

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN:

Scienze dermatologiche e ricostruttive maxillo-facciali e plastiche

CICLO XXII

Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED 35

TITOLO TESI

Sindrome di Buschke-Ollendorff: clinica e genetica.

Presentata da: dottor Francesco Savoia

Coordinatore dottorato

Prof.ssa Annalisa Patrizi

Relatore:

Prof.ssa Annalisa Patrizi

Esame finale anno 2011.

La sindrome di Buschke-Ollendorff (SBO), descritta inizialmente nel 1928 dagli autori da cui prende il nome sulla rivista tedesca *Dermatologische Wochenschrift*, è una rara genodermatosi caratterizzata dall'associazione di nevi connettivali cutanei ed osteopoichilosi ossea (1).

La malattia viene trasmessa con modalità autosomica dominante, ha un'alta penetranza ed un'espressività molto variabile; l'espressività variabile rende ragione del differente fenotipo dei pazienti anche all'interno di una stessa famiglia, con quadri clinici che variano dall'associazione di manifestazioni cutanee ed ossee alla presenza di sole lesioni cutanee o ancora soltanto di lesioni ossee (2).

La SBO, Buschke-Ollendorff syndrome (BOS) in inglese, è catalogata sul database OMIM sotto il numero 166700.

Clinica

Dal punto di vista dermatologico la SBO si manifesta con nevi del tessuto connettivo, sia di tipo elastico, denominati elastomi giovanili, sia, più raramente, di tipo collagene, con un quadro definito dermatofibrosi lenticolare disseminata (3). Queste lesioni sono malformazioni amartomatose della matrice dermica extracellulare, ossia delle fibre collagene, delle fibre elastiche e dei glicosaminoglicani (4).

Clinicamente, i nevi connettivali consistono in papule, noduli, placche, solitamente multipli, del colore della cute normale o giallastri, che conferiscono un aspetto irregolare alla superficie cutanea. La distribuzione può essere sia simmetrica, con

presenza di papule di pochi millimetri di diametro, uniformi, di aspetto talvolta lichenoidale, del colorito roseo, che asimmetrica, con lesioni più grandi, nodulari, spesso raggruppate in placche e giallastre (5). Il pattern asimmetrico secondo alcuni autori è il più frequente e tali forme di SBO vengono definite segmentali di tipo II (6).

Sono stati riportati, seppur raramente, casi di SBO in cui erano presenti manifestazioni o sintomi internistici, quali perdita dell'udito dovuta ad otosclerosi, stenosi spinale congenita, craniosinostosi, cataratta ed altre anomalie oculari, malformazioni dentarie, ulcera peptica, contratture muscolari, lassità dei legamenti, bassa statura, costole soprannumerarie, ritardo mentale, neuropatie, criptorchidismo, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, connettivite mista ed altre ancora, ma non è chiaro se queste associazioni siano significative o siano piuttosto fortuite (7-12). La rarità della sindrome rende ragione di questa difficoltà.

La SBO non sembra essere associata ad un incremento di mortalità o morbilità, così come non vi sono problemi di gestazione ed è riportato il caso di una paziente affetta da SBO che ha avuto multiple gravidanze senza alcun problema (13).

Istologia e microscopia elettronica.

Gli aspetti istologici della SBO sono molto variabili sia all'interno di una stessa famiglia sia nell'ambito dello stesso paziente quando vengono analizzate differenti lesioni. Possono essere presenti nevi del tessuto connettivo di tipo elastico, definiti

elastomi giovanili, in cui le fibre elastiche possono essere aumentate di numero, ampie ed intrecciate tra loro in maniera abnorme, più raramente diminuite di numero e frammentate, oppure nevi del tessuto connettivo di tipo collagene, con un quadro definito dermatofibrosi lenticolare disseminata, in cui le fibre collagene sono ispessite e abnormi. I nevi del tessuto connettivo di tipo collagene sono più rari rispetto a quelli di tipo elastico (5, 9).

Numerosi sono gli studi in cui è stata impiegata anche la microscopia elettronica, che ha confermato la variabilità delle caratteristiche e della distribuzione delle fibre elastiche e collagene (2, 14). In particolare le fibre elastiche appaiono solitamente ampie e intrecciate tra loro, non frammentate, con diminuzione delle micro fibrille di supporto; le fibre collagene invece possono apparire variabili in diametro e dalla morfologia bizzarra. Uno studio del 1983 ha evidenziato la presenza di fibroblasti con reticolo endoplasmatico contenente materiale fibrillare anormale (15).

