

# Οικογενές νεανικό ελάστωμα και η σχέση του με το σύνδρομο Buschke-Olledorff

**Σωτηρίου Ε.** | *Α' Δερματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης*  
**Απάλλα Ζ.** | *Α' Δερματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης*  
**Τσαπανίδου Α.** | *Παιδαγωγικό Τμήμα Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας*  
**Ιωαννίδης Δ.** | *Α' Δερματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης*

## Περίληψη

Παρουσιάζεται περίπτωση τετράχρονου κοριτσιού με νεανικό ελάστωμα (σπίλοι του συνδετικού ιστού), εντοπιζόμενο στο αριστερό ριζομήριο, πρωτοεμφανιζόμενο σε ηλικία δύο ετών, που δε συνοδευόταν από ακτινοβολικά ευρήματα οστεοποικίλωσης κατά το χρόνο της διάγνωσης. Η κλινική εξέταση της μητέρας της ασθενούς οδήγησε στην εντόπιση παρόμοιας βλάβης στην ιεροκοκκυγική χώρα. Περιγράφεται το νεανικό ελάστωμα, συζητείται η σχέση του με το σύνδρομο Buschke-Olledorff, καθώς και η παθογένεια και φαινοτυπική έκφραση της ενδιαφέρουσας αυτής κλινικής οντότητας.

## *Familial Juvenile Elastoma and its Correlation with Buschke-Olledorff Syndrome*

*Sotiriou E., Apalla Z., Tsapanidou A., Ioannidis D.*

## Summary

We present the case of a 4-year-old girl with juvenile elastoma (connective tissue naevi), over his thigh, first presented at the age of two, without any radiological evidence of osteopoikilosis at the time of diagnose. The clinical examination of her mother revealed a similar lesion over the sacral region. Here we describe juvenile elastoma and we discuss the correlation with Buschke-Olledorff syndrome, the phenotypic expression and the pathogenesis of this interesting clinical condition.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Σύνδρομο Buschke-Olledorf, νεανικό ελάστωμα, σπίλοι του συνδετικού ιστού, LEMD3 γονιδιακή μετάλλαξη

**KEY WORDS** • Buschke-Olledorf syndrome, juvenile elastoma, connective tissue naevi, LEMD3 gene mutation

Το νεανικό ελάστωμα θεωρείται σπάνια μορφή αμαρτώματος ή σπίλου του συνδετικού ιστού με ιδιαίτερα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Περιγράφηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1921 υπό τον όρο “nevus elasticus regionis mammariae”. Έκτοτε έχουν δημοσιευθεί αρκετές περιπτώσεις νεανικού ελαστώματος είτε ως σποραδικά μεμονωμένα περιστατικά, είτε στα πλαίσια οικογενών, συνδρομικών μορφών όπως το σύνδρομο Buschke-Olledorff, στο οποίο συνυπάρχει με διαταραχές των οστών.<sup>1-4</sup> Το σύνδρομο Buschke-Olledorff είναι σπάνια διαταραχή κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Ωστόσο, η ασταθής διεισ-

δυκτικότητα και εκφραστικότητα του μεταλλαγμένου γονιδίου, η ανακάλυψη πολλών διαφορετικών μεταλλάξεων στο ίδιο γονίδιο<sup>5-7</sup> σε συνδυασμό με την ποικιλομορφία των φαινοτύπων με τους οποίους εκδηλώνονται, θέτουν συχνά το ερώτημα της ύπαρξης του συνδρόμου ακόμη και σε περιπτώσεις που δεν ανιχνεύονται ακτινολογικά ευρήματα οστεοποικίλωσης.<sup>8-10</sup>

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Παρουσιάζεται περίπτωση τετράχρονου κοριτσιού με ασυμπτωματικές πολλαπλές δερματικές βλατί-

δες και οζίδια κιτρινέρυθρης χροιάς που ομαδοποιούνταν σχηματίζοντας ασύμμετρη πλάκα οκτώ εκατοστών κατά τη μεγαλύτερη διάμετρό της (Εικόνα 1). Η βλάβη εντοπιζόταν στο αριστερό ριζομήριο και χρονολογούνταν από διατίτας, με προοδευτική εμφάνιση, σύμφωνα με το ιστορικό που λήφθηκε από τη μητέρα. Ανάλογη πλάκα μικρότερης διαμέτρου παρατηρήθηκε και στη μητέρα, στην ιεροκοκκυγική χώρα, ενώ η ίδια ανέφερε πως και ο παππούς της μικρής ασθενούς έφερε παρόμοια βλάβη στο μπρό.

