený septálny defekt s priemerom 2 mm. Foramen ovale bolo otvorené, ductus arteriosus kontrahovaný. Ostatný nález bol primeraný veku.

Stav po anastomóze pyloru pre atréziu bol v norme hojenia, bez dehiscencie sutúry a bez iných zmien na sliznici (obr. 3).

Histologický nález excízií z kože

Vo všetkých vzorkách išlo o kožu novorodenca na hranici zrelosti. V niektorých lezionálnych excíziách kompletne absentovala epiderma (obr. 4). V periférnych častiach denudácie, v oblasti dermálno-epidermovej junkcie (DEJ) boli pozorované štrbiny bez celulizácie („cell-free“). Kórium bolo zväčša bez výraznejšej zápalovej celulizácie (obr. 5). Obsahovalo adnexálne štruktúry vrátane velusových vlasových folikulov. Excízie z oblasti pluzgirov mali štrbiny v oblasti DEJ, bez výraznejšej celulizácie obsahu alebo okolitého tkaniva.

Aj napriek nedostatočnej kvalite materiálu pochádzajúceho z nekropsie sme sa pokúsili o imunohistochemický dôkaz laminínu a kolagénu IV. S rezervou bolo možné nález pokladať za typický, s prítomnosťou kolagénu IV antigénov na spodine pluzgiera (obr. 6) a chýbaním laminínu v bazálnych bunkách epidermy.

Detailnejšie bolo možné pozorovať pluzgier v polotených rezoch (obr. 7), ako aj absenciu hemidesmozómov a subbazálnych denzných platničiek v oblasti lamina lucida elektrónovomikroskopickým vyšetrením (obr. 8).

Časť I. a II. nekroptickej záverečnej diagnózy

I.:

Mors neonati

Partus praeterminalis operativus per sectionem caesaream in hebdomade XXXIV. propter abruptioem placenta praecocem (P03.4, P03.4)

Immaturitas neonati (P07.3)

Epidermolysis bullosa congenita (typus junctionalis) (Q81.9)

Atrophia cutis congenita reg. membri infer. I. dx. („Congenital Localized Absence of Skin – CLAS“)

Atresia pylori congenita – st. post operationem (Q40.8)

Sepsis neonati – clinici scriptu (P36.8)

II.:

Dysfunctio organorum internorum multiplex („Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS“) (R57.8)

DISKUSIA

Bartov syndróm sa pokladá za nešpecifický prejav epidermolysis bullosa, na potvrdenie ktorej sa vyžadujú špeciálne vyšetrenia, vrátane molekulovogenetických. Ide o eponym pre tri klinické patologické zmeny, a to vrodené lokalizované chýbanie

kože (CLAS – Congenital Localised Absence of Skin), epidermolysis bullosa (EB) a nechťové aberácie či abnormality. CLAS sa v súčasnosti pokladá za jednu z manifestácií EB, a to nielen dystrofického typu, ale aj junkčnej EB, najmä typov spojených s atréziou pyloru (2).

Ako najčastejšie vysvetlenie pre vznik vrodenej absencie kože sa v literatúre uvádza možná mechanická lézia spôsobená intrauterinnou fyzikálnou traumou (3). Táto teória prichádza do úvahy najmä vtedy, keď ide o jednostranné lézie. V prípade obojstranných a symetrických lézií kože je skôr akceptovaná teória McKinstera a spol. (4), ktorí vysvetľujú túto poruchu vývinovo, poruchou diferenciácie kože v priebehu Blaschkových línií. V prípade pacienta z horeuvedenej kazuistiky išlo o jednostranné chýbanie kože na pravej dolnej končatine, čo môže podporovať patogenézu intrauterinnej traumatizácie.