L'analisi morfometrica delle fibre elastiche in pazienti affetti da patologie ereditarie del tessuto connettivo ha dimostrato che nei pazienti affetti da SBO il volume delle fibre elastiche è fortemente aumentato, soprattutto per l'ispessimento delle fibre, e le cosiddette fibre oxytalan sono assenti, al contrario da quanto avviene nello pseudoxantoma elastico (16).

Studi biochimici.

Gli studi biochimici di tipo radioimmunologico hanno documentato un incremento della quantità di desmosina nella cute lesionale dalle 3 alle 7 volte maggiore rispetto alla cute sana dello stesso paziente o di altri soggetti sani, dato significativo per un accumulo di elastina all'interno delle lesioni studiate. E' stato inoltre riportato un aumento della desmosina urinaria, segno di un'alterazione della sintesi delle fibre elastiche (14).

Studi di laboratorio sui fibroblasti prelevati dalle lesioni cutanee di pazienti affetti da SBO hanno mostrato come tali cellule producano dalle 2 alle 8 volte più tropoelastina, il precursore dell'elastina, rispetto ai fibroblasti di controllo prelevati da cute sana. Inoltre vi è un'elevazione dei livelli di mRNA dell'elastina, probabilmente secondaria allo stimolo di trascrizione dei geni dell'elastina o alla stabilizzazione dei livelli di mRNA dell'elastina, con conseguente anomalia del metabolismo della matrice extracellulare (17). E' interessante inoltre segnalare come diversi autori abbiano dimostrato come citochine e ormoni possano modificare l'espressione dei geni dell'elastina (2).

Aspetti radiologici.

Dal punto di vista radiologico la SBO si presenta classicamente con una osteopoichilosi, ossia un osso caratterizzato da piccole aree di aumentata densità, con predilezione per la spongiosa di epifisi e metafisi delle ossa lunghe, delle mani, dei piedi, del bacino. L'osso pertanto appare punteggiato, "spotted", per la presenza di

questi foci di osteosclerosi (7). Spesso queste lesioni ossee sono scoperte in modo accidentale, in quanto sia le lesioni cutanee che ossee sono di natura benigna e solitamente asintomatiche. Raramente possono associarsi dolori ossei.

Raramente una manifestazione aggiuntiva della SBO è la meloreostosi (OMIM 155950), patologia caratterizzata da una colata densa e spessa che percorre un osso nel senso della sua lunghezza, in maniera che ricorda la colata della cera lungo una candela. L'osso più frequentemente interessato è il femore. Solitamente la meloreostosi è monolaterale ed asintomatica, solo raramente può provocare gonfiore dell'arto colpito e dolore (18).

Diagnosi differenziale.

La diagnosi differenziale della SBO comprende numerose patologie, di seguito elencate:

- pseudoxantoma elastico
- elastoma giovanile sporadico
- elastoresi papulosa (papular elastorrhesis)
- proteinosi lipoidica
- mucinosi papulosa
- morfea

Lo pseudoxantoma elastico è caratterizzato da papule che si possono raggruppare in placche o che possono assumere una disposizione lineare alle aree flessorie quali il collo, le ascelle, l'ombelico, gli inguini, le regioni antecubitali ed i cavi poplitei, con il tipico esordio nell'adolescenza (19). Inizialmente il colore delle papule può essere giallo violaceo, ma successivamente tende a diventare giallo biancastro e le lesioni assumono un aspetto pseudoxantomatoso. L'aspetto globale della pelle nelle aree interessate ricorda la cute di un pollo. Le lesioni hanno tendenza ad un lenta estensione periferica e talvolta possono comparire aree crostose dovute allo sviluppo di una elastosis perforans serpiginosa.

Le manifestazioni cutanee si associano però a lesioni di organi interni assai più importanti.

A livello oculare si osservano riduzione dell'acuità visiva, talvolta fino alla cecità, pigmentazioni retiniche a chiazze, strie angioidi retiniche, rotture nella membrana di Bruch, neovascolarizzazione retinica ed emorragie retiniche.

