

3

DERMATOLOGIE & VENEREOLOGIE

THEMADAG PIGMENTSTOORNISSEN

Gastredacteuren:
Dr. Marinus C.G. van Praag en dr. Johan E. Snauwaert

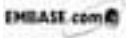
NASCHOLINGSCURSUS 19 MAART 2005 - BRUSSEL

Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie



cover II adv Leo Dovobet fc

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.



Het NTDV is vanaf 1 januari 2004 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

Dr. A.C. de Groot, hoofdredacteur
Dr. P.G.M. van der Valk
Dr. P.C. van Voorst Vader

REDACTIE

Dr R.C. Beljaards
Dr. J.J.E. van Everdingen
Dr. C.J.W. van Ginkel
Dr. M.J. Korstanje
Dr. A.P. Oranje
Dr. R.I.F. van der Waal

REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING

Dr. Th.W. van den Akker, Referaten
Dr. M.C.G. van Praag, namens de SNNVD
J.E. Snauwaert, namens de SNNVD
Dr. J.V. Smit, Onderzoek van Eigen Bodem
Dr. E.M. van der Snoek, Onderzoek van Eigen Bodem
Dr. T.J. Stooft, Referaten
Dr. J. Toonstra, Leerzame Ziektegeschiedenissen
Dr. P.C. van Voorst Vader, Leerzame Ziektegeschiedenissen

REDACTIEADRES

Dr. A.C. de Groot, Spurkstraat 45, 5275 JB Den Dungen
e-mail: ac.degroot@home.nl

INZENDING VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.



Reed Business Information

www.elseviergezondheidszorg.nl

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv. Postbus 1110, 3600 BC MAARSSEN
Uitgever: M. Blanc
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577333, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl
Coverontwerp: Mariël Lam

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 132,- per jaar voor specialisten. € 64,- per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 163,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Chris Janssen, tel.: 0346-577779, e-mail: Chris.Janssen@reedbusiness.nl; Jean-Michel Butter, tel.: 0346-577351, e-mail: Jean-Michel.Butter@reedbusiness.nl. Orderverwerking, verkoopafwerking of aanleveren advertentiemateriaal: telefoon 0346-577245; telefax 0346-577333.

COPYRIGHT

© 2005 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervaardigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponceerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

WET BESCHERMING PERSOONSGEGEVENS

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt voor het toezenden van informatie en/of speciale aanbiedingen door Reed Business Information bv en speciaal geselecteerde bedrijven. Indien u hiertegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



Nederlands
uitgeversverbond
Groep uitgevers voor
vak en wetenschap

INHOUD

110 TEN GELEIDE

112 PROGRAMMA

114 VOORZITTERS EN SPREKERS

THEMADAG PIGMENTSTOORNISSEN

117 Een gezond kleurtje?

J. Lambert

120 Kwaliteit van leven van patiënten met vitiligo

J. de Korte

122 Hypopigmentaties bij het kind: differentiële diagnostiek

J.M. Naeyaert, I. Eeckhout

123 Progressieve maculaire hypomelanose

Henk E. Menke, Germaine Relyveld, Wiete Westerhof

125 Vitiligo: stand van zaken en nieuwe behandelingsmogelijkheden

Katia Ongenae, Nanny van Geel, Jean-Marie Naeyaert

129 De differentiële diagnostiek van hyperpigmentaties

J.P.W. van der Veen

131 Melasma

Andreas D. Katsambas

133 Treatment of pigmented lesions with laser and intense pulsed light sources

Christine C. Dierickx

135 Melanoom: nieuwe richtlijn

W. Bergman

139 Dysplastische naevi; een evidence-based benadering

L. Brochez

140 Treatment of melanocytic naevi with laser

M. Landthaler




TEN GELEIDE
THEMADAG PIGMENTSTOORNISSEN

De themadagcommissie "Pigmentstoornissen" van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u van harte welkom op deze themadag. Het programma belicht een breed scala aan onderwerpen, waarbij zowel de pigmentstoornissen in engere zin als de melanocyttaire tumoren in bredere zin aan bod zullen komen. Gerenommeerde sprekers zullen u bijpraten over diagnostiek, evidence-based benadering, therapeutische mogelijkheden en psychosociale aspecten van pigmentstoornissen.

Wij hopen u in grote getale te ontmoeten in het bruisende Brussel.

De themadagcommissie

Prof.dr. Jean Marie Naeyaert

Dr. Wietze van der Veen

Dr. Johan Snauwaert

Dr. Linda de Jong-Tieben

LOCATIE:

Grand Hotel Mercure Royal Crown
Rue Royale 250 Koningsstraat
1210 Brussel, België
Tel: 00 32 (0)22 206 611
Fax: 00 32 (0)22 178 444

CONGRESBUREAU:

Congresbureau Mediscon
Anouk de Groot-van Gelder
Postbus 113
5660 AC Geldrop, Nederland
Tel: 00 31 (0)40 285 22 12
Fax: 00 31 (0)40 285 19 66
E-mail: anouk.de.groot@mediscon.nl

ORGANISATIE:

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie

PENNINGMEESTER:

Dr. Linda Temmerman
Dermatologie UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent, België
E-mail: linda.temmerman@AZMMSJ.be

SECRETARIAAT:

Dr. Linda de Jong-Tieben
Ziekenhuis Gelderse Vallei
Willy Brandtlaan 10
6716 RP Ede, Nederland
E-mail: jongl@zgv.nl

NASCHOLINGSCOMMISSIE:

Dr. Bing Thio, voorzitter
Dr. Linda Temmerman, penningmeester
Dr. Linda de Jong-Tieben, secretaris
Dr. Johan Snauwaert, lid
Dr. Marinus van Praag, lid
Dr. Frank Vermander, lid
Dr. Kim Lapière, lid
Dr. Vigfus Sigurdsson, lid

HOOFDSPONSOREN:


adv Wyeth Enbrel fc

pag 111


PROGRAMMA
19 MAART 2005

09.30 – 09.55 uur	ONTVANGST EN INSCHRIJVING	
09.55 – 10.00 uur	Opening	Prof. dr. J.M. Naeyaert
	INLEIDING	
	<i>Voorzitters: Dr. J. Snauwaert en Dr. L.M. de Jong-Tieben</i>	
10.00 – 10.25 uur	Een gezond kleurtje?	Prof. dr. J. Lambert
10.25 – 10.50 uur	Kwaliteit van leven bij patiënten met vitiligo	Drs. J. de Korte
10.50 – 11.15 uur	KOFFIEPAUZE	
	HYPOPIGMENTATIES	
	<i>Voorzitters: Dr. J.P.W. van der Veen en Dr. K. Vossaert</i>	
11.15 – 11.40 uur	Hypopigmentaties bij het kind: differentiële diagnostiek	Prof. dr. J.M. Naeyaert
11.40 – 12.05 uur	Progressieve maculaire hypomelanose	Dr. H.E. Menke
12.05 – 12.30 uur	Vitiligo: stand van zaken/nieuwe behandelingsmogelijkheden	Dr. K. Ongenaë
12.30 – 13.30 uur	LUNCH	
	HYPERPIGMENTATIES	
	<i>Voorzitters: Dr. S. Pavel en dr. H.B. Thio</i>	
13.30 – 13.55 uur	De differentiële diagnostiek van hyperpigmentaties	Dr. J.P.W. van der Veen
13.55 – 14.20 uur	Melasma	Prof. dr. A.D. Katsambas
14.20 – 14.45 uur	Treatment of pigmented lesions with lasers and intense pulsed light sources	Dr. C. Dierickx
14.45 – 15.10 uur	THEEPAUZE	
	MELANOCYTAIRE TUMOREN	
	<i>Voorzitters: Dr. M.C.G. van Praag en dr. L. Temmerman</i>	
15.10 – 15.35 uur	Melanoom: Nieuwe Richtlijn	Dr. W. Bergman
15.35 – 16.00 uur	Dysplastische naevi; een evidence-based benadering	Prof. dr. L. Brochez
16.00 – 16.25 uur	Treatment of melanocytic naevi with laser	Prof. dr. M.J.E. Landthaler
16.25 uur	SLOT	Dr. J.P.W. van der Veen



adv Novartis Elidel fc

pag 113

 VOORZITTERS EN SPREKERS**Dr. W. Bergman**

dermatoloog
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
E-mail: wbergman@lumc.nl

Prof. dr. L. Brochez

dermatoloog
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: lieve.brochez@ugent.be

Dr. C. Dierickx

dermatoloog
Beukenlaan 52
2850 Boom
België
E-mail: mail@c.dierickx.be

Dr. Linda de Jong-Tieben

dermatoloog
Ziekenhuis Gelderse Vallei
Willy Brandtlaan 10
6716 RP Ede
Nederland
E-mail: l.tieben@inter.nl.net

Prof. dr. A.D. Katsambas

dermatoloog
35 Skoufa Street
Athens 106 73
Greece
E-mail: katsabas@internet.gr

Drs. J. de Korte

psycholoog
Academisch Medisch Centrum
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland
E-mail: j.dekorte@amc.uva.nl

Prof. dr. J. Lambert

dermatoloog
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: jo.lambert@ugent.be

Prof. dr. M.J.E. Landthaler

dermatoloog
Universität Regensburg
Regensburg 93042
Deutschland
E-mail: uschi.ertl@klinik.uni-regensburg.de

Dr. H.E. Menke

dermatoloog
Schuttevaerkade 89
3311 RB Dordrecht
Nederland
E-mail: postmaster@hemenke.demon.nl

Prof. dr. J.M. Naeyaert

dermatoloog
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: jeanmarie.naeyaert@ugent.be

Dr. K. Ongenae

dermatoloog
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: katia.ongenae@ugent.be

Dr. S. Pavel

dermatoloog
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
E-mail: s.pavel@lumc.nl

Dr. M.C.G. van Praag

dermatoloog
Sint Franciscus Gasthuis
Kleiweg 500
3045 PM Rotterdam
Nederland
E-mail: marinus@vanpraag.com

Dr. J. Snauwaert

dermatoloog
Dr. Roosensplein 5/1
2930 Brasschaat
België
E-mail: johan.snauwaert@telenet.be

adv La Roche Possay fc

pag 115

 VOORZITTERS EN SPREKERS**Dr. L. Temmerman**

dermatoloog
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België

Dr. H.B. Thio

dermatoloog
Erasmus Medisch Centrum
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam
E-mail: h.thio@erasmusmc.nl

Dr. J.P.W. van der Veen

dermatoloog
Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen
Academisch Medisch Centrum
Meibergdreef 35
1105 AZ Amsterdam.
Nederland
E-mail: j.p.vanderveen@amc.uva.nl

Dr. K. Vossaert

dermatoloog
Korianderstraat 2D
9000 Gent
België
E-mail: katrien.vossaert@pandora.be

Een gezond kleurtje?

J. Lambert

De zon zendt stralen uit gaande van röntgenstralen via ultraviolet licht (UV) tot zichtbaar licht en infrarood. UV wordt verder onderverdeeld in UVC (250-290 nm), dat compleet door de ozonlaag geabsorbeerd wordt, UVB (290-320 nm), UVA II (320-340 nm) en UVA I (340-400 nm). Van UVB bereikt slechts 10% het aardoppervlak. Hoe langer de golflengte, hoe dieper de straal in de huid kan binnendringen, vandaar dat UVA dieper doordringt dan UVB.

De epidermale melanine-eenheid is een aan strenge regulering onderworpen fysiologische eenheid die bestaat uit een melanocyt – in de basale laag van de epidermis – die contact maakt met 36 omringende keratinocyten door middel van dendrieten. In de melanocyt wordt melanine aangemaakt (de hoofdtaak van de melanocyt) in melanosomen die, wanneer uitgerijpt en volgeladen met pigment, overgeheveld worden naar de keratinocyten. Daar plaatst het pigment zich boven de kern; door de continue vernieuwing van de keratinocyten wordt een egale huidpigmentatie verkregen.

Het biologisch effect of het 'actiespectrum' van UV op de huid wordt bepaald door: 1) de diepte van penetratie in de huid; en 2) de aanwezigheid van chromoforen, moleculen die op verscheidene diepten van penetratie de stralen absorberen. Chromoforen die voornamelijk absorberen in de UVB-zone zijn DNA, urocaanzuur en 7-deoxycholesterol. Tot de chromoforen die voornamelijk absorberen in de UVA-zone behoren nicotinamide adenine-dinucleotide (NADH) en tetrahydrobiopterine. Sommige chromoforen hebben absorptiespectra die de UVA-zone overschrijden tot in het zichtbaar licht en wel bilirubine en hemoglobine. Melanine is een uitzonderlijke chromofoor, aangezien het zowel UVA, UVB, zichtbaar licht als ook deels het infrarode licht absorbeert.

EERSTE HULP BIJ DNA-SCHADE

Om de rol van melanine in de fotoprotectie te plaatsen, is het nodig stil te staan bij de schade die UV in de huid kan veroorzaken.^{1,2} UVB wordt geabsorbeerd door het genetisch materiaal van de cellen. Melanine heeft de neiging zich boven de kernen van de keratinocyten te gaan positioneren om UVB te absorberen voordat die het DNA kan raken. Bij absorptie van UVB door het

Samenvatting

De kennis over de nadelige effecten van ultraviolet licht op de huid is de laatste jaren sterk toegenomen. Naast de klassieke fotoprotectieve maatregelen om de inwerking van zonlicht op de huid te minimaliseren worden door deze inzichten nieuwe experimentele modaliteiten en middelen toegevoegd aan het therapeutisch arsenaal.

Summary

The knowledge about the deleterious effects of ultraviolet light on the skin has extended considerably during the past years. Based on this knowledge, next to the classical photoprotective measures to minimize the impact of sun on the skin, new experimental modalities and agents are being added to the therapeutic armamentarium.

ultraviolet licht - DNA-schade - melanogenese

ultraviolet light - DNA damage - melanogenesis

DNA worden immers mutagene fotoproducten tussen aanpalende pyrimidine residu's (thymine (T), cytosine (C)) gevormd, wat aanleiding geeft tot twee types van DNA-laesies: cyclobutaan pyrimidine-dimeren (CPD) (hoofdzakelijk thymidine-dimeren of pTpT) en (6-4) fotoproducten.

Wanneer deze niet hersteld worden, kunnen de door UV geïnduceerde DNA-laesies leiden tot mutaties in de DNA-sequentie. Deze mutaties zijn C naar T en CC naar TT transities en worden 'UV-handtekenmutaties' genoemd.