Ο ιστοπαθολογικός έλεγχος σύμφωνα με τον οποίο στο ανώτερο χόριο υπήρχε σημαντικά αυξημένος αριθμός πεπαχυμένων ελαστικών ινών με φυσιολογικές τις κολλαγόνες ίνες, επιβεβαίωσε την κλινική διάγνωση του σπίλου του ελαστικού ιστού (Εικόνα 2). Ακολούθησε ενδελεχής νευρολογικός, οφθαλμολογικός, καρδιολογικός και νεφρολογικός έλεγχος που ήταν φυσιολογικός. Η ακτινογραφική απεικόνιση των οστών δεν κατέδειξε σημεία οστεοποικίλωσης, μελορεόστωσης ή άλλων σκελετικών ανωμαλιών. Τα υπόλοιπα προσβεβλημένα μέλη της οικογένειας αρνήθηκαν να υποβληθούν σε ανάλογη εργαστηριακή διερεύνηση, οπότε και ο έλεγχός τους προς αυτή την κατεύθυνση δεν κατέστη δυνατός.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι σπίλοι του συνδετικού ιστού αντιπροσωπεύουν καλοήγητα αμαρτώματα που μπορεί να είναι παρόντα

κατά τη γέννηση, να εμφανίζονται στην πρώτη παιδική ηλικία ή ακόμη και μετά την ενηλικίωση.<sup>11,12</sup> Κλινικά παρουσιάζονται είτε ως διάσπαρτες πολλαπλές βλατιδώδεις βλάβες, είτε ως ολιγάριθμες ομαδοποιημένες βλατίδες ή οζίδια, χροιάς κίτρινης ή του φυσιολογικού δέρματος. Οι συνηθέστερες θέσεις εντόπισης είναι τα εγγύς άκρα, συχνότερα τα κάτω, οι γλουτοί και το πρόσωπο. Διακρίνονται σε τέσσερις επιμέρους ιστολογικές κατηγορίες αναλόγως των στοιχείων του συνδετικού ιστού που επικρατούν στη βλάβη. Αυτές είναι οι σπίλοι εκ κολλαγόνου, εξ' ελαστικού ιστού, εκ πρωτεογλυκανών και οι μικτού τύπου.<sup>13-15</sup>

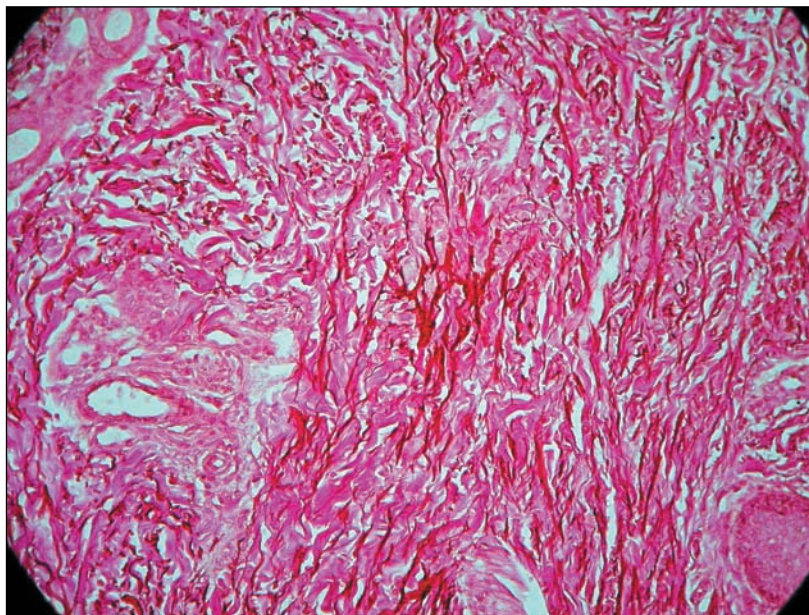
Αμαρτώματα του συνδετικού ιστού έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία είτε ως μεμονωμένα-σποραδικά περιστατικά, είτε ως οικογενείς κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα μεταβιβαζόμενες περιπτώσεις, είτε στα πλαίσια συνδρόμων, όπου συνυπάρχουν με νόσους των αγγείων, μυοκαρδιοπάθειες, υπογοναδισμό, οζώδη σκλήρυνση και οστεοποικίλωση.<sup>8,9,11</sup>