Sono inoltre colpite le arterie periferiche, con calcificazioni della tunica elastica media che provocano problemi quali claudicatio intermittens, emorragie da rottura dell'arteria gastrica, patologia coronarica, ictus, aneurismi.

L'aspetto istologico delle papule è patognomonico ed è caratterizzato da fibre elastiche ispessite, raggrinzite e frammentate, da cui il termine elastoressi. La colorazione von Kossa permette di evidenziare la presenza di depositi di calcio.

L'elastoma giovanile sporadico è caratterizzato dalla presenza di amartomi delle fibre elastiche a livello cutaneo, in assenza di familiarità. Le lesioni possono essere sia localizzate che disseminate e non si associano a manifestazioni internistiche. Alcuni autori considerano l'elastoma giovanile sporadico una forma frusta di SBO, senza lesioni ossee (20).

L'elastoressi papulosa è caratterizzata da papule monomorfe biancastre o del colore della cute normale, non follicolari, senza tendenza a raggrupparsi, in assenza di familiarità. Le lesioni sono solitamente simmetriche e sono distribuite al tronco ed agli arti superiori, in assenza di traumi locali, acne o infiammazione. L'istologia mostra frammentazione focale delle fibre elastiche, diminuzione dei fasci di fibre elastiche nel derma reticolare, infiltrato perivascolare linfocitario nel derma superficiale e profondo. La patogenesi dell'affezione è sconosciuta e non sono state segnalate associazioni con patologie internistiche. L'elastoressi giovanile viene considerata da alcuni autori una forma incompleta di SBO (21). Questo perché la SBO può manifestarsi con elastomi caratterizzati istologicamente da una diminuzione dei tralci di fibre elastiche ed in tali casi la diagnosi differenziale con l'elastoressi papulosa è molto difficile per l'istopatologo. Tuttavia, nella grande maggioranza di casi sia la clinica che la biopsia cutanea permettono di differenziare le due entità.

La proteinasi lipoidica è una genodermatosi rara, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da depositi di sostanza ialina sia a livello cutaneo che

mucoso. Clinicamente si presenta con papule solitamente del colore della cute normale o giallastre, tendenti a confluire in placche, localizzate al volto, alle mani, alle ginocchia, alle ascelle. Nelle forme più gravi la facies del paziente può assumere un aspetto leonino. Le papule si localizzano anche a livello delle labbra, della lingua, alla mucosa geniena, al faringe, alle tonsille, alle corde vocali. In quest'ultimo caso si manifesta con un cambiamento della voce, che diventa rauca. L'interessamento di organi interni può colpire l'apparato gastroenterico, i genitali, l'encefalo. La prognosi è tuttavia solitamente buona (22).

L'istologia delle lesioni papulose è caratteristica e presenta un accumulo di materiale ialino attorno ai vasi ematici, alle ghiandole sudoripare, ai muscoli erettori del pelo, nel derma. Tale materiale ialino è differente dall'amiloide e dalla mucina.

La mucinosi papulosa è caratterizzata da papule eritematose o del colore della cute normale, asintomatiche, localizzate a livello del dorso delle mani e della superficie estensoria degli avambracci. Il decorso è cronico. Rientra nell'ambito delle mucinosi cutanee, gruppo di dermatosi caratterizzato dal deposito di mucina a livello dermico (23).

La morfea o sclerodermia localizzata è una ben nota patologia cutanea che rientra nel gruppo delle malattie autoimmuni del connettivo. Nella sua variante segmentale entra in diagnosi differenziale con i nevi connettivali della SBO di tipo 2. Tuttavia, nella

morfea le lesioni cutanee sono di consistenza assai più dura al tatto, non sono papulose, non hanno un colore giallastro e l'esame istologico è diagnostico.

Nella grande maggioranza dei casi la clinica e l'istologia consentono di porre una corretta diagnosi di SBO e di differenziarla dalle altre affezioni dermatologiche sopracitate.

Epidemiologia.

L'incidenza della SBO si pensa si attesti attorno a 1 caso ogni 20000 nuovi nati, con circa un centinaio di segnalazioni nella letteratura scientifica internazionale in lingua inglese (17).

Patogenesi e genetica.