De cellen van zoogdieren beschikken over een effectief mechanisme om DNA-schade te verwijderen. CPD's en 6-4-fotoproducten worden voornamelijk hersteld door middel van het zogenaamde 'nucleotide excision repair'-mechanisme (NER). Defecten in het NER kunnen aanleiding geven tot drie aandoeningen: xeroderma pigmentosum (XP), Cockayne-syndroom (CS) en trichothiodystrofie (TTD). Van deze aandoeningen zijn het alleen de patiënten met XP, die fotosensitiviteit en predispositie voor huidkanker vertonen.

Ondanks deze mogelijkheid om DNA-schade te herstellen, ontsnappen sommige mutaties aan deze herstelactie. Daarom zijn er nog twee extra controlemechanismen voorhanden om de cel van definitieve DNA-schade, die aanleiding geeft tot huidcarcinogenese, te vrijwaren, en wel groei-arrest en apoptose. Het p53-fosfoproteïne, de bewaker van het genoom, zorgt samen met p21^{waf1/cip1} voor een tijdelijke celcyclus-arrest in de G1-fase, om tijd

Correspondentie-adres:
Prof. Dr. Jo Lambert, Dienst Huidziekten, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan
185, 9000 Gent, België

vrij te maken voor het NER-systeem om DNA-schade te verwijderen, voordat de cel zich deelt tijdens de S-fase. Wanneer de schade dan nog niet is hersteld, zorgt p53 voor een inductie van apoptose, via toename van Bax- en Fas-expressie en afname van Bcl-2-expressie.³⁻⁵

Wat betreft de gevoeligheid voor DNA-schade na UV blijkt uit in vitro studies, dat de inductie van CPD's een lineaire functie is van de hoeveelheid UV, onafhankelijk van het huidtype.⁶ Het CPD-herstel is echter beter in cellen van mensen met huidtype IV dan mensen met huidtype II. Dit komt overeen met de observatie dat de hoeveelheid pigment die men in aanleg heeft omgekeerd evenredig is met de hoeveelheid DNA-fotoproducten.⁷

ACUTE, VOORBIJGAANDE EN CHRONISCHE EFFECTEN VAN UV OP DE HUID

De bovengenoemde fotoproducten zijn nauw betrokken bij het *acute* effect van zon op de huid: erytheem en bruinen. UV zorgt voor de productie van cytokines zoals TNF- α , IL-1 β en IL-6 door keratinocyten, die een rol spelen in de inflammatoire reactie (rode huid) na expositie aan zonlicht. Transactivering van de NF-kB pathway speelt een rol in het ontstaan van deze ontsteking. Eén van de wegen om NF-kB te activeren loopt via DNA-schade en fotoproducten. Door fotolyase (een enzym dat een rol speelt bij het DNA-herstel van het fotoreactiveringstype) geïnduceerd herstel van CPD's voorkomt volledig erytheem.⁸ Behalve dat ze een rol spelen in het ongewenste effect van verbranding door de zon, zijn CPD's ook betrokken in het bruiningsproces van de huid na UV. Tijdens het NER-proces worden kleine dinucleotiden uitgeknipt. Gilchrist en medewerkers toonden aan dat deze kleine DNA-fragmentjes⁹⁻¹² in cultuuren en na topische applicatie op proefdierhuid melanogenese stimuleren. Bovendien verhogen zij de expressie van p53 en p53 afhankelijke eiwitten, die zoals beschreven leiden tot een beter DNA-herstel. Deze gegevens geven aan dat de beschermende bruine kleur na zon eigenlijk kan worden nagebootst door de effectormoleculen hiervan (de DNA-fragmentjes) aan de huid toe te dienen. In dat geval zou de initiële DNA-schade niet meer nodig zijn voor de bruining van de huid. Meer nog, omdat deze DNA-fragmenten ook een beter DNA-herstel induceren, zou de huid minder genotoxische schade ondergaan na UV-expositie.

Zonder hier uitgebreid op in te gaan, moet gemeld worden dat UV-DNA-schade en CPD-vorming op *voorbijgaande* basis ook betrokken zijn in een verslechterde specifieke en niet-specifieke immuunrespons in de huid, zowel lokaal als systemisch.^{4,13} Tot de *chronische* effecten van UV-expositie behoren huidveroudering, mutaties in oncogenen (ras) en tumorsuppressorgenen (p53, PTCH) met huidcarcinogenese als gevolg.³

Uit dit alles kunnen we concluderen dat:

1. DNA-schade en CPD-vorming betrokken zijn bij alle biologische effecten van UV op de humane huid;
2. bij alle huidtypes bruinen eigenlijk een antwoord op initiële schade door UV is;
3. voor gezonde individuen, vooral met de donkerder huidtypes, zonnen met mate wel kan, omdat de schade voldoende opgevangen wordt door herstelmechanismen.

BESCHERMING TEGEN DE ZON

De meest effectieve manier om zich te beschermen tegen UV-bestraling blijft 's middags binnenblijven en bij het buiten zijn voldoende beschermende kledij dragen. Zonnecrèmes beschermen, mits in voldoende hoeveelheid en frequent aangebracht, tegen p53-mutaties en door UV geïnduceerde immuunsuppressie. Conventionele fotoprotectie met zonnefilters is echter volledig profylactisch van aard en van geen waarde wanneer er al DNA-schade is opgetreden. Bovendien worden zonnecrèmes vaak niet op de juiste wijze toegepast (niet aangebracht voor het in de zon komen, niet opnieuw aangebracht na contact met water, niet om de paar uur opnieuw aangebracht).

De zich uitbreidende kennis over effecten van UV op de huid werkt dan ook inspirerend om in de toekomst ander strategieën van fotoprotectie uit te proberen. Zo worden er momenteel studies uitgevoerd met crèmes die stoffen bevatten die het herstel van door UV geïnduceerde DNA-schade na expositie aan zonlicht te bevorderen. Experimenteel verhinderde door fotolyase geïnduceerd dimeerherstel het door UVB geïnduceerde immunosuppressieve effect helemaal, evenals erytheem en apoptose in keratinocyten.⁸ Liposoomcrèmes met T4N5-endonucleasen worden al gebruikt bij patiënten met xeroderma pigmentosum.¹⁴ Verder versterkt bijvoorbeeld het topisch appliceren van thymidine-dinucleotiden (pTpT), voorafgaande aan zonexpositie, de fysiologische respons die normaal volgt op DNA-schade, namelijk meer pigment, inductie van p53-expressie, verbeterd DNA-herstel en verminderde mutatiesnelheid en fotocarcinogenese. Om dat CPD's ook betrokken zijn bij het induceren van immuunsuppressie in de huid, moet echter afgewacht worden wat de effecten van dergelijke behandelingen op langere termijn zullen zijn.

Concluderend kan gesteld worden dat de kennis van de effecten van UV op de huid sterk toegenomen is en een beter inzicht is verkregen in de genetische en immuunsuppressieve mechanismen, die betrokken zijn bij de door UV geïnduceerde carcinogenese. Hierdoor kunnen er in de toekomst effectievere methoden van bescherming tegen UV ontwikkeld worden en zullen er wellicht zelfs mogelijkheden ontstaan om al opgetreden schade te herstellen.

LITERATUUR

1. Leffell DJ, Brash DE. Sunlight and skin cancer. *Scientific American* 1996;275:52-3, 56-9.
2. Brash DE. Sunlight and the onset of skin cancer. *Trends Genet* 1997;13:410-414.
3. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Short-term and long-term cellular and molecular events following UV irradiation of skin: implications for molecular medicine. *Exp Rev Mol Med* 2 December, <http://www.expertreviews.org/0200532Xh.htm>.
4. Vink AA, Roza L. Biological consequences of cyclobutane pyrimidine dimers. *Photochem Photobiol* 2001;65:101-104.
5. Ting WW, Vest CD, Sontheimer R. Practical and experimental consideration of sun protection in dermatology. *Int J Dermatol* 2003;42:505-513.
6. Sheehan JM, Cragg N, Chadwick CA, Potten CS, Young AR. Repeated ultraviolet exposure affords the same protection against DNA photodamage and erythema in human skin types II and IV but is associated with faster DNA repair in skin type IV. *J Invest Dermatol* 2002;118:825-9.
7. Tadokoro T, Kobayashi N, Zmudzka BZ, et al. UV-induced DNA damage and melanin content in human skin differing in racial/ethnic origin. *FASEB J* 2003;17:1177-1179.
8. Stege H, Roza L, Vink AA, Ruzicka T, Grether-Beck S, Krutmann J. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *PNAS* 2000;97:1790-1795.
9. Goukassian DA, Eller MS, Yaar M, Gilchrist BA. Thymidine dinucleotide mimics the effect of solar simulated irradiation on p53 and p53-regulated proteins. *J Invest Dermatol* 1999;112:25-31.
10. Hadshiew IM, Eller MS, Gasparro FP, Gilchrist BA. Stimulation of melanogenesis by DNA oligonucleotides: effect of size, sequence and 5'phosphorylation. *J Dermatol Sci* 2001;25:127-138.
11. Gilchrist BA, Park H-Y, Eller MS, Yaar M. *Photobiology of the tanning response*. In: J.J. Nordlund, et al. (red). The Pigmentary System. New York: Oxford University Press, 1998: 359-372.
12. Goukassian DA, Helms E, van Steeg H, van Oostrom C, Bhawan J, Gilchrist BA. Topical DNA oligonucleotide therapy reduces UV-induced mutations and photocarcinogenesis in hairless mice. *PNAS* 2004;101:3933-3938.
13. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999;140:995-1009.
14. Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. *Lancet* 2001;357:926-929.

2 X BIJSLUITER

Kwaliteit van leven van patiënten met vitiligo

J. de Korte

KWALITEIT-VAN-LEVEN ONDERZOEK

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven beschrijft de invloed van ziekte op het lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten. Kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat voor therapeutische interventies, in het bijzonder bij de behandeling van patiënten met een chronische ziekte. Ook in de bekostiging van de gezondheidszorg is kwaliteit van leven een factor van betekenis. Kwaliteit-van-leven gegevens worden meer en meer betrokken in kosteneffectiviteitsstudies, in de besluitvorming omtrent toewijzing van financiële middelen, en bij de beheersing van de steeds maar stijgende kosten van de gezondheidszorg. Het is dan ook niet verwonderlijk dat in de afgelopen jaren een groot aantal studies verscheen over de kwaliteit van leven van patiënten met een chronische huidziekte en over de effecten van dermatologische behandelingen op kwaliteit van leven.¹⁻⁴

Kwaliteit van leven wordt gemeten met behulp van vragenlijsten. De vragen van deze lijsten zijn voorzien van door de patiënt aan te kruisen antwoordcategorieën. Vaak vormt een aantal vragen samen een schaal of domein van kwaliteit van leven, bijvoorbeeld een schaal voor pijn, psychisch functioneren of sociale angst. Door de vragenlijsten van een scoringssysteem te voorzien, kunnen zowel de domeinen van kwaliteit van leven als de totale kwaliteit van leven in een getal worden uitgedrukt. Voordat vragenlijsten in gebruik genomen worden, zijn deze in het algemeen uitgebreid psychometrisch getest op betrouwbaarheid, validiteit en responsiviteit (het vermogen om veranderingen in kwaliteit van leven, bijvoorbeeld door een dermatologische behandeling, goed te meten).

Er bestaan generieke, dermatologie-specifieke en ziekte-specifieke vragenlijsten. Met generieke lijsten kan de kwaliteit van leven bij alle ziekten worden vastgesteld. Ook kan met deze lijsten bevolkingsonderzoek worden uitgevoerd. Een voordeel van deze lijsten is dat kwaliteit-van-leven-scores van zeer uiteenlopende ziekten onderling vergelijkbaar zijn. Een nadeel is dat zij niet alle aspecten kunnen bevatten die voor een specifieke ziekte relevant zijn. Zo bevatten de meeste generieke lijsten geen vragen naar jeuk of schaamte, terwijl deze aspecten

Samenvatting

Vitiligo heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven, vooral op het psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten. Patiënten rapporteren onder meer problemen met hun lichaams- en zelfbeeld, gevoelens van schaamte, angst, depressie, belemmeringen in sociale activiteiten en contacten, en problemen op het gebied van persoonlijke relaties, seksualiteit en werk. Gemiddeld genomen is de mate van invloed van vitiligo op kwaliteit van leven gering, maar er zijn subgroepen van patiënten aan te wijzen waarbij de invloed matig tot groot kan zijn. In de klinische praktijk kan het meten van de kwaliteit van leven van een patiënt een hulpmiddel zijn bij de indicatiestelling voor behandeling en het vaststellen van de behandelingseffectiviteit.

Summary

Vitiligo affects psychological and social functioning and well-being. Although the average impact on quality of life is relatively low, patients with vitiligo report problems with their body and self image, feelings of shame, anxiety, depression, limitations in social activities and contacts, personal relationships, sexuality, and work. Quality-of-life assessment is a helpful instrument in clinical practice.

kwaliteit van leven - vitiligo - vragenlijsten

quality of life - vitiligo - questionnaires

bij patiënten met een huidziekte veel voorkomen. Dit in tegenstelling tot dermatologie-specifieke lijsten, die speciaal voor patiënten met huidziekten zijn ontwikkeld, of ziekte-specifieke, die voor één (huid)ziekte zijn ontwikkeld. Deze laatste worden door de patiënt ook als relevanter ervaren, omdat ze zeer toegesneden zijn op hun problematiek. Een groot nadeel is echter dat kwaliteit-van-leven-scores van deze lijsten niet of nauwelijks te vergelijken zijn met de scores van andere (huid)ziekten, en daardoor moeilijker te interpreteren zijn.⁵⁻⁶

KWALITEIT VAN LEVEN BIJ VITILIGO

De kwaliteit van leven van patiënten met vitiligo is in meerdere studies beschreven.⁷⁻¹⁵ De in deze studies meest gebruikte kwaliteit-van-leven-vragenlijst is de dermatologie-specifieke Dermatology Life Quality Index (DLQI).¹⁶ Dit is een compacte lijst van tien vragen die oorspronkelijk niet zozeer voor wetenschappelijk onderzoek, maar voor toepassing in de dagelijkse klinische

Correspondentie-adres:

John de Korte, psycholoog, Afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Postbus 22660, 1100 DE Amsterdam, tel.: 020-5662587, E-mail: j.dekorte@amc.uva.nl

praktijk werd ontwikkeld. De DLQI kent alleen een scoringssysteem voor het vaststellen van de totale kwaliteit van leven; specifieke domeinen worden niet onderscheiden. De schaal van de DLQI voor de totale kwaliteit van leven loopt van 0 (geen negatieve invloed op kwaliteit van leven) tot 30 (maximale negatieve invloed op kwaliteit van leven).

