



Gelokaliseerde verworven cutis laxa

P.P.M. van Lümig¹, D.J.J. Hermans², J.M. Mommers³, W.A.M. Blokx⁴, M.B. Maessen-Visch⁵



Figuur 1. Patiënt 1: lineaire en papuleuze verhevenheden van de huid op de borst opgewekt door wrijven.



Figuur 2. Patiënt 2: lineaire en papuleuze verhevenheden van de huid op de bovenarm opgewekt door wrijven.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt 1

Een 50-jarige man werd door zijn internist verwezen naar de polikliniek Dermatologie van het Radboudumc in verband met sinds negen jaar bestaande ribbels en bultjes op de borst na wrijven over de huid. Deze huidafwijkingen verdwenen door de huid glad te strijken. De klachten waren begonnen op de borst en hadden zich het laatste jaar uitgebreid naar de bovenarmen en bovenbenen. Daarnaast had patiënt sinds 1997 klachten van vermoeidheid, gewrichtsklachten, spierpijn, buikklachten, hoofdpijn en verminderde concentratie. Hij was in 1997 en 2003 gebeten door een teek, waarvoor hij in 2013 was behandeld met feniticilline gevolgd door doxycyline. Patiënt werd op dat moment door een alternatieve arts behandeld met claritromycine en hydroxychloroquine in verband met verdenking op de ziekte van Lyme. De voorgeschiedenis

vermelde astma, carpaletunnelsyndroom, coronairsclerose waarvoor dotterbehandeling en stentplaatsing, sinustachycardie e.c.i. en in 2006 een (kleine) hiatus hernia. De medicatie was niet bijdragend. Er was geen sprake van voorafgaande huidafwijkingen, enkeldistorsies, (sub)luxaties, gestoorde wondgenezing of abnormale littekenvorming. Er waren geen familieleden met soortgelijke klachten. Eerder was pseudo-xanthoma elasticum elders uitgesloten door middel van genetisch onderzoek.

Bij lichamelijk onderzoek kon patiënt op de borst lineaire en papuleuze 'verhevenheden' van de huid opwekken door te wrijven, die verdwenen bij gladstrijken (figuur 1). Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan huidafwijkingen als gevolg van afwijkend collageen, elastine of vetweefsel en aan een gladspiercelhamartoom.

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem

Patiënt 2

Patiënt 2 betrof een 26-jarige man die door de huisarts verwezen was naar de polikliniek Dermatologie van het Rijnstate ziekenhuis omdat hij sinds 21-jarige leeftijd ribbels in de huid van de borst en armen kon opwekken door te wrijven. Deze huidafwijkingen verdwenen door de huid glad te strijken. De dermatologische anamnese en familieanamnese waren ook bij deze patiënt verder negatief. Patiënt had een liesbreukoperatie ondergaan en had sinds jaren dunnere ontlasting en af en toe buikpijn.

Bij lichamenlijk onderzoek kon patiënt ter plaatse van de borst en bovenarmen lineaire en papuleuze verhevenheden van de huid opwekken door stevig te wrijven (figuur 2). Deze huidafwijkingen verdwenen door de huid glad te strijken.

AANVULLEND ONDERZOEK

Casus 1

Histopathologisch onderzoek in de HE-kleuring liet alleen lichte dilatatie van vaatjes en verspreid een miniem rondker-nig infiltraat zien. In de EvG-kleuring was zowel in de papillaire dermis als in de reticulair dermis elastine aanwezig, met mogelijk wel enige fragmentatie oppervlakkig in de reticulair dermis. Focaal in een stukje van het biopt mogelijk wat verlies van elastine in de papillaire dermis. Een duidelijke toename van spierbundeltjes zoals bij gladde spiercelhamartoom werd niet gezien. Revisie van een huidbiopt uit 2007 toonde uitsluitend elastineafwijkingen met fragmentatie van elastine in de reticulair dermis (figuur 3). Concluderend leek het nog het best te passen bij een anetoderma-achtig beeld. PCR Borrelia was negatief.

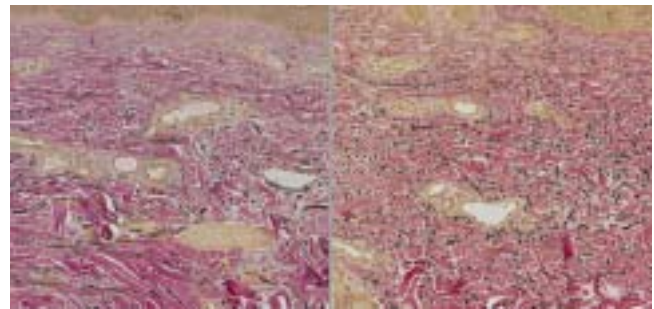
Laboratoriumonderzoek toonde een normaal bloedbeeld en leukocytdifferentiatie, normale nierfunctie, ANA/ENA/ANCA negatief, cryoglobulines normaal, amyloïd normaal, α_1 -antitrypsine negatief, coeliakiescreening negatief, luesscreening negatief, hiv-serologie negatief, ACE marginaal verhoogd (20,9 U/l). Een recente X-thorax was niet afwijkend. Borrelia IgM Elisa positief, Borrelia IgM blot marginaal positief (solitaire p25-band), Borrelia IgG Elisa negatief, Borrelia IgG blot negatief.