La patogenesi della SBO è stata solo recentemente compresa. Nel 2004 infatti è stata riportata la mutazione con perdita di funzione del gene LEMD3, conosciuto anche come MAN1, quale responsabile della SBO (24). Il gene è localizzato sul cromosoma 12, regione q13. LEMD3 è una proteina della membrana nucleare interna che antagonizza il transforming growth factor beta (TGF beta) e la via del segnale della proteina morfogenetica dell'osso (bone morphogenetic protein, BMP). La SBO è causata nella quasi totalità dei casi da mutazioni che causano la perdita di funzione

del gene (25-29). Tuttavia, e' stato riportato nel 2010 l'unico caso di SBO in cui l'analisi genetica non ha evidenziato mutazioni del gene LEMD3 (30). Quest'unico caso suggerisce un'eterogeneità genetica della SBO, sebbene possano essere coinvolti anche differenti meccanismi genetici che coinvolgono il gene LEMD3, quali mutazioni a livello degli introni, difetti dei promoter, mutazioni upstream o downstream a livello delle sequenze regolatrici di LEMD3.

Studi sperimentali di laboratorio hanno documentato che la parte carbossiterminale della proteina LEMD3 interagisce con i recettori della proteina morfogenetica dell'osso (BMP), con un effetto di down-regulation. Quando il gene LEMD3 è disattivato, la proteina LEMD3 non può effettuare questa attività di down-regulation della BMP e quindi viene prodotto un eccesso di osso. Ciò spiega la patogenesi della osteopoichilosi. Inoltre, come già detto la proteina LEMD3 antagonizza il pathway del TGF beta e questa alterazione potrebbe spiegare la formazione dei nevi connettivali a livello cutaneo. Tuttavia rimane un enigma la natura focale delle lesioni cutanee ed ossee della SBO.

Casi clinici.

La prima paziente, SC, è stata inizialmente visitata all'età di 25 mesi per la presenza di una placca di consistenza dura al tatto, a margini mal definiti, con superficie irregolare di colorito roseo-giallastro, localizzata alla coscia sinistra, esordita all'età di 3 mesi e gradatamente aumentata di dimensioni nel tempo (figura 1 e 2).

La paziente era peraltro asintomatica e non presentava al tempo della prima visita altri segni cutanei ed extracutanei patologici.

Vennero prescritti esami ematici, inclusi emocromo, PCR, CPK, LDH, ANA, ENA, risultati tutti nella norma.

Una biopsia cutanea eseguita dalla placca mostrava un quadro istologico caratterizzato da epidermide priva di alterazioni patologiche di rilievo, mentre nel derma erano presenti bande collagene ispessite, formanti tralci grossolani che si approfondivano nell'ipoderma. Il quadro istopatologico era compatibile con quello di un nevo connettivale.

Lo studio dei familiari evidenziò come sia il padre che il nonno paterno presentassero piccole lesioni papulose asintomatiche, simmetriche, di colorito giallastro, degli arti superiori, inferiori e dei fianchi (figura 3). Una radiografia del femore bilateralmente eseguita dal padre evidenziò la presenza di un quadro radiologico di osteopoichilosi, consentendo di porre la diagnosi di SBO.

Sia il padre che il nonno paterno erano asintomatici sia a livello cutaneo che osseo.

Seguendo la paziente nel tempo si evidenziarono nuove lesioni papulose roseo-giallastre a livello del gluteo destro e del dorso (figura 4). La placca della coscia sinistra non sembrava comportare seri problemi di deambulazione, la piccola venne comunque sottoposta a visita fisiatrica, che non evidenziò alterazioni funzionali significative.

La seconda paziente, HC, sorella di SC, è stata visitata per la prima volta all'età di 14 mesi per la presenza di una placca moderatamente dura al tatto, con superficie

irregolare di colorito roseo-giallastro, del gluteo sinistro e della radice della coscia sinistra.

Anche nel caso di HC gli esami ematici per connettivopatie risultarono nella norma, così come la visita fisiatrica. Visti il quadro clinico e la storia familiare venne posta anche per la seconda paziente la diagnosi di SBO. Seguendo la paziente nel tempo, essa sviluppò piccole lesioni papulose anche al gluteo destro e al dorso (figura 5). Non si presentarono problemi funzionali di deambulazione.

Nelle due piccole pazienti non vennero effettuate radiografie, in quanto la diagnosi di SBO era già stata posta e perché le lesioni ossee compaiono usualmente alla pubertà.