Η συνύπαρξη ελαστώματος ή κολλαγονώματος (διάσπαρτης φακοειδούς δερματοϊνωσης) με οστεοποικίλωση είναι γνωστή ως σύνδρομο Buschke-Ollendorff, μια σπάνια αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή με μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια. Ο όρος οστεοποικίλωση περιγράφει την ύπαρξη πολλαπλών, ασυμπτωματικών, περιγεγραμμένων οστεοπυκνωτικών περιοχών, μεγέθους 1-10 mm στις επιφύσεις και μεταφύσεις των μακρών οστών, στα μικρά οστά του καρπού, των φαλάγγων και του τارسού, κα-



**Εικόνα 1** – Βλατίδες και οζίδια κιτρινέρυθρης χροιάς αριστερού ριζομηρίου.

**Εικόνα 2** – Αυξημένος αριθμός πεπαχυμένων ελαστικών ινών χορίου.



θώς και στα πλατιά οστά της πυέλου. Η περιγραφείσα ακτινολογική εικόνα, αν και σπάνια, θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από την ύπαρξη οστικών μεταστάσεων άλλης πρωτοπαθούς εστίας.<sup>16-18</sup> Πλην της οστεοποικίλωσης, ασθενείς με σύνδρομο Buschke-Ollendorff συχνά εμφανίζουν μελορεόστωση, όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει συγκεκριμένης μορφής υπερόστωση που αφορά κυρίως στον οστικό φλοιό της κνήμης. Η μελορεόστωση σε αντίθεση με την οστεοποικίλωση είναι συνήθως συμπτωματική και συνοδεύεται από ανωμαλίες των παρακείμενων μαλακών ιστών, όπως μόνιμες συσπάσεις των αρθρώσεων, σκληροδερμοειδείς βλάβες του υπερκείμενου δέρματος, μυϊκές ατροφίες, αιμαγγειώματα και λεμφοίδημα.<sup>19-21</sup>

Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν πως στην αιτιοπαθογένεια των σπίλων του συνδετικού ιστού και των επιμέρους συνδρόμων στα οποία απαντώνται, συμμετέχουν μεταλλάξεις (loss-of-function mutations) στο γονίδιο LEMD3, το οποίο ανταγωνίζεται (ασκεί ισχυρή αρνητική ρυθμιστική δράση) τις οδούς του transforming growth factor-β (TGF-β) και της οστικής πρωτεΐνης BMP (bone morphogenic protein).<sup>5</sup> Έτσι διαταραγμένη λειτουργία του LEMD3 συνεπάγεται διέγερση (ενίσχυση της δράσης) των TGF-β και BMP, οδηγώντας σε διαταραχές της φυσιολογικής ανάπτυξης του συνδετικού και του οστίτη ιστού. Συνεπώς, είναι λογικό διαφορετικές μεταλλάξεις του LEMD3 να ταυτοποιούνται ως υπεύθυνες για οικογενείς περιπτώσεις συνδρόμου Buschke-Ollendorff ή διαταραχών, στις οποίες ανευρίσκονται μόνο οστικές ή μόνο δερματικές αλλοιώσεις.<sup>5-7,22,23</sup> Τέλος, η ύπαρξη

