

COLOFON

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei,
afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10 | 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007
E-mail: p.arnold@nvdv.nl

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. C.J.W. van Ginkel, dr. F.M. Garritsen

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra, dr. T.M. Le

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

DERMATOLOGIE DIGITAAL

DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal, dr. A.J. Onderdijk

DERMATOPATHOLOGIE

P.K. Dikrama

DERMATOSCOPIE

Dr. N.A. Kukutsch

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J. Toonstra, A. Glastra

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, J.C.J. Hellenbrand-Hendriks

PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

REFERATEN

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RICHTLIJNEN

Dr. J.J.E. van Everdingen

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

TIPS & TRICKS

Dr. H.J. Bovenschen

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, dr. S.M. Habib;
Groningen, F.M. Homan; Maastricht, C. Chandeck;
Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk;
Utrecht, dr. F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen
bij de hoofdredacteur, of zie www.nvdv.nl > Tijdschriften
en boeken > Richtlijnen auteurs.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy (L.fritschy@nvdv.nl)

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2018 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 230,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
zie redactiecoördinatie.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag
worden vervaelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd
gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of
enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door
fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder
voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.
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
of producten van advertenties. Uitgever en auteurs aan-
vaarden 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 professionele kennis en ervaring en de
te gebruiken informatie te controleren. ISSN 0925-8604

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het
tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten.
Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra
kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw
organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere
afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten.
De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.

INHOUD

TEN GELEIDE

- 3 SNNDV Nascholing
Kleur bekennen

4 PROGRAMMA

ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

- 6 Wat erfelijke ziekten ons leren over pigmentvorming
10 Hyperpigmentaties bij het kind: wanneer moet je je zorgen maken?
16 Cutane hypopigmentatie bij kinderen
20 Hyperpigmentatie van het gelaat
24 Pigmentstoornissen: valkuilen en instinkers
26 De rol van kleuren bij dermoscopie
30 Dermatoscopisch-pathologische correlatie van vlakke naevi
35 Behandeling van het gemetastaseerd melanoom

DIAKLINIEK

- 38 Necrolytisch migrerend erytheem zonder glucagonoom
41 Een mysterieuze cyste
44 Een reis met een staartje
45 Rode biljetjes
49 Een baby met bijzondere bultjes
54 Een interstitiële granulomateuze dermatitis na herpessimplexinfectie
56 Paraneoplastische dermatosen
59 Een migrerende zwelling van het gelaat

ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

- 62 Vitiligo: kliniek, pathofysiologie en behandeling
67 Carrousel van pigmentafwijkingen
72 Medicijngeïnduceerde huidpigmentaties

INTERVIEW MET PROF. DR. MARCEL F. JONKMAN

- 75 "Wie in openheid en oprechtheid andere mensen tegemoet treedt,
kan zich permitteren te acteren"

COVERFOTO

Oranje pulverocytair naevus: zie ook het artikel op pagina 30.



SNNDV Nascholing

Kleur bekennen

Het Bestuur van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie (SNNDV) is bijzonder verheugd u uit te nodigen op haar jaarlijkse nascholing, tevens jubileumeditie, op donderdag 8 en vrijdag 9 november 2018 in Brussel.

Deze tweedaagse nascholing zal volledig in het teken staan van pigmentafwijkingen, een niet te onderschatten en voortdurend evoluerend onderdeel van onze dagelijkse praktijk.

We zijn erg trots en dankbaar dat gerenommeerde sprekers, uit binnen- en buitenland, hebben toegezegd om onze kennis omtrent tal van kleurrijke pigmentstoornissen op te frissen. Behalve de genetische achtergrond en moleculaire mechanismen van pigmentafwijkingen worden de meest recente klinische, dermatoscopische en anatoom-pathologische aspecten van naevi en maligne melanoom belicht. We gaan bovendien dieper in op huidproblemen waar we bijna dagelijks mee worden geconfronteerd: vitiligo, storende hyperpigmentatie van het gelaat, pigmentstoornissen bij kinderen (en wanneer je je al dan niet zorgen dient te maken), medicamenteus geïnduceerde pigmentletsels en het nut van lasers in de behandeling van pigmentafwijkingen.

Geheel volgens onze filosofie, en omdat klinische casuïstiek nu eenmaal ontzettend leerzaam is, tonen we u ook heel graag de valkuilen en 'instinkers' binnen de pigmentstoornissen, aangevuld met een kleurrijke carroussel van klinische gevallen, en -niet te vergeten- onze aloude diakliniek die ongetwijfeld velen onder U zal kunnen bekoren.

Als klap op de vuurpijl hebben we voor het eerst in de geschiedenis van de SNNDV een zinneprikkende "Mystery guest" uitgenodigd, die een perfecte aanloop vormt naar onze glamoureuze Black & White feestavond, in de haast feeërieke omgeving van Dolce La Hulpe, in het hartje van het Zoniënwoud.

Namens het bestuur van de SNNDV,
Olivier Aerts | Voorzitter

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.nl

LOCATIE

Dolce La Hulpe Brussels
135, Chaussée de Bruxelles | 1310 La Hulpe - België
Tel.: +32 (0)22 90 98 00 | Website: www.dolcelahulpe.com

SECRETARIAAT

Prof. dr. Hilde Lapeere
UZ Gent
De Pintelaan 185 | 9000 Gent | België
E-mail: hilde.lapeere@UGent.be

BESTUUR

Voorzitter
Prof. dr. Olivier Aerts
Secretaris
Prof. dr. Hilde Lapeere
Penningmeester
Drs. Raf Lijnen
Algemene leden
Dr. Veronique Meuleman
Drs. Patrick Kemperman
Dr. Martina van Geel-Kucharekova
Dr. Caroline Van den Keybus

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
Kettingstraat 77 | 5667 RG Geldrop | Nederland
Tel: +31 40 28 52 212 | E-mail: tonne@mediscon.nl

abbvie

GALDERMA



janssen

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

PROGRAMMA DONDERDAG 8 NOVEMBER 2018

10.00 - 10.30 uur	Ontvangst en inschrijving
10.30 - 13.00 uur	Workshops: Klinisch en microscopisch onderzoek van de haren <i>Veronique Meuleman</i> Dermatoscopie van pigmentletsels <i>Nicole Kukutsch</i> Digitaal compendium voor de dermatoloog <i>Hans Demeyer</i> Pigmentafwijkingen van de nagels <i>Leon Plusjé</i>
13.00 - 13.55 uur	Lunch en inschrijving
Voorzitters:	<i>Olivier Aerts Raf Lijnen</i>
13.55 - 14.00 uur	Opening door de voorzitter
14.00 - 14.45 uur	Pigmentstoornissen: from bench to bedside <i>Maurice van Steensel</i>
14.45 - 15.15 uur	Hyperpigmentaties bij kinderen: wanneer moet je je zorgen maken? <i>Marie-Anne Morren</i>
15.15 - 15.45 uur	Hypopigmentaties bij het kind <i>Elodie Mendels</i>
15.45 - 16.15 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Veronique Meuleman Martina van Geel-Kucharekova</i>
16.15 - 16.35 uur	Hyperpigmentatie van het gelaat <i>Lauranne Pierret</i>
16.35 - 16.55 uur	Lasers in de behandeling van pigmentletsels <i>Errol Prens</i>
16.55 - 17.15 uur	Pigmentstoornissen: valkuilen & instinkers <i>Marcel Bekkenk</i>
17.15 - 17.45 uur	Kleur bekennen <i>Mystery Guest</i>
19.30 uur	Avondprogramma

PROGRAMMA VRIJDAG 9 NOVEMBER

09.25 - 09.30 uur	Opening door de voorzitter
Voorzitters:	<i>Veronique Meuleman Patrick Kemperman</i>
09.30 - 10.00 uur	Dermoscopie van moeilijke pigmentletsels <i>Katrien Vossaert</i>
10.00 - 10.30 uur	Dermatoscopie – pathologische correlatie van vlakke naevi met ex-vivodermoscopie <i>Marc Haspeslagh</i>
10.30 - 11.00 uur	Behandeling van gemetastaseerd melanoom <i>Vibeke Kruse</i>
11.00 - 11.30 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Hilde Lapeere Raf Lijnen</i>
11.30 - 12.15 uur	<i>Spreker volgt</i>
12.15 - 13.15 uur	Lunch
Voorzitters:	<i>Caroline Van den Keybus Martina van Geel-Kucharekova</i>
13.15 - 14.45 uur	Diakliniek
14.45 - 15.15 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Olivier Aerts Patrick Kemperman</i>
15.15 - 15.45 uur	Vitiligo: kliniek en behandeling <i>Reinhart Speeckaert</i>
15.45 - 16.15 uur	Carrousel van pigmentafwijkingen <i>Julien Lambert</i>
16.15 - 16.45 uur	Drug-geïnduceerde huidpigmentaties <i>Marcel Bekkenk</i>
16.45 - 17.00 uur	Uitreiking reisstipendium en slotbeschouwing

SPREKERS

Dr. Marcel Bekkenk

Dermatoloog
Mohs Klinieken Amsterdam
Claude Debussylaan 263 | 1082 MC Amsterdam | Nederland
E-mail: bekkenk@gmail.com

Prof. dr. Cédric Blanpain

Dermatoloog
Laboratory of Stem Cells and Cancer
Université Libre de Bruxelles
Lenniksebaan 808 | 1070 Brussel | België
E-mail: labblanp@ulb.ac.be