Non esistono in Italia laboratori che effettuino il test genetico per trovare la mutazione inattivatrice del gene LEMD3, sul sito Orphanet è segnalato come laboratorio di riferimento europeo quello del Centro di Genetica Medica dell'Ospedale Universitario di Gent, in Belgio, diretto dal Professor Paul Coucke.

La sindrome di Buschke-Ollendorff: un esempio di genodermatosi autosomica dominante segmentale di tipo 2.

L'ipotesi prevalente in genetica fino alla fine degli anni novanta relativa alle malattie cutanee a trasmissione autosomica dominante che si manifestano in forma segmentale (mosaica) era che esse derivassero unicamente da nuove mutazioni somatiche postzigotiche. Happle ed altri colleghi hanno confutato tale ipotesi ed hanno proposto

due tipi di genodermatosi che si manifestano in maniera segmentale (31). Il tipo 1 riflette una condizione di eterozigosi dovuta a una nuova mutazione somatica postzigotica, mentre il tipo 2 è dovuta alla perdita dell'allele wildtype in un embrione già eterozigote, per cui nello stesso soggetto sono presenti sia cellule omozigoti che eterozigoti per la mutazione in questione. Tutto ciò produce lesioni segmentali che si sovrappongono al fenotipo non segmentale ordinario. Sono numerose le genodermatosi che esemplificano il concetto di manifestazioni segmentali di tipo 2 in ambito dermatologico: neurofibromatosi tipo 1, sclerosi tuberosa, leiomiomatosi cutanea, glomangiomatosi, siringomi multipli, tricoepiteliomi multipli, amartomi follicolari basaloidi multipli, malattia di Darier, malattia di Hailey-Hailey, sindrome KID, discheratosi congenita autosomica dominante, ipercheratosi epidermolitica di Brocq, porocheratosi attinica superficiale disseminata, sindrome del nevo basocellulare, sindrome di Buschke-Ollendorff (31-3).

Non vi sono a tutt'oggi prove molecolari della correttezza di questa ipotesi dicotomica, che suddivide le manifestazioni segmentali in tipo 1 e tipo 2; essa al momento deriva solo dallo studio clinico dei pazienti affetti dalle suddette genodermatosi autosomiche dominanti.

Nei due casi descritti, le pazienti in uno stadio iniziale di sviluppo embrionale devono aver presentato la perdita di eterozigosi in una cellula somatica, generando una popolazione di cellule in cui era mutato l'allele wildtype del gene LEMD3 su entrambi i cromosomi 12. Ciò spiega l'esordio precoce dei nevi connettivali nelle nostre due pazienti e la disposizione segmentale delle lesioni nei primi anni di vita.

Con il passare degli anni entrambe le pazienti hanno iniziato a manifestare anche nevi connettivali in altre zone, con distribuzione non segmentale, in questo modo confermando la presenza nello stesso individuo di cellule omozigoti (segmentali) ed eterozigoti (nelle restanti cellule) per la mutazione del gene LEMD3 responsabile della SBO.

Il concetto di genodermatosi segmentale di tipo II si adatta quindi perfettamente alle nostre due pazienti, e si aggiunge a casi analoghi segnalati in letteratura.

Conclusioni.

I nostri due casi di SBO sono quindi interessanti per la rarità della sindrome, per le importanti diagnosi differenziali, in particolare nei confronti dello pseuxantoma elastico e dell'elastoressi papulosa, e perché le forme segmentali di SBO, come quelle qui descritte, sono un esempio di genodermatosi segmentale di tipo II.

Bibliografia.