Casus 2

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt van lesionale huid van de bovenarm (I) en een referentiebiopt van niet-lesionale huid van de bil (II) toonde in beide biopten in de HE-kleuring geen duidelijke afwijkingen behoudens wat diepere dermale fibrosering in II. In de EVG-kleuring in I leek er vooral in de oppervlakkige reticulair dermis meer fragmentatie van elastine, maar geen duidelijke reductie van elastinevezels zoals meer typisch voor cutis laxa (CL). De differentiaal diagnostische overwegingen waren: anetodermie, middermale elastolyse of (atypische) CL. Laboratoriumonderzoek toonde een normaal bloedbeeld, eiwitpectrum en α_1 -antitrypsine. Borrelia serologie en ANA waren negatief.

Diagnose

Op basis van clinicopathologische correlatie werd bij beide patiënten de diagnose verworven CL gesteld.



Figuur 3. Huidbiopten van de borst van patiënt 1. Linkerbiopt van klinisch normale huid en rechterbiopt van aangedane huid waarin duidelijk fragmentatie van zwart aangekleurde elastinevezels zichtbaar is. EVG-kleuring, vergroting 200x.

Beloop

Bij patiënt 1 werden de aandoeningen waarbij in de literatuur een associatie beschreven is met verworven CL (reumatoïde artritis, SLE, nefrotisch syndroom, coeliakie, sarcoïdose, hematologische aandoeningen en bepaalde infecties) uitgesloten door zijn internist. De zwak-positieve Borrelia IgM was een jaar eerder elders ook vastgesteld. Een persisterend zwak-positieve Borrelia IgM zonder IgG kan passen bij een doorge-maakte infectie of een kruisreactie, maar is niet overtuigend voor een persisterende infectie. [1]

De eerder vastgestelde (kleine) hiatus hernia zou een interne manifestatie van CL kunnen zijn. Bij genetisch onderzoek (exoom sequencing) door de klinisch geneticus werd geen mutatie gevonden.

Patiënt 2 werd verwezen naar de internist maar heeft besloten hier voorlopig vanaf te zien.

CONCLUSIE

Idiopathische gelokaliseerde verworven cutis laxa.

BESPREKING

CL omvat een heterogene groep aandoeningen die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van weinig en/of gefragmenteerd elastine, wat leidt tot een slappere huid met verminderde elasticiteit. Door de verminderde elasticiteit keert de huid bij verplaatsing slechts langzaam terug in haar oude positie, zoals ook gezien werd bij beide door ons beschreven patiënten. Het histopathologisch beeld wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van weinig en/of gefragmenteerd elastine in de papillaire en reticulair dermis. [2] Bij anetodermie kan er een vergelijkbaar histopathologisch beeld gezien worden, echter hierbij is klinisch sprake van kleine en goed afgrensbare huidafwijkingen en geen opwekbare huidafwijkingen zoals bij de beschreven patiënten. Derhalve werd op basis van clinicopathologische correlatie bij beide patiënten de diagnose idiopathische gelokaliseerde verworven CL gesteld.

Er bestaan erfelijke (autosomaal dominant, autosomaal recessief en X-gebonden recessief) en verworven vormen van CL. Erfelijke CL is zeldzaam en verworven gelokaliseerde CL is zeer zeldzaam. Er zijn geen prevalentiecijfers van CL. Verworven CL komt evenveel voor bij mannen als bij vrouwen en er is geen raciale predilectie. [3]

