



Livedo racemosa als waarschuwing voor cerebraal infarct

Ine Romaen¹, Valerie Verstraeten², Sharon Dodemont³

Een 35-jarige vrouw werd door de huisarts verwezen naar de poli dermatologie in het Catharinaziekenhuis Eindhoven omwille van opvallende kringvormige verkleuringen op de romp en extremiteiten. De patiënte bezoekt de huisarts vanwege duizeligheid, waarna de huisarts besloot te verwijzen naar KNO en dermatologie, met het verzoek tot diagnose en de vraag of deze klachten konden samenhangen.

De grillige verkleuringen op de huid zijn circa 10 jaar geleden geleidelijk ontstaan. Initieel was er sprake van incomplete kringen op de linkerarm. Over de jaren heen namen deze toe in aantal en in oppervlakte. Op de poli zagen we onderbroken livide, annulaire tot arciforme, nummulaire tot kinderhandpalmgrote maculae t.h.v. armen, lumbaal, billen en bovenbenen. Ook zagen we een opvallende acrocyanose die volgens patiënte chronisch aanwezig is (afbeelding 1). Daarnaast wordt patiënte sinds 7 jaar belemmerd door episoden van duizeligheid, soms gepaard gaande met misselijkheid en braken. Voorlopig werden deze klachten door de KNO-arts geduid bij vestibulaire migraine dan wel persisterende positionele perceptie duizeligheid.

Bij verder uitvragen is patiënte gekend met hypertensie, Raynaud fenomeen en oogmigraine. Er is geen sprake van

hoofdpijn, zwangerschap of miskramen. Patiënte gebruikt sinds haar 20^{ste} levensjaar de orale anticonceptiepill. Behoudens citalopram was er geen verder medicatiegebruik. Patiënte heeft nooit gerookt en gebruikt geen drugs.

Familieanamnese vermeldt vader met op 61-jarige leeftijd een myocardinfarct, broer met hartfalen op 50-jarige leeftijd en moeder met Raynaud fenomeen. Er was geen verleden van diep veneuze trombose, beroerte of stollingsproblematiek.

Enkele dagen voor de presentatie op de poli Dermatologie werd patiënte opgenomen vanuit neurologie i.v.m. anopsie geduid bij een herseninfarct van a. cerebri posterior rechts. Er werd geen trombolysie of intra-arteriële trombectomie uitgevoerd. Er werd gestart met oplaaddosering clopidogrel i.c.m.



Afbeelding 1. Grillige, annulaire-arciforme maculae t.h.v. bovenbenen en lumbaalregio. Acrocyanose van vingertoppen.

- ¹ Aios Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- ² Dermatoloog, Maastricht UMC+, Maastricht
- ³ Dermatoloog, Catharinaziekenhuis, Eindhoven

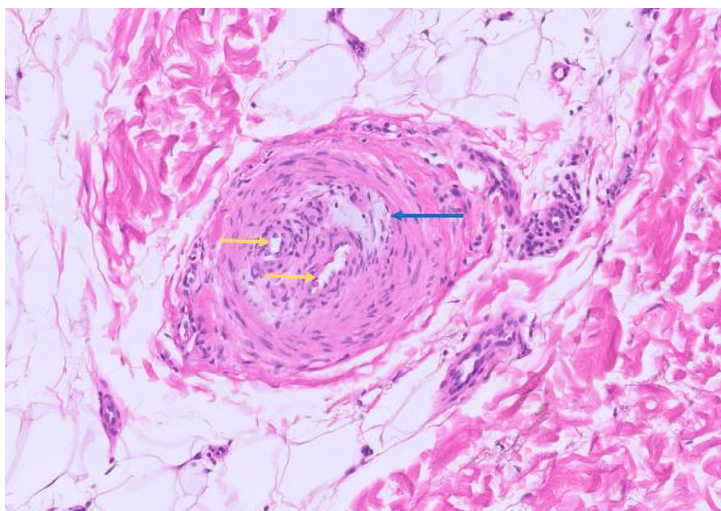
acetylsalicylzuur waarna apixaban gestart werd. Tevens werd in kader van secundaire preventie atorvastatine en enalapril gestart, alsook het oraal anticonceptivum gestaakt. Er trad een gedeeltelijk herstel op van de gezichtsvelduitval.

Op dermatologisch vlak was er sprake van een klinische diagnose a vue passend bij livedo racemosa. Samen met het voorgaand herseninfarct wees dit in de richting van het Sneddon syndroom. Er werd uitgebreid aanvullend onderzoek ingezet om de mogelijke onderliggende etiologie te identificeren.