σωματικών μεταλλάξεων σε διάφορα στάδια της εμβρυογένεσης συνεπάγεται τεταρτημοριακή-περιοχική εμφάνιση των βλαβών, φαινόμενο γνωστό ως μωσαϊκισμός.<sup>6</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Morrison JG, Wilson-Jones E, Macdonald DM. Juvenile elastoma and osteopoikilosis (the Buschke-Ollendorff Syndrome). *Br J Dermatol* 1977; 97:417-22.
- Atherton DJ, Wells RS. Juvenile elastoma and osteopoikilosis (the Buschke-Ollendorff Syndrome). *Clin Exp Dermatol* 1982; 7:109-13.
- Ehrig T, Cockerell CJ. Buschke-Ollendorff syndrome: report of a case and interpretation of the clinical phenotype as a type 2 segmental manifestation of an autosomal dominant skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:1163-1166.
- Schorr WF, Optiz JM, Reyes CN. The connective tissue nevus-osteopoikilosis syndrome. *Arch Dermatol*. 1972; 106:208-14.
- Hershkovitz D, Amitai DB, Sprecher E. Familial cutaneous collagenomas resulting from a novel mutation in LEMD3. *Br J Dermatol* 2007; 156:375-7.
- Happle R. Melorheostosis may originate as a type 2 segmental manifestation of osteopoikilosis. *Am J Med Genet* 2004; 125:221-3.
- Couto AR, Bruges-Armas J, Peach CA, et al. A novel LEMD3 mutation common to patients with osteopoikilosis with or without melorheostosis. *Calcif tissue Int* 2007; 81:81-4.
- Woodrow SL, Pope FM, Handfield-Jones SE. The Buschke-Ollendorff syndrome presenting as familial elastic tissue naevi. *Br J Dermatol* 2001; 144:890-3.

9. Smith AD, Waisman M. Connective tissue nevi; familial occurrence and association with osteopoikilosis. *Arch Dermatol*. 1960; 81:249-52.
10. Foo CI, Kumarasinghe SP. Juvenile elastoma: A forme fruste of the Buschke-Ollendorff syndrome? *Australas J Dermatol* 2005; 46:250-2.
11. Huilgol SC, Griffiths WAD, Black MM. Familial juvenile elastoma. *Australas J Dermatol* 1994; 35:87-90.
12. Atherton DJ. Naevi and other developmental defects. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Textbook of Dermatology*, Vol 1, 6th edn. Oxford: Blackwell Science, 1998; 519-616.
13. Uitto J, Santa Cruz DJ, Eisen AZ. Connective tissue of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:441-61.
14. Pierard GE, Lapiere CM. Nevi of connective tissue. A reappraisal of their classification. *Am J Dermatopathol* 1985; 7:325-33.
15. Holbrook KA, Byers PH. Structural abnormalities in the dermal collagen and elastic matrix from the skin of patients with inherited connective tissue disorders. *J Invest Dermatol*. 1982; 79:7-16.
16. Trattner A, David M, Rothen A, et al. Buschke-Ollendorff syndrome of the scalp: histologic and ultrastructural findings. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24:822-4.
17. Uitto J, Santa Cruz DJ, Starcher BC, et al. Biochemical and ultrastructural demonstration of elastin accumulation in the skin lesions of the Buschke-Ollendorff syndrome. *J Invest Dermatol*. 1981; 76:284-7.
18. Kawamura A, Ochiai T, Tan-Kinoshita M, Suzuki H. Bushke-Ollendorff syndrome: three generations in a Japanese family. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:133-7.
19. Kim GH, Dy LC, Caldemeyer KS, Mirowski GW. Buschke-Ollendorff syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:600-1.
20. Ehrig T, Cockerell CJ. Buschke-Ollendorff syndrome: report of a case and interpretation of the clinical phenotype as a type 2 segmental manifestation of an autosomal dominant skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:1163-6.
21. Hellemans J, Preobrazhenska O, Willeart A, et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nature Genetics*. 2004; 36:1213-8.
22. Lin F, Morrison JM, Wu W, Worman HJ. MAN1, an integral protein of the inner nuclear membrane, binds Smad2 and Smad3 and antagonizes transforming growth factor-beta signaling. *Hum Mol Genet*. 2005; 14:437-445.
23. Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet*. 2004; 36:1213-1218.

---

#### Αλληλογραφία: Ε. Σωτηρίου

Λέκτορας Α΄ Δερματολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.

Παπακυριαζή 8

54645 Θεσσαλονίκη

E-mail: elenasotiriou@yahoo.gr