

Bart 증후군 1예

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소, 토마스제퍼슨대학교 의과대학 생물학연구소¹

이규엽 · 류동진 · 정혜진¹ · 방동식

A Case of Bart's Syndrome

Kyu-yeop Lee, M.D., Dong Jin Ryu, M.D., Hye Jin Chung, M.D.¹, Dongsik Bang, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea,
Department of Cutaneous Biology, Jefferson Medical College and Jefferson Institute of Molecular Medicine,
Thomas Jefferson University¹, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Aplasia cutis congenita is a rare congenital skin defect that presents with sharply outlined ulcerations. The most common site of this disease is the scalp, yet when other areas of the body are involved, there is higher incidence of concomitant congenital diseases or malformations. Bart's syndrome is a rare inherited condition with congenital skin defects that are associated with epidermolysis bullosa. An infant presented with congenital skin defects on the leg, and the infant had recurrent bullous skin lesions on the both hands, feet, wrists and ankles. The skin defect caused only small scar formation and no handicap regarding function and appearance, yet continuously new bullous lesion developed and healed on the both distal extremities. He was diagnosed as suffering with epidermolysis bullosa with the histological findings of epidermal cleavage and negative direct immunofluorescence findings. Herein, we report on a case of Bart's syndrome that displayed aplasia cutis congenita over the lower extremities and skin blistering. (**Korean J Dermatol 2009;47(4):463~467**)

Key Words: Aplasia cutis congenita, Bart's syndrome, Epidermolysis bullosa

서론

선천성 피부형성부전증(aplasia cutis congenita)은 출생 시부터 국소적으로 피부에 결손이 나타나는 질환으로 위치와 임상 양상, 동반 기형, 선행 인자, 유전 양상에 따라 여러 가지 아형이 존재한다. 일반적으로 출생시 경계가 분명한 궤양 혹은 미란 형태의 피부 결손이 관찰되고 시간이 지나면서 반흔을 남기고 자연 치유되는 경과를 보인다^{1,2}. 선천성 피부형성부전증 환자의 80%는 두피에 피부 결손이 존재하고 이중 80%는 두정부의 후천문 또는 그 부근에 발생하나, 두피가 아닌 부위에 선천성 피부형성부전증이 발생한 경우 다른 기형이나 선천성 질환을 동반한 경우가 더

흔하여 주의를 요하는 것으로 알려져 있다^{1,2}. Bart 증후군은 선천적인 사지의 피부 결손과 수포성 표피박리증의 임상 양상을 보이는 드문 유전성 질환으로 선천성 피부형성부전증의 아형 중 제 6형에 해당한다고 생각된다¹. 저자들은 드문 부위인 하지에 발생한 선천성 피부형성부전증으로 치료 받던 중 수포성 표피박리증으로 추정되는 추가적 병변이 발생하여 Bart 증후군으로 진단된 1예를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증례

환자: 이○○, 남자

주소: 출생시 발견된 하지의 피부 병변

현병력: 산전 검사 및 분만 중 특이 사항 없었던 환자로, 출생시 우측 하지에 미란성 피부 병변이 발견되어 피부과에 협진 의뢰 되었다(Fig. 1A). 신생아실에 입원하여 피부 병변에 대해 치료하던 중, 생후 1개월경 반복적으로 발생하는 손, 손목, 발과 발목 주위의 수포성 병변이 발생하여 쉽게 미란이 발생하였다(Fig. 1B).

<접수: 2008년 3월 25일, 게재허가: 2009년 3월 23일 >

교신저자: 방동식

주소: 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157

E-mail: dbang@yuhs.ac

계통검사 및 신체검사 소견: 임신 38주에 정상 질식 분만을 통해 출생하였으며, 성장 및 발달 상태는 이상이 없었고 체중과 활력 증후도 정상 범위였다.

가족력: 특기 사항 없음.

