



Een zeldzame oorzaak van een bindweefselnaevus: het syndroom van Buschke-Ollendorff

Silvia Nieuwenburg¹, Lies Jaspars², Pina Middelkamp Hup³

In de volgende casus beschrijven wij een zeldzame oorzaak van een bindweefselnaevus, die aan het licht kwam na uitgebreid aanvullend onderzoek. Bij de patiënt werd uiteindelijk de diagnose Buschke-Ollendorff syndroom vastgesteld, dat wordt gekenmerkt door bindweefselnaevi en osteopoikilose.

CASUS

Op de polikliniek dermatologie werd een 10-jarige jongen gezien met een blanco dermatologische voorgeschiedenis. Hij werd verwezen vanuit de periferie vanwege een uitbreidende huidafwijking op de onderrug, klinisch passend bij morphea, maar waarbij de histopathologische bevindingen niet in overeenstemming waren met dit beeld. Volgens moeder werd de plek voor het eerst opgemerkt op driejarige leeftijd. De plek voelde hard aan en leek zich nu uit te breiden. Voorheen gaf de afwijking geen klachten, maar inmiddels ervoer patiënt pijn bij vooroverbuigen en soms tijdens sportactiviteiten. Daarnaast was de plek drukkijnlijk.

Verder waren er meerdere huidkleurige tot gelige bultjes aanwezig op de buik, armen en benen, die geen klachten gaven. De algemene ontwikkeling verliep ongestoord. Behoudens recidiverende epistaxis, waarvoor de patiënt werd verwezen naar de KNO-arts, was er geen relevante medische voorgeschiedenis. Er was geen sprake van medicatiegebruik, bekende allergieën of een belaste familieanamnese.

Bij het lichamelijk onderzoek zagen wij op de onderrug rechts een ongeveer 4 handpalmen groot, irregulair geïndureerd gebied dat gelig doorscheen en zonder duidelijk erytheem. Aan de mediale zijde liep het door naar de linkerzijde van de rug, waarbij de huid soepeler aanvoelde, maar er wel milde hyperpigmentatie zichtbaar was (afbeelding 1). Richting de nates werden meerdere deels confluerende erythemateuze tot gelig doorschemerende weke papeltjes gezien, en verder een wat peau d'orange-achtig aspect. De koude provocatietest was negatief. Er was geen sprake van axillary freckling of cafe-au-lait maculae. Daarnaast zagen wij op meerdere plaatsen, waaronder bovenbuik rechts, borst links, rechter flank, mediale zijde rechter bovenbeen en linker bovenarm, solitaire gelige ovaal gevormde weke papels, op enkele plaatsen confluerend.