- 1) Buschke A, Ollendorff H. Ein fall von dermatosis lenticularis disseminate und osteopatha condensans disseminata. *Dermatol Wochenschr* 1928; 86: 257-62.
- 2) Woodrow SL, Pope FM, Handfield-Jones SE. The Buschke-Ollendorff syndrome presenting as familial elastic tissue naevi. *Br J Dermatol* 2001; 144: 890-3.
- 3) Schena D, Geremi L, Zamperetti MR, Colato C, Girolomoni G. Buschke-Ollendorff syndrome. *Int J Dermatol* 2008; 47): 1159-61.
- 4) Kawamura A, Ochiai T, Tan-Kinoshita M, Suzuki H. Buschke-Ollendorff syndrome: three generations in a Japanese family. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 133-7.
- 5) Hassikou H, Tabache F, Safi S, Baaj M, Hadri L. Buschke-Ollendorff syndrome. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 212-4.
- 6) Happle R. Buschke-Ollendorff syndrome: early, unilateral and pronounced involvement may be explained as a type 2 segmental manifestation. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 505.
- 7) Kim GH, Dy LC, Caldemeyer KS, Mirowski GW. Buschke-Ollendorff syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 600-1.
- 8) Vergara A, Isarría MJ, Sánchez-Caminero P, Rodríguez-Peralto JL, Guerra A. Family Buschke-Ollendorff syndrome. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 52-3.

- 9) Assmann A, Mandt N, Geilen CC, Blume-Peytavi U. Buschke-Ollendorff syndrome - differential diagnosis of disseminated connective tissue lesions. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 576-9.
- 10) Reid EM, Baker BL, Stees MA, Stone SP. Buschke-Ollendorff syndrome: a 32-month-old boy with elastomas and craniosynostosis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 349-51.
- 11) Piette-Brion B, Lowy-Motulsky M, Ledoux-Corbusier M, Achten G. Dermatofibromas, elastomas and deafness: a new case of the Buschke-Ollendorff syndrome. *Dermatologica* 1984; 168: 255-8.
- 12) Schnur RE, Grace K, Herzberg A. Buschke-Ollendorff syndrome, otosclerosis, and congenital spinal stenosis. *Pediatr Dermatol* 1994 ; 11: 31-4.
- 13) Al Attia HM, Sherif AM. Buschke-Ollendorff syndrome in a grande multipara: a case report and short review of the literature. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 172-5.
- 14) Uitto J, Santa Cruz DJ, Starcher BC, Whyte MP, Murphy WA. Biochemical and ultrastructural demonstration of elastin accumulation in the skin lesions of the Buschke-Ollendorff syndrome. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 284-7.
- 15) Reymond JL, Stoebner P, Beani JC, Amblard P. Buschke-Ollendorff syndrome. An electron microscopic study. *Dermatologica* 1983; 166: 64-8.
- 16) Ghomrasseni S, Dridi M, Bonnefoix M, Septier D, Gogly G, Pellat B, Godeau G. Morphometric analysis of elastic skin fibres from patients with:

- cutis laxa, anetoderma, pseudoxanthoma elasticum, and Buschke-Ollendorff and Williams-Beuren syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 305-11.
- 17) Giro MG, Duvic M, Smith LT, Kennedy R, Rapini R, Arnett FC, Davidson JM. Buschke-Ollendorff syndrome associated with elevated elastin production by affected skin fibroblasts in culture. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 129-37.
- 18) Champion V, Gérard M, Reinert P, Soria I. A twelve-year-old teenager with bone pain and white papules. *Arch Pediatr* 2005; 12: 1124-8.
- 19) Sabán-Ruiz J, Fabregate Fuente R, Sánchez-Largo Uceda E, Fabregate Fuente M. Pseudoxanthoma elasticum: case report with arterial stiffness evaluated by a research cardiovascular profiling system. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 785-7.
- 20) Foo CC, Kumarasinghe SP. Juvenile elastoma: a forme fruste of the Buschke-Ollendorff syndrome? *Australas J Dermatol* 2005; 46: 250-2.
- 21) Choonhakarn C, Jirarattanapochai K. Papular elastorrhesis: a distinct variant of connective tissue nevi or an incomplete form of Buschke-Ollendorff syndrome? *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 454-7.
- 22) Horev L, Wollina DU, Potikha T, Hafner A, Ingber A, Liu L, McGrath JA, Zlotogorski A. Lipoid proteinosis: identification of two novel mutations in the human ECM-1 gene and lack of genotype-phenotype correlation. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 528-9.

