

Syndroom van Buschke-Ollendorff

K.A. Gmelig Meijling¹, M. van Geel², R. van Doorn³

¹ Aios, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Moleculair geneticus, afdeling Dermatologie, Maastricht Universiteit Medisch Centrum, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Drs. K.A. Gmelig Meijling

E-mail: K.A.Gmelig_Meijling@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Wij zagen een 9-jarig meisje, dat werd verwezen voor een second opinion, in verband met sinds drie jaar ontstaan van symptoomloze huidafwijkingen op de romp en benen. Haar voorgeschiedenis vermeldde een accessoire duim (polydactylie) en hench-schönleinpurpura. Geen van de familieleden had soortgelijke huidafwijkingen.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij verspreid over de rug, flanken, nates en benen huidkleurige tot gele, licht verheven papels, confluerend tot een tiental ongeveer 10 cm grote, ronde en ovale plaques (met pen omcirkeld).

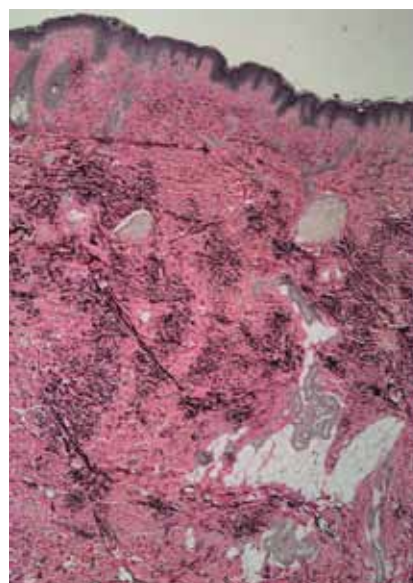
Aanvullend onderzoek

Elders was een ponsbiopsie afgenomen van laesies op de natis en pretibiaal. Bij histopathologisch onderzoek hiervan werden geen duidelijke afwijkingen opgemerkt. Onder de differentiële diagnose bindweefsel naevus (collagenoom, elastoom), leiomyoom, epidermale naevus en xanthoma plana, namen wij een incisiebiopsie van een plaque op de natis af. Dit toonde in de HE-kleuring enige homogenisatie van het collageen. In de elastinekleuring werden in de reticulair dermis toegenomen en verdikte elastinevezels waargenomen, die plaatselijk het collageen leken te compartimentaliseren. Hierop werd de diagnose elastoom gesteld.

Elastomen kunnen solitair voorkomen, multipel elastomen kunnen familiair voorkomen, of in het kader van het syndroom van Buschke-Ollendorff. Vanwege bezwaren van ouders tegen stralenbelasting werden er geen röntgenfoto's gemaakt om kenmerkende botafwijkingen die bij het syndroom van Buschke-Ollendorff voorkomen aan te tonen. Er werd mutatieanalyse van het *LEMD3*-gen verricht op DNA verkregen uit leukocyten. Dit gen bevat kiembaanmutaties in de meeste gevallen van het syn-



Figuur 1A en 1B. Huidkleurige tot gele, licht verheven papels, confluerend tot ongeveer 10 cm grote, ronde en ovale plaques (met pen omcirkeld).



Figuur 2. Toegenomen en verdikte elastinevezels in reticulair dermis, die plaatselijk het collageen lijkt te compartimentaliseren (VvG x40).

droom van Buschke-Ollendorff. Inderdaad bleek er sprake van een inactiverende mutatie in het *LEMD3*-gen, hetgeen de diagnose bevestigde.

Diagnose

Elastomen in het kader van het syndroom van Buschke-Ollendorff.

BESPREKING

Het syndroom van Buschke-Ollendorff is een bindweefselziekte waarbij sprake is van bindweefselnaevi en osteopoikilosis, dat autosomaal-dominant overerft. De associatie tussen bindweefselnaevi en osteopoikilosis werd in 1928 voor het eerst beschreven door Buschke en Ollendorff. Er zijn ongeveer honderd casus beschreven en de incidentie wordt geschat op 1:20.000.

De meest beschreven casus zijn geassocieerd met een functieverliesmutatie in het *LEMD3*-gen (ook wel *MAN1*-gen genoemd), dat codeert voor een kernmembraaneiwit dat TGF-beta en BMP-siginaaltransductie remt. De expressie is klinisch variabel, zodat in een aangedane familie verschillende individuen verschillende fenotypen kunnen vertonen, en huid- en skeletafwijkingen los voorkomen. Familiaire juveniele elastomen zouden een *forme fruste* van het syndroom kunnen zijn.