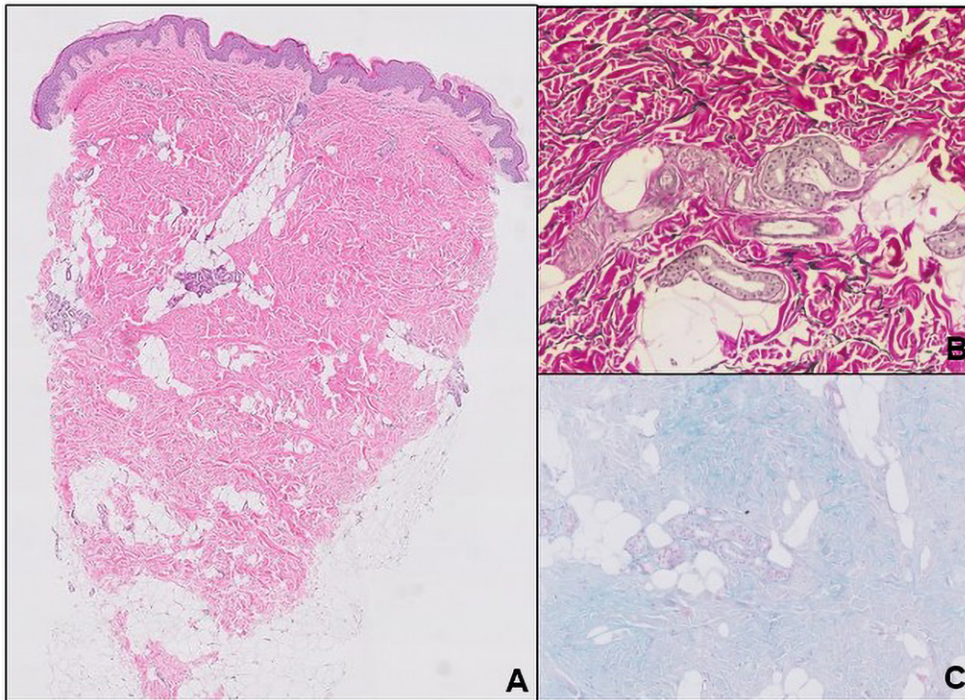
Afbeelding 1. Links: de sclerotische plaque op de onderrug rechts. Rechts: Drie maanden na presentatie.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan morphea, een plexiform neurofibroom, een glad spiercelhamartoom of een bindweefselnaevus. In eerder afgenomen biopten van zowel lesionale als non-lesionale huid van de rug rechts werd in de dermis enig hoogoplopend vetweefsel gezien zonder verdere specifieke kenmerken, en zonder ontstekingsinfiltraat of fibrose/sclerose, waarbij het beeld kon passen bij een naevus lipomatosus. Omdat het klinische beeld van de sclerotisch aanvoelende plaque op de rug, het beste passend bij de diagnose morphea of bindweefselnaevus, hier echter niet bij paste werden nieuwe biopten van de rug rechts en een referentiebiopt afgenomen en werd revisie van de eerder afgenomen biopten aangevraagd. Wederom werd in de aangedane huid hetzelfde beeld gezien van hoogoplopende vetcellen tussen het collageen van de mid- en diepe dermis en rond de adnexen, zonder tekenen van inflammatie (afbeelding 2). De Elastica van Gieson kleuring (EvG) toonde een normale samenstelling van het dermale bindweefsel, met een normale verdeling van collageen en elastine. Het referentiebiopt van de onaangedane

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

² Patholoog, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC

³ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC



Afbeelding 2. Huidbiopt afwijkende huid (flank). A: HE-kleuring toont in overzicht het hoogoplopend vetweefsel rond de adnexe alsmede een afwijkende distributie van vetcellen verspreid in mid- en diepe dermis. B: de EvG kleuring toont de bindweefsel samenstelling van de dermis met normale verdeling van de collageen- (rood) en elastinevezels (zwart). C: de Alcian Blue kleuring toont verspreid depositie van mucine (blauw) tussen de dermale bindweefselvezels (bleekroze).

huid toonde normaal dermaal weefsel zonder verbrede collageenvezels of bindweefsel-nieuwvorming. Op alle biopten werd achteraf nog een Alcian Blue kleuring verricht, waarbij in de aangedane huid focaal mucine deposities tussen het dermale collageen werden aangetoond. In de non-lesionale huid werd ook toename van mucine gezien, maar in mindere mate dan in de lesionale huid. Aanvullend echografisch onderzoek van de rug toonde verdikking van de dermis, zonder aanwijzingen voor uitbreiding in de diepte of hyperemie. Vanwege aanhoudende klachten werd onder de werkdiagnose morphea op proef gestart met methotrexaat, hetgeen na vier maanden wegens bijwerkingen en beperkte effectiviteit werd gestaakt. Omdat mucine zowel in aangedane als niet-aangedane huid aanwezig was, werd de patiënt ook verwezen naar de kindergeneeskunde ter uitsluiting van een systeemziekte. Een metabole systeemziekte als oorzaak van de klachten werd uitgesloten. Tijdens het bespreken van de casus op de landelijke werkgroep Kinderdermatologie en Genodermatosen werd de mogelijkheid van het Buschke-Ollendorff syndroom geopperd. X-foto's van het onderbeen links, heupen en onderarm links lieten osteopoikilose en melorheostose zien (afbeelding 3). Genetisch onderzoek bevestigde de diagnose met een heterozygote pathogene variant c.2240G>A in het *LEMD3*-gen. De diagnose Buschke-Ollendorff syndroom werd gesteld, waarbij de huidafwijkingen passen bij mucineuze bindweefselnaevi met vetcomponent zonder afwijkingen in het collageen of elastine.