피부 소견: 우측 하지의 정강이에서 발등에 걸쳐 8×5 cm 크기의 경계가 분명하고 붉은색에서 노란색을 띄는 투

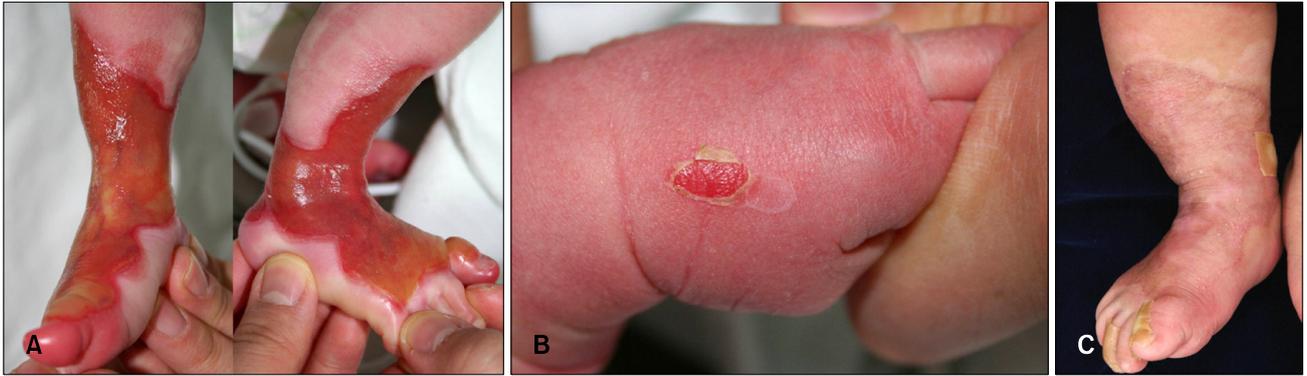


Fig. 1. (A) Clinical features on the day of birth. Large sized skin defect at the extensor side of the right leg. There is no deformity of the leg, toes and toe nails. (B) Solitary erythematous erosion on the right on the left hand. (C) Clinical feature of at the age of 6 months, with some scar and postinflammatory pigmentation