Napriek tomu, že molekulová báza BS nie je známa vo všetkých detailoch, je dokázané, že syndróm sa prejavuje autozómovo dominantnou dedičnosťou s kompletnou penetráciou a variabilnou expresiou (3), čo ako prvý dokázal Bart a spol. vyšetrením 26 členov jednej rodiny s výskytom kompletnej penetrácie ochorenia (5). U pacientov bola zaznamenaná absencia kože na dolných končatinách, pluzgiernaté ochorenie kože aj slizníc a defekty nechťov. Sú však známe aj prípady, v ktorých nie všetci členovia rodiny s EB sú postihnutí aj BS, a naopak, nie všetci pacienti s BS musia mať diagnostikovanú EB. Bartov syndróm môže byť asociovaný s akoukoľvek formou EB, najčastejšie sa však opisuje výskyt dystrofickej EB (DEB) (6). V čase Bartových vyšetrení nebolo k dispozícii ultraštruktúrne ani imunohistochemické vyšetrenie, preto sa o jednoznačnom subtype EB môže iba uvažovať, aj keď neskôr Zelickson a spol. dokázali v materiáli z originálnych prípadov vyšetovaných Bartom dominantnú DEB (7).

V prípade, ktorý je predmetom našej kazuistiky, bol nález uzatvorený ako zriedkavé bulózne ochorenie, bez možnosti potvrdiť spôsob dedičnosti, najskôr typu EB junctionalis (EBJ). Diagnostická istota bola skupinovo podoprená elektrónovomikroskopickým vyšetrením, charakterizovaným hypopláziou, resp. až chýbaním hemidesmozómov, s defektmi, alebo chýbaním subbazálnych denzných platničiek v lamina lucida (8), ďalej vyšetrením polotených rezov, ktoré zdôraznili tvorbu subepidermálnych pluzgirov bez významnejšej zápalovej odozvy, ako aj prítomnosťou atrézie pyloru, ktorá sa uvádza najmä v skupine EBJ, a klinickým obrazom (9).

Atrézia pyloru v spojení s EB je zapríčinená mutáciou *ITGA6*, *ITGB4* a *PLEC* génov. Tieto gény sú zodpovedné za tvorbu proteínov potrebných v koži a digestívnom systéme. Mutácia *ITGB4* je najčastejšia, je opísaná v 80 % prípadov. Mutácia *ITGA6* je prítomná v 5 % prípadov. Tieto gény formujú proteín označovaný ako $\alpha 6\beta 4$ integrín. Tento proteín má dôležitú úlohu v pripevnení a stabilizácii epidermy k hlbším častiam kože. Jeho chýbanie spôsobuje fragilitu kože so všetkými ďalšími klinickými a patologickými následkami.

Približne 15 % prípadov EB v spojení s pylorickou atréziou má dokázanú mutáciu *PLEC* génu. Tento gén je zodpovedný za tvorbu proteínu plektínu. Podobne ako $\alpha 6\beta 4$ integrín plektín pomáha upevniť epidermis na hlbšie časti kože a jeho defektná tvorba býva príčinou separácie v mieste bazálnej membrány (10).

LITERATURA

1. Rajpal A, Mishra R, Hajirnis K, Shah M, Nagpur N. Bart's syndrome. *Indian J Dermatol* 2008; 53(2): 88-90.
2. Narter F, Büyükbabani N, Yrarli H, Öztürk S, Ergüven M. Bart's syndrome associated with pyloric and choanal atresia. *The Turkish J of Pediatrics* 2013; 55(2): 214-217.
3. Pereira de Almeida NA, Serafini F, Marchiori J, Del Moro JG. Do you know this syndrome? *An Bras Dermatol* 2010; 85(1): 119-121.
4. 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(3): 179-182.
5. Smith SZ, Cram DL. A mechanobullous disease

se of the newborn. Bart's syndrome. *Arch Dermatol* 1978; 114(1): 81-84.

6. **Bajaj DR, Quereshi A.** Bart's syndrome a case report. *J of Pakist Assoc of Dermatol* 2008; 18: 113-115.

7. **Zelickson B, Matsumura K, Kist D, Epstein**

EH Jr, Bart BJ. Bart's syndrome: Ultrastructure and genetic linkage. *Arch Dermatol* 1995; 131(6): 663-668.

Bučková H, Buček J. Epidermolysis bullosa congenita. Brno: IDVZP; 2000: 3-122.

Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH, eds.

McKee's Pathology of the skin. (4th edn). Philadelphia: Elsevier; 2012: 938-939.

10. **Pfendner E, Uitto P.** Plectin gene mutations can cause epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol* 2005; 124(1): 111-115.