Vanwege de beperking in mobiliteit door de strakke bindweefselnaevus en pijnklachten bij bewegen en sporten werd de patiënt verwezen naar de fysiotherapeut, en werd gestart met dagelijkse oefeningen ter bevordering van de beweeglijkheid. In verband met pijnklachten in zijn benen werd hij tevens verwezen naar de afdeling orthopedie, waar nachtspal-



Afbeelding 3. X-foto onderbeen links met beeld van osteopoikilose en melorheostose (Enkele rode pijlen zijn toegevoegd ter illustratie van de afwijkingen).

ken en steunzolen werden verstrekt. Bij de dermatologie werd jaarlijkse follow-up afgesproken, met laagdrempelige herbeoordeling bij toename van klachten of huidafwijkingen.

BESPREKING

Het syndroom van Buschke-Ollendorff is een zeldzame, autosomaal dominant overervende bindweefselziekte die vaak wordt gekenmerkt door bindweefselnaevi en osteopoikilosis. [1] Sinds de eerste beschrijving in 1928 door Buschke en Ollendorff zijn er ongeveer honderd gevallen beschreven met een geschatte incidentie van 1:20.000. Het syndroom wordt veroorzaakt door een loss-of-function-mutatie in het *LEMD3*-gen, dat codeert voor een kernmembraaneiwit dat TGF-beta en BMP signaaltransductie remt. [2] De klinische expressie varieert, waardoor huid- en skeletafwijkingen afzonderlijk of samen kunnen optreden.

De cutane manifestaties bestaan uit bindweefselnaevi die al bij de geboorte aanwezig zijn of voor de puberteit ontstaan. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door solide huidkleurige of gelige papels en noduli, vaak confluerend tot plaques, met asymmetrische distributie op romp en extremiteiten die in de plooiën lineair gerangschikt kunnen voorkomen. Daarnaast zijn kleine lichenoid papels beschreven die symmetrisch over het lichaam verspreid worden gezien. De bindweefselnaevi zijn doorgaans asymptomatisch, groeien met het kind mee en kunnen in aantal toenemen.

Histologisch gaat het vaak om elastomen (met toegenomen elastine) of collagenomen (met toegenomen collageen), waarbij in enkele gevallen ook een toename van mucine (proteoglycanen) beschreven is, naast de genoemde bindweefselafwijkingen. [3,4,5] In onze casus toonde het biopt niet de typische histologische kenmerken van bindweefselnaevi bij Buschke-Ollendorff: afwijkend collageen en/of elastine ontbraken in alle biopten, er was alleen sprake van een abnormale lokalisatie van vet in combinatie met mucine deposities. Slechts één ander case report beschrijft een soortgelijk histologisch beeld van bindweefselnaevi in het kader van het Buschke-Ollendorff syndroom. [5] Abnormale aanwezigheid van vetcellen in combinatie met mucine kan onderdeel zijn van een bindweefselnaevus, maar een dergelijk prominente rol als in onze casus is niet eerder beschreven. De subtiele aanwezigheid van mucine in het referentiebiopt kunnen we niet geheel verklaren, maar een systemische ziekte werd in ieder geval uitgesloten.