Uitgebreid laboratoriumonderzoek toonde geen stollingsproblematiek waarbij zowel proteïne C, S, antitrombine III activiteit, homocysteïne en cryoglobuline normaal bleken. Er was geen sprake van trombocytemie, paraproteïnemie of antifosfolipiden antistoffen. ANA, anti-dsDNA en ANCA waren negatief. Via DNA-diagnostiek werd adenosine deaminase 2 deficiëntie (DADA2) uitgesloten, analyse van *NOTCH3* staat nog in.

Het initiële 4mm huidbiopt toonde geen evidente afwijkingen, te verklaren door de ondiepe afname met ontbreken van subcutis. Diagnostische wigexcisie in het centrum van de livedo racemosa tekening daarentegen toonde o.a. op de dermosubcutane overgang een bloedvat met tekenen van eerder opgetreden occlusie, zonder vasculitis. (afbeelding 2)

MRI toonde recente ischemie van het a. cerebri posterior stroomgebied rechts met tevens gebieden van oude ischemie in combinatie met puntbloedinkjes. PET-CT kon infectie, inflammatoire focus of maligniteit elders uitsluiten. MRA-schedel en CTA-aorta toonde geen aanwijzingen voor vasculopathie. Bij de daaropvolgende trans-thoracale echografie werd aortaklepsclerose gezien resulterend in gering-matige aortaklepinsufficiëntie, zonder atriumseptumdefect. 72-uur telemetrie toonden geen ritmestoornissen. Allesomvattend werd behoudens een mild-matige aortaklepinsufficiëntie,



Afbeelding 2. Histopathologische coupe t.h.v. dermosubcutane overgang. Blauwe pijl toont de locatie van het originele lumen (intima). Gele pijlen tonen rekanalisatie d.m.v. twee nieuwe lumina.

geen specifieke bron gevonden van het cerebraal infarct. Dit maakt een cardio-embolische bron onwaarschijnlijk.

Diagnose: idiopathisch Sneddon syndroom

BESPREKING

Sneddon syndroom is een zeer zeldzame non-inflammatoire trombotische vasculopathie, uitend in livedo racemosa en cerebrovasculaire events. Deze combinatie van klachten werd reeds beschreven sinds 1959, echter was de Britse dermatoloog dr. Sneddon de eerste in 1965 met een gedetailleerde analyse van 6 patiënten met gegeneraliseerde livedo racemosa en terugkerende beroerten zonder aanwijzingen voor systemische lupus erythematosus (SLE), polyarteritis nodosa of syfilis. Sindsdien wordt de terminologie Sneddon syndroom gehanteerd. [1,2] De term antifosfolipiden syndroom was nog niet ontstaan en werd voor het eerst genoemd in relatie tot systemische lupus in 1963 en later als primair antifosfolipiden syndroom in 1988. [2]

Sneddon syndroom wordt ingedeeld o.b.v. de aan- of afwezigheid van antifosfolipiden antistoffen. [1] In minder dan de helft van de gevallen is er sprake van antifosfolipiden antistoffen, al dan niet gerelateerd aan auto-immuunziekten (zoals SLE) en antifosfolipiden syndroom. [1,2] Bij jonge tot jongvolwassen patiënten is er in sommige gevallen sprake van een mutatie in *CECR1*, resulterend in een adenosine deaminase 2 deficiëntie (DADA2), of een mutatie in *NOTCH3*. (1,2,3) Als er niet wordt voldaan aan bovenstaande kenmerken spreken we over de idiopathische vorm.

De overgrote meerderheid is vrouw (80%), met een mediane leeftijd van 40 jaar bij diagnose. [1,4] De etiologie is onbekend. Er worden twee primaire pathogenetische mechanismen gesuggereerd, gaande van auto-immuun/inflammatoir tot trombofilie. [1,2]

Het klinisch beeld van livedo racemosa is sluipend progressief. Typerend is er sprake van grillige, onderbroken cirkels die bij voorkeur lumbaal en ter hoogte van de billen starten, waarna het kan uitbreiden tot de armen en bovenbenen. (1,2,5) Het zijn pijnloze verkleuringen zonder ulceratie of oedeem, waarbij de ernst van het klinisch beeld niet overeenkomt met de ernst van de neurologische manifestaties. (1) Andere geassocieerde cutane uitingen zijn o.a. acrocyanose en/of Raynaud fenomeen. (1,2,6)

De neurologische klachten uitend zich in de prodromale fase met hoofdpijn en duizeligheid en wordt gevolgd door terugkerende TIAs of beroerten en kan leiden tot vroege dementie. [1,2] Naast de neurocutane manifestaties kunnen ook o.a. cardiale of oculaire afwijkingen optreden. Verdikking van hartkleppen of Libman-Sacks endocarditis zijn de meest beschreven klacht. [1,2,5,6] Daarnaast is hypertensie aanwezig in de meerderheid van de patiënten. [1,2,5,6]