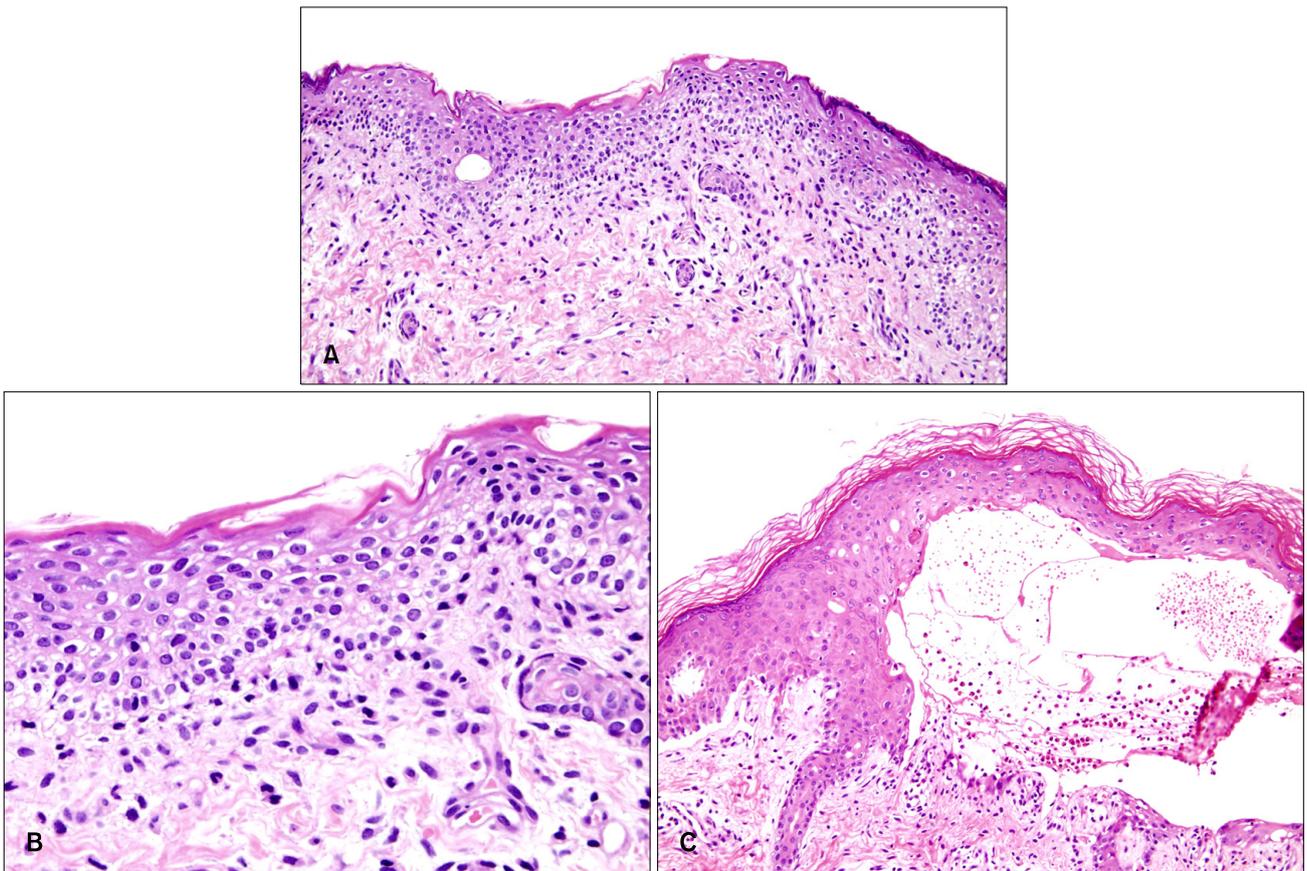


Fig. 2. (A) Skin from defected lesion of the leg showed loss of a few upper epidermal cell layers (left) compared to normal skin (right) (H&E, ×100). (B) Skin from defected lesion of the leg showed mild vacuolization and acantholytic changes (H&E, ×400). (C) Skin from bullous lesion of the wrist showed epidermal separation with eosinophilic infiltration (H&E, ×100).

명하고 젖어있는 반이 관찰되었으며, 주위 피부와 비교하여 하부의 혈관이 더 잘 비취 보였다. 손목에서는 1.0×0.5 cm 크기의 홍반성 수포가 관찰되었으며, 손가락, 발, 발목 등에서는 수포가 터진 후 발생한 미란성 병변 및 황색 가피가 덮여 있는 병변도 관찰되었다. 손발의 조갑의 이상 소견이나 과각화증 소견은 관찰되지 않았으며, 구강 점막의 수포성 병변이나 비립종도 관찰되지 않았다.

검사실 및 방사선 소견: 일반혈액검사, 일반화학검사, 혈액응고검사, 요검사, 항CMV 항체 검사, 항HSV 항체 검사, 중추신경계 초음파, 복부 초음파, 흉부 방사선 검사 이상 소견 관찰되지 않거나 음성 소견을 보였다.

병리 조직학적 소견: 하지의 병변에서 정상 부위를 포함하여 시행한 조직 생검 소견상 저배율에서는 병변 부위의 표피의 일부층이 주의 정상 부위에 비하여 부분적으로 소실되어 있었으나 진피 및 피부 부속기는 정상적으로 관찰되었고(Fig. 2A), 고배율에서는 병변 부위의 표피의 일부에서 공포성 변화가 관찰되었다(Fig. 2B). 손목에서 시행한 조직 검사에서는 표피는 비교적 잘 유지되어 있는 상태로 진피의 경계부에서 분리되는 소견이 관찰되었고, 수포 내에서는 다수의 호산구가 침윤되어 있었으며 진피 상부의 혈관주위에는 경미하게 염증세포가 침윤되어 있었다(Fig. 2C). 직접면역형광염색에서는 음성 소견을 보였다.