Bindweefselnaevi kunnen sporadisch voorkomen, of in het kader van erfelijke aandoeningen, zoals bijvoorbeeld de collagenomen bij tubereuze sclerose complex (shagreen patches) en multipole endocriene neoplasie type 1. [6,7] Een bindweefselnaevus kan klinisch ook sterk lijken op morphea, net zoals het geval was bij onze patiënt. Tirelli et al. beschrijven een case series van zeventien kinderen met huidafwijkingen die klinisch goed pasten bij morphea, maar waarbij op basis van het atypische beloop, uitblijven van respons op systemische immunomodulerende therapie en de histologie uiteindelijk de diagnose bindweefselnaevus gesteld werd. [8] In een vroege stadium vertoont morphea vaak een erythemateuze-violet

rand (lilac ring) met een bleek glanzend centrum, hetgeen bij een bindweefselnaevus ontbreekt. Het histologische beeld van morphea is afhankelijk van het stadium van de ziekte. In de vroege (inflammatoire) fase is er alleen wat perivasculair ontstekingsinfiltraat met plasmacellen. Vervolgens is er een progressieve toename van collageen in de vorm van steeds breder wordende vezels, vooral in mid- en diepe dermis, hetgeen gepaard gaat met verbreding van de dermis, verdringing van peri-eccrien vetweefsel, een relatieve vermindering van elastinevezels en atrofie van huidadnexen.

Door de verstoorde verhouding tussen collageen en elastine kan morphea ook histologisch gelijkenis vertonen met een bindweefselnaevus. De normale aanwezigheid van huidadnexen, alsmede het ontbreken van een ontstekingsinfiltraat, zijn belangrijke aanknopingspunten voor differentiatie tussen genoemde afwijkingen in een biopt. [8] Het herkennen van deze kenmerken is cruciaal voor het stellen van de juiste diagnose en het voorkomen van overbehandeling.

Osteopoikilose is een benigne dysplasie van het skelet met osteosclerotische haarden in metafysen en epifysen van de lange pijpbeenderen, het bekken en de handen. [9] Het presenteert zich meestal vanaf de leeftijd van 10 jaar en wordt vaak per toeval ontdekt. Het is vaak asymptomatisch, maar ongeveer 15% van de patiënten ervaart wel pijnklachten. Op röntgenfoto's zijn symmetrisch verspreide, enkele mm tot 1 cm grote ronde of ovale sclerotische haarden zichtbaar. Bij botscintigrafie kleuren de afwijkingen niet aan. Het onderscheid met osteoblastische metastasen is van belang om onnodig aanvullend onderzoek te voorkomen. Melorheostose is een zeldzaam geassocieerd symptoom bij Buschke-Ollendorff syndroom en wordt gekenmerkt door een 'drupend kaarsvet' aspect langs de buitenzijde van het bot. In tegenstelling tot osteopoikilose kunnen deze afwijkende botlaesies fors pijnlijk zijn en de skeletale groei belemmeren.

De diagnostische work-up bij een vermoeden op het Buschke-Ollendorff syndroom bestaat uit een zorgvuldige anamnese, lichamelijk onderzoek, histologisch onderzoek, radiologische beeldvorming en genetisch onderzoek. In principe is behandeling voor het Buschke-Ollendorff syndroom niet geïndiceerd. In zeldzame gevallen kan om cosmetische redenen chirurgische excisie van bindweefselnaevi overwogen worden. Bij symptomatische patiënten kan vanwege osteopoikilose of melorheostose pijnstilling en fysiotherapie worden aanbevolen om contracturen te voorkomen en een goede bewegingsuitslag te behouden.

Concluderend, bij patiënten met verdenking op morphea met een atypisch beloop of refractaire respons op systemische behandeling dient gedacht te worden aan een bindweefselnaevus, mogelijk in het kader van het Buschke-Ollendorff syndroom. Het syndroom wordt bevestigd via mutatieanalyse in het *LEMD3*-gen en behoeft in principe geen behandeling. In zeldzame gevallen kan de bindweefselnaevus van het Buschke-Ollendorff syndroom zich uiten als een mucineuze bindweefselnaevus met vetcomponent zonder afwijkingen in collageen of elastine.