Behandeling bestaat uit secundaire preventie d.m.v. cardiovasculair risicomanagement i.c.m. plaatjesremmers of anticoagu-

Tabel 1. Advies m.b.t. te overwegen diagnostiek en follow-up. [1,2,6]

Diagnostiek	
Huidbiopsie	Evt. voor het uitsluiten van vasculitis (o.a. PAN)
Laboratorium	
• Algemeen	• Bloedbeeld, ureum, kreatinine, elektrolyten, glucose, calcium
• Vasculaire risicofactoren	• HbA1C, cholesterol, triglyceriden, proteïnurie
• Auto-immuun antilichamen	• ANA, ENA, dsDNA, ANCA
• Trombotisch profiel	• Factor V Leiden, proteïne S, proteïne S, proteïne Z, protrombine, antitrombine III, antifosfolipiden antilichamen, protrombine G20210A, homocysteïne, MTHFR mutatie, cryoglobuline
• Inflamatoire markers	• CRP, BSE
• Immuncplex depositie	• C3, C4
• DNA diagnostiek	• <i>CECR1</i> (i.e. ADA2 deficiëntie; zeker i.g.v. lage IgM, koorts, vroege onset), <i>NOTCH3</i>
• Overig	• M-proteïne, immuunglobuline test
Cardiologie	• Telemetrie • Echo cor - ook in follow-up m.b.t. kleplijden
Neurologisch	• MRI cerebrum - ook in follow-up i.v.m. stille infarcten • Mini-mental state examination - ook in follow-up

lantia. Bij patiënten met antifosfolipiden antistoffen gaat de voorkeur uit naar vitamine K-inhibitoren. In een periode van 6,5 jaar, werd in minder dan 30% van de gevallen een recidief ischemisch event gezien bij patiënten die behandeld werden. [4]

Bovenstaande casus illustreert het belang van het tijdig herkennen van de grillige livedo racemosa tekening, een brede anamnese en multidisciplinaire samenwerking opdat tijdig

een behandeling gestart kan worden en andere risicofactoren voor beroerte behandeld kunnen worden. Kortom, denk bij livedo racemosa terug aan deze casus. Zet uitgebreid screenend bloedonderzoek in, betrek neurologie voor de cerebrale betrokkenheid en cardiologie voor het uitsluiten van structurele defecten, ritmestoornissen en (progressief) kleplijden (tabel 1).

SAMENVATTING

Een 35-jarige vrouw presenteerde zich op de poli dermatologie met sinds 10 jaar geleidelijk uitbreidende onregelmatige, incomplete kringvormige, livide maculae op de romp en extremiteiten passend bij livedo racemosa. Daarnaast was er sprake van acrocyanose en sinds 7 jaar episoden van duizeligheid, hypertensie en het Raynaud fenomeen. Patiënte was t.t.v. presentatie opgenomen vanuit de neurologie i.v.m. anopsie o.b.v. een infarct van de a. cerebri posterior. De combinatie van livedo racemosa en het cerebraal infarct was suggestief voor de diagnose Sneddon syndroom. Cardiovasculaire analyse kon geen embolische etiologie aantonen, wel een mild-matige aortaklepinsufficiëntie. Screening voor een onderliggende auto-immuunziekte

en antifosfolipiden antistoffen was negatief. Genetische analyse kon geen ADA2 deficiëntie vaststellen. Er werd op basis van de kliniek gestart met secundaire preventie d.m.v. het staken van het oraal anticonceptivum en opstarten van anticoagulantia, een antihypertensivum en statine.

TREFWOORDEN

Livedo racemosa - livedo reticularis - Sneddon syndroom - cerebraal infarct

KEYWORDS

Livedo racemosa - livedo reticularis - Sneddon syndrome - ischemic stroke

LITERATUUR

1. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon syndrome: A comprehensive overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Aug;28(8):2098-2108.
2. Assan F, Bottin L, Francès C, Moguelet P, et al. Antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome: A comprehensive overview of a rare entity. *Ann Dermatol Venereol.* 2022 Mar;149(1):3-13.
3. Greisenegger EK, Llufrui S, Chamorro A, Cervera A, et al. A *NOTCH3* homozygous nonsense mutation in familial Sneddon syndrome with pediatric stroke. *J Neurol.* 2021 Mar;268(3):810-816.
4. Bottin L, Francès C, de Zuttere D, Boëlle PY, Muresan IP, Alamowitch S. Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol.* 2015 May;77(5):817-29.
5. Wu S, Xu Z, Liang H. Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Dec 31;9:215.
6. Alazzam AY. Comprehensive insights of Sneddon syndrome: A clinical perspective. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2024 Dec 19;16

CORRESPONDENTIEADRES

Ine Romaen

E-mail: ine.romaen@mumc.nl