Hans Demeijer

Trainer
CT Interactive bvba
Mosselveldstraat 34a | 9290 Overmere | België
E-mail: v-hansd@microsoft.com

Dr. Marc Haspeslagh

Dermatoloog
Consulent Dermatologie
Laboratorium Dermatopathologie
Universitair Ziekenhuis Gent
Motestraat 35 | 8850 Ardooie | België
E-mail: marchaspeslagh@skynet.be

Dr. Vibeke Kruse

Medische Oncologie
Universitair Ziekenhuis Gent
Corneel Heymanslaan 10 | 9000 Gent | België
E-mail: vibeke.kruse@uzgent.be

Dr. Nicole Kukutsch

Dermatoloog
Leids Universitair Medisch Centrum
Afd. Dermatologie
Albinusdreef 2 | 2300 RC Leiden | Nederland
E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

Prof. dr. Julien Lambert

Dermatoloog
UZ Antwerpen en Universiteit Antwerpen
Wilrijkstraat 10 | 2650 Edegem | België
E-mail: Julien.lambert@uza.be

Drs. Elodie Mendels

Dermatoloog
Erasmus MC
Afd. Dermatologie
Postbus 2040 | 3000 CA Rotterdam | Nederland
E-mail: e.mendels@erasmusmc.nl

Dr. Véronique Meuleman

Dermatoloog
Praktijk Dermatologie Tielt
Meulebeeksesteenweg 87 | 8700 Tielt | België
E-mail: Veronique.meuleman@doktermeuleman.be

Dr. Marie-Anne Morren

Dermatoloog
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33 | 3000 Leuven | België
E-mail: marie-anne.morren@uzleuven.be

Dr. Lauranne Pierret

Dermatoloog
Alsebergsesteenweg 397 | 1653 Dworp | België
E-mail: lauranne.pierret@gmail.com

Drs. Leon Plusje

Dermatoloog
Rode Kruis Ziekenhuis
Vondellaan 13 | 1942 LE Beverwijk | Nederland
E-mail: lplusje@rkz.nl

Prof. dr. Errol Prens

Dermatoloog
Erasmus MC
Afd. Dermatologie
Postbus 2040 | 3000 CA Rotterdam | Nederland
E-mail: e.prens@erasmusmc.nl

Prof. dr. Maurice van Steensel

Dermatoloog
Immunos
8A Biomedical Grove | Singapore 138648
E-mail: maurice.vansteensel@imb.a-star.edu.sg

Dr. Reinhart Speeckaert

Dermatoloog
Universitair Ziekenhuis Gent
Corneel Heymanslaan 10 | 9000 Gent | België
E-mail: Reinhart.speeckaert@uzgent.be

Dr. Katrien Vossaert

Dermatoloog
Praktijk Dermatologie Maldegem
Academisch consulent
Universitair Ziekenhuis Gent
Stationsstraat 92 | 9990 Maldegem | België
E-mail: katrien.vossaert@pandora.be



Wat erfelijke ziekten ons leren over pigmentvorming

M.A.M. van Steensel

Dit artikel bespreekt op beknopte wijze een aantal erfelijke stoornissen van de pigmentvorming en wat deze ons leren. Pigmentatie is een ingewikkeld gebeuren, waarin talrijke processen nauwkeurig op elkaar moeten worden afgestemd. Het is wellicht nog het meest verbazingwekkend dat dit doorgaans vlekkeloos verloopt.

In de dagelijkse praktijk ziet de dermatoloog echter met regelmaat afwijkingen van de pigmentvorming. Denk bijvoorbeeld aan leverschimmels (lentigo senilis/solaris) in de verouderende huid. Deze zijn het gevolg van chronische blootstelling aan ultraviolette B-straling (UVB). Hoe dat tot lentigines kan leiden is onduidelijk. UVB beschadigt het erfelijk materiaal (DNA) van cellen in de huid. Men kan zich voorstellen dat abnormale groei of afwijkend gedrag van een getroffen cel het gevolg is. Maar welke moleculaire mechanismen zijn verantwoordelijk? En welk celtype?

Nauwgezette bestudering van genetisch bepaalde pigmentstoornissen verschaft een mogelijk antwoord op deze vraag. Talrijke lentigines zijn een kenmerk van meerdere erfelijke huidziekten (genodermatosen), maar worden vooral gezien in de zogeheten 'RASopathiën'. Dit is een groep van erfelijke aandoeningen, veroorzaakt door activerende mutaties in genen die coderen voor onderdelen van de RAS-MAPK-sig-naal-cascade. [1] Deze signaalroute bepaalt mede of en hoe snel pigmentcellen (melanocyten) zich vermenigvuldigen. Als zodanig speelt ze een sleutelrol in het ontstaan van melanoom. [2]

Aldus kan men veronderstellen dat lentigo solaris ontstaat nadat UVB in de melanocyt een gen in de RAS-MAPK-cascade beschadigt. Overmatige celgroei is het gevolg. Dit scenario wordt ondersteund door de waarneming van BRAF-mutaties in lentigo-malignamelanoom. [3] Met moderne technologie zoals eencellige sequencing kan men verder de hypothese op betrekkelijk eenvoudige wijze toetsen.

HET MECHANISME VAN PIGMENTVORMING

Het voorgaande maakt duidelijk dat erfelijke aandoeningen basale biologische mechanismen kunnen ontsluiten. Dit overzicht beperkt zich tot de voornaamste stappen in de pigmentvorming. Ik bespreek deze kort, gevolgd door een beknopt overzicht van de geassocieerde genodermatosen. Deze hebben steeds meerdere varianten (te vinden in de OMIM database, www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). Dit komt

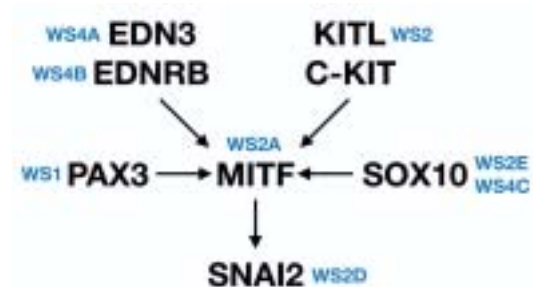
doordat verschillende genen nauw samenwerken bij iedere stap in de pigmentproductie. Voor details: zie elders verschenen overzichtsartikelen. [4-6]

Stap 1: vorming en migratie van de neurale lijst

Melanocyten komen voort uit de neurale lijst (crista neuralis, CN). Dit is een uiterst mobiele populatie van cellen, afkomstig uit het neuro-ectoderm. Deze maakt niet alleen pigmentcellen, maar draagt ook bij aan (onder andere) het aangezicht en delen van het perifere zenuwstelsel, vooral in de darm. [7] We weten dit dankzij het waardenburgsyndroom (WS), waarbij de migratie van CN-cellen is verstoord.

Waardenburgsyndroom (meerdere varianten)

Er zijn meerdere varianten bekend van deze autosomaal dominante aandoening. Alle zijn het gevolg van mutaties in verschillende genen die samenwerken bij de migratie van CN-cellen en het starten van de pigmentsynthese (figuur 1). Alle typen WS gaan gepaard met de klassieke trias van gebrek



Figuur 1. Het signaalnetwerk verantwoordelijk voor migratie van de neurale lijst, zoals aan het licht gebracht door de verschillende typen waardenburgsyndroom (WS).

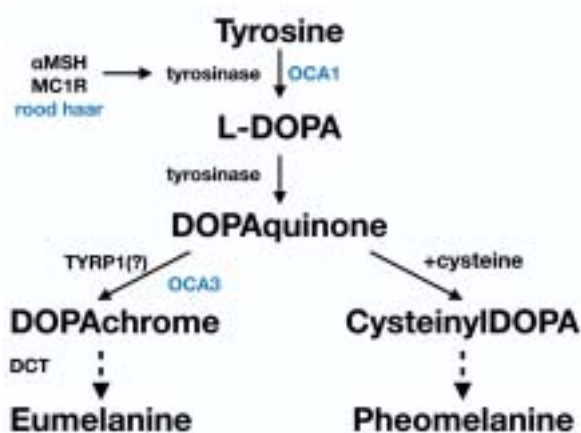
EDN, endotheline; EDNRB, endothelin receptor type B; KITL, KIT ligand; C-KIT, proto-oncogen c-KIT; MITF, melanogenesis associated transcription factor; PAX, paired box; SOX, SRY Box. MITF, PAX3 en SOX10 zijn transcriptiefactoren.

Dermatoloog, Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore en Skin Research Institute of Singapore, Agency for Science, Technology and Research, Singapore

aan pigment in gelaat, iris en haar, wijd uiteenstaande ogen en gehoorverlies. Sommige varianten veroorzaken daarnaast de ziekte van Hirschsprung, al dan niet met perifere neuropathie (type 4C).

Stap 2: synthese van melanine

Melanocyten maken twee typen pigment: eumelanine (zwart/bruin) en feomelanine (rood/geel). Het laatste is verantwoordelijk voor de roze kleur van tepels en lippen in mensen met een lichte huid. [8] Blootstelling aan UVB leidt tot DNA-schade in keratinocyten. De TP53-activatie die daarvan het gevolg is, geeft aanleiding tot productie van pro-opiomelanocortine (POMC). POMC is het pre-prohormoon van α -melanocytstimulerend hormoon (α -MSH). Een nevenproduct van POMC is β -endorfine. Dit molecuul is verantwoordelijk voor de verslavende werking van zonnebanken. [9,10] α -MSH bindt aan de melanocortine 1-receptor (MC1R), die op zijn beurt de transcriptiefactor MITF inschakelt. De laatste zet vervolgens de pigmentsynthese in gang (figuur 2). Verlaagde activiteit van MC1R is geassocieerd met rood haar, lichte huid en sproeten en een verhoogde kans op melanoom (OMIM #266300).