치료 및 경과: 병리 조직학적 소견상 추가적으로 발생한 환자의 병변은 수포성 표피박리증으로 추정되어 제 6형 선천성 피부형성부전증, 즉 Bart 증후군으로 진단하였고, 하지의 병변은 인공 표피성장인자(epidermal growth factor, EGF) 도포 후 습윤한 환경을 유지해주는 드레싱제재(Versiva, ConvaTec®)로 이틀에 한 번씩 치료하였으며, 4주정도의 치료 후 경미한 색소 침착과 반흔을 남기고 치료되었다(Fig. 1C). 12개월이 지난 현재에도 경미한 마찰

이나 압력에도 손과 손목, 발과 발목 주위에 반복적으로 수포가 발생하여 보존적 드레싱을 하며 외래에서 추적 관찰 중으로, 현재까지 다른 발달 및 성장에 이상 소견을 보이지는 않고 있다.

고 찰

선천성 피부형성부전증은 출생시부터 관찰되는 피부 결손을 특징으로 하는 질환으로, 1986년 Frieden¹은 임상 양상과 동반 질환 및 유전 양상에 따라 9가지 아형으로 분류하였으며, 이 분류는 선천성 피부형성부전증과 동반된 질환 혹은 선천성 기형을 추측하여 찾는 데 매우 유용한 것으로 알려져 있다(Table 1). 본 증례의 환자의 경우, 하지에 국소적인 선천성 피부형성부전증이 있어, 제 6형 혹은 제 7형일 가능성을 고려할 수 있었으며, 실제로 수포성 표피박리증이 동반되어 제 6형 선천성 피부형성부전증인 Bart 증후군으로 진단하였다.

1966년 Bart 등³은 혈연 관계에 있는 104명의 구성원 중 26명에서 선천성 국소 피부 결손, 구강점막을 포함한 피부의 수포 형성, 조갑의 이상 등의 세가지 증상 중 하나 이상을 동반하는 질환을 기술하였으며, 이후 이러한 양상을 갖는 질환들이 추가적으로 발견되어 Bart 증후군으로 명명되었고, 국내에도 Bart 증후군은 2예가 보고되어 있다^{4,5}. 그러나 여러 저자들에 의해 우성 이영양성 수포성 표피박리증, 열성 이영양성 수포성 표피박리증, 경계성 수포성 표피박리증 환자에서 선천성 피부 결손이 동반된 예가 보고되면서 Bart 증후군은 수포성 표피박리증의 한 임상형태로 생각되고 있으며, 최근에는 Bart 증후군처럼 수포성 표피박리증에서 비롯된 선천성 피부형성부전증을 제 6형으로 분류하고 있다^{1,4}. 그러나 전자현

Table 1. Classification of aplasia cutis congenita (ACC) according to Frieden¹

Type I	ACC of the scalp without multiple abnormalities and with and autosomal dominant or sporadic inheritance
Type II	ACC of the scalp with associated limb reduction abnormalities and an autosomal dominant inheritance
Type III	ACC of the scalp with associated epidermal and organoid nevi, associated with corneal opacities and psychomotor retardation. The inheritance is sporadic
Type IV	ACC overlying embryonic malformations such as meningomyelocele, spinal dysraphia, or leptomeningeal angiomas. This ACC affects any site, mostly the scalp and abdomen.
Type V	ACC associated with fetus papyraceus or placental infarcts. Affects any site, mostly symmetrical and linear. Some developmental delay, nail dystrophy, or clubbed hands and feet are observed.
Type VI	ACC associated with epidermolysis bullosa, usually on the extremities. Normally there must be blistering of the skin and mucous membranes and absent or deformed nails. The inheritance depends on the type of epidermolysis bullosa.
Type VII	ACC localized to the extremities without blistering and without associated abnormalities. This group affects mostly pretibial areas and the dorsal aspects of the hands and feet. The inheritance is autosomal dominant or recessive.
Type VIII	ACC caused by specific teratogens like varicella or herpes simplex infections or in association with methimazole. This ACC appears mostly in the scalp region.
Type IX	ACC associated with malformation syndromes like trisomy 13 or ectodermal dysplasia.