Erfelijke CL is meestal zichtbaar bij de geboorte of wordt zichtbaar op de vroege kinderleeftijd, maar kan soms ook pas op jongvolwassen leeftijd zichtbaar worden bij autosomaal dominante vormen. Verworven CL ontstaat meestal pas op volwassen leeftijd, maar is ook beschreven bij kinderen. Het syndroom van Marshall is een vorm van verworven CL die vooral bij kinderen voorkomt na een syndroom van sweet-achtige neutrofiele dermatose. [2] Het fenotype van CL wisselt wat betreft ernst en betrokkenheid van verschillende weefsels. Zowel erfelijke als verworven CL kan gegeneraliseerd of gelokaliseerd voorkomen. Bij gegeneraliseerde verworven CL beginnen de huidafwijkingen vaak in het gezicht met vervolgens uitbreiding richting caudaal. [2-5] Bij CL kunnen er naast huidafwijkingen ook interne manifestaties zijn zoals longemfyseem, afwijkingen van hart- en bloedvaten, afwijkingen van skeletstelsel en gewrichten en divertikels van het gastrointestinale en urogenitale stelsel. Extracutane manifestaties komen vaker voor bij erfelijke CL dan bij verworven CL. [2]

Voor erfelijke CL zijn mutaties bekend in genen die betrokken zijn bij de aanmaak van elastine. De pathogenese van verworven CL is nog niet geheel opgehelderd. Verworven CL wordt in ongeveer 50% van de gevallen voorafgegaan door een inflammatoire huidaandoening. [3-5] Verworven CL is tevens geassocieerd met extracutane inflammatoire aandoeningen, hematologische aandoeningen, bepaalde infecties (waaronder één case report met een mogelijke associatie met *B. burgdorferi*) [6] en gebruik van bepaalde geneesmiddelen (met name penicillamine).

Het ontstaan van CL na een inflammatoire huidaandoening wordt mogelijk veroorzaakt doordat elastases afkomstig van inflammatoire cellen leiden tot afbraak van elastine. Deze elastolyse kan zich uitbreiden tot buiten de gebieden met inflammatie, met soms zelfs gegeneraliseerde betrokkenheid tot gevolg. [3,5,7] Personen met α_1 -antitrypsinedeficiëntie zijn zeer gevoelig voor excessieve afbraak van elastine. [2] Immunopathogene mechanismen kunnen ook een rol spelen bij verworven CL, gezien de associatie met monoclonale gammopathieën en de aanwezigheid van IgG-, IgA- of amyloïdeposities op elastine in lesionale huid. [8] Daarnaast kan er een onderliggende genetische gevoeligheid voor het krijgen van verworven CL aanwezig zijn. [9] Er bestaat geen behandeling voor CL anders dan chirurgische correctie.

LITERATUUR

1. Kullberg BJ, Berende A, Evers AW. Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med* 2016;375:998.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd ed. Elsevier, 2012.
3. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, et al. Acquired disorders of elastic tissue: Part II. decreased elastic tissue. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:165-85; quiz 86-8.
4. Berk DR, Bentley DD, Bayliss SJ, et al. *Cutis laxa: a review*. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:842 e1-17.
5. Kumar P, Savant SS, Das A. Generalized acquired cutis laxa type 1: a case report and brief review of literature. *Dermatology online journal* 2016;22(3).
6. Ozkan S, Fetil E, Gunes AT, et al. *Cutis laxa acquisita: is there any association with Borrelia burgdorferi?* *Eur J Dermatol* 1999;9:561-4.
7. Shapiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Current opinion in cell biology* 1998;10:602-8.
8. Krajnc I, Rems D, Vizjak A, et al. Acquired generalized cutis laxa with paraproteinemia (IgG lambda). Immunofluorescence study, clinical and histologic findings with review of the literature. *Hautarzt* 1996;47:545-9.
9. Hu Q, Reymond JL, Pinel N, et al. Inflammatory destruction of elastic fibers in acquired cutis laxa is associated with missense alleles in the elastin and fibulin-5 genes. *J Invest Dermatol* 2006;126:283-90.

SAMENVATTING

Cutis laxa (CL) wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van weinig en/of gefragmenteerd elastine, wat leidt tot verminderde elasticiteit. Er bestaan erfelijke en verworven vormen, die zowel gegeneraliseerd als gelokaliseerd kunnen voorkomen. Bij CL kunnen naast de huid ook interne organen aangedaan zijn. Verworven CL kan ontstaan na een inflammatoire huidaandoening en is tevens geassocieerd met extracutane inflammatoire aandoeningen, hematologische aandoeningen, infecties en geneesmiddelen.

TREFWOORDEN

cutis laxa – verworven – elastine

SUMMARY

Cutis laxa (CL) is characterized by the presence of sparse and/or fragmented elastin, leading to reduced elasticity. Hereditary and acquired forms of CL exist, which can both be generalized as well as localized. CL can involve the skin as well as internal organs. Acquired CL can develop subsequent to a cutaneous inflammatory disorder and is also associated with extracutaneous inflammatory disorders, hematologic disorders, infections and drugs.

KEYWORDS

cutis laxa – acquired – elastin

CORRESPONDENTIEADRES

Paula van Lümig

E-mail: paulavanl@hotmail.com