Figuur 2. De biosynthese van melanine, met de daarvoor noodzakelijke enzymen. Deficiëntie daarvan leidt tot oculocutane albinisme (OCA). Er zijn nog andere typen OCA, die worden veroorzaakt door mutaties in eiwitten die niet direct betrokken zijn bij de pigmentsynthese. Een voorbeeld is rood haar, geassocieerd met verminderd functioneren van de melanocortinereceptor 1 (MC1R). DOPA, L-3,4-dihydroxyphenylalanine; TYRP1, tyrosinase related protein 1; DCT, DOPAchrome tautomerase.

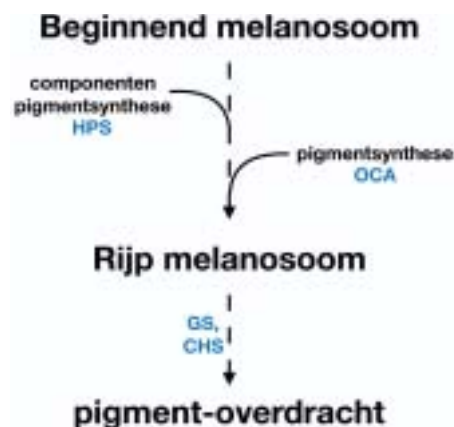
Oculocutane albinisme (OCA, meerdere varianten)

De eerste stap in melaninesynthese is de omzetting van tyrosine naar DOPAquinone, gecatalyseerd door tyrosinase. Het ontbreken van dit enzym leidt tot oculocutane albinisme type I (OCA1), zonder twijfel de bekendste erfelijke pigmentsstoornis. [11] Mensen met OCA1 ontberen alle pigment in huid, haar en ogen. Als nog enige tyrosinaseactiviteit resteert, is het resultaat OCA1B, *yellow type-albinisme*. Voor de productie van eumelanine zijn twee enzymen nodig: DCT en TYRP1. Verlies van TYRP1-activiteit veroorzaakt rufusalbinisme, een zeldzame

variant gekenmerkt door rood haar en roodbruine huid in mensen met normaliter donkere huidskleur. [12]

Stap 3: biogenese en rijping van melanosomen

Pigmentvorming vindt plaats in het melanosoom. In dit gespecialiseerde organel slaan eu- en feomelanine als copolymeren neer op vezels met een amyloïdstructuur, gevormd door het eiwit PMEL. [13] De biogenese van melanosomen is een proces met minstens vier stappen (figuur 3), die we kennen door zeer zeldzame vormen van syndroomaal albinisme. [14,15] In de eerste drie wordt de machinerie voor pigment-synthese afgeleverd, zodat pigment kan worden afgezet op de PMEL-vezels. In de laatste stap wordt het melanosoom zelf naar de melanocyttaire dendriten vervoerd. Middels deze structuren levert de melanocyt pigment aan maximaal veertig keratinocyten.



Figuur 3. Sterk vereenvoudigd overzicht van melanosoombiogenese. Hermansky-pudlaksyndroom (HPS) wordt veroorzaakt door stoornissen in transport van de machinerie voor pigmentsynthese naar het melanosoom. Het griscellisyndroom (GS) en het chediak-higashisyndroom (CHS) ontstaan als de overdracht van pigment naar de keratinocyt verstoord is.

Hermansky-pudlaksyndroom (HPS, meerdere varianten)

Stap 2 en 3 in de melanosoombiogenese zijn verstoord in de verschillende varianten van HPS. [16] Dit zeldzame, maar zeer kenmerkende fenotype bestaat uit onvolledig oculocutane albinisme met verhoogde bloedingsneiging. Het blijkt dat de rijping van bloedplaatjes basale mechanismen deelt met die van melanosomen. Sommige typen HPS zijn daarnaast geassocieerd met immuundeficiëntie (HPS2) of longfibrose (HPS1/4). Dit komt doordat antigeenpresentatie en de productie van surfactant transporteiwitten gebruiken die ook nodig zijn voor de rijping van melanosomen. Het is intrigerend om te zien hoe de natuur steeds dezelfde gereedschappen gebruikt om gelijksoortige problemen op te lossen.

Stap 4: overdracht van pigment naar de keratinocyt

In deze stap wordt het rijpe melanosoom naar de dendriten verplaatst en van daaruit overgedragen aan de keratinocyt. Het transport naar de dendriten vereist dat het melanosoom wordt overgedragen van microtubuli naar actine vezels die

zich dicht bij de celmembraan bevinden. Verstoring van dat proces leidt tot het griscellisyndroom (GS). Het is nog onzeker hoe de overdracht van dendriet naar keratinocyt plaatsvindt. Er zijn aanwijzingen dat dit proces verstoord is in het chédiak-higashisyndroom (CHS).

Griscellisyndroom (drie varianten)

Deze zeer zeldzame autosomaal recessieve aandoening leidt tot zilverkleurig haar met een lichte huid. GS1 is daarnaast geassocieerd met neurologische afwijkingen, GS2 met immuundeficiëntie. De betrokken eiwitten zijn onderdeel van één complex. [17]

Chédiak-higashisyndroom

Mensen met CHS hebben albinisme, verhoogde bloedingsneiging, immuundeficiëntie en neurologische afwijkingen. De ziekte wordt veroorzaakt door verlies van LYST, een eiwit dat betrokken is bij secretie van lysosomen en verwante structuren. [18] Wellicht helpt LYST het melanosoom van dendriet naar keratinocyt te transporteren.

CONCLUSIE

Dit overzicht laat zien hoe erfelijke stoornissen in de pigmentvorming de onderliggende werking blootleggen. Dit model is ook van toepassing op andere erfelijke (huid)aandoeningen. Door hun genetische en biologische basis op te helderen kan men nieuwe biologische mechanismen vinden. Die kunnen dan doelwit zijn voor behandeling van de genodermatose, maar ook van meer voorkomende kwalen. Een goed voorbeeld is de ontwikkeling van PI3K-remmers. Deze nieuwe geneesmiddelen worden gebruikt om sommige overgroeisyndromen te behandelen, maar kunnen ook worden ingezet bij borstkanker. Kortom: erfelijke aandoeningen verdienen onze aandacht. Niet alleen omdat onze patiënten ze hebben, maar ook omdat ze ons uiteindelijk helpen veelvoorkomende ziekten beter te behandelen.

LITERATUUR

1. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell* 2017;170(1):17-33.
2. Halaban R, Krauthammer M. RASopathy gene mutations in melanoma. *J Invest Dermatol* 2016;136(9):1755-9.
3. Lang J, MacKie RM. Prevalence of exon 15 BRAF mutations in primary melanoma of the superficial spreading, nodular, acral, and lentigo maligna subtypes. *J Invest Dermatol* 2005;125(3):575-9.
4. Serre C, Busuttill V, Botto J-M. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int J Cosmet Sci*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2018 ;11:159.
5. van Steensel MAM. Making the invisible visible. *Semi Cell Dev Biol* 2016;52:58-65.
6. Que SKT, Weston G, Suchecki J, Ricketts J. Pigmentary disorders of the eyes and skin. *Clin Dermatol* 2015;33(2):147-58.
7. Zhang D, Ighaniyan S, Stathopoulos L, et al. The neural crest: a versatile organ system. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2014;102(3):275-98.
8. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(5):a017046-6.
9. van Steensel MAM. UV addiction: a form of opiate dependency. *Arch Dermatol* 2009;145(2):211-1.
10. Fell GL, Robinson KC, Mao J, Woolf CJ, Fisher DE. Skin β -endorphin mediates addiction to UV light. *Cell* 2014;157(7):1527-34.
11. Giebel LB, Strunk KM, King RA, Hanifin JM, Spritz RA. A frequent tyrosinase gene mutation in classic, tyrosinase-negative (type IA) oculocutaneous albinism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(9):3255-8.
12. Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, et al. Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (uw) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet* 2001;69(5):981-8.
13. Berson JF, Theos AC, Harper DC, Tenza D, Raposo G, Marks MS. Proprotein convertase cleavage liberates a fibrillogenic fragment of a resident glycoprotein to initiate melanosome biogenesis. *J Cell Biol* 2003;161(3):521-33.
14. Raposo G, Marks MS. Melanosomes - dark organelles enlighten endosomal membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(10):786-97.
15. Sitaram A, Marks MS. mechanisms of protein delivery to melanosomes in pigment cells. *Physiol* 2012;27(2):85-99.
16. Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res* 2006;19(1):19-42.
17. Hume AN, Ushakov DS, Tarafder AK, Ferenczi MA, Seabra MC. Rab27a and MyoVa are the primary Mplh interactors regulating melanosome transport in melanocytes. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 17):3111-22.
18. Cullinane AR, Schäffer AA, Huizing M. The BEACH is hot: a LYST of emerging roles for BEACH-domain containing proteins in human disease. *Traffic* 2013;14(7):749-66.

SAMENVATTING

Dit overzichtsartikel bespreekt erfelijke stoornissen in de pigmentvorming en wat deze ons leren over menselijke biologie.

TREFWOORDEN

pigment – genodermatose – albinisme

SUMMARY

This review discusses hereditary disorders of pigmentation and what those can tell us about human biology.