미경 소견상 열성 이영양성 수포성 표피박리증의 소견을 보이거나, 피부 병변, 동반 기형이나 합병증이 심하지 않고 다양한 유전 양상을 보이는 점을 고려할 때, Bart 증후군이 다른 수포성 표피박리증과 구분될 수 있다는 의견도 있다⁴.

Frieden¹은 제 6형 선천성 피부형성부전증을 기술하면서 Bart 증후군은 수포성 표피박리증의 심한 형태에서 나타날 수 있는 임상 양상이며 제 6형 선천성 피부형성부전증 중에서 경한 수포 형성과 함께 사지에 선천성 피부형성부전증이 동반되는 경우로 언급하였으나 Bart와 Lussky⁶는 추가적으로 전신의 수포 형성과 사지와 몸통에 선천성 피부형성부전증이 발생하였으며 내장 기관 기형이 동반된 Bart 증후군의 사례 또한 보고하여 Frieden이 기술한 제 6형 선천성 피부형성부전증은 Bart 증후군에 해당된다고 생각된다. Bart 증후군의 양상은 보통 국소적이며 내장 기관 기형이 동반되지 않은 국소형과 전신적인 수포성 병변을 동반하며 내장 기관 기형이 동반된 전신형의 두가지로 나타날 수 있다¹. 국소형의 경우 동반된 수포성 표피박리증의 아형에 따라 유전 양상이 결정되고 선천성 피부형성부전증과 피부에 발생하는 수포성 병변 이외에 점막의 수포성 병변이나 조갑의 기형, 내반슬 등이 동반될 수 있고, 전신형의 경우 상염색체 열성으로 유전되며 위장관계, 비노기계, 골격계 등의 기형이 동반될 수 있다¹. 본 환자의 경우 수포성 표피박리증과 하지의 선천성 피부형성부전증이 동반되었으나, 손이나 발의 조갑의 기형이나 기타 내부 장기 및 골격계의 기형이 동반되지 않았다. Bart 증후군에서 조갑의 기형은 피부 병변이 심한 환자에서 주로 동반되며 그 외 내부 장기 및 골격계의 기형은 드물게 나타난다. 본 증례의 경우 환자의 보호자가 원하지 않아 간접면역형광검사, 전자현미경 검사, 유전자 검사 등의 추가적인 검사를 시행하지 않아 수포성 표피박리증의 확진 및 아형의 분류가 불가능하였다. 특히 수포성 표피박리증, 특히 후천성 수포성 표피박리증의 경우에는 유천포창과 조직학적으로 감별이 불가능하며, salt splitting을 통한 직접면역형광검사 혹은 자가 항체의 항원을 찾는 간접면역형광검사나 유전자 검사가 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 본 환자의 경우에는 H&E 염색상 다수의 호산구가 관찰되어 유천포창과 매우 유사한 소견을 보였으나 직접면역형광검사가 음성이었고, 유천포창의 경우 선천적으로 발생하는 경우가 매우 드물다는 점, 추후 경과에서 손, 발에만 소양증을 동반하지 않은 수포가 반복적으로 발생하는 점 등의 소견을 고려하여 선천성 수포성 표피박리증으로 추정 진단하였다. 병리조직학적 소견상 표피가 분리되는 부위가 표피내이고 가축력이 없어 우성 유전일 가능성이 높아 단순형 수포성 표피 박리증으로 추정되며, 손과 발에 주로 나타나는 점을 고려하면 극세포분리형(acantholytic type) 혹은 Weber-Cockayne형일 것으로 생각한다. 또한 조직학적 소견상 미약하지만 일부 표피에서 극세포분리증 혹은 공포성 변화가 관찰되며, 표피가 분리된 부위 중 일부에