Novinky v testování RAS u kolorektálního karcinomu - konsensus z pracovního setkání zástupců referenčních laboratoří

Koncept cílené léčby se v onkologii uplatňuje již u celé řady maligních nádorů. Pro selekci pacientů, kteří z této velmi efektivní avšak poměrně nákladné terapie mohou profitovat, se opírá o výsledky vyšetření pozitivních (např. průkaz HER-2/neu u karcinomu prsu, mutace EGFR či přestavby ALK u nemalobuněčného karcinomu plic) nebo negativních (mutace K-ras u kolorektálního karcinomu) markerů v nádorové tkáni.

Nové poznatky vyplývající z retrospektivní analýzy dat klinických studií zaměřených na anti-EGFR léčbu metastatického kolorektálního karcinomu ukazují, že stejnou důležitost, jakou má už několik let testovaný mutační stav genu K-ras v exonu 2, mají i další mutace v této signální dráze, tj. u genu K-ras také mutace v exonech 3 a 4 a u genu N-ras v exonech 2, 3, 4. Vzhledem k nutnosti přesnější selekce pacientů vhodných pro tento typ biologické cílené léčby bylo nutné, aby pracoviště patologie, resp. referenční laboratoře poskytující prediktivní diagnostiku, nejen zavedla detekci těchto nově zjišťovaných markerů do spektra nabízených metod, ale rovněž aby byly pokud možno unifikovány výstupy z molekulárního vyšetření, které jsou poskytovány onkologovi. Spektrum metod používaných v jednotlivých laboratořích, jejich senzitivita i rozsah mutací, které jednotlivé metody testují, stejně tak jako formulace závěrů vyšetření se však dosti výrazně liší, což může v některých případech vést k problémům s interpretací výsledku vyšetření na straně uživatele, tj. onkologa.

Z tohoto důvodu se v pátek 13. 6. 2014 sešli zástupci pracovišť provádějících molekulárně-patologická vyšetření mutací genů RAS u metastatického kolorektálního karcinomu pro predikci onkologické léčby.

Zástupci laboratoří se jednomyslně shodli na tom, že výstupy z vyšetření musí splňovat požadavek na snadnou interpretaci a jednoznačnou srozumitelnost výsledku. Vzhledem k poměrně širokému spektru metod, které jednotlivé laboratoře pro výše uvedená vyšetření používají, je však standardizace výstupu vyšetření poněkud tvrdým oříškem.

Během jednání zástupců referenčních laboratoří došlo k jednoznačné shodě, že by reporty měly obsahovat informace, které jsou klinicky relevantní, tj. ověřené v klinických studiích a opírající se o principy evidence based medicine. Věříme, že takto formulované reporty usnadní klinické využití výsledků produkováných referenčními laboratořemi a umožní optimální léčbu pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem.

Z jednání vzešly následující závěry:

- Vzorky tkáně dodané k vyšetření a obsahující méně než 10 % nádorových buněk nejsou pro testování vhodné a laboratoř bude žádat dodání jiného vzorku, případně provedení rebiopsie.
- Vzorky tkáně dodané k vyšetření, které obsahují 10 - 30 % nádorových buněk, jsou sice suboptimální, nicméně pro vyšetření použitelné.
- Stanovení procentuálního zastoupení nádorových buněk v preparátu je nedílnou součástí molekulárního vyšetření a výsledek musí být uvedeno ve výsledkovém protokolu. Relativní zastoupení nádorových buněk je vhodné v případě potřeby zvýšit použitím makro- či mikrodisekce tkáně.
- Pozitivní výsledek vyšetření ve smyslu průkazu mutace RAS bude formulován následujícím způsobem: „V nádoru byla prokázána mutace v kodonu „xxx“ genu KRAS/NRAS“.
- Negativní výsledek vyšetření a jeho interpretace bude formulována následujícím způsobem: „V nádoru nebyla prokázána mutace genu KRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146 a genu NRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146. Nádor je RAS wild type ve smyslu aktuálně platných indikačních kritérií anti-EGFR cílené léčby.“

Za účastníky setkání:

RNDr. Hana Vošmiková, prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové
ryskaale@gmail.com