KEYWORDS

pigment – genodermatosis – albinism

Gemelde belangenverstengeling
Geen

Subsidies

Het werk van prof. van Steensel wordt ondersteund door Industry Alignment Fund-Prepositioning Program subsidies van de Biomedical Research Council, Singapore (H17/01/a0/004, Skin Research Institute of Singapore en H17/01/a0/008, Acne and Sebaceous Gland Program), ontvangt financiële ondersteuning van Hyphens Pharmaceuticals en ondersteuning via het A*STAR Research Attachment Program.

CORRESPONDENTIEADRES

Maurice van Steensel

E-mail: maurice_vansteensel@sris.a-star.edu.sg



Hyperpigmentaties bij het kind: wanneer moet je je zorgen maken?

M. Morren^{1,4}, C. Bulteel¹, H. Brems^{2,3}, E. Denayer², I. Spanoudi-Kitrimi¹, E. Legius²

Veranderingen in huidpigmentatie zijn een frequente oorzaak van dermatologische consultaties. De etiologie is divers. [1] Dit artikel focust op hyperpigmentaties als teken van een syndromale presentatie.

DIFFUSE HYPERPIGMENTATIE

In uitzonderlijke gevallen kunnen kinderen een donkerder fototype ontwikkelen (tabel 1). Anorexia nervosa en genetische aandoeningen met afwijkende bijnier of lever zijn de voornaamste oorzaken.

VLGVORMIGE OF SCHAAKBORDACHTIGE HYPERPIGMENTATIE

Beckernaevus

Beckernaevus (BN) (figuur 1) is een cutaan hamartoom, gekenmerkt door een circumscripte, vlagvormige hyperpigmentatie

vaak met hypertrichosis, meestal zichtbaar wordend rond de puberteit. Toename van basale pigmentatie en melanocyten, dermale melanofagen en hypertrofie van de gladde spieren zijn histologische kenmerken.

Bij de syndromale presentatie kunnen borsthypoplasie, surnummeraire tepels, aplasie van de M pectoralis major, verkorte ledematen, segmentele odontomaxillaire dysplasie en lipoatrofie voorkomen. Een postzygotische mutatie in bèta-actine werd recent als oorzaak aangetoond. [2]

Andere vlagvormige hyperpigmentaties

De literatuur beschrijft tal van andere vlagvormige hyperpigmentaties, vaak solitair, soms geassocieerd aan skelet-, oftalmologische, neurologische, seksuele of ontwikkelingsstoornissen. Ze kunnen ook een symptoom van het silver-russell-syndroom zijn. De exacte pathogenese blijft bij de meeste gevallen onopgehelderd. Chromosomaal mozaïcisme werd soms aangetoond. Deze pigmentafwijkingen kunnen ook deel uitmaken van phacomatosis melanorosea. [3]

Tabel 1. Meest frequente oorzaken van diffuse hyperpigmentatie.

Endocrien (gemedieerd door ACTH en MSH)
Ziekte van Addison Syndroom van Nelson Endocriene en niet-endocriene tumoren
Nutritioneel
Vitamine B12-deficiëntie Foliumzuurdeficiëntie Chronisch leverlijden (cirrose, hemochromatose, ziekte van Wilson, enzovoorts) Non tropical sprue Ziekte van Whipple Malnutritie Starvation (anorexia nervosa)
Metabool
Porfyrie (cutanea tarda, variegata, erythropoëtica)
Auto-immuun
Ziekte van Addison Pernicieuze anemie Myxoedeem Ziekte van Graves Systemische sclerodermie Ziekte van Felty
Genetisch (meestal gaat het dan om een reticulaire pigmentatie zie ook op pagina 13)



Figuur 1. Vlagvormige hyperpigmentatie bij patiënt met beckernaevus.

¹ Dienst Dermatologie, UZ, Leuven, België

² Dienst Menselijke erfelijkheid, UZ, Leuven, België

³ Dienst Menselijke erfelijkheid, KU, Leuven, België

⁴ Dienst Pediatrische dermatologie, CHUV, Lausanne, Zwitserland

BLASCHKOLINEAIRE HYPERPIGMENTATIE

In smalle banden

Incontinentia pigmenti

Incontinentia pigmenti (IP) wordt veroorzaakt door een mutatie in het NEMO-gen, gelegen op het X-chromosoom. De prevalentie wordt geschat tussen 1/40.000 tot 1/500.000. Meestal is de aandoening lethaal bij jongens. [4]

De kliniek gaat van geïsoleerde tandafwijkingen, afwijkingen in borstaanleg tot gevallen met ernstige invaliderende neurologische en oogafwijkingen. Deze variabiliteit, evenals het verloop van de huidafwijkingen volgens blaschkolijnen, kunnen verklaard worden door een verschillend lyonisatiepatroon. [4-6]

De karakteristieke huidafwijkingen zijn vaak het eerste symptoom. Ze verlopen in 4 stadia. Meestal treedt binnen 2 weken na de geboorte een vesiculobulleuze of inflammatoire fase op met jeuk. Vervolgens ontstaan een verruceuze fase, vaak voor de leeftijd van 6 weken en een hyperpigmentatiefase, meestal rond de leeftijd van 12 tot 26 weken. Deze fase duurt tot de



Figuur 2. Blaschkolineaire hyperpigmentatie in smalle banden bij vrouwelijke baby met incontinentia pigmenti.

Tabel 2. Diagnostische criteria voor incontinentia pigmenti.

Geen evidentie voor IP in eerste graad vrouwelijke aanverwanten	Evidentie voor IP in eerste graad vrouwelijke aanverwanten
Majeure criteria Typische neonatale rash - Erythema - Vesikels Eosinofilie Typische hyperpigmentatie - Voornamelijk romp - Blaschkolijnen - Vervagen in adolescentie Lineaire, atrofische, haarloze laesies	Suggestieve voorgeschiedenis van typische rash Huidafwijkingen van IP: - Hyperpigmentatie - Verlittekening - Haarloze strepen - Vertex alopecia Tandafwijkingen Wollig haar Retinopathie Multipele miskramen bij jongens
Mineure criteria - Tandafwijkingen - Alopecia - Wollig haar/ nagelafwijkingen - Retinopathie	

puberteit, zelden langer (figuur 2). De vierde of atrofische fase, zou slechts bij 12 tot 42% voorkomen. Kenmerkend zijn lineair verlopende, bleke, haarloze zones, die duidelijker worden bij woodlamponderzoek, vooral op de benen. Deze karakteristieke huidafwijkingen (tabel 2) worden dan ook als noodzakelijk majeur criterium voorgesteld: indien ondersteund door een mineur criterium kan de diagnose met zekerheid gesteld worden. [5]

In wisselende mate komen ook nagel-, tand-, oog- en neurologische afwijkingen voor. Deze laatste moeten zo snel mogelijk worden opgespoord omdat ze de prognose bepalen. Vroegtijdig ingrijpen kan complicaties voorkomen. [6]

De huidafwijkingen genezen meestal spontaan. Als therapie tijdens het inflammatoire stadium kunnen topische corticosteroiden, calcineurineremmers en antihistaminica nuttig zijn.

Linear and whorled nevoid hypermelanosis

De meeste auteurs geven (voorlopig) de voorkeur aan de term pigmentair mozaïcisme, een overkoepelende term voor hyper-, en/of hypopigmentaties. [7] Een recente review van de literatuur leert dat extracutane symptomen voorkomen bij 32% van deze patiënten; minder frequent dan bij hypomelanose (73%) of cutis tricolor (83%). [7] Meest gerapporteerd zijn: skeletafwijkingen, ontwikkelingsvertraging, epilepsie, dysmorf gelaat en psychomotore retardatie. De pathogenese is bij de meesten onbekend. Een afwijkend chromosomenaantal in mozaïek werd bij een deel teruggevonden. Recent werd bij een familie een mutatie in KITL gevonden. [8]

In brede banden

Syndroom van McCune-Albright

Dit syndroom wordt veroorzaakt door een postzygotische activerende mutatie in GNAS. De prevalentie bij kinderen wordt geschat tussen 1/100.000 tot 1/1.000.000. [9,10]

Het voorkomen in mozaïek verklaart het zeer diverse fenotype van de aandoening. Het eerste teken bij baby's zijn grote café-au-laitachtige vlekken (CALM) verlopend volgens brede blaschkolijnen (figuur 3), scherp afgeijnd op de middellijn en



Figuur 3. Blaschkolineaire hyperpigmentatie in brede banden bij patiënt met syndroom van McCune-Albright.

met een karakteristiek getande begrenzing (vergelijkbaar met de kust van Maine). Gelokaliseerde botlaesies, geïsoleerd of multipel zijn eveneens karakteristiek. [10] Als derde element van de triade komen endocrinologische afwijkingen voor: bij meisjes, pubertas praecox met versnelde groei en baarmoederbloedingen, hyperthyreoïdie, acromegalie, rachitis en osteoporose. Al deze afwijkingen manifesteren zich tijdens de kinderjaren. Neonataal kan ook een hypercortisolisme door bijnierschors hypertrofie gezien worden. [9]

CAFÉ-AU-LAITMACULAE

CALM's zijn welomschreven vlekken, variërend van 1 mm tot meer dan 20 cm, meestal lichtbruin, maar donkerder bij hogere fototypes. Histologisch zijn ze gekenmerkt door toename van melanine in melanocyten en basale keratinocyten eventueel geassocieerd aan macromelanosomen. Solitaire CALM's komen zeer frequent voor. Multipole CALM's zijn meer uitzonderlijk en net als de solitaire, vaker te noteren bij donkere kinderen (4-7%). [11]

Differentiatie van andere gepigmenteerde 'moedervlekken' zoals congenitale melanocytair naevi, naevus spilus, BN, CALM's bij het syndroom van McCune-Albright, pigmentair mozaïcisme of verworven letsels zoals efeliden, lentigo,

postinflammatoire hyperpigmentatie en mastocytose is soms noodzakelijk.