Het gemiddelde van de gemiddelde totaalscores van de DLQI-studies bij vitiligo bedraagt ongeveer ^{6,8,10,11,12,14} Dit is lager dan de gemiddelde DLQI-scores van huidziekten zoals acne (12), atopisch eczeem (12), urticaria (10) en psoriasis (9) en, en hoger dan bijvoorbeeld basaalcelcarcinoom (5), wratten (4) en moedervlekken (2).³ Uit het onderzoek met de DLQI blijkt voorts dat patiënten met vitiligo vooral hoog scoren op vragen naar de emotionele impact van de huidziekte en de gevolgen voor sociale activiteiten.

Uit de geraadpleegde kwaliteit-van-leven-studies bij vitiligo, dus ook uit de studies waarbij andere vragenlijsten dan de DLQI werden toegepast, blijkt dat vitiligo vooral een negatieve invloed heeft op het psychisch en sociaal functioneren en welbevinden.⁷⁻¹⁵ Op het gebied van de psychische kwaliteit van leven rapporteren patiënten problemen met onder meer het lichaams- en zelfbeeld, gevoelens van schaamte, angst en depressie. Op het gebied van de sociale kwaliteit van leven rapporteren patiënten onder meer belemmeringen in sociale activiteiten en contacten, en problemen op het gebied van persoonlijke relaties, seksualiteit en werk.

INTERPRETATIE VAN KWALITEIT-VAN-LEVEN-GEGEVENS BIJ VITILIGO

Bovenstaande studies naar kwaliteit van leven bij vitiligo werden uitgevoerd bij patiënten die zich onder dermatologische behandeling hebben laten stellen en onder zogenaamde "geëmancipeerde patiënten", zoals leden van een vitiligo-patiëntenvereniging. Alhoewel formele vergelijkingen met niet-dermatologische ziekten en/of met gegevens van de algemene bevolking ontbreken, kan op basis van de beschikbare gegevens veilig aangenomen worden dat vitiligo vanuit kwaliteit-van-leven-perspectief tot de lichte aandoeningen behoort.¹⁷ Uiteraard kan dan toch nog sprake zijn van een relatief grote invloed van vitiligo op specifieke aspecten van kwaliteit van leven, bijvoorbeeld op schaamte of sociale isolatie, maar de tot

op heden beschikbare onderzoeksresultaten bieden hier nog weinig inzicht in. Gegevens over variatie in kwaliteit van leven duiden er wel op dat er subgroepen van patiënten aan te wijzen zijn bij wie vitiligo een matige tot grote invloed op de totale kwaliteit van leven kan hebben. In het algemeen leidt een hogere mate van ernst van de ziekte tot een lagere kwaliteit van leven. Ook is bekend dat exacerbaties op sociaalzichtbare locaties (of op emotioneel geladen locaties als de genitale zone en - bij vrouwen - de borsten) een grotere negatieve invloed op de kwaliteit van leven van patiënten hebben dan exacerbaties die zich aan het oog van derden kunnen onttrekken. Daarnaast hebben huidziekten een grotere negatieve invloed op de kwaliteit van leven van pubers en adolescenten dan op die van volwassenen of ouderen.^{6,18} Tevens bleek in een van de kwaliteit-van-leven-studies bij patiënten met vitiligo dat vrouwen een lagere kwaliteit van leven rapporteren dan mannen.¹⁰

HET VASTSTELLEN VAN KWALITEIT VAN LEVEN IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

Het is een goed gebruik om de patiënt zorgvuldig te informeren over behandelingen die slechts tot beperkte en/of tijdelijke resultaten kunnen leiden, die psychisch of sociaal belastend kunnen zijn, of die bijwerkingen met zich mee kunnen brengen. Op basis hiervan kunnen patiënt en behandelaar in goed onderling overleg een weloverwogen keuze maken voor een specifieke behandeling, of van behandeling afzien. Voor zowel de behandelaar als de patiënt kunnen gegevens over de kwaliteit van leven een hulpmiddel zijn bij dit keuzeprocess. Bovendien kan door herhaald kwaliteit-van-leven-onderzoek het beloop van de behandeling gevolgd en/of de effectiviteit ervan gemeten worden. Men dient zich echter te realiseren dat een relatief lage kwaliteit van leven als gevolg van vitiligo niet automatisch pleit voor het instellen van een dermatologische behandeling. Zo dient bij patiënten met een overdreven, niet invoelbare preoccupatie met een geringe onvolkomenheid van het uiterlijk (body dysmorphic disorder) terughoudendheid te worden betracht. Goede voorlichting, ziekte-educatie, psychologische begeleiding en/of psychiatrische behandeling - al of niet in combinatie met een dermatologische behandeling of met camouflage - kunnen evenzeer leiden tot een verbetering van de kwaliteit van leven van patiënten met vitiligo.

LITERATUUR

1. Essink-Bot ML, Haes JCJM de. *Kwaliteit van leven in medisch onderzoek*. Amsterdam: Amsterdam University Press, 1996.
2. Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol* 1997; 136: 305-14.
3. Lewis V, Finlay AY. 10 Years of experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 169-80.
4. Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson R, red. *Care management of skin diseases*. Life quality and economic impact. New York: Marcel Dekker, 1998.
5. Korte J de, Mombers FMC, Sprangers MAG, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1221-7.
6. de Korte J, Bosman F, van der Veen JPW. *In de huid van de patiënt: kwaliteit van leven in de dermatologie, meetbaar en maakbaar*. Breda: Leo Pharma Services, 2004.

7. DePase A. In the third millennium the old vitiligo still keeps many of its secrets. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (Suppl. 2): 600.
8. Kent G, Al-Abadie M. Factors affecting responses on Dermatology Life Quality Index items among vitiligo sufferers. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 330-3.
9. Kent G, Al-Abadie M. Psychologic effects of vitiligo: a critical incident analysis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 895-8.
10. Ongenaë K, Geel N van, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol* (in press).
11. Ongenaë K, Dierckxsens L, Brochez L, Geel N van, Naeyaert JM. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of use of camouflage. *Dermatology* (in press).
12. Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. *Br J Med Psychol* 1999; 72: 385-96.
13. Parsad D, Dogra S, Kanwar AJ. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 58.
14. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kanwar AJ, Kumar B. Dermatology Life Quality Index score in vitiligo and its impact on the treatment outcome. *Br J Dermatol* 2003; 148: 373-4.
15. Sharma N, Koranne RV, Singh RK. Psychiatric morbidity in psoriasis and vitiligo: a comparative study. *J Dermatol* 2001; 28:419-23.
16. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:210-6.
17. Bonsel GJ, Janssen MF, Birnie E. *Mild diseases & ailments study (MiDAS): Ziektelastbepaling van 27 vermoedelijk 'lichte' ziekten ten behoeve van rationele beperking van het geneesmiddelenpakket*. Amsterdam: Academisch Medisch Centrum, 2003.
18. de Korte J, Sprangers MAG, Mombers FMC, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 140-7.

Hypopigmentaties bij het kind: differentiële diagnostiek

J.M. Naeyaert, I. Eeckhout

Cutane hypopigmentaties bij het kind scheppen vaak belangrijke differentiaaldiagnostische problemen. Belangrijk voor het stellen van een correcte diagnose zijn: de (hetero)anamnese (congenitale of verworven hypopigmentatie), het klinisch onderzoek (gelokaliseerde of diffuse hypopigmentatie), inspectie van de huid onder Woodlamp-belichting (verduisterde onderzoeksruimte, voldoende krachtige Woodlamp, voldoende tijd voor accommodatie van de ogen). Soms is een huidbiopsie nodig voor histologisch, immunohistochemisch en electronenmicroscopisch onderzoek. Daar hypopigmentaties bij het kind deel kunnen uitmaken van complexe multi-orgaan syndromen is nauwe samenwerking met de kinderarts, de oogarts, de keel-neus-oor arts en de geneticus aangewezen. Aan de hand van enkele algoritmen wordt gepoogd de clinicus wegwijs te maken in dit complexe deelgebied van ons specialisme.

Samenvatting

Vele aandoeningen op de kinderleeftijd kunnen zich met hypopigmentaties presenteren. Op grond van anamnese, klinisch beeld, onderzoek met de lamp van Wood en (soms) een biopsie en samenwerking met andere deelspecialismen kan meestal een correcte diagnose gesteld worden. Enkele algoritmen kunnen hierbij helpen.

Summary

Many diseases may present in childhood with hypopigmentation. Based on history, clinical picture, investigation with Wood light and (sometimes) a biopsy and consultation of other disciplines, a diagnosis can usually be made. Algorithms may be helpful in this process.

**hypopigmentatie - kind - differentiële
diagnose**

**hypopigmentation - child - differential
diagnosis**

Correspondentie-adres:

Prof. dr. Jean Marie Naeyaert, Dr. Ilse Eeckhout

Afdeling Huidziekten, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185, 9000 Gent, België.

Progressieve maculaire hypomelanose

Henk E. Menke^{1,2}, Germaine Relyveld², Wiete Westerhof²

INLEIDING

Progressieve maculaire hypomelanose (PMH), een door hypopigmentaties gekenmerkte huidaandoening, is in de laatste decennia van de vorige eeuw door onderzoekers in verschillende landen, onafhankelijk van elkaar, als aparte entiteit herkend of beschreven. Er werden diverse namen aan gegeven: *Cutis trunci variata* in Venezuela¹, PMH in Frankrijk en de Frans-Caraïbische eilanden^{2,3}, dyschromic eczema op de voormalig Brits-Caraïbische eilanden (FitzHenley uit Jamaica)⁴, idiopathic multiple large macule hypomelanosis in de Verenigde Staten⁵, en nummulaire en confluerende hypomelanosis van de romp in Nederland.⁶⁻⁸ Het aantal publicaties over deze aandoening is schaars; in de meeste tekstboeken wordt er (nog) geen aandacht aan besteed. Omdat de naam Progressieve Maculaire Hypomelanose (PMH) wereldwijd de meest gebruikte benaming is, hebben ook wij voor deze naam gekozen.

KLINIEK

PMH is een veel voorkomende pigmetaandoening die gekenmerkt wordt door onscherp begrensde gehypopigmenteerde, niet-schilferende nummulaire maculae, die voornamelijk gelokaliseerd zijn op de voor- en achterzijde van de romp en in de flanken (figuur 1). Rond de middenlijn is er vaak sprake van een brede strook van hypopigmentatie. Zelden worden laesies gezien in het hoofd/halsgebied en op het proximale deel van de extremiteiten. De witte vlekken gaan niet gepaard met jeuk of pijn. De sensibiliteit is niet gestoord. Er is geen andere huidaandoening voorafgegaan aan het ontstaan van de afwijkingen. PMH komt vooral voor bij jonge volwassenen van beide seksen.

HISTOLOGIE

Histologisch wordt de aandoening gekenmerkt door pigmentafname in de epidermis; in de dermis worden,

Samenvatting

Progressieve maculaire hypomelanose is een veel voorkomende aandoening, gekenmerkt door onscherp begrensde gehypopigmenteerde niet-schilferende nummulaire maculae op de romp, die in en rond de middenlijn veelal conflueren. Het moet gedifferentieerd worden van andere aandoeningen die met hypopigmentaties op de romp gepaard gaan, zoals pityriasis versicolor. De oorzaak is onbekend, maar recentelijk is, bij inspectie onder de lamp van Wood, een rode folliculaire fluorescentie waargenomen in de lesionale huid. Vervolgens kon *Propionibacterium acnes* in deze follicels worden aangetoond. Gebaseerd op deze waarnemingen is de hypothese naar voren gebracht, dat deze bacterie een stof produceert die de hypopigmentatie induceert.

Summary

Progressive macular hypomelanosis is a common disorder, characterized by ill-defined nummular, non-scaly hypopigmented macules on the trunk, often with confluence in and around the midline. It must be differentiated from other disorders with hypopigmentation on the trunk, such as pityriasis versicolor. The cause is unknown, but recently, based on the observation of red follicular fluorescence in the lesional skin during inspection under Wood light and subsequent cultivation of *Propionibacterium acnes* from these follicles, the hypothesis has been launched that *P. acnes* produces a factor inducing the hypopigmentation.

hypomelanose - *Propionibacterium acnes* - pityriasis versicolor - progressieve maculaire hypomelanose

hypomelanosis - *Propionibacterium acnes* - pityriasis versicolor - progressive macular hypomelanosis

behoudens een gering perifolliculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat, geen afwijkingen aangetroffen.

ORZAAK EN PATHOGENESE

Oorzaak en pathogenese zijn onduidelijk, maar er zijn verschillende hypothesen naar voren gebracht. Volgens Guillet et al. zou deze aandoening, die alleen voor zou komen bij mulatten (mensen van gemengde blanke en negroïde afkomst) een gevolg zijn van een 'menging van genen' en zou er sprake zijn van twee typen melanoge-

¹ afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

² Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen / AMC, Amsterdam

Correspondentie-adres:

Dr. H.E. Menke, Sint Franciscus Gasthuis, Afdeling Dermatologie, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam, E-mail: henk@hemenke.demon.nl



Figuur 1. Progressieve maculaire hypomelanose bij een 24-jarige vrouw (huidtype IV) met gehypopigmenteerde laesies op de rug.

nese: in de normale donkere huid een 'negroïde' melanogenese (grote donkere solitaire melanosomen) en in de lesionale, gehypopigmenteerde huid een 'kaukasische' melanogenese (kleine gegroepeerde minder donkere melanosomen).² PMH komt overigens absoluut niet alleen bij mulatten voor. Deze aandoening is door ons gezien bij mensen van diverse etnische afkomst, inclusief Hindoestanen, Indonesiërs en blanke Europeanen. Borelli denkt op grond van het clusteren van de aandoening binnen families, dat PMH een genodermatose is.¹ Harde feiten om deze bewering te staven ontbreken echter in zijn publicatie. Volgens Sober en Fitzpatrick is de hypopigmentatie een resttoestand na pityriasis versicolor.⁵ Het causale micro-organisme van laatstgenoemde aandoening is echter door ons en anderen nooit aangetoond in PMH-laesies en wij hebben nooit pityriasis versicolor laesies zien overgaan in PMH.