서는 표피 세포의 일부가 진피와 붙어 있는 것이 보여 (Fig. 2C) 극세포분리형일 가능성이 높을 것으로 추측된다. 그러나 경계성 수포성 표피박리증을 배제하기 위해서는 전자현미경 등의 추가적인 검사가 필수적일 것으로 생각한다.

Bart 증후군에서 피부 결손이 발생하는 기전은 아직까지 명확히 밝혀져 있지는 않으나, 자궁내에서 양막과의 유착 혹은 자궁과 태아, 태아 부위끼리의 기계적 마찰 등에 의해 민감한 태아 표피가 떨어져나가 발생한다는 가설이 있다⁷. 출생 후 미약한 기계적 마찰이나 자극에 의해서 쉽게 수포 및 미란이 발생하는 점, 출생 후의 수포성 병변의 호발 부위와 선천성 피부형성부전증의 부위가 유사한 점, 피부 결손의 부위가 자궁내 태아의 움직임에 의해 쉽게 기계적 자극에 노출되는 부위인 점 등을 고려할 때 이러한 가설이 지지될 수 있을 것으로 생각한다.

예후는 동반된 수포성 표피박리증의 아형에 따라 결정되나, 본 환자의 경우 동반된 기형이 없고 손과 발 주위에 국소적인 병변만 발생하는 점을 고려할 때 예후는 양호할 것으로 생각하나, 만성적으로 수포성 병변이 발생할 것으로 추측된다. 치료는 결손의 범위 및 동반 질환의 종류에 따라 다르나, 선천성 피부형성부전증은 대부분 표재성으로 2개월 이내에 자연적으로 치유되어 보존적 치료로 충분하며⁸, 수포성 표피박리증에 대해서는 외상 및 마찰을 최소화하고 발생한 수포 혹은 미란에 대해서는 보존적 치료가 원칙이다⁹.

저자들은 출생시부터 드문 부위인 하지의 피부 결손이 발견되었던 환자에서 수포성 표피박리증으로 추정되는 병변이 동반되어 Bart 증후군으로 진단된 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고한다. 선천성 피부형성부전증이 있는 환자에서는 타 장기의 기형 및 선천성 질환의 동반 여부를 주의 깊게 살펴야 할 것으로 생각하며 특히 두정부 이외의 부위에 발생한 경우, 여러 가지 방사선학적 검사 및 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol* 1986;14: 646-660
2. Bigliardi PL, Braschler C, Kuhn P, Sigrist J, Buechner S, Rufli T. Unilateral aplasia cutis congenita on the leg. *Pediatr Dermatol* 2004;21:454-457
3. 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
4. Kim HO, Baik YG, Yu HJ, Son SJ. A case of Bart's syndrome. *Korean J Dermatol* 1993;31:620-623
5. Ryu JH, Ha SH, Hong SJ, Son SJ, Kim SC. A case of

- Bart's syndrome. *Ann Dermatol* 2003;15:23-26
6. Bart BJ, Lussky RC. Bart syndrome with associated anomalies. *Am J Perinatol* 2005;22:365-369
 7. Smith SZ, Cram DL. A mechanobullous disease of the newborn (Bart's syndrome). *Arch Dermatol* 1978;114:81-94
 8. Kruk-Jeromin J, Janik J, Rykala J. Aplasia cutis congenita of the scalp. Report of 16 cases. *Dermatol Surg* 1998;24:549-553
 9. Bridges AG, Mutasim DF. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *Cutis* 1999;63:329-332
-