- 23) Bragg J, Soldano AC, Latkowski JA. Papular mucinosis (discrete papular lichen myxedematosus). *Dermatol Online J* 2008; 14 (5): 14.
- 24) Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonk PC, Costa T, Janssens K, Menten B, Van Roy N, Vermeulen SJ, Savarirayan R, Van Hul W, Vanhoenacker F, Huylebroeck D, De Paepe A, Naeyaert JM, Vandesompele J, Speleman F, Verschueren K, Coucke PJ, Mortier GR. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet* 2004; 36: 1213-8.
- 25) Yuste-Chaves M, Cañueto J, Santos-Briz A, Ciria S, González-Sarmiento R, Unamuno P. Buschke-Ollendorff Syndrome with Striking Phenotypic Variation Resulting from a Novel c.2203C>T Nonsense Mutation in LEMD3. *Pediatr Dermatol* 2010 Jul 29. [Epub ahead of print].
- 26) Gass JK, Hellemans J, Mortier G, Griffiths M, Burrows NP. Buschke-Ollendorff syndrome: a manifestation of a heterozygous nonsense mutation in the LEMD3 gene. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (Suppl 1): S103-4.
- 27) Zhang Y, Castori M, Ferranti G, Paradisi M, Wordsworth BP. Novel and recurrent germline LEMD3 mutations causing Buschke-Ollendorff syndrome and osteopoikilosis but not isolated melorheostosis. *Clin Genet* 2009; 75: 556-61.
- 28) Burger B, Hershkovitz D, Indelman M, Kovac M, Galambos J, Haeusermann P, Sprecher E, Itin PH. Buschke-Ollendorff syndrome in a three-

- generation family: influence of a novel LEMD3 mutation to tropoelastin expression. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 693-7.
- 29) Mumm S, Wenkert D, Zhang X, McAlister WH, Mier RJ, Whyte MP. Deactivating germline mutations in LEMD3 cause osteopoikilosis and Buschke-Ollendorff syndrome, but not sporadic melorheostosis. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 243-50.
- 30) Yadegari M, Whyte MP, Mumm S, Phelps RG, Shanske A, Totty WG, Cohen SR. Buschke-Ollendorff syndrome: absence of LEMD3 mutation in an affected family. *Arch Dermatol* 2010; 146: 63-8.
- 31) Happle R. Segmental type 2 manifestation of autosome dominant skin diseases. Development of a new formal genetic concept. *Hautarzt* 2001; 52: 283-7.
- 32) Happle R. Buschke-Ollendorff syndrome: early, unilateral and pronounced involvement may be explained as a type 2 segmental manifestation. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 505.
- 33) 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.

Iconografia.



Figure 1: le due sorelle fotografate insieme. Le frecce bianche indicano le placche di consistenza dura al tatto, a margini mal definiti, con superficie irregolare di colorito giallastro, suggestive anche clinicamente per nevi connettivali.



Figura 2: la placca giallastra della coscia sinistra nella paziente SC. Si nota la cicatrice depressa, sede della biopsia cutanea.



Figura 3: placche giallastre a livello della spalla destra nel padre delle 2 pazienti.