Recentelijk is door Westerhof et al. een nieuwe hypothese gelanceerd ter verklaring van de hypopigmentaties bij PMH.⁹ Uitgangspunt bij de ontwikkeling van deze hypothese was de waarneming van een rode folliculaire fluorescentie in de lesionale huid van patiënten met PMH, bij inspectie van de huid met de lamp

van Wood. Deze fluorescentie ontbreekt in de gezonde, normaal gepigmenteerde huid van deze patiënten. Vervolgens kon *Propionibacterium acnes* vrijwel altijd worden gekweekt uit de follikels van de lesionale huid, maar niet uit de follikels van de normaal gepigmenteerde huid van deze patiënten. In de periferie van de gehypopigmenteerde nummulaire laesies zijn bij nauwkeurige inspectie kleine gehypopigmenteerde maculae waar te nemen. In het centrum van deze kleine laesies bevindt zich een fluorescerende follikel. Dit doet vermoeden dat er diffusie is van een stof, mogelijk geproduceerd door *Propionibacterium acnes*, vanuit de follikel, die centrifugaal migreert en ofwel depigmenteert ofwel interfereert met de melanogenese in de huid, resulterend in gehypopigmenteerde maculae.¹⁰

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

PMH dient onderscheiden te worden van andere hypopigmentaties van de romp, waartoe behoren: pityriasis versicolor, pityriasis alba, lepra en postinflammatoire hypopigmentatie na diverse inflammatoire huidziekten. De folliculaire fluorescentie, die in de gehypopigmenteerde laesies waarneembaar is bij inspectie met de lamp van Wood, is karakteristiek voor PMH en kan als een belangrijk diagnostisch kenmerk worden beschouwd.

THERAPIE

Behandeling van PMH met lokale en orale antimycotica en met lokale corticosteroiden is niet succesvol, maar het is onze ervaring dat fotherapie soms kan leiden tot tijdelijke repigmentatie. Patiënten melden trouwens regelmatig dat tijdens zonexpositie, bijvoorbeeld in de zomermaanden, de hypopigmentaties tijdelijk "spontaan" verbeteren. Naar aanleiding van de nieuwe hypothese dat bacteriën een rol spelen bij de pathogenese van deze aandoening is in het Nederlands Instituut voor Pigmentaandoeningen in Amsterdam recentelijk een onderzoek verricht naar het effect van topische antibacteriële therapie in combinatie met UVA-belichtingen. De resultaten van dit onderzoek worden zeer binnenkort verwacht.

Wij vragen uw aandacht voor deze aandoening die in onze hedendaagse multi-etnische, West-Europese samenlevingen, regelmatig op het spreekuur van de dermatoloog zal worden gezien.

Voor aanvullende informatie over PMH verwijzen wij naar het artikel van Westerhof et al., dat onlangs in dit tijdschrift werd gepubliceerd.¹⁰

LITERATUUR

1. Borelli D. Cutis trunci variata: Nueva genodermatosis. *Med Cutanea Ibero-Lat-Am* 1987;15:317-19.
2. Guillet G, Helenon R, Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE, Plantin P, Sassolas B. Progressive macular hypomelanosis of the trunk: primary acquired hypopigmentation. *J Cutan Pathol* 1988;15:286-9.
3. Lesueur A, Garcia-Granel V, Helenon R, Cales-Quist D. Macular confluent progressive hypomelanosis in black patients of mixed ethnic origin: an epidemiological study in 511 patients. *Ann Dermatol Venerol* 1994;121:880-3.
4. Fitz-Henley M. Persoonlijke mededeling aan Dr. H.E. Menke.
5. Sober AJ, Fitzpatrick TB. *Yearbook of Dermatology*. St. Louis: Mosby, 1996:416-7.
6. Menke HE, Doornweerd S, Zaal J, et al. *Acquired nummular and confluent hypomelanosis of the trunk*. Second meeting of the European Society for Pigment Cell Research, Uppsala, Sweden, 1989.
7. Menke HE, Ossekoppele R, Dekker SK, et al. Nummulaire en confluente hypomelanosis van de romp. *Ned Tijdschr Dermatol Venerol* 1997;7:117-22.
8. Menke HE, Njoo D, Westerhof W. *Progressive hypomelanosis of the trunk*. In: Nordlund JJ et al. (red). The pigmentary system. New York/Oxford: Oxford University Press, 1998: Hoofdstuk 47: 686-688.
9. Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk M, de Man P, Menke HE. *Propionibacterium acnes* and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. *Arch Dermatol* 2004;140:210-4.
10. Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk M, Menke HE. Wordt progressieve maculaire hypomelanose veroorzaakt door *Propionibacterium acnes*? *Ned Tijdschr Dermatol Venerol* 2004;14:314-7.

Vitiligo: stand van zaken en nieuwe behandelingsmogelijkheden

Katia Ongenae, Nanny van Geel, Jean-Marie Naeyaert

INLEIDING

Vitiligo is een verworven pigmentaandoening gekenmerkt door het progressief verloren gaan van melanocyten uit de epidermis en de haarfollikels. Naargelang de verdeling van de laesies worden gelokaliseerde en generaliseerde vitiligo onderscheiden. De psychosociale invloed van deze ontsierende aandoening kan aanzienlijk zijn. De oorzaak van vitiligo is onvoldoende bekend en de behandelingsmogelijkheden beperkt. Recente studies trachten echter de oorzaak van de aandoening te ontrafelen en nieuwe therapeutische alternatieven te ontwikkelen.

OORZAAK VAN VITILIGO

De meeste auteurs menen dat het verdwijnen van de melanocyten bij vitiligo het gevolg is van een autoimmunreactie. In een recente studie van 2.624 patiënten met vitiligo werd een significant verhoogde frequentie van vitiligo, autoimmuun schildklierlijden (voornamelijk hypothyreoïdie), pernacieuze anemie, ziekte van Addison, systemische lupus erythematosus en inflammatoir darmlijden gevonden bij de patiënten en hun eerste-

Samenvatting

Onlangs is uit onderzoek naar voren gekomen dat het Köbnerfenomeen in de pathogenese van vitiligo mogelijk een rol speelt. Een genetische basis voor een aanleg tot autoimmunitet werd aangetoond. Naast de reproduceerbare objectieve evaluatie van therapeutische resultaten verdient ook de subjectieve beleving door de patiënt van de behaalde resultaten aandacht. De resultaten van topische immunomodulatoren en hoge intensiteits UVB-therapie zijn hoopgevend, maar deze behandelingen dienen verder onderzocht te worden. Het inzicht groeit hoe autologe celsuspensies repigmentatie bereiken en welke factoren dit proces beïnvloeden.

Summary

Recent research has suggested that the Köbner phenomenon may be involved in the pathogenesis of vitiligo. A genetic link with autoimmune susceptibility was demonstrated. Objective and subjective methods for treatment evaluation are recommended. Topical immune modulators and high-intensity UVB therapies have been developed and show promising results. The way autologous cell suspensions achieve repigmentation and the role of influencing variables become progressively elucidated.

vitiligo - evaluatie - behandeling

vitiligo - evaluation - treatment

graads verwanten. Dit wijst op een oorzakelijk genetisch verband tussen deze autoimmuunaandoeningen.¹ In een grote familie met vitiligo en Hashimoto-thyreoiditis duidde de aanwezigheid van het AIS1-locus (autoim-

Correspondentieadres:

Jean-Marie Naeyaert, Dienst Huidziekten, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185, 9000 Gent, België

munity susceptibility locus 1) op een predispositie tot autoimmuunziekten, vooral vitiligo. Bij familieleden met het AIS1-locus zou het AITD1-locus (autoimmuun thyroid disease locus 1) verantwoordelijk zijn voor het voorkomen van schildklierlijden.²

Het Köbnerfenomeen bij patiënten met vitiligo wordt gekenmerkt door het ontstaan van depigmentatie op plaatsen van traumata. In vivo morfologische studies in normale huid van patiënten met gegeneraliseerde vitiligo toonden een loslating en transepidermale migratie van levende melanocyten na frictie (melanocytorrhagie).³ Volgens een recent pathogenetisch model voor niet-segmentale vitiligo zouden verminderde adhesie of verlies van dendriticiteit van melanocyten, mogelijk gemedieerd door neurale of biochemische processen en in combinatie met frictie, aan de basis liggen van een chronische melanocytorrhagie.⁴

BEHANDELING VAN VITILIGO

Een recente studie onder Belgische dermatologen toonde aan dat vitiligo vaak niet behandeld wordt en dat patiënten weinig door een dermatoloog worden opgevolgd in vergelijking met andere chronische dermatosen zoals psoriasis.^{5,6} Belgische dermatologen zijn terughoudend om vitiligo te behandelen en zijn pessimistisch over de te verwachten therapeutische resultaten.⁶ Toch kunnen sommige patiënten zeer bevredigende resultaten bereiken met op de patiënt toegesneden behandelingen. Er is dus een duidelijke behoefte aan richtlijnen om de artsen bij te staan in hun benadering van patiënten met vitiligo.

De meeste studies die de resultaten van behandelingsmogelijkheden voor vitiligo evalueren, maken gebruik van een evaluatie van de oppervlakte van de bereikte repigmentatie. Een overzicht van de literatuur over transplantatietechnieken heeft echter aangetoond dat 20 verschillende scoringssystemen gehanteerd werden, vaak gebaseerd op een visuele evaluatie.⁷ De Vitiligo Area Scoring Index werd als kwantitatief instrument geïntroduceerd en berust op een evaluatie van de totale vitiligo-oppervlakte voor verschillende lichaamsdelen. Deze score is eveneens gebaseerd op een visuele evaluatie en maakt gebruik van de flat-hand 1% methode (1 handoppervlak = 1% van het lichaamsoppervlak).⁸

Onze groep stelde een digital image analysis system (DIAS) voor dat accuraat, reproduceerbaar en gebruiksvriendelijk is om veranderingen in de oppervlakte van bepaalde laesies te evalueren.⁹

Aangezien vitiligo de levenskwaliteit van de patiënten aantast, zou men ook aandacht moeten hebben voor het effect van een behandeling of een interventie op dit aspect van de aandoening. De bereikte mate van repigmentatie weerspiegelt namelijk niet noodzakelijkerwijs de tevredenheid van de patiënt en de mening over een succesvolle behandeling verschilt tussen patiënt en dermatoloog.⁷ Slechts enkele studies

hebben de subjectieve beleving van de patiënt en de tevredenheid met het bereikte resultaat nagegaan in de evaluatie van de resultaten van de toegepaste behandeling.^{10,11}

Een significante verbetering van de levenskwaliteit werd aangetoond na gebruik van camouflage, voornamelijk bij patiënten met vitiligo op het gelaat en op de handen. Zelfs bij geringe aantasting van het gelaat, hetgeen als bijzonder storend ervaren wordt, blijkt het adviseren van camouflage nuttig te zijn.¹²

NIET-CHIRURGISCHE BEHANDELINGEN

Deze behandelingen zijn er voornamelijk op gericht de nog aanwezige melanocyten in de haarfollikels en de melanocyten in de randen van de laesies aan te zetten tot het induceren van repigmentatie, waarbij ook hun immuunmodulerende effecten betrokken zijn. Smalspectrum UVB en klasse III corticosteroiden worden als eerste keuze-behandelingen beschouwd voor respectievelijk gegeneraliseerde en gelokaliseerde vitiligo. In een recente gerandomiseerde links/rechts gecontroleerde studie werd na 6 maanden behandelen met smalspectrum UVB 43% repigmentatie aangetoond versus 3,3% in de niet-behandelde helft. De ledematen en romp reageerden beter dan de handen en voeten.⁹ Een retrospectieve studie bij 60 patiënten toonde aan dat smalspectrum UVB minder effectief is wanneer voorafgaande PUVA-therapie ook niet effectief was.¹³ Topisch calcipotriol zou de defectieve calciumhomeostase bij vitiligo en de melaninesynthese beïnvloeden. Het blijkt voornamelijk een additief effect te hebben bij UV-therapie, maar er is twijfel of monotherapie zinvol is. In een studie van 352 vitiligo-laesies behandeld met PUVA (topische en systemische psoralenen), topische corticosteroiden en calcipotriol werd aangetoond dat perifolliculaire repigmentatie hoofdzakelijk gezien wordt bij UVA-therapie, diffuse repigmentatie bij topische corticosteroiden en repigmentatie van de randen bij systemische PUVA met calcipotriol. Repigmentatie van de randen en perifolliculaire repigmentatie bleken stabielere dan diffuse repigmentatie.¹⁴

Ons therapeutisch arsenaal werd recentelijk aangevuld met topische immunomodulatoren en gelokaliseerde UVB-fototherapie. Topische immunomodulatoren (pimecrolimus en tacrolimus) remmen de activering en rijping van T-cellen. De eerste open studies met beperkte aantallen patiënten tonen veelbelovende resultaten, voornamelijk in gelaat en hals en bij combinatie met natuurlijk zonlicht. Dit werd bevestigd in een retrospectieve studie van 57 kinderen van wie 84% na 4 maanden een gedeeltelijke repigmentatie bereikte en waaruit bleek dat 2 applicaties per dag effectiever zijn dan 1 applicatie.¹⁵ Een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bij 20 kinderen toonde aan dat tacrolimus 0,1% even effectief is als lokaal clobetasolpropionaat 0,05% en niet de bijwerkingen heeft van de

corticosteroiden.¹⁶ Analyse van de cytokine-expressie in de lesionale huid vóór behandeling met tacrolimus 0,1% en in normale huid op afstand toonde een verhoogde expressie van de inflammatoire cytokines IFN- γ , TNF- α en IL-10 in vergelijking met controlepatiënten zonder vitiligo. Na 24 weken behandeling met tacrolimus 0,1% tweemaal daags, waarbij 68% van de patiënten (n = 23) >75% repigmentatie bereikte, werd een significant verminderde TNF- α -expressie waargenomen in de lesionale huid alsook in de normale huid. Dit ondersteunt de hypothese dat TNF- α als mediator van cutane inflammatie en apoptose een rol speelt in het depigmentatieproces.¹⁷

Hoge intensiteits UVB-therapie met gelokaliseerde UVB-systemen (UVB-microfototherapie 311 nm, Monochromatic excimer laser of lichtsystemen 308 nm) zijn in staat om na 6-8 weken behandeling (2x/week) repigmentatie te induceren van stabiele laesies. Een recente retrospectieve studie van 55 behandelde laesies toonde $\geq 75\%$ repigmentatie in 53% van de laesies.¹⁸ Een synergetisch effect van tacrolimus en UV op proliferatie en migratie van melanocyten en op melanogenese wordt vermoed. Recente studies hebben de combinatietherapie tacrolimus en excimer laser met excimer laser alleen vergeleken en tonen een snellere en betere respons op de combinatiebehandeling. Het aantal onderzochte patiënten was echter gering. Het gelaat en de hals zouden het best reageren op de twee behandelingsopties, UV-resistente zones zoals handen en voeten zouden vooral beter reageren op de combinatietherapie. Onduidelijk is of er een verschil tussen de twee behandelingsopties bestaat. Hierbij blijft de vraag rond fotocarcinogeniciteit bij deze combinatie, waardoor deze behandeling voorlopig enkel in beperkte gecontroleerde studies wordt aangeraden.^{19,20} Meer prospectieve gerandomiseerde en gecontroleerde studies zijn nodig om deze nieuwe behandelingen verder te evalueren.

LITERATUUR

- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 208-214.
- Alkhateeb A, Stetler GL, Old W, Talbert J. Mapping an autoimmunity susceptibility locus (AIS1) to chromosome 1p31.3-p32.2. *Human Molecular Genetics* 2002; 11: 661-667.
- Gauthier Y, Cario Andre M, Lepreux S, Pain C, Taïeb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2003; 148: 95-101.
- Gauthier Y, Cario Andre M, Taïeb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res* 2003; 16: 322-332.
- Ongenaë K, van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol* 2004. *In press*.
- Ongenaë K, van Geel N, De Schepper S, Vander Haeghen Y, Naeyaert JM. Management of vitiligo patients and attitude of dermatologists towards vitiligo in Belgium. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 177-181.
- van Geel N, Ongenaë K, Vander Haeghen Y, Naeyaert JM. Autologous transplantation techniques for vitiligo: how to evaluate treatment outcome. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 46-51.
- Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool. The vitiligo area scoring index. *Arch Dermatol* 2004; 140: 677-683.
- van Geel N, Vander Haeghen Y, Ongenaë K, Naeyaert JM. A new digital analysis system useful for surface assessment of vitiligo lesions in transplantation studies. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 150-155.
- Ongenaë K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004. *In press*.
- van Geel N, Ongenaë K, Vander Haeghen Y, Naeyaert JM. Subjective and objective evaluation of non-cultured epidermal grafting for repigmenting vitiligo. *Dermatol Surg*, submitted.
- Ongenaë K, Dierckxsens L, Brochez L, van Geel N, Naeyaert JM. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology* 2004. *In press*.
- Natta R, Tanratanakorn S, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 473-476.

CHIRURGISCHE BEHANDELINGEN

Deze behandelingen zijn symptomatisch en bedoeld om autologe melanocyten aan te brengen op laesies waar het depigmentatieproces is uitgedoofd. Autologe epidermale celsuspensies, gekweekte epidermale enten en autologe melanocyten bieden het voordeel van de mogelijkheid tot behandeling van grotere gebieden met minder bijwerkingen in donor- en acceptorgebied ten opzichte van weefselenten; voor de twee laatste technieken is echter een kweekprocedure in het laboratorium nodig. Het inzicht rond factoren die de resultaten van dergelijke behandelingen beïnvloeden groeit geleidelijk. In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie op 33 symmetrische laesies werd aangetoond dat de melanocyten van niet-gekweekte celsuspensies verantwoordelijk zijn voor de repigmentatie.²¹ De rol van postinflammatoire, UV-gerelateerde repigmentatie of nog aanwezige folliculaire melanocyten in de waargenomen repigmentatie is verwaarloosbaar. Daarnaast is een strikte selectie van patiënten op stabiliteit van de aandoening en de afwezigheid van het Köbnerfenomeen essentieel. In een prospectieve studie bij 39 patiënten bleken het gelaat, de hals en presternale regio het best te reageren, evenals laesies kleiner dan 20 cm². De rol van de concentratie van de melanocyten in deze cellulaire transplanten is niet essentieel. Een latente activiteit van de vitiligo gelegen in onderliggende dermis zou de halo van hypopigmentatie die soms rond de getransplanteerde laesies wordt opgemerkt, verklaren. Daarenboven argumenteert de perfecte kleurovereenkomst bij behandeling van gehyperpigmenteerde zones zoals de areola mammae een rol voor de onderliggende dermis in het verkregen resultaat.^{22,23} Er is al vijf jaar ervaring met deze transplantatietechniek, waarvoor gelokaliseerde en segmentale vitiligo de beste indicaties zijn.²⁴

14. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 63-67.
 15. Lin P, Paller A, Farley-Li J, Silverberg N. *Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children* (poster). Proceedings of the American Academy of Dermatology 61st Annual Meeting; 2003: San Francisco, CA, P573.
 16. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003 139:581-5.
 17. Grimes PE, Morris R, Avannis-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 52-61.
 18. Hadi SM, Spencer JM, Lebwohl M. The use of the 308-nm Excimer laser for the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg* 2004; 30: 983-986.
 19. Passeron T, Ostovari N, Zakaria et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser. A synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1065-1069.
 20. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg* 2004; 30: 130-135.
 21. van Geel N, Ongenaes K, De Mil M, Vander Haeghen Y, Vervaeck C, Naeyaert JM. Double blind placebo controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1203-1208.
 22. van Geel N, Ongenaes K, Vander Haeghen Y, Naeyaert JM. Subjective and objective evaluation of non-cultured epidermal grafting for repigmenting vitiligo. *Dermatol Surg* 2004, submitted.
 23. Issa CMBM, Rehder J, Taube MBP. Melanocyte transplantation for the treatment of vitiligo: effects of different surgical techniques. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 34-39.
 24. Mulekar SV. Long-term follow-up study of segmental and focal vitiligo treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1211-1215.
-

1 x BIJSLUITER

De differentiële diagnostiek van hyperpigmentaties

J.P.W. van der Veen

INLEIDING

De normale huidskleur wordt grotendeels bepaald door het melanocytair pigment melanine, terwijl ook de doorbloeding van de huid een belangrijke rol speelt.

Melanine wordt gevormd door de in de huid liggende melanocyten, die het product verpakt in melanosomen overdragen aan de omringende keratinocyten. Het in de epidermis gelegen pigment geeft de huid een min of meer egale kleur die kan variëren van zeer licht tot zwart. De normale huid toont naast geslachtsverschillen regionale verschillen in pigmentatie, die ook weer etnisch verschillen.

Ieder mens heeft een natuurlijke genetisch bepaalde huidskleur, dat is de huidskleur die we zouden hebben zonder exogene invloeden. Daar bovenop kan er sprake zijn van een facultatieve of induceerbare hyperpigmentatie door bijvoorbeeld zonlicht of pathofysiologische processen, zoals bij de ziekte van Addison, postinflammatoire hyperpigmentatie of een naevus van Ota.

Na bespreking van een aantal veel voorkomende pigmentvariëaties bij patiënten met een donker huidtype, zal worden ingaan op een aantal pigmetaandoeningen die specifiek zijn voor of zich anders presenteren bij patiënten met een donker huidtype.

Ten slotte wordt een overzicht gegeven van wat er in het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen jaarlijks gezien wordt aan met hyperpigmentatie gepaard gaande dermatosen.

VARIATIES VAN DE NORMALE DONKERE HUID

Lijnen van Voigt

Voigtse lijnen demarqueren lichter en donkerder gepigmenteerde huidgedeelten en zijn beschreven bij Japanners en bij Afro-Amerikanen.^{1,2} We komen de lijnen vaak tegen anteromediaal op de bovenarmen, laag op de onderbenen, presteraal, op de rug en beiderzijds thoracaal.

Midline hypopigmentation

Midline hypopigmentation wordt gekenmerkt door gehypopigmenteerde lineaire of ronde vlekkelijke gebieden

Samenvatting

Met het veranderen van de etnische samenstelling van onze bevolking is kennis van normale en abnormale pigmentaties bij een donker huidtype van toenemend belang. Dit te meer aangezien mensen met een donker huidtype relatief vaak een dermatoloog bezoeken in verband met pigmentproblemen. Voorbeelden van (hyper)pigmentaties bij een donker huidtype zullen worden getoond, tezamen met een overzicht van de met hyperpigmentatie gepaard gaande aandoeningen zoals die worden gezien in het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen.

Summary

As the cultural and ethnic make-up of our population continues to diversify, understanding physiological differences and different presentations of pigmentary disorders in the various skin types is increasingly important. Pigmentary problems are the third most common reason for patients with dark skin to visit a dermatologist. Examples of normal and abnormal hyperpigmentations in dark skin will be presented, together with a review of hyperpigmented disorders as seen in the Netherlands Institute of Pigment Disorders.

hyperpigmentatie - donker huidtype - differentiële diagnose

hyperpigmentation - dark skin - differential diagnosis

midsternaal, soms oplopend tot de kin en/of afdalend naar de buik.³ Differentieeldiagnostisch moet hierbij aan progressieve maculaire hypomelanose gedacht worden.

Nagelpigmentaties

Vooral bij zeer donker gepigmenteerde negroïde mensen kunnen longitudinale donkere strepen in de nagelplaat worden gezien die uiteraard gedifferentieerd dienen te worden van melanoom. De lijnen ontstaan in de loop van het leven en worden langzaam donkerder.²

Mondslimvliespigmentaties

Bij mensen met een donkere huid worden vaak donkere verkleuringen van het tandvlees gezien zonder verdere pathologische betekenis.³

Palmaire en plantaire hyperpigmentaties

Met name aan de voetzolen komen nogal eens vlekkelijke hyperpigmentaties voor, waarschijnlijk te duiden als postinflammatoir. Denk ook aan bijvoorbeeld lues.³

Correspondentie-adres:

Dr. J.P.W. van der Veen, Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Meibergdreef 35, 1105 AZ Amsterdam, E-mail: j.p.vanderveen@amc.uva.nl

De handlijnen zijn gepigmenteerd en duiden bij mensen met een donkere huid niet op de ziekte van Addison.

Hyperpigmentatie op de strekzijde van de gewrichten
Mechanische factoren spelen waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van deze soms opvallende donkere plekken op bijvoorbeeld de knokkels van de vingers.

Mongolenvlek

Deze congenitale hyperpigmentatie lumbosacraal komt voor bij 80-100% van de pasgeborenen van Aziatische of Afrikaanse origine. De verkleuring berust op een dermale melanocytose en is rond de leeftijd van 10 jaar veelal spontaan verdwenen.⁴

GEHYPERPIGMENTEERDE HUIDAANDOENINGEN BIJ MENSEN MET EEN DONKER HUIDTYPE

Bij patiënten met een donker huidtype zien we een aantal specifieke huidaandoeningen die zich als hyperpigmentatie kunnen presenteren, terwijl anderzijds dermatosen, die bij elk huidtype kunnen worden aangetroffen, zich in een donker huidtype afwijkend met hyperpigmentatie kunnen voordoen..

Tot de eerste categorie behoren de naevus van Ota, de naevus van Ito, ashy dermatosis, dermatosis papulosa nigra en – tot op zekere hoogte – postinflammatoire hyperpigmentatie. Vele inflammatoire dermatosen, zoals lichen planus, presenteren zich als gehyperpigmenteerde afwijkingen bij mensen met een donkere huid.

PATIËNTENBESTAND VAN HET NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PIGMENTSTOORNISSEN

Het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) zag in 2003 ruim 2700 nieuwe patiënten, waar-

van 47% met een teveel aan pigment. Het grootste deel hiervan betrof melanocytair tumoren zoals naevi naevocellulair, gevolgd door melasma (21%), postinflammatoire hyperpigmentatie (9%), lentigines (9%; waaronder M. Dubreuilh), benigne tumoren zoals verrucae seborrhoicae (7%) en circumscribeerde naevusafwijkingen zoals café-au-lait-vlekken (6%).

Voor het overgrote deel van de aan ons gepresenteerde patiënten met hyperpigmentatie geldt, dat niet zo zeer de differentiële diagnostiek, als wel de behandeling de reden van verwijzing vormt. Dermatoscopie onderscheidt de melanocytair tumoren van de andere circumscribeerde afwijkingen zoals café-au-lait-vlekken.

Bij melasma dient – omdat het resultaat van eventuele behandeling hiervan afhankelijk is – ingeschat te worden op welk niveau de pigmentatie vooral aanwezig is; epidermaal, dermaal of beide. Bij lichte huidtypen kan hierbij gebruik gemaakt worden van de lamp van Wood. Bij de zeer donkere huidtypen is meestal een biopsie noodzakelijk.

Post-inflammatoire hyperpigmentatie, die vooral bij donkere huidtypen wordt gezien, laat zich vaak diagnosticeren op grond van de anamnese en doordat andere stigmata op de huid tot het goede spoor leiden, zoals de aanwezigheid van een actieve acne vulgaris. Ook hier geldt weer, dat de hyperpigmentatie op verschillende niveaus aangetroffen kan worden, zodat het nuttig is een biopsie te verrichten wanneer therapie overwogen wordt.

LITERATUUR

1. Fitzpatrick TB, Szabo G, Mitchell RE. *Age changes in the human melanocyte system*. In: Montagna W, red. *Aging. Advances in Biology of Skin*, Vol. VI. Oxford: Pergamon, 1965: 35-50.
2. McMichael AJ. A review of cutaneous disease in African-American patients. *Dermatol Nurs* 1999; 11: 35-43.
3. Henderson AL. Skin variations in blacks. *Cutis* 1983;32:376-377.
4. Salmon JK, Frieden IJ. *Congenital and genetic disease of hyperpigmentation*. In: Levine N, red. *Pigmentation and Pigmentary Disorders*. Boca Raton: CRS Press, 1993; 149-207.

Melasma

Andreas D. Katsambas

Melasma is a cosmetic problem that sometimes causes great emotional suffering. The two most important causative factors are sunlight and genetic predisposition. In addition, natural and synthetic estrogens, the use of certain drugs and the use of cosmetics with certain components have been implicated as etiologic factors.

A variety of treatments have been developed for the management of melasma. The choice of treatment will, however, be dictated by the nature of the patient's skin, so cases may vary in their treatment and results.

There is no doubt that sunlight and oral contraceptives exacerbate melasma; daily use of a broad-spectrum sunscreen is needed for an indefinite period of time and female patients should discontinue oral contraception. In addition, pregnant women should be instructed that melasma often fades without any treatment after delivery.

Table 1. Summary of treatment options for melasma.

- Sunlight exacerbates melasma. Daily use of broad-spectrum sunscreens is needed for an indefinite period of time.
- Female patients must stop oral contraception
- Pregnant women must be patient, because often melasma fades without treatment after pregnancy.
- Two percent hydroquinone alone is sometimes ineffective. It is recommended for maintenance therapy.
- Good depigmentation can be achieved with 3-4% hydroquinone.
- 5 to 10% of hydroquinone is very effective, but can be irritating.
- A very effective combination is the use of hydroquinone 2-5% with tretinoin 0.05%, with or without corticosteroids.
- The prolonged treatment with 3% hydroquinone preparation may cause ochronosis
- Lasers are not recommended for the treatment of melasma at present
- Chemical peeling alone or in combination with other depigmenting agents is effective in selected cases.

Summary

Melasma is a form of hyperpigmentation on the face of women. Its cause is unknown, but sunlight and genetic predisposition are certainly important in the etiopathogenesis. Other possible etiologic factors include estrogens (oral contraceptives). Daily use of a broad-spectrum sunscreen is needed for an indefinite period of time and female patients should discontinue taking oral contraceptives. The mainstay of treatment is hydroquinone. A preparation of 2-5% hydroquinone combined with 0.05% tretinoin (with or without corticosteroids) is very effective.

melasma - preventie - behandeling - hydrochinon

melasma - prevention - treatment - hydroquinone

Among prescription drugs for melasma hydroquinone (HQ) remains the most effective topical hypopigmenting agent. HQ must be administered carefully, as the results from the various formulations range widely. For example, 2% HQ can be ineffective and is recommended for maintenance therapy, 3% to 4% HQ can achieve good depigmentation and 5% to 10% is even more effective, but may also be irritating. Prolonged treatment with >3% preparations may rarely cause ochronosis in individuals with dark skin. A very effective combination is the use of HQ 2% to 5% with tretinoin 0.05%, with or without corticosteroids.

Treatment options other than the topical hypopigmenting formulations remain limited. Whereas chemical peeling, alone or in combination with other depigmenting agents, can be effective in selected cases, laser therapy can at present not be recommended for the treatment of melasma. Table 1 summarizes the treatment options of melasma.

Treatment of pigmented lesions with laser and intense pulsed light sources

Christine C. Dierickx

LASERS AND INTENSE PULSED LIGHT SOURCES USED TO TREAT PIGMENTED LESIONS AND TATTOOS

Continuous-wave lasers (CW lasers)

Erbium and CO₂ lasers can be used to remove epidermal pigment. The non-specific thermal damage leads to destruction of the lesion with denuding of the epidermis. This destruction is followed by healing.

Q-switched lasers

The target chromophore of pigmented lesions is the melanosome. For tattoos the chromophore is the intracellular tattoo pigment. Q-switched lasers produce pulses in the nanosecond range. These high peak power lasers deliver light with a pulse width shorter than the approximately one-microsecond thermal relaxation time of the melanosomes or the tattoo ink particles. Various Q-switched lasers (532 nm Q-switched laser, 694 nm ruby, 755 nm alexandrite, 1064 nm Nd:YAG) are therefore used for the treatment of various epidermal, dermal, mixed epidermal, and dermal pigmented lesions and tattoos.

Long-pulsed lasers

To target large, pigmented lesions, such as hair follicles or naevocellular nevi, lasers with longer (millisecond-range) pulse durations are more suitable. These include the long-pulsed 694 nm ruby, 755 nm Alexandrite, 810 nm diode and 1064 nm Nd:YAG lasers. The millisecond pulse width more closely matches the thermal relaxation time of the hair follicles or the nested melanocytes. However, it is unlikely that every naevus cell is destroyed and cautious follow-up of nevi treated with laser light is absolutely necessary.

Intense Pulsed Light Sources

Intense Pulsed Light (IPL) systems are high-intensity light sources, which emit polychromatic light over a broad wavelength spectrum of 515-1200 nm. Because of the wide spectrum of potential combinations of wavelengths, pulse durations, pulse intervals and fluencies, IPLs have proven to treat photodamaged pigmented lesions like solar lentigines, and generalized dyschromia, very effectively.

Samenvatting

Behandeling van gepigmenteerde afwijkingen met de laser kan succesvol zijn, wanneer de juiste pigmentlaesie met de juiste laser of lichtbron wordt behandeld. Correcte diagnose is absoluut noodzakelijk, voordat laserbehandeling kan worden toegepast. Voor sommige pigmentlaesies is de laser de enige therapieoptie. In andere gevallen kan adjuvante therapie met zonbeschermer en blekende crèmes nuttig zijn. Tatoeages reageren goed op de Q-switched laser. De gekozen golflengte is afhankelijk van de kleur van de tatoeage. De behandeling van melanocytare naevi met lasers blijft controversieel.

Summary

Laser treatment of pigmented lesions can be rewarding when appropriate lesions are treated with appropriate laser or light sources. Accurate diagnosis of pigmented lesions remains mandatory before laser treatment. For some pigmented lesions, laser treatment may even be the only treatment option. In other cases, adjuvant topical therapy with sunscreens and bleaching agents can be greatly beneficial. Tattoos respond well to Q-switched lasers. The appropriate wavelength depends on the colour of the tattoo. Treatment of melanocytic naevi remains controversial.

pigmentlaesie - laser - behandeling

pigmented lesions - laser - treatment

INDICATIONS

There are many types of pigmented lesions and each varies in the amount, depth and density of melanin or tattoo ink distribution. The approach to the treatment of cutaneous pigmentation depends on the location of the pigment (epidermal, dermal, or mixed), the way it is packaged (intracellular, extracellular) and the nature of the pigment (melanin or tattoo particles). Among the benign pigmented lesions which do react well are lentigines, ephelides (freckles), naevus of Ota, naevus of Ito, and 'blue' naevus. Varying results are obtained in so-called 'café au lait'-maculae, naevus spilus and naevus of Becker. Treatment of congenital and acquired naevi nevocellulares is still controversial, because of the risk of incomplete destruction of deeper situated naevus cells and the possibility of masking. Hyperpigmentation like melasma and post-inflammatory hyperpigmentation only show moderate reactions (table 1).

Correspondentie-adres:

Christine C. Dierickx, Beukenlaan 52, 2850 Boom, België

Table 1. Response of pigmented lesions and tattoos to various lasers and light sources.

	Pigmented Lesions			Tattoos	
	Epidermal	Mixed	Dermal	Amateur	Professional
532 nm Q-switched Nd:YAG laser	+++	+	+	++	+++ (red)
694 nm Q-switched ruby laser	+++	+	+++	+++	+++ (green)
755 nm Q-switched alexandrite laser	+++	+	++	+++	+++ (green)
1064 nm Q-switched Nd:YAG laser	++	+	+++	+++	+++
Intense pulsed light source	+++	+	+		

+++ = excellent, ++ = good, + = fair

Epidermal pigmented lesions

Lentigo simplex, solar lentigo

Lentigos are benign macular epidermal lesions caused by sun exposure, that contain melanin within the keratinocytes and melanocytes. The superficial nature of lentigos allows the use of several Q-switched lasers, including, 532 nm Q-switched laser¹, Q-switched ruby², alexandrite³ or other pulsed visible-light lasers.⁴

Seborrheic keratosis

Seborrheic keratoses are benign epidermal lesions that have melanin distribution similar to lentigos and a thickened, hyperkeratotic epidermis. Cryotherapy and other surgical methods like CO₂ or erbium laser are useful in treating these lesions, but are difficult to tolerate in patients who have large numbers of lesions. Using Q-switched lasers⁵ offers the possibility to quickly and efficaciously destroy hundreds of seborrheic keratoses.

Ephelides

Ephelides or freckles are responsive to Q-switched laser treatment.⁶ Patients who tend to freckle, are likely to refreckle with any sun exposure. The use of a broad-band sunscreen is therefore indicated.

Café-au-lait macules

Café-au-lait macules are light to dark brown flat hypermelanotic lesions and may be a solitary benign finding or associated with certain genodermatoses (e.g. neurofibromatosis). Although café-au-lait macules are thin, superficial lesions, they are notoriously difficult to treat and multiple treatments are required for complete eradication. However, given the significant disfigurement associated with many of these larger facial lesions, laser treatment is an excellent treatment option. Q-switched lasers with wave lengths of 532 nm⁷ and 694 nm⁸, can adequately treat the café-au-lait macules. Superficial abrasion of the epidermis with erbium laser of a 'Q-switched laser-resistant' café-au-lait macule has also been reported a successful treatment modality.⁹

Naevus spilus

When darker-pigmented macules or papules (junctional or compound melanocytic naevi) lie within the café-au-lait macule, the lesion is called naevus spilus. The lasers

used for café-au-lait macules have also been used for naevus spilus.¹⁰ The darker lesions tend to respond better than the café-au-lait macule with complete removal of the junctional or compound nevi portion but no improvement in the café-au-lait portion.

Dermal-epidermal pigmented lesions

Becker's naevus

Becker's naevus is an uncommon pigmented hamartoma that develops during adolescence and occurs primarily in young men. The naevus is characterized by hypertrichosis and hyperpigmentation. Histologically, hyperkeratosis, acanthosis, basal layer hyperpigmentation, and an increased number of melanocytes may be present in the epidermis. The dermis is thickened and hypertrophied sebaceous glands and smooth muscle fibers are often present along with enlarged hair follicles and dark, coarse hair. These lesions often require the use of millisecond pigment-specific lasers for treatment of the hair, but the pigment lightening is variable. Test sites with a variety a pigment-specific Q-switched and millisecond lasers or flash lamps are recommended to determine which one (or combination) will be the best treatment option. More recently, ablation of the epidermis and superficial dermis with an erbium-YAG laser has shown to result in complete pigment clearance with a single treatment.¹¹

Post-inflammatory hyperpigmentation

The result of treatment of post-inflammatory hyperpigmentation and melasma with laser is unpredictable and often unsatisfactory.¹²

Naevocellular naevi

Although laser treatment of many pigmented lesions is accepted, treatment of naevocellular nevi is an evolving field with much controversy. It is unknown whether laser treatment increases the risk of malignant transformation by irritating melanocytes or decreases it by decreasing the melanocytic load. For this reason, laser treatment of naevi should be undertaken only after careful consideration.

Dermal pigmented lesions

Naevus of Ota

Naevus of Ota is a form of dermal melanocytic hamartoma that appears as a bluish discoloration in the tri-

geminal region. Histologic examination shows long, dermal melanocytes scattered largely in the upper half of the dermis. The dermal melanocytes found within these lesions contain melanin and are highly amenable to treatment with Q-switched ruby¹³, alexandrite¹⁴ or neodymium-YAG laser.¹⁵

Blue naevi

Blue naevi are benign melanocytic lesions that arise spontaneously in children or young adults. The melanocytes lie deep within the dermis and the blue-black colour results from the Tyndall light scattering effect of the overlying tissues. Blue naevi are usually removed for cosmetic reasons. The deep dermal melanocytes respond well to Q-switched laser treatment.¹⁶

Acquired bilateral naevus of Ota-like macules

Acquired bilateral naevus of Ota-like macules (ABNOMs), also called naevus of Hori, is a common Asian condition that is characterized by bluish hyperpigmentation in the bilateral malar regions. Unlike naevus of Ota, ABNOM is an acquired condition that often develops after the age of 20, involving both sides of the face. Promising results with Q-switched ruby¹⁷, the combination of the CO₂ and the Q-switched ruby¹⁸, alexandrite¹⁹ and neodymium-YAG²⁰ have been reported.

Tattoos

The popularity of tattoos is burgeoning with 20-30 million tattooed individuals in the Western World. Requests for removal can be expected to rise concurrently with increased applications. Despite their relatively easy acquisition, the removal of tattoos has long been a real problem. For Q-switched laser treatment to be effective, the absorption peak of the pigment must match the wavelength of the laser energy.

FUTURE DEVELOPMENTS

Non-invasive, real-time optical diagnostic tools (like Optical Coherence Tomography, confocal microscopy, multispectral digital imaging, polarized multispectral imaging) are being studied. They would be very useful for accurate diagnosis before treatment or to detect events in the skin associated with efficacy and safety following treatment. Optical clearing of skin with hyperosmotic chemical agents is currently under investigation. It reduces optical scattering in the skin, thereby enhancing the effective light dose that reaches the pigment cells or tattoo particles.²¹

LITERATURE

1. Kilmer SL, Wheeland RG, Goldberg DJ, Anderson RR. Treatment of epidermal pigmented lesions with the frequency-doubled Q-switched Nd:YAG laser. A controlled, single-impact, dose-response, multicenter trial. *Arch Dermatol* 1994;130:1515-1519.
2. Raulin C, Schonemark MP, Greve B, Werner S. Q-switched ruby laser treatment of tattoos and benign pigmented skin lesions: a critical review. *Ann Plast Surg* 1998;41:555-65.
3. Papadavid E, Walker NP. Q-switched alexandrite laser in the treatment of pigmented macules in Laugier-Hunziker syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001;15:468-9.
4. Bjerring P, Christiansen K, Troilius A, Dierickx C. Facial photo rejuvenation using two different intense pulsed light (IPL) wavelength bands. *Lasers Surg Med* 2004;34:120-126.
5. Mehrabi D, Brodell RT. Use of the alexandrite laser for treatment of seborrheic keratoses. *Dermatol Surg* 2002;28:437-9.
6. Jang KA, Chung EC, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Successful removal of freckles in Asian skin with a Q-switched alexandrite laser. *Dermatol Surg* 2000;26:231-4.
7. Grossman MC, Anderson RR, Farinelli W, Flotte TJ, Grevelink JM. Treatment of café au lait macules with lasers. A clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol* 1995;131:1416-20.
8. Shimabashi T, Kamide R, Hashimoto T. Long-term follow-up in treatment of solar lentigo and café-au-lait macules with Q-switched ruby laser. *Aesth Plast Surg* 1997;21:445-8.
9. Alora MB, Arndt KA. Treatment of a café-au-lait macule with the erbium:YAG laser. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:566-8.
10. Grevelink JM, Gonzalez S, Bonoan R, Vibhagool C, Gonzalez E. Treatment of naevus spilus with the Q-switched ruby laser. *Dermatol Surg* 1997;23:365-9.
11. Trelles MA, Allones I, Velez M, Moreno-Arias GA. Becker's naevus: Erbium:YAG versus Q-switched Neodymium:YAG. *Lasers Surg Med* 2004;34:295-297.
12. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:592-7.
13. Chang CJ, Nelson JS, Achauer BM. Q-switched ruby laser treatment of oculodermal melanosis (naevus of Ota). *Plast Reconstr Surg* 1996;98:784-90.
14. Alster TS, Williams CM. Treatment of naevus of Ota by the Q-switched alexandrite laser. *Dermatol Surg* 1995;21:592-6.
15. Chan HH, Ying SY, Ho WS, Kono T, King WW. In vivo trial comparing patients' tolerance of Q-switched Alexandrite (QS Alex) and Q-switched neodymium:yttrium-aluminum-garnet (QS Nd:YAG) lasers in the treatment of naevus of Ota. *Lasers Surg Med* 1999;24:24-8.
16. Milgraum SS, Cohen ME, Auletta MJ. Treatment of blue nevus with the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:307-10.
17. Kunachak S, Leelaudomlapi P, Sirikulchayanonta V. Q-Switched ruby laser therapy of acquired bilateral naevus of Ota-like macules. *Dermatol Surg* 1999;25:938-41.
18. Manuskitti W, Sivayathorn A, Leelaudomlapi P, Fitzpatrick RE. Treatment of acquired bilateral naevus of Ota-like macules (Hori's naevus) using a combination of scanned carbon dioxide laser followed by Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:584-91.
19. Lam AY, Wong DS, Lam LK, Ho WS, Chan HH. A retrospective study on the efficacy and complications of Q-switched alexandrite laser in the treatment of acquired bilateral naevus of Ota-like macules. *Dermatol Surg* 2001;27:937-41.
20. Polnikorn N, Tanrattanakorn S, Goldberg DJ. Treatment of Hori's naevus with the Q-switched Nd:YAG laser. *Dermatol Surg* 2000;26:477-80.
21. Khan MH, Choi B, Chess S, M Kelly K, McCullough J, Nelson JS. Optical clearing of in vivo human skin: implications for light-based diagnostic imaging and therapeutics. *Lasers Surg Med* 2004;34:83-5.

Melanoom: nieuwe richtlijn

W. Bergman

NIEUWE RICHTLIJN

In de afgelopen twee jaar heeft de Nederlandse Melanoom Werkgroep gewerkt aan de herziening van de oude Richtlijn Melanoom uit 1997. Er werd een sub-commissie gevormd waarin alle relevante specialismen waren vertegenwoordigd, alsmede een vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging en een oncologisch verpleegkundige.* De nieuwe richtlijn is volgens de "evidence-based" methode tot stand gekomen en de openbare verdediging heeft plaats gehad op 4 juni 2004.

De richtlijn is inmiddels in druk verschenen en toegezonden aan alle specialisten die betrokken zijn bij het diagnosticeren en behandelen van melanomen.**

Van de 11 thema's die werden onderzocht zijn er vier speciaal van belang voor de dermatoloog en komen hieronder kort aan bod: het nieuwe stageringsschema, de aanbeveling ten aanzien van dermatoscopie, het beleid ten aanzien van de follow-up en de schildwachtklierprocedure. Tevens zullen de adviezen voor patiënten met klinisch atypische naevi worden besproken.

STAGERING VAN HET MELANOOM

Naar aanleiding van een artikel van Balch et al.¹ werd door de AJCC (American Joint Committee on Cancer) Melanoma Committee de aanbeveling gedaan de bestaande staging van melanoom aan te passen aan de nieuwe inzichten, ofschoon men zich realiseerde dat daardoor het vergelijken van oude onderzoeken met nieuwe bemoeilijkt zal worden. De Nederlandse Melanoom Werkgroep heeft deze nieuwe staging integraal overgenomen (tabel 1).

Kort samengevat zijn er drie grote veranderingen: 1) de aanwezigheid van ulceratie is een extra parameter in de bepaling van de tumor (T)-classificatie; 2) in de classificatie van het N (node)-stadium speelt de hoeveelheid positieve klieren bij lymfklierdissectie een rol evenals het feit of er sprake is van micro- of macrometastasering; 3) in de M (metastasen)-categorie speelt een verhoogd LDH een rol.

Samenvatting

In 2004 is er een nieuwe 'evidence-based' Richtlijn Melanoom gereed gekomen, opgesteld door de Nederlandse Melanoom Werkgroep. Voor de dermatologie zijn met name de volgende 4 punten van belang: De nieuwe staging van de American Joint Committee on Cancer (AJCC): 1) Dermatoscopie bevordert de klinische accuratesse en het gebruik van deze techniek dient te worden bevorderd; 2) De follow-up van patiënten met melanomen ≤ 1 mm wordt niet meer noodzakelijk geacht; 3) Er kan worden volstaan met instructie voor zelfonderzoek; 4) De schildwachtklierprocedure is geen standaard diagnostische methode.

Summary

In 2004 The Netherlands Working Party on Melanoma (NMW) has developed an evidence based Guideline for Melanoma management. For dermatologists 4 points are relevant: 1) The new American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system; 2) Dermatoscopy is recommended, as this method increases accuracy in the clinical diagnosis of pigmented lesions; 3) Patients with melanoma thickness ≤ 1 will no longer be included in follow up schemes; 4) The sentinel node procedure has been recognized as a prognostic tool; however, due to lack of information on the effect on patient survival, it is not recommended as a standard of care.

melanoom - richtlijn - dermatoscopie

melanoma - guideline - dermatoscopy

In het artikel van Balch et al. staan achter elk stadium ook de percentages 10-jaars overleving genoemd (tabel 1). De Richtlijnwerkgroep heeft er vanaf gezien deze mede op te nemen in de Richtlijn, omdat deze getallen in Nederland gunstiger blijken te zijn. Overigens stijgen zowel de incidentie als de mortaliteit beide nog in Nederland.²

DERMATOSCOPIE

Kan dermatoscopie de accuratesse van de klinische diagnostiek verbeteren? Over dit onderwerp is veel literatuur verschenen en er zijn zelfs twee recente meta-analysen, welk type onderzoek in de 'evidence-based'-methodiek de hoogste waardering heeft (A1).^{3,4} De conclusie van beide meta-analysen was de zelfde: dermatoscopie draagt aanzienlijk bij aan de betrouwbaarheid van de klinische diagnostiek van het melanoom, vooropgesteld dat de

Correspondentie-adres:
Mw. Dr. W. Bergman, dermatoloog, Afdeling Huidziekten, LUMC, Albinusdreef 2
2300 RC Leiden, tel.: 071-5262497, E-mail: wbergman@lumc.nl of
wilmabergman@planet.nl

Tabel 1. Indeling in stadia volgens de nieuwe AJCC-criteria.

AJCC	TNM stage	Criteria for staging
1A	T1aNoMO	T1a = Breslow ≤ 1 mm, no ulceration(U-) and Clark level < III
1B	T1bNoMO	T1b = Breslow ≤ 1 mm with ulceration (U+) or Clark level \geq IV
	T2aNoMO	T2a = Breslow 1.01-2.0 mm U-
IIA	T2b/T3aNOMO	T2b = Breslow 1.01-2.0 mm, U+ / T3 = 2.0-4.0 mm U-
IIB	T3b/T4aNOMO	T3b = Breslow 2.01-4.0 mm U+ / T4 >4.0 mm U-
IIC	T4bNOMO	T4b = Breslow >4.0 mm U+
IIIA	Any TaN1a/N2aMO	U-, N1a = 1 lymph node microscopically + / N2 = 2-3 nodes
IIIB	Any TbN1a/N2aMO	U+, N1a = 1 lymph node microscopically + / N2 = 2-3 nodes
IIIC	Any TbN1b/N2bMO	U+, N1b = 1 lymph node macroscopically + / N2= 2-3 nodes
	Any TN3MO	U- or U+, N3 \geq 4 nodes, satellite or in transit metastases
IV	Any T any NM1a	M1a = nodal metastases with normal LDH distant skin, subcutaneous with normal LDH
	Any T any NM1b	M1b = lung metastases with normal LDH
	Any T any NM1c	M1c = LDH elevated and/ or any non-pulmonary visceral metastases

artsen in deze methoden getraind zijn! In ongetrainde handen echter, zal het gebruik van de dermatoscoop tot verlies van accuratesse leiden. Met het oog hierop heeft de richtlijnwerkgroep de aanbeveling geformuleerd dat dermatologen (en huisartsen, die de dermatoscoop willen gaan gebruiken) zich (zonodig) moeten laten bijscholen. Instructie over dermatoscopische kenmerken valt buiten het bestek van dit artikel, maar ik kan verwijzen naar mijn artikel hierover in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.⁵

CONTROLES VAN DE PATIËNT

Voorheen werd in de Richtlijn Melanoom geadviseerd om, nadat een melanoom chirurgisch was verwijderd, een follow-up-periode aan te houden van vijf jaar bij melanomen met een Breslow-dikte van 1,5 mm of dunner en een periode van 10 jaar voor melanomen met een Breslow-dikte van meer dan 1,5 mm. De vraagstelling voor het literatuuronderzoek was hier: wat is het nut van follow-up voor de patiënt? Deze vraag werd later gepreciseerd tot: wordt de overleving gunstig beïnvloed door periodieke controle van melanoompatiënten?

Er bleek geen enkel prospectief gerandomiseerd onderzoek voorhanden te zijn waarin deze vraag werd beantwoord. Wel publiceerde de groep van Garbe een prospectief opgezet onderzoek over follow-up van 2.000 melanoompatiënten. Het betrof echter een evaluatie van een zeer stringent follow-up-beleid, zoals men dat in Duitsland

adviseert.⁶ Er was in dit onderzoek geen controlepopulatie waarin dat stringente beleid achterwege werd gelaten. Ook waren er enkele methodologische mankementen, waardoor er geen conclusie mogelijk was met betrekking tot de door de Richtlijnwerkgroep gestelde vraag.

Er was dus geen deugdelijk bewijs voor het nut van follow-up. Dit leidde in eerste instantie tot het volledige loslaten van richtlijnen hieromtrent. Dit standpunt werd door meerdere leden van de Commissie, met name door de vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging, ten sterkste afgeraden. Een van de bezwaren was dat de patiënten in Nederland in elk ziekenhuis verschillend behandeld zouden worden. Uiteindelijk werd besloten tot het volgende compromis:

Breslow-dikte tot en met 1 mm:

Eénmalig controlebezoek een maand na de behandeling van een primair melanoom. De patiënt kan dan zijn of haar vragen stellen en geïnstrueerd worden voor zelfonderzoek. Er wordt aan de patiënt uitgelegd dat verdere controle de kans op genezing niet verbetert, maar dat bij klachten steeds een afspraak op korte termijn kan worden gemaakt.

Breslow-dikte meer dan 1 mm:

1ste jaar: 1 keer per 3 maanden controle
2de jaar: 1 keer per 4 maanden controle
3de tot en met 5de jaar: 1 keer per 6 maanden controle

Breslow-dikte meer dan 2 mm tevens:

6de tot en met 10de jaar: 1 keer per jaar controle

Het schema voor melanomen met een Breslow-dikte boven de 1 mm verschilt niet van het schema in de vorige richtlijn. Uiteraard zijn er redenen denkbaar om patiënten met een melanoom met een dunne Breslow-dikte toch terug te zien. Bovendien zijn er ook aanbevelingen gedaan voor patiënten met risicofactoren, zoals de aanwezigheid van meer dan 5 atypische naevi of erfelijk melanoom in de familie. De werkgroep is van mening dat regelmatige controle van gepigmenteerde laesies bij een bekend familiair verhoogd risico op melanoom geïndiceerd is. Een controle eens per 6-12 maanden wordt voldoende geacht.

Verder heeft de Richtlijnwerkgroep ook adviezen gedaan ten aanzien van de inhoud van de periodieke controles: inspectie van de huid en het litteken, palpatie van de regionale lymfklieren en van het litteken en het gebied tussen litteken en regionale lymfklieren in het verloop van de lymfbanen. Er is routinematig geen noodzaak voor lymfklierechografie, uiteraard wel op indicatie.

De schildwachtklierprocedure (sentinel node biopsy)

Al enkele jaren wordt in Nederland in veel ziekenhuizen een schildwachtklierextirpatie gedaan bij patiënten met een melanoom met een Breslow-dikte vanaf 1 mm, overigens zonder dat alle ins en outs van deze handelwijze al bekend zijn. Het concept van de stapsgewijze progressie van metastasen in het lymfeklierstelsel is voor melanoom aangetoond.⁷ Bij de schildwachtklierprocedure wordt met een kleine chirurgische ingreep de lymfeklier, waar de tumor rechtstreeks op draineert, verwijderd. Deze klier wordt opgespoord door een radioactieve stof en een blauwe kleurstof in te spuiten op de plaats van het melanoom. Metastasen kunnen zo in een preklinisch stadium worden aangetoond en zo kan prognostische informatie worden verkregen. Het is tot nu toe niet duidelijk of door vroegtijdige verwijdering van lymfeklieren overlevingswinst geboekt kan worden. De resultaten van de prospectief gerandomiseerde studie naar deze cruciale vraag worden niet vóór 2005 verwacht.

De schildwachtklierprocedure vergroot in elk geval wel de nauwkeurigheid van stadiëren.^{8,9} Nederlandse onderzoeken hebben uitgewezen, dat de overleving na vijf jaar ongeveer 90% bedraagt, indien de schildwachtklier tumorvrij is en ongeveer 65% indien er sprake is van metastasering.^{10,11} In het nieuwe AJCC-stagerings-systeem is ook rekening gehouden met uitkomsten uit het schildwachtklieronderzoek, in die zin dat er een onderverdeling wordt gemaakt naar micro- en macro-metastasen in het N-stadium.

Naast de voordelen dient men ook rekening te houden met mogelijk nadelige gevolgen van de sentinel node-biopsie, zoals fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, in transit metastasen (het vastlopen (entrapment) van tumorcellen in het litteken na de klierextirpatie), allergische reacties op de kleurstof of (mild) lymfoedeem.

De werkgroep adviseert om de schildwachtklierbiopsie te reserveren voor patiënten die zo goed mogelijk geïnformeerd willen zijn over hun prognose. De sentinel node-procedure behoort dus niet tot de standaarddiagnostiek!

Omdat een schildwachtklierprocedure enkele maanden na de reëxcisie niet meer zinvol is, raad ik iedereen aan de schildwachtklierprocedure (met de voors en tegens) wel te bespreken met de patiënt. Mocht de patiënt namelijk naderhand (bijvoorbeeld via het internet) van deze mogelijkheid horen en hij wil deze optie benutten, dan kan het vaak te laat zijn.

Andere methoden om een patiënt na de reëxcisie van een melanoom nog verder te screenen op metastasering (bijvoorbeeld met X-thorax, CT-scan, PET-scan etc) wordt afgeraden op grond van het ontbreken van bewijs in de literatuur voor het nuttig effect hiervan.

Screening van personen met een verhoogd risico op melanoom

Het is aannemelijk dat mensen met een familiair verhoogd risico op het krijgen van een melanoom, baat hebben bij regelmatige controle. Bij de hieronder genoemde patiëntencategorieën vindt deze surveillancie in Nederland reeds plaats. Daarbij is overigens niet bekend in welke mate de sterftেকans aan melanoom in deze cohorten verhoogd zou zijn zonder controles. Over het algemeen worden de controles eens per 6 of per 12 maanden uitgevoerd.

Bij patiënten met een verhoogd risico op melanoom gaat het vooral om mensen met een familiair dysplastisch naevussyndroom (ook wel FAMMM of familial atypical multiple mole-melanoma syndrome genoemd) of een sporadisch dysplastisch naevussyndroom.

Bij patiënten met het FAMMM-syndroom leidt regelmatige controle tot het opsporen van melanomen in een vroeger stadium.^{12,13} Een eventuele invloed daarvan op het sterftecijfer is echter (nog) niet aangetoond. In de Richtlijn worden de volgende definities gegeven:

1. Dysplastische naevi naevocellulaires:

Klinisch wordt bij dysplastische naevi bij voorkeur gesproken over 'klinisch atypische' naevi. De klinische diagnose berust op de aanwezigheid van tenminste 3 van de volgende 5 criteria. Geen daarvan is obligaat:

- ≥ 5 mm in doorsnede
- vage begrenzing
- onregelmatige vorm
- onregelmatige pigmentatie
- erytheem (wegdrukbaar).

2. Dysplastisch Naevus Syndroom (DNS):

2.1 Familiair DNS (= FAMMM-syndroom)

Melanoom met/zonder dysplastische naevi naevocellulaires bij tenminste 2 eerstegraads familieleden of 3 melanomen bij tweedegraads familieleden.

2.2 Sporadisch DNS

Een melanoom en tenminste 5 dysplastische naevi naevocellulaires bij een patiënt met negatieve anamnese op melanoom bij eerste- en tweedegraads familieleden: kinderen, broers, zusters, ouders, ooms, tantes en grootouders.

DNA-onderzoek

Onderzoek naar het veroorzakende gen in een FAMMM-familie kan uitsluitend plaatsvinden bij één van de melanoompatiënten. Indien er sprake blijkt te zijn van de P16-Leiden of een andere P16-mutatie, kan desgewenst aan de familieleden via een Klinisch Genetisch Centrum presymptomatisch DNA-diagnostiek worden aangeboden. Bij ongeveer 60% van de FAMMM-families is het veroorzakende gen onbekend; uiteraard is er dan geen mogelijkheid voor presymptomatische DNA-diagnostiek. FAMMM-families dienen liefst te worden aangemeld bij de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren. Het doel van deze Stichting is registratie van families met erfelijke vormen van kanker en het bevorderen van screening van risicodragende personen; tevens draagt het bij aan wetenschappelijk onderzoek.

*** VOETNOTEN**

- Prof. dr. D.J. Ruiters, patholoog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, voorzitter
- J.C. Aalders, voormalig voorzitter Stichting Melanoom
- Mw. dr. L. Bergman, Hoofd Medische Zorg, Integraal Kankercentrum West, Leiden, procesbegeleider Nederlandse Melanoomwerkgroep
- Mw. dr. W. Bergman, dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, voorzitter Nederlandse Melanoom Werkgroep
- Dr. J.W.W. Coebergh, epidemioloog, Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven
- Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog, adjunct-directeur medische specialistische kwaliteit, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

- Prof.dr. H.J. Hoekstra, chirurg, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- Mw. prof.dr. C.C.E. Koning, radiotherapeut, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof.dr. B.B.R. Kroon, chirurg, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. W.H.J. Kruit, internist-oncoloog, Erasmus MC-Daniel den Hoed Oncologisch Centrum, Rotterdam
- Prof.dr. W.J. Mooi, patholoog, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. O.E. Nieweg, chirurg, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Mw. M.E.W.J. Peters, researchverpleegkundige, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

** U kunt telefonisch een exemplaar aanvragen bij het CBO: tel.: 030-2843920

LITERATUUR

1. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. A new American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:1484-1491.
2. Vriesde E, Schouten LJ, Visser O, Eggermont AMM, Coebergh JWW. Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a Northwest to Southeast gradient? *Int J Cancer* 2003;107:119-26.
3. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Aaiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? *Arch Dermatol* 2001;137:1343-1350.
4. Kittler H, Pehamberger H, Wolff, Binder M. Review 'Diagnostic accuracy of dermoscopy'. *Lancet Oncol* 2002;3:159-65.
5. Bergman W. Dermatoscopie, een aanwinst voor de klinische diagnostiek van gepigmenteerde laesies. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1574-1578.
6. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003;21:520-529.
7. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-767.
8. Balch CM. Surgical management of regional lymph nodes in cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:511-524.
9. Essner R, Conforti A, Kelley MC, et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:442-449.
10. Vuylsteke RJCLM, van Leeuwen PAM, Staius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003;21:1057-1065.
11. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Kroon BBR. A review and evaluation of sentinel node procedures in 250 patients with cutaneous melanoma with a median follow up of six years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681-688.
12. Vasen HF, Bergman W, van Haeringen A, Scheffler E, van Slooten E. The familial dysplastic nevus syndrome: natural history and impact of screening on prognosis. A study of 9 families in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25: 337-341.
13. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, Elder DE, Guerry D 4th, Organic SM. Risk of melanoma and other cancers in melanoma-prone families. *J Invest Dermatol* 1993;100:3508-3555.

BIJSLUITER

Dysplastische naevi; een evidence-based benadering

L. Brochez

De eerste beschrijving van dysplastische naevi en hun associatie met melanoom in de medische literatuur dateert van 1978. Clark et al. gebruikten de term BK mole syndrome, waarbij B en K de initialen waren van 2 bestudeerde families waarin dysplastische naevi en melanoom voorkwamen.¹ Lynch et al. noemden de combinatie van dysplastische naevi en familiair melanoom familial atypical multiple mole syndrome (FAMMM).² Deze publicaties beschreven het familiair voorkomen van eigenaardige naevi in een bepaalde fenotypische context en met een histologisch beeld gekenmerkt door architecturale en cytologische atypie. Latere studies hebben aangetoond dat er geen 100% correlatie bestaat tussen de aan- of afwezigheid van klinische atypische kenmerken en de aan- of afwezigheid van architecturale en cytologische atypie bij microscopisch onderzoek.³⁻⁵

De term dysplastische naevus wordt niet door iedereen in dezelfde betekenis gebruikt. Wij verkiezen daarom de term klinisch atypische naevus om een bepaald klinisch beeld aan te duiden, ongeacht de histologie. Voor de microscopische bevindingen kan men beter beschrijvende termen gebruiken, zoals naevus met architecturale en cytologische atypie.

Verschillende cohortstudies⁶ hebben het risico van melanoom bij familiair voorkomende klinisch atypische naevi bevestigd en toonden tevens een verhoogd melanoomrisico aan bij sporadisch voorkomende klinisch atypische naevi. Dit laatste wordt ondersteund door de bevindingen van talrijke case-control studies.⁶ De klinisch atypische naevi zijn daarbij niet noodzakelijk precursorlaesies voor melanoom, maar worden eigenlijk meer beschouwd als risico-indicatoren. In dit licht bezien is een profylactische excisie van deze naevi dan ook niet zinvol.

Het nut van preventieve screening bij personen met klinisch atypische naevi is onduidelijk. Diverse studies toonden aan dat er bij regelmatige follow-up van personen met klinisch atypische naevi een hoger dan verwacht aantal dunne melanomen werd gevonden. Het gebruik van fotografie kon helpen bij het identificeren van verdachte laesies. In één studie is het effect van jaarlijkse preventieve screening bij 555 patiënten met familiair melanoom onderzocht.⁷ De eerste 2 melanomen in de familie werden indexcases genoemd, de andere waren nonsurveillance of surveillance melanomen naargelang

Samenvatting

De term dysplastische naevus kan het beste vervangen worden door de benaming klinisch atypische naevus voor de klinische en naevus met architecturale en cytologische atypie voor de histologische benadering. Er is geen 100% correlatie tussen het klinisch beeld van een atypische naevus en de histologische observatie van architecturale en cytologische atypie.

Klinisch atypische naevi zijn niet noodzakelijkerwijs precursorlaesies voor melanoom, maar moeten beschouwd worden als risico-indicatoren. De evidentie rond het nut van preventieve screening van personen met klinisch atypische naevi en van genetische screening in families met klinisch atypische naevi en melanoom wordt besproken.

Summary

The term dysplastic nevus should be replaced by clinically atypical nevus for the macroscopic approach and nevus with architectural and cytological atypia for the histologic approach. There is no 100% correlation between the clinical picture of atypical naevi and the histological finding of architectural and cytological atypia. Clinically, atypical nevi are not necessarily precursors of malignant melanoma, but should be regarded as risk markers. The evidence concerning the usefulness of surveillance of persons with clinically atypical naevi and genetic screening of people in families with clinically atypical naevi and melanoma is discussed.

dysplastische naevus - klinisch atypische naevus - screening

dysplastic naevus- clinical atypical naevus - screening

ze ontdekt werden vóór of na de start van het follow-up-programma. Opvallend was dat 46% van de melanomen door de patiënt zelf werden ontdekt en dat 23% van de melanomen werden gevonden aan de hand van fotografische documentatie. De indexcases vertoonden een opvallend minder gunstige prognose dan de surveillance cases, maar er was geen verschil in geschatte overleving tussen surveillance en nonsurveillance cases.

Ook is op dit moment het nut van routine *genetische* screening van mensen in families met familiair voorkomende atypische naevi en melanoom niet duidelijk.

Voor uitgebreidere informatie over diverse aspecten van dysplastische naevi verwijzen we graag naar een recente publicatie in het New England Journal of Medicine.⁶

Correspondentie-adres:
Prof. Dr. L. Brochez, Dienst Huidziekten, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185,
9000 Gent, België

LITERATUUR

1. Clark WH, Reimer RR, Greene MH. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 1978;114:732-8.
2. Lynch HT, Fritchot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Med Gen* 1978;15:352-6.
3. Kelly JW, Crutcher WA, Sagebiel RW. Clinical diagnosis of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:1044-1052.
4. Grob JJ, Andrac L, Romano MH et al. Dysplastic nevus in non-familial melanoma. A clinicopathological study of 101 cases. *Br J Dermatol* 1988;118:745-752.
5. Klein LJ, Barr RJ. Histologic atypia in clinically benign nevi. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:275-82.
6. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *NEJM* 2003;349:2233-4.
7. Masri GD, Clark WH, Guerry D, Halpern A, Thompson J, Elder D. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1042-1048.

Treatment of melanocytic naevi with laser

M. Landthaler

Since the mid 1990s various lasers have been used to treat melanocytic naevi, for example the Q-switched (Qs) ruby laser, the normal-mode or long-pulsed ruby laser, the Qs Nd:YAG-laser and the Qs alexandrite laser. In many studies clinical improvement has been reported, although the depth of effectiveness is limited to about 0.4 mm and therefore deeply located melanocytic cells can not be removed by these lasers.

Histologic studies after laser therapy clearly demonstrate that melanocytic cells beyond the superficial layer of fibrosis, i.e. below the depth of 0.4 mm, are still discernible. Therefore, clinically recurrent naevi occur and histologically pseudo-melanomas are often difficult to distinguish from true malignant melanomas.

An additional risk factor in the treatment of melanocytic lesions is the fact that even trained dermatologists can diagnose malignant melanomas up to a clinical certainty of only 85-90%. Investigations in shave biopsies have clearly shown that every 200th pigmented lesion excised as a melanocytic naevus was a misdiagnosed malignant melanoma.

Furthermore, we have to take into consideration the biological effects of sub-lethal laser irradiations on melanocytic cells. One study demonstrated that melanocytes appeared to be activated after exposure to sub-lethal laser irradiation. Melanoma cells show changes in cell surface receptor expression with alteration of cellular behaviour such as migration. Additionally, in melanoma cells an increase in p16 expression has been demonstrated. In recurrent pigmented macules which occur after Qs-alexandrite laser treatment of congenital melanocytic naevi, e-cadherin and TNF-alpha are downregulated.

Since 1999, occurrence of malignant melanomas after laser therapy of melanocytic lesions have been reported in several publications. Probably, most cases represent incorrect treatment based on clinical misdiagnosis. In some

Samenvatting

Melanocytair naevi zijn met verschillende types van lasers behandeld. Vaak is de verwijdering onvolledig met nalaten van klinisch moeilijk interpreteerbare melanocytenresten. Bovendien kunnen klinisch normaal uitziende pigmentlaesies melanomen zijn. Het verwijderen van melanocytair naevi met de laser zonder histologische controle kan dus het risico op onvolledige behandeling van een melanoom inhouden. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een subletale laserbestraling het biologisch gedrag van melanocyten kan veranderen. Chirurgische excisie met histologische controle blijft de gouden standaard voor verwijdering van naevi naevocellulair. Melanocytair naevi zijn geen goede indicatie voor behandeling met de laser.

Summary

Melanocytic naevi have been treated with various types of lasers. In many cases the removal is incomplete and melanocytic cells remain in the skin. These remnants are often very difficult to distinguish clinically from melanoma. On the other side clinically normal-looking pigmented lesions can harbour a melanoma. Removal of these lesions with the laser without histologic control carries the risk of incomplete treatment. Finally, there are indications that a sub-lethal laser irradiation may change the biological behaviour of the melanocyte. The golden standard for treatment of melanocytic lesions is surgical excision followed by histological examination. Melanocytic naevi do not present a routine indication for laser therapy.

behandeling - naevus - laser

treatment - naevus - laser

cases however laser induced progression has to be considered, as the interval between laser therapy and progression was short. Therefore, in our opinion, the gold standard for treatment of melanocytic lesions is surgical excision followed by histological examination. Melanocytic naevi do not present a routine indication for laser therapy.