LEERPUNTEN

- Het syndroom van Buschke-Ollendorff is een zeldzame autosomaal dominant erfelijke aandoening gekenmerkt door bindweefselnaevi en osteopoikilose.
- Een mutatie in het LEMD3-gen bevestigt de diagnose Buschke-Ollendorff syndroom
- De bindweefselnaevi zijn vaak al bij de geboorte aanwezig of ontstaan voor de puberteit. Ze bestaan meestal uit toename van elastine (elastomen) of collageen (collagenomen), maar ook een uiting met mucine deposities is beschreven.
- Behandeling is in principe niet geïndiceerd.

SAMENVATTING

Het Buschke-Ollendorff syndroom is een zeldzame autosomaal-dominant erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door bindweefselnaevi en osteopoikilose. Deze kunnen samen of afzonderlijk voorkomen. Bij onduidelijkheid over de diagnose kan genetisch onderzoek naar mutaties in het LEMD3-gen uitsluitsel geven. Het syndroom vereist geen behandeling; bij symptomatische patiënten kan symptoombestrijding met pijnstilling en fysiotherapie worden overwogen. Het herkennen van het syndroom kan in sommige gevallen overbehandeling voorkomen.

SUMMARY

Buschke-Ollendorff syndrome is a rare autosomal-dominant inherited disorder characterized by connective tissue nevi and osteopoikilosis. These features may occur simultaneously or independently. In cases of diagnostic uncertainty, genetic testing of mutations in the LEMD3 gene can provide clarification. The syndrome does not require treatment; in symptomatic patients, management may include pain relief and physiotherapy. Recognizing the syndrome can, in some cases, help prevent overtreatment.

TREFWOORDEN

Bindweefselnaevus - Buschke-Ollendorff syndroom - LEMD3-gen

KEYWORDS

Connective tissue nevus - Buschke-Ollendorff syndrome - LEMD3 gene

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Pope V, Dupuis L, Kannu P, et al. Buschke-Ollendorff Syndrome: A novel case series and systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2016 Mar 8;174(4):723–9.
2. Salik D, Dupire G, Sass U, Dangoisse C, Franck D, Labadens A, et al. Variable expressivity in Buschke-Ollendorff syndrome. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2022 Jun;149(2):128–31.
3. Umaretiya PJ, Miest RY, Tollefson MM. A 5-year-old with connective tissue nevi: Buschke-Ollendorff syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2014 Jul;165(1):206.
4. Xu Z, Yang C, Xue R. Buschke Ollendorff syndrome with lemd3 germline stopgain mutation P.r678* presenting as multiple subcutaneous nodules with mucin deposition. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2020 Jul 4;48(1):77–80.
5. Diotallevi F, Simonetti O, Radi G, Martina E, Paolinelli M, Sapigni C, et al. Buschke-Ollendorff Syndrome in a 6-year-old patient: Clinical and histopathological aspects of a rare disease. *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica*. 2020;29(1).
6. McCuaig CC, Miedzybrodzki B. Buschke-Ollendorff syndrome. In: *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Available from: www.uptodate.com/contents/buschke-ollendorff-syndrome (Accessed on October 1, 2025).
7. Arora H, Falto-Aizpurua L, Cortés-Fernandez A, Choudhary S, Romanelli P. Connective tissue nevi: A review of the literature. *The American Journal of Dermatopathology*. 2017 May;39(5):325–41.
8. Tirelli F, Giraudo C, Soliani M, Calabrese F, Martini G, Gisondi P, et al. Connective tissue nevus misdiagnosed as juvenile localized scleroderma. *Pediatric Rheumatology*. 2023 Oct 17;21(1).
9. Roberts NM, Langtry JA, Branfoot AC, Gleeson J, Staughton RC. Osteopoikilosis and the Buschke-Ollendorff syndrome. *British Journal of Radiology*. 1993;May 1;66(785):468–70.

CORRESPONDENTIEADRES

Silvia Nieuwenburg

E-mail: s.a.nieuwenburg@amsterdamc.nl