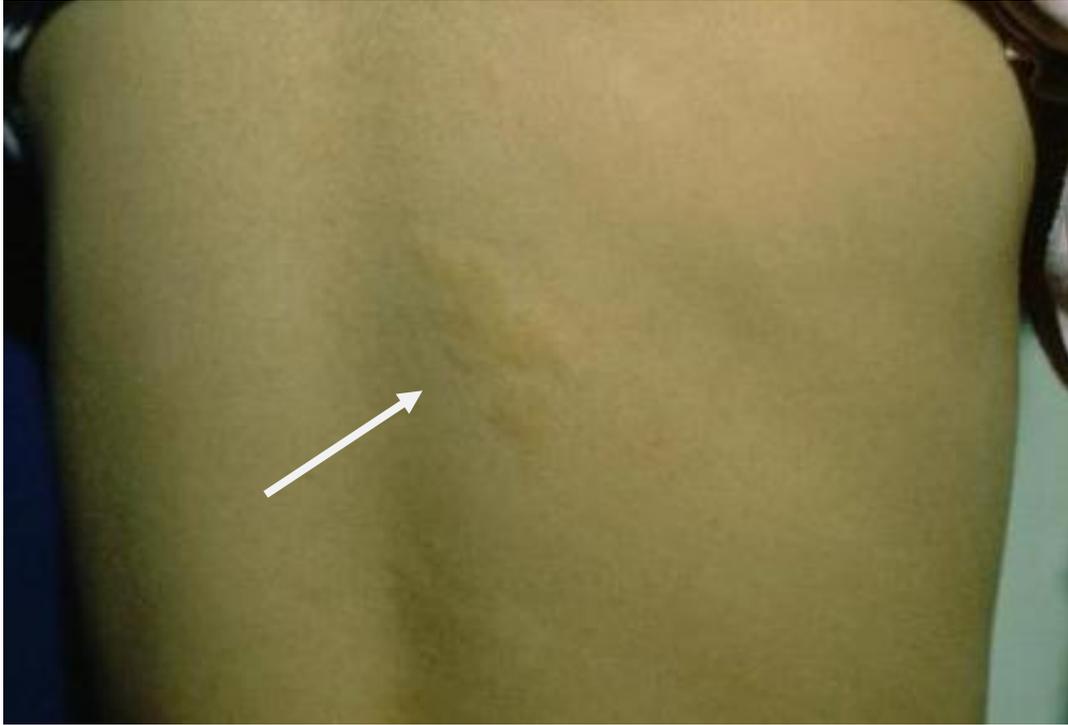


Figura 4: comparsa di alcune placche di colore giallastro a livello del dorso, in regione paravertebrale destra, nella paziente SC.

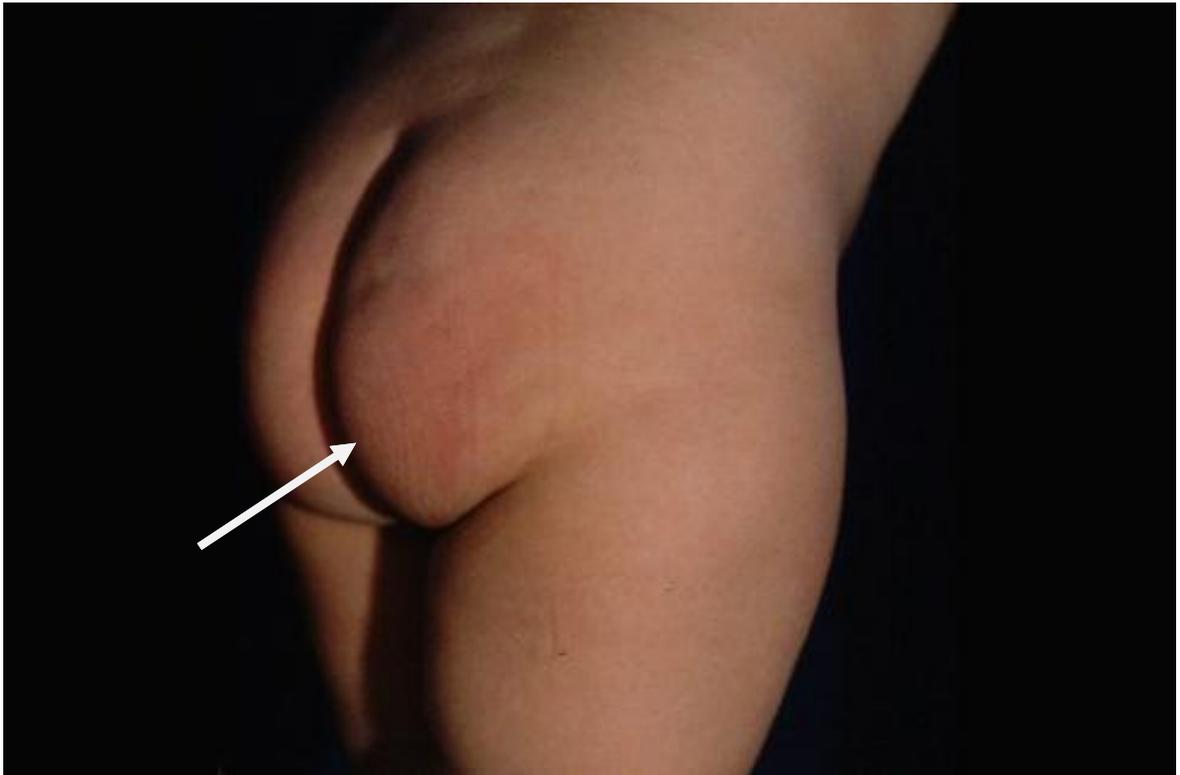


Figura 5: comparsa di una placca di colore roseo a livello del gluteo destro nella paziente HC.