Bindweefselnaevi in het syndroom van Buschke-Ollendorff zijn bij de geboorte aanwezig of kunnen later (meestal voor de puberteit) ontstaan en vertonen toegenomen elastine (elastomen) dan wel collageen (collagenomen). Er zijn twee patronen beschreven. Allereerst asymptomatische, solide huidkleurige of gele papels en noduli, confluerend tot plaques, meestal asymmetrisch op romp en extremiteiten, die in de plooiën 'streaks' kunnen vormen. Daarnaast asymptomatische, kleine, lichenoid papels, die symmetrisch over het lichaam verdeeld voorkomen. De bindweefselnaevi kunnen met het kind meegroeien en in aantal toenemen.

Osteopoikilosis is een skeletdysplasie met osteosclerotische foci in de metafysen en epifysen van de lange beenderen, pelvis en handen. Osteopoikilosis presenteert zich meestal in de tweede decade en wordt vaak per toeval op röntgenfoto's ontdekt, aangezien het doorgaans symptomeloos is. Ongeveer 15% van de patiënten heeft last van pijn. Röntgenfoto's tonen kleine, rond tot ovale discrete foci van sclerose aan van enkele mm tot 1 cm in diameter, symmetrisch verspreid in de epifysen en metafysen. De afwijkingen zijn stabiel en 'koud' bij scintigrafie. De laesies kunnen op röntgenfoto's verward worden met osteoblastische metastasen, met duur en onnodig aanvullend onderzoek als gevolg.

Er zijn in de literatuur meerdere inactiverende mutaties in het *LEMD3*-gen beschreven. Bij onze patiënte was sprake van elastomen en een nonsense mutatie in exon 8 van *LEMD3* (NCBI RefSeq: NM_014319.4). Deze mutatie, een C- naar T-transitie op positie 2032 (c.2032C>T), verandert het aminozuur op positie 678 van arginine naar een stopcodon (p.(Arg678*)), waarschijnlijk resulterend in een getrunkeerd eiwit. Deze mutatie is eerder beschreven bij families met osteopoikilosis op de Azoren en uit Ierland.

Mogelijk is er bij onze patiënte ook sprake van osteopoikilosis, of zal zij dit in de toekomst ontwikkelen. Er werd echter in overleg met ouders besloten om geen aanvullend radiografisch onderzoek te doen, aangezien dit geen klinische consequenties heeft en onnodige stralenbelasting zou betekenen. Toevalligerwijs werd in verband met een verzwikte enkel een röntgenfoto van de rechterenkel gemaakt, waar geen osteopoikilosis werd gezien.

Haar ouders hebben geen huidafwijkingen en derhalve zou er sprake kunnen zijn van een de novo-mutatie. Vanwege de variabele penetratie is het niet uitgesloten dat een van de ouders toch dragers is van de pathogene *LEMD3*-mutatie, ondanks afwezigheid van zichtbare huidafwijkingen.

CONCLUSIE

Het syndroom van Buschke-Ollendorff is een goedaardige aandoening, die overwogen moet worden bij patiënten met multiële elastomen of collagenomen. De geassocieerde osteopoikilosis heeft doorgaans geen klinische consequenties voor de patiënt. De diagnose kan sinds kort bevestigd worden met mutatieanalyse van het *LEMD3*-gen.

LITERATUUR

1. Buschke A, Ollendorff H. Ein fall von dermatofibrosis lenticularis disseminate und osteopathia condensans disseminate. *Dermatol Wochenschr* 1928;86:257-62.
2. Couto AR, et al. A novel *LEMD3* mutation common to patients with osteopoikilosis with and without melorheostosis. *Calcif Tissue Int* 2007;81:81-4.
3. Gass K, et al. Buschke-Ollendorff syndrome: a manifestation of a heterozygous nonsense mutation in the *LEMD3* gene. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5):S103-4.
4. McCuaig C, et al. Connective tissue nevi in children: institutional experience and review. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):890-7.
5. Schena D, et al. Buschke-Ollendorff syndrome. *Int J of Dermatol* 2008;47:1159-61.