CALM's kunnen het eerste teken van een syndromale aandoening zijn (tabel 3). Enkele worden besproken.

Neurofibromatosis

Neurofibromatosis (NF) wordt onderverdeeld in NF1 en NF2. Bij NF2 komen CALM's voor maar minder frequent dan bij NF1. Multiple tumoren van het zenuwstelsel staan meer op de voorgrond.

De dermatologische verschijnselen bij NF1 zijn meestal het meest prominent aanwezig en spelen bijgevolg een centrale rol in de diagnose: CALM's, lentigines van de grote lichaams-plooien en neurofibromen zijn karakteristiek. Minder frequent zijn naevus anemicus, juveniele xanthogranulomen en glomustumoren.

In een cohort van 110 kinderen die gedurende 4 jaar gevolgd werden ontwikkelde uiteindelijk 77% van deze kinderen met meer dan 6 CALM's NF1, maar niemand met minder dan 6 CALM's. De CALM's hebben meestal een typisch aspect: gelijkmatige pigmentatie, een regelmatige, wel afgelijnde rand (te vergelijken met de kust van Californië) en zijn meestal rond of ovaal (figuur 4).

Tabel 3. Aandoeningen met CALM.

Aandoeningen met frequent CALM	gen	Aandoeningen met soms CALM	gen
Neurofibromatosis type 1	NF-1 Neurofibromine	Ataxia-telangiectasia	ATM
Neurofibromatosis type 2	NF2	Bloomsyndroom	RECQL3
Familiale multipole CALM-syndroom	?	Fanconi anemia	Chr 3 en 6
Legiusyndroom (NF-1 like S)	SPRED1	Russell-silversyndroom	Epigenetic changes chromosome 11p15.5
McCune-albrightsyndroom	GNAS	Tuberous sclerosis	TSC1 en 2
Constitutional mismatch repair deficiency syndrome	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Turnersyndroom	X chr
Ring-chromosoomsyndroom	Chromosoom 7, 11, 12, 15, 17	Noonansyndroom	PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS
Noonan met multipole lentigines syndroom	PTPN11	Multiple mucosal neuroma (MEN) syndroom 1	MENIN
Cowdensyndroom (multiple hamartoma syndroom)	PTEN	MEN 2-syndroom	RET
Banayan-riley-ruvallbasyndroom	PTEN	Johanson-blizzardsyndroom	UBR1
		Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism, type II	PCNT2
		Rubinstein-taybisyndroom	CREBBP, EP300
		Kabukisyndroom	?



Figuur 4. Typische CALM bij patiënt met NF1.

Verder komen oftalmologische, orthopedische, cardiovasculaire en neurologische afwijkingen voor, evenals een verhoogd risico op neoplasieën. Het gaat voornamelijk om optische gliomen en andere tumoren van het centrale zenuwstelsel, glomustumoren, gastro-intestinale stromale tumoren, feochromocytomen en mammacarcinomen. [12]

De criteria van de *National Institutes of Health* (NIH) worden tot op heden wereldwijd in de klinische praktijk nog steeds gebruikt voor de diagnosestelling van NF1 [13]. Hierbij dient aan twee of meer van zeven criteria voldaan te zijn (tabel 4). Deze criteria zijn zeer specifiek en sensitief voor NF1 behalve bij de jongste kinderen. Boven de leeftijd van 20 jaar kan de diagnose gesteld worden bij 100%, dit daalt tot 97% op 8-jarige leeftijd, en tot 46% (van de sporadische gevallen, de helft van de nieuwe diagnoses) op 1-jarige leeftijd [13]. Monitoring om bijkomende manifestaties tijdig op te merken of moleculair genetisch onderzoek met vaststellen van een heterozygote mutatie in het NF1-gen, zijn nodig om de diagnose te bevestigen.

Legiussyndroom

Het legiussyndroom (LS) is een autosomaal dominant (AD) syndroom dat sterk lijkt op NF1 en dat voor het eerst beschreven werd in 2007. [14] Het wordt veroorzaakt door een mutatie in het SPRED1-gen. Het LS wordt gekenmerkt door dezelfde CALM's, axillaire lentigines, macrocefalie en cognitieve stoornissen als bij NF1. Echter, andere meer ernstige symptomen van NF1, zoals neurofibromen, lischnoduli en gliomen van de

optische baan, ontbreken. Leerstoornissen komen evenwel soms voor. Vijftig procent van de patiënten met het LS voldoet aan de *National Institutes of Health*-criteria van NF1. [14]

Constitutional mismatch repair deficiency-syndroom

Het *Constitutional mismatch repair deficiency* (CMMR-D)-syndroom is een autosomaal recessieve stoornis ten gevolge van mutaties in MLH1, MSH2, MSH6 of PMS2. [15] Samen met NF1 zijn vooral CALM's; maar ook neurofibromen, tumoren in het centraal zenuwstelsel, axillaire lentigines, tibiale pseudoartrose en lischnoduli. Karakteristiek is evenwel het zeer hoge risico op tumoren: van het centrale zenuwstelsel, embryonale, hematologische, colorectale, van het endometrium, rhabdomyosarcomen en meer zeldzame tumoren. Belangrijk voor de dermatoloog is ook dat multipale pilomatricomen en myofibromatosis bij dit zeldzame syndroom beschreven zijn.

Noonansyndroom

Het noonansyndroom (NS) is een AD-aandoening die wordt gekenmerkt door dysmorphe gelaatskenmerken, een relatief kleine gestalte en hartproblemen. [16] Op dermatologisch vlak zien we CALM's en congenitaal lymfoedeem. Bij ongeveer 50% van de patiënten met een klinische diagnose van NS worden mutaties gevonden in het PTPN11-gen; en minder frequent in het KRAS-, RIT1-, SOS1-gen en een aantal andere.

Het noonansyndroom met multipale lentigines (vroeger LEOPARD-syndroom genaamd)

Het LEOPARD-syndroom is een bijzondere variant van NS en te wijten aan twee welbepaalde missense mutaties in het PTPN11-gen. [17] Het LEOPARD-syndroom wordt gekarakteriseerd door een groot aantal lentigines en café-au-laitvlekken, dysmorphe gelaatskenmerken en hartproblemen.

RETICULAIRE HYPERPIGMENTATIES

Klinisch is het belangrijk reticulaire hyperpigmentatie (RHP) te onderscheiden van poikilodermie waarbij naast de hyperpigmentatie, ook teleangiëctasieën en atrofie voorkomen. De meeste RHP's treffen enkel de huid. [18] Bij kinderen gaat het meestal om genetische aandoeningen. De kliniek is vaak overappend (figuur 5).



Figuur 5. Reticulaire hyperpigmentatie.

Tabel 4. Diagnostische criteria voor NF1. [13]

Diagnostische criteria NF1
Twee of meer van de volgende criteria:
1. Zes of meer café-au-laitvlekken (> 5 mm in doorsnede voor de puberteit, > 15 mm na de puberteit)
2. Twee of meer neurofibromen of één plexiform neurofibroom
3. Axillaire of inguinale freckling
4. N. Opticus of chiasmaopticum glioom
5. Twee of meer lischnoduli
6. Specifiek primair botdefect
7. Eerstegraadsfamiliedid met NF1 [†]

[†] Pseudo-artrose, dysplasie van het os sphenoidale, verdunning van de cortex van de lange beenderen.

Enkele RHP's gaan evenwel gepaard met afwijkingen in andere organen. De belangrijkste is dyskeratosis congenita waarbij, al naargelang de genetische variant, beenmergfalen, pulmonaire fibrose, neurologische symptomen en een predispositie voor kankers voorkomt. X-gebonden reticulair pigmentatie een immuundeficiëntiesyndroom met oog, long- gastro-intestinale en genitale problemen. Het naegeli-franschetti-jadassohnsyndroom is een ectodermale dysplasie waarbij tevens hypohidrose en tandafwijkingen voorkomen. Ten slotte kan uitzonderlijk dyschromatosis universalis hereditaria gepaard gaan met oogafwijkingen en dyschromatosis symmetrica hereditaria met neurologische afwijkingen passend bij het aicardi-gouttiërsyndroom (beide als gevolg van AR-mutaties in ADAR1).

BESLUIT

Hyperpigmentaties kunnen in uitzonderlijke gevallen één van de eerste symptomen zijn die wijzen op een multisysteemaan-doening. Kennis van deze presentaties kan een hulp zijn in een correcte en liefst vroegtijdige diagnose.

LITERATUUR

- Norlund JJ, Cestari TF, Chan H, Westerhof W. Confusions about colour: a classification of discolorations of the skin. *Br J Dermatol* 2007;156(suppl. 1):3-6.
- Cai ED, Sun BK, Cuiang A, et al. Postzygotic mutations in beta-actin are associated with Becker's Nevus and Becker's Nevus syndrome. *J Invest Derm* 2017;137:1795e1798.
- Torchia D, Happle R. Segmental hypomelanosis and hypermelanosis arranged in a checkerboard pattern are distinct naevi: flag-like hypomelanotic naevus and flag-like hypermelanotic naevus. *JEADV* 2015;29:2088-99.
- Verhulst L, Devriendt K, Legius E, et al. Vesiculaire uitslag en veralgemeende stuipen bij een pasgeborene met incontinentia pigmenti. *Tijdschr Geneesk* 2015; 71:807-11.
- Landy SJ, Donnai D. Syndrome of the month: incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53-9.
- Greene-Roethke C. Incontinentia Pigmenti: A summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols. *J Pediatr Health Care* 2017;31:e45-e52.
- Kromann AB, Ousager LB, Mohammed Ali KM, Aydemir N, Bygum A. Pigmentary mosaicism: a review of original literature and recommendations for future handling. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:39.
- Vabres P. Mosaicism for a KITLG mutation in linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J InvestDermatol* 2017;137:1575e1578.
- Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and translational perspectives. *Curr Osteopor Rep* 2016;14:178-86.
- Collins MT, Singer FR, Euster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(Suppl 1):S4.
- Shah K. The diagnostic and clinical significance of Café au lait macules. *Pediatr Clin N Am* 2010;57:1131-3.
- Gutman D, Ferner R, Listernick R, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004.
- Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
- Messiaen L, Yao S, Brems H, et al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA* 2009;302:2111-8.
- Wimmer K, Kratz CM. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010;95:699-701.
- Lepri FR, Scavelli R, Digilio MC, et al. Diagnosis of Noonan syndrome and related disorders using target next generation sequencing. *BMC Med Genet* 2014;15:14.
- Santoro C, Pacileo G, Limongelli G, et al. Leopard syndrome: clinical dilemmas in differential diagnosis of RASopathies. *BMC Med Genet* 2014;15:44.
- Zhang, Li M, Yao Z. Updated review of genetic reticulate pigmentary disorders. *Br J Dermatol* 2017;177:945-59.

SAMENVATTING

Huidletsels die zich primair door hyperpigmentatie van de huid presenteren, als gevolg van een toename van melanine, komen vaak voor. Ze kunnen aanwezig zijn vanaf de geboorte of verworven zijn. Voor de praktijk is een classificatie gebaseerd op klinische presentatie handig: men kan een onderscheid maken tussen diffuse, vlagvormige, reticulair, blaschkolineaire en vlekkerige (café-au-lait)pigmentaties. Ook de beginleeftijd kan richtinggevend zijn en de geassocieerde symptomen. Hyperpigmentaties kunnen inderdaad één van de eerste tekenen van een systeempathologie zijn. Hierop ligt in deze tekst de focus. In dit artikel worden afwijkingen die veroorzaakt zijn door een tumorale toename van melanocyten niet besproken.

TREFWOORDEN

hyperpigmentatie – neurocutane aandoening – mozaïcisme – café-au-laitmacula

SUMMARY

Lesions characterized by an increased skin pigmentation due to an increase in melanin are common. They may be present at birth or acquired later in life. A classification based on clinical presentation is useful with as main types: diffuse, flag- or checkerboard like, reticular, Blaschko-linear and macular (café au lait macules). The age at first presentation and associated features are important as well. This article will focus on hyperpigmented skin lesions as the presenting sign of systemic disorders. Lesions that are caused by a tumoral expansion of melanocytes are not discussed in this article.

KEYWORDS

hyperpigmentation – neurocutaneous disorder – mosaicism – café au lait macule

CORRESPONDENTIEADRES

Marie-Anne Morren

E-mail: marie-anne.morren@uzleuven.be



Cutane hypopigmentatie bij kinderen

Een uitdaging voor de dermatoloog

E.J. Mendels

Hypopigmentatie van de huid bij kinderen komt veelvuldig voor, maar kent een aantal diagnostische uitdagingen. Ten eerste bestaat er een brede differentiële diagnose waarbij hypopigmentatie op zichzelf kan staan, maar ook geassocieerd kan zijn met andere aandoeningen of syndromen. Ten tweede is deductie van deze differentiële diagnose veelal lastig, onder andere doordat de afwijkingen meestal asymptomatisch zijn, het klinisch beeld – zeker bij lichte huidtypen – subtiel kan zijn en interpretatie van hyper- of hypopigmentatie soms moeizaam. Ook histopathologisch onderzoek helpt ons slechts zelden. Derhalve zou een eenvoudige benadering van een kind met hypopigmentatie handig zijn voor de dagelijkse praktijk. In de literatuur zijn hiervoor enkele algoritmen voorgesteld. [1-4]

In leerboeken en literatuur is de nomenclatuur van hypopigmentatie, hypomelanose en leukoderma niet eenduidig en daarom soms verwarrend. Onder cutane hypopigmentatie wordt over het algemeen verstaan: iedere vorm van tijdelijke of permanente afname van pigmentatie van de huid (deze afname is niet totaal of compleet = depigmentatie). Echter, veelal wordt “hypopigmentatie” gebruikt als klinische bevinding, waardoor ook niet-pigmentgebonden pathologie kan worden bedoeld. Alternerend wordt veelal de term hypomelanose gebruikt, dat in principe alleen verwijst naar een verminderd pigment door een bepaalde dysfunctie van de melanocyt. Het wordt echter vaak gebruikt als paraplueterm voor alle gevallen van pigmentafname inclusief depigmentatie. Leukoderma wordt met name in de Franse literatuur gebruikt, waarbij het grootste deel deze definitie omschrijft als huid-aandoeningen met een totaal verlies van pigmentatie, behoudens vitiligo. Echter, leukoderma wordt ook veelvuldig gebruikt als synoniem van hypomelanose. Daarnaast wordt gesproken van pseudoleukoderma dat eerder berust op contrastverschillen (en juist niet op melanocytenbeschadiging).

In dit artikel wordt de definitie hypopigmentatie gebruikt, omdat dat de meest praktische term is.

MOGELIJKE BENADERING

Hypopigmentatie van de huid bij kinderen kan op verschillende manieren worden onderverdeeld, zoals het moment van presenteren (congenitaal of verworven), de uitgebreidheid (gelokaliseerd of diffuus) en de onderliggende etiologie. Voor wetenschappelijke doeleinden heeft het de voorkeur om vanuit pathofysiologisch oogpunt te denken, zodat aandoeningen beter gegroepeerd kunnen worden met daaraan gekoppeld mogelijke (specifieke) behandelopties. Deze indeling is echter minder goed toepasbaar in de dagelijkse praktijk. Uit de

verschillende algoritmes die beschreven zijn, is derhalve gepoogd een praktijkgerichte benadering te vormen (figuur 1). Depigmentaties worden grotendeels buiten beschouwing gelaten.

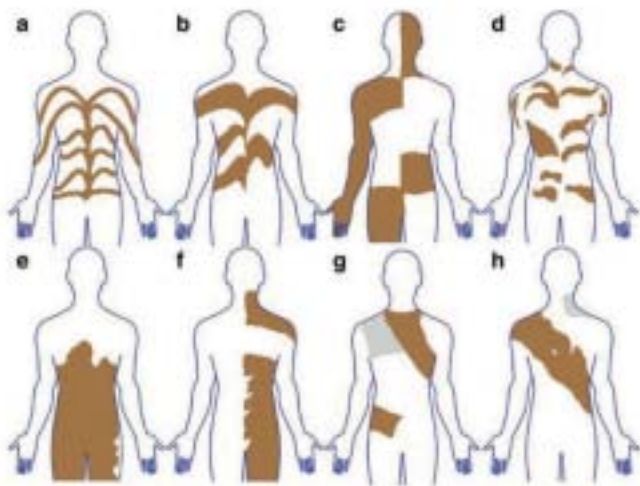
ANAMNESE

Ten eerste is het van belang of de afwijking is aangeboren of verworven. [1-4] Diffuse hypopigmentatie is vaak aangeboren en kent veelal een genetische origine, in tegenstelling tot gelokaliseerde vormen die vaker verworven zijn en op latere kinderleeftijd ontstaan. Gelokaliseerde vormen kunnen echter ook congenitaal zijn. Daarnaast is het van belang te weten of de laesie stabiel of progressief is. In de speciële anamnese dient men aandacht te besteden aan de aanwezigheid van auto-immuunziekten, visus- of gehoorverlies, ontwikkeling- of neurologische stoornissen en skeletafwijkingen bij het kind en familie. [1,3]

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij het lichamelijk onderzoek is het belangrijk te kijken naar het type pigmentstoornis (hypopigmentatie, depigmentatie of toch hyperpigmentatie) eventueel met behulp van een woodlamp. Hiervoor is een goed verduisterde onderzoeksruimte, voldoende krachtige woodlamp en voldoende tijd voor accommodatie van de ogen nodig. Voorts kan de distributie worden bepaald van de huidafwijking: diffuus of gelokaliseerd. Aan de hand daarvan kunnen specifieke patronen worden bekeken: uni- of bilateraal, solitair of multipel, lineair of volgens typische patronen van pigmentair mozaïcisme zoals de lijnen van Blaschko of een fylloidpatroon (figuur 2 op pagina 18). [1,2,5] Tot slot is het van belang het haar, tanden en nagels te bekijken, evenals mogelijke afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en het skelet.

(Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam



Figuur 2. Patronen cutaan mozaïcisme, afbeelding van Kroman et al. [13]

DIFFUSE HYPOPIGMENTATIE

Aangeboren of vroege kinderleeftijd

Bij diffuse of gegeneraliseerde hypopigmentatie is (bijna) de gehele huid aangedaan, meestal ten gevolge van een genetisch probleem. Er kan sprake zijn van een verminderde productie van melanine of verminderd transport en/of verminderde overgang van melanosomen naar keratinocyten. Het aantal melanocyten is meestal normaal. Een voorbeeld is oculocutaan albinisme, dat kan variëren van totaal pigmentverlies (door afwezigheid van tyrosinaseactiviteit – type IA) tot aan (gedeeltelijke) normale pigmentatie (door verminderde tyrosinaseactiviteit – type IB). [2,6,7] Oogheelkundige opvolging is hierbij van groot belang. Differentiële diagnosen zijn zeldzame syndromen, zoals hermansky-pudlaksyndroom, chediak-higashisyndroom en het griscellisyndroom. Deze groep aandoeningen is typisch geassocieerd met systemische manifestaties zoals oog-, hematologische en neurologische pathologie en/of immuundeficiëntie. [4] Tyrosinasedisfunctie kan ook voorkomen in sommige aangeboren metabole stoornissen zoals fenylketonurie, homocystinurie en histidinemie, ten gevolge van afwezigheid of verstoring in respectievelijk fenylalanine hydroxylase, cystathionine synthetase en histidase. Dit zijn autosomaal recessieve aandoeningen die resulteren in een zeer lichte huid en haar, en geassocieerd zijn met mentale retardatie en andere systemische disfuncties. Voedingsdeficiënties voor koper en selenium kunnen op latere kinderleeftijd ook zorgen voor soortgelijke huidbeelden.

Bij diffuse hypopigmentatie is het van belang geassocieerde systemische bevindingen op te sporen en zo nodig genetische analyse te verrichten in nauwe samenwerking met de kinderarts, oogarts, keel-, neus- oorarts en klinisch geneticus.

GELOKALISEERDE HYPOPIGMENTATIE

Gelokaliseerde hypopigmentatie kan congenitaal zijn, de grootste groep is echter verworven. De diagnose wordt meestal gesteld op basis van het klinisch beeld. Het is van diagnostisch belang hypopigmentatie van depigmentatie te onderscheiden. Histopathologie is meestal niet diagnostisch, maar het kan bruikbaar zijn in sommige gevallen.

Aangeboren of vroege kinderleeftijd

Tubereuze sclerose complex (TSC)

TSC is een autosomaal dominante aandoening en wordt gekenmerkt door epilepsie, mentale retardatie en gehypopigmenteerde bladvormige (*ash leaf spots*) of lenticulaire grote ('confetti') maculae. Waarschijnlijk is er bij TSC sprake van een verminderde grootte van melanosomen. Hypopigmentatie is meestal de eerste manifestatie van TSC, andere (cutane) verschijnselen treden vaak pas later op. De diagnose van TSC wordt meer waarschijnlijk als er meerdere (>3) gehypopigmenteerde maculae aanwezig zijn. [7,8]

Pigmentair mozaïcisme

Hypopigmentatie in de lijnen van Blaschko komt veel voor. [9,10,13] De vlek is vaak al zichtbaar vanaf de geboorte of ontstaat in de eerste levensjaren. Voorts groeit het proportioneel mee met het lichaam. Het type patroon kan een sterke aanwijzing zijn voor een bepaalde onderliggende afwijking: phylloïde (bladvormige) patronen zijn kenmerkend voor chromosomaal mozaïcisme, terwijl guirlande- of draaikolkachtige patronen wel worden omschreven als de hypomelanose van Ito. Het is belangrijk te weten dat dit geen diagnose is, maar een symptoom. De term hypomelanose van Ito wordt daarom langzaam verlaten. Pigmentair mozaïcisme kan dus een uiting zijn van een meer omvattende aandoening in mozaïekvorm (zoals een chromosoomafwijking [11] of een ectodermale dysplasie), maar staat regelmatig op zichzelf. [13] Niet elk kind met pigmentair mozaïcisme lijkt dus nader onderzocht te hoeven worden. [10] Echter, Kromann et al. beschrijven in een review dat 73% van de 324 kinderen met hypopigmentair mozaïcisme extracutane manifestaties had, voornamelijk ontwikkelings- en neurologische stoornissen. [13] Pinheiro et al. concluderen dat neurologische afwijkingen bij kinderen met pigmentair mozaïcisme vooral tot uiting komen in de eerste levensjaren, 92% voor de leeftijd van twee jaar. [9] In de literatuur bestaat hierover discussie. De kans op neurologische en musculoskeletale afwijkingen lijkt in ieder geval hoger te zijn bij uitgebreide vormen, vermoedelijk omdat de mutatie vroeger in de embryogenese plaatsvindt dan bij beperkte vormen. Aanvullend neurologisch onderzoek lijkt dan ook vooral aangewezen bij uitgebreide vormen voor de leeftijd van twee jaar. Bij twijfel biedt follow-up gedurende enige jaren uitkomst.

De naevus depigmentosus valt ook binnen het spectrum van pigmentair mozaïcisme. Het ontstaat ten gevolge van een somatische mutatie in de late embryogenese. Hierbij zijn slechts zelden systemische manifestaties aanwezig. Soms kan er verwarring ontstaan met segmentale vitiligo, als er sprake is van een bandvormige unilaterale laesie. Echter, met woodlamponderzoek is er sprake van hypopigmentatie. De terminologie is dan ook niet geheel correct. [12]

Klinische hypopigmentatie zonder pigmentaire etiologie

Een naevus anaemicus is een solitaire macula met een lichtere kleur dan de omgevende huid. Het onderliggende mechanisme is een hypersensitiviteitsrespons op catecholamine dat resulteert in het bleek worden van de huid. [1-3] Bij histopathologisch onderzoek is een normaal aantal melanocyten en

melanine zichtbaar. De meeste laesies zijn aanwezig vanaf de geboorte en zijn meestal aanwezig op de romp. Diascopie kan de diagnose bevestigen. Ook als er over de huid wordt gewreven ontstaat er geen roodheid want de capillairen zijn ongevoelig voor vasodilatatie. Ditzelfde fenomeen wordt gezien bij Bier spots op volwassen leeftijd.

Verworven of latere kinderleeftijd

Postinflammatoire hypopigmentatie

Postinflammatoire hypopigmentatie kan op verschillende manieren ontstaan en is afhankelijk van het type en de uitgebreidheid van de ontstekingsreactie van de onderliggende huidaandoening. Er kan bijvoorbeeld door grensvlakontsteking aantasting zijn van de basale laag waardoor er vermindering overdracht van pigment is van melanocyten op keratinocyten of in zeldzame gevallen zelfs verlies van melanocyten optreedt, maar er kan ook verlies zijn van pigment door keratinocyt schade en lekkage in de dermis. Veel melanofagen in de dermis geven klinisch overigens eerder hyperpigmentatie dan hypopigmentatie.

Pityriasis alba is het meest bekende voorbeeld, waarbij er sprake is van een vlekkerige onscherp begrensde lichte hypopigmentatie. Het komt meestal voor in het gelaat en vaker bij de donkere huid. Het wordt beschouwd als een milde vorm van atopisch eczeem.

Verscheidene inflammatoire huidziekten zoals pityriasis lichenoides chronica, lichen striatus, varicella en constitutieve eczeem ontwikkelen eerder hypopigmentatie dan hyperpigmentatie, met name bij donkere huidtypen. De inflammatoire en gehypopigmenteerde afwijkingen komen dan vaak naast elkaar voor. Maar als de inflammatoire laesies afwezig zijn, is het soms moeilijk een diagnose te stellen. Ook zijn er aandoeningen die zich normaliter presenteren met een klinisch inflammatoire component, maar soms alleen met hypopigmentatie, zoals eruptieve hypomelanose in het kader van een paraviraal exantheem [14] of mycosis fungoides. Tot slot is het belangrijk dat sommige aandoeningen die zich vaker bij volwassenen presenteren, ook bij kinderen kunnen voorkomen zoals tuberculoïde lepra en sarcoïdose. Histopathologisch onderzoek kan dan bijdragend zijn.

CONCLUSIE

Differentiatie van cutane hypopigmentatie bij kinderen kan uitdagend zijn. Een praktijkgericht algoritme kan hierbij helpen.

LITERATUUR

1. Hong Liang T. A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 6-11.
2. Van Geel N et al. Hypomelanoses in children. *J Cutan Aesthet Surg* 2013;6(2):65-72.
3. Van Geel N. Hypomelanosen bij het kind. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2008;18:277-80.
4. Vachiramon V. A concise approach to childhood hypopigmentation. *J Cutan Aesthet Surg* 2013; 6(2):73-4.
5. Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993;129:1460-70.

6. Ruiz-Maldonado R et al. Hypomelanotic conditions of the newborn and infant. *Dermatol Clin* 2007;25:373-82.
7. Schwartz RA et al. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:189-202.
8. Ortonne JP et al. Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. New York: penum Medical, 1983.
9. Pinheiro A et al. The clinical profile of children in India with pigmentary anomalies along the lines of Blaschko and central nervous system manifestations. *Pediatr Dermatol* 2007;24:11-7.
10. Vreeburg M et al. Erfelijke huidaandoeningen in de dagelijkse kindergeneeskundige praktijk. *Praktische pediatrie*. 2014;8(3):136-40.
11. Happle R. Phylloid hypomelanosis is closely related to mosaic trisomy 13. *Eur J Dermatol* 2000;10:511-2.
12. Di Lerna V et al. Segmental nevus depigmentosus: analysis of 20 patient. *Pediatr Dermatol* 1999;16:349-53.
13. Kromann AB et al. Pigmentary mosaicism: a review of original literature and recommendations for future handling *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:39.
14. Zawar V et al. Eruptive hypomelanosis – a novel exanthem associated with viral symptoms in children. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1197-2001.

SAMENVATTING

Cutane hypopigmentatie bij kinderen komt veel voor en is in de meeste gevallen onschuldig. Echter, het kan ook samenhangen met onderliggende problemen. Enkele praktische algoritmen kunnen helpen in het proces van differentiatie.

TREFWOORDEN

hypopigmentatie – algoritme

SUMMARY

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

KEYWORDS

hypopigmentation – algorithm

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Elodie Mendels

E-mail: e.mendels@erasmusmc.nl



Hyperpigmentatie van het gelaat

L. Pierret

Mechanisme van (hyper)pigmentatie: Biosynthese van melaninepigment vindt plaats in het melanosoom, een lysosoomachtig organel van de melanocyt. Tyrosinase medieert de omzetting van het aminozuur tyrosine, via dopa, naar melanine. Nadien worden de melanosomen, vol melanine, via de melanocyttaire dendriten naar keratinocyten getransfereerd. Interraciaal is er geen verschil in aantal melanocyten. Het aantal en de grootte van de melanosomen daarentegen en de hoeveelheid melanine getransfereerd naar en gestapeld in de keratinocyt verschilt naargelang etniciteit, genetische predispositie, UV-licht, inflammatoire processen in de huid, en beïnvloeden bijgevolg de huidskleur. [1] Recent is gebleken dat ook zichtbaar en infrarood licht (hyper)pigmentatie kan uitlokken. [2] Normaliter zijn er geen melanocyten of melaninepigmenten aanwezig in de dermis, tenzij er een pathologische dermo-epidermale disruptie plaatsvindt. Melanine in de dermis wordt opgeruimd door melanofagen, die er soms jaren aanwezig blijven. [1] Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijkste faciale hyperpigmentaties, met hun specifieke kenmerken en behandelopties. [1]

OORZAKEN VAN FACIALE HYPERPIGMENTATIE

Melasma

De exacte pathogenese is nog niet bekend, maar UV-licht en hormonale veranderingen blijven de belangrijkste factoren. Familiale voorgeschiedenis, etniciteit en huidtype spelen eveneens een rol, met hoger risico voor een donkerder huidtype. [1,3] In 90% van de gevallen gaat het om vrouwen. [1] Nieuw in de pathogenese is dat zichtbaar licht kan bijdragen tot het ontstaan of verergeren van melasma. Lokale applicatie van een zichtbaar lichtfilter optimaliseert melasmabehandeling en kan nuttig zijn in preventie. [2-7] Bij melasma kan, afhankelijk van de lokalisatie van het melanine, de hyperpigmentatie epidermaal, dermaal of gemengd zijn. Een woodlamp kan richtinggevend zijn om klinisch onderscheid te maken. Bij een epidermale hyperpigmentatie wordt de fluorescentie geaccentueerd door de woodlamp, waar dat bij een dermale hyperpigmentatie niet zo is. [3,8]

Postinflammatoire hyperpigmentatie

Postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) is één van de meest frequente vormen van hyperpigmentatie, en ontstaat na een exo- of endogene prikkel. De melanocyt reageert met hyperplasie, hypertrofie en verhoogde activiteit met meer melanine tot gevolg. Exogene PIH wordt enerzijds gezien na contact met stoffen (cosmetica, planten, citrusvruchtschillen, enzovoorts) die een toxische reactie veroorzaken, maar ook na cosmetische (bijvoorbeeld peeling) of dermatologische (bijvoorbeeld laserbehandeling) huidprocedures. Endogene PIH kan voorkomen na elk inflammatoir proces ter hoogte van de dermo-epidermale junctie. Veel dermatologische aandoeningen, zowel inflammatoir als infectieus kunnen gepaard gaan met PIH. [9] De intensiteit van PIH neemt toe bij donkerder fototype en diepere inflammatie in de huid (dermaal > epidermaal). Epidermale PIH is eerder licht- tot donkerbruin, waar dermale PIH grijs-zwart is. Deze klinische

kenmerken zijn belangrijk voor therapiekeuze en prognose. Epidermale PIH kan spontaan verdwijnen na maanden-jaren, waar dermale PIH zeer lang aanwezig kan blijven, soms zelfs permanent. [10]

Riehlmelanose of gepigmenteerde contactdermatitis

Riehlmelanose of gepigmenteerde contactdermatitis wordt veroorzaakt door sensibilisatie voor bepaalde contactallergenen in cosmetica of topica, al dan niet geassocieerd met UV-blootstelling (fotocontactdermatitis). Kenmerkend is een bruinigrijze reticulair pigmentatie, vaak meer uitgesproken temporaal en frontaal. [8]

Efelides en lentigines

Efelides en lentigines komen meestal voor na zonblootstelling bij lichtere huidtypes 1-3 volgens Fitzpatrick. Efelides zijn kleiner dan lentigines. Meest frequent is de solaire of actinische lentigo, een scherp afgeijnde (licht)bruine macula die verschijnt op de zonblootgestelde huid. Een variant is de reticulair of *ink-spot* lentigo, meer onregelmatig en reticulair, vaak zeer donker tot zwart, aanwezig op een achtergrond van actinische lentigines. Deze kan soms lijken op een beginnend melanoom, dus bij twijfel is histologie nodig. Wanneer een lentigo zich presenteert met meerdere kleuren, dient men alert te zijn op de ontwikkeling van een lentigo maligna (melanoom). Sommige lentigines zijn niet gerelateerd aan zonblootstelling en ontwikkelen al op kinderleeftijd, zoals lentigo simplex of juvenilis, die ook op de mucosa kan voorkomen. Grote aantallen lentigines zijn aanwezig bij zeldzame syndromen zoals het LEOPARD- of peutz-jegherssyndroom. [1,11]

Ochronose

Ochronose is een reactieve hyperpigmentatie met blauwgrijze onregelmatige patches als gevolg van het gebruik van (te hoge dosis) hydrochinson. [1]

Dermatoloog, Dermatology Clinic, Aalst & Dworp, België

Tabel 1. Faciale hyperpigmentaties, specifieke kenmerken en behandelopties, aangepast uit [1].

Type hyperpigmentatie	Specifieke kenmerken	Behandelopties
Melasma	Symmetrische, centrofaciale distributie van bruine maculae met onregelmatige rand. Verergering door zwangerschap, hormonale therapie of blootstelling aan (zon)licht.	Bescherming tegen UV/zichtbaar licht, blekende topica, chemische peeling.
Postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH)	Bruin-blauw-grijze maculaire verkleuring. Voorgeschiedenis van exo/endogene prikkel. Hoger risico bij donkere huidtypes.	Bescherming tegen UV/zichtbaar licht, blekende topica, chemische peeling.
Riehlmelanose (gepigmenteerde contactdermatitis)	Bruingrijze reticulair pigmentatie voorafgegaan door erytheem en pruritus (contactallergie). Voornamelijk plaatsen waar contact met cosmetica.	Allergeen strikt mijden. Zonbescherming, blekende topica, chemische peeling.
Efelides	Kleine ronde/ovale scherp afgelijnde gehyperpigmenteerde maculae van 1-3 mm.	Zonbescherming, blekende topica, cryotherapie of laser.
Lentigines	Ronde/ovale scherp afgelijnde licht/donkerbruinzwarte maculae van 3 mm-2 cm.	Zonbescherming, blekende topica, cryotherapie of laser.
Ochronose	Blauwgrijze onregelmatige patches. Voorgeschiedenis van hydrochinongebruik.	Stop hydrochinon. Glycolzuurpeeling, dermabrasie of laser.
Erythromelanositis follicularis faciei	Folliculaire papels met hyperpigmentatie en erytheem op gelaat en hals.	Keratolytica, topisch hydrochinon, chemische peelings of peroraal isotretinoïne.
Ashy dermatose (erythema dyschromicum perstans)	Onregelmatige blauwgrijze maculae op gelaat, romp en extremiteiten.	Geen duidelijke effectieve behandeling. Succes beschreven met dapson of clofazimine.
Lichen planus pigmentosus	Paars-grijs-bruin-blauwe gereticuleerde maculae, gelaat en huidplooien, bij donkere huidtypes.	Topische corticosteroïden, immunomodulatoren (tacrolimus) of blekende topica.
Actinische lichen planus	Rood-bruin-paarse, licht schilferende, annulaire maculae op zonblootgestelde zone.	Zonbescherming, topische/intralesionele corticosteroïden, antimalaria, acitretine, ciclosporine.
Naevus van ota	Blauwgrijze verkleuring over de twee eerste takken van het gebied van n. trigeminus.	Laser

Meer zeldzame differentiële diagnoses van faciale hyperpigmentatie

Erythromelanositis follicularis faciei: folliculaire papels met hyperpigmentatie en erytheem in het gelaat en de hals, mogelijks een variant van keratosis pilaris. Oorzaak onbekend maar familiaal voorkomen kan. [8]

Erythema dyschromicum perstans of ashy dermatose: onregelmatige blauwgrijze maculae op gelaat, romp en extremiteiten, inclusief niet-zonblootgestelde delen. De oorzaak is niet bekend maar er zijn associaties beschreven met hiv, hepatitis C, inname van geneesmiddelen of toxische stoffen. [8]

Lichen planus pigmentosus: variant van lichen planus die voornamelijk op het gelaat of in huidplooien voorkomt met paars-grijs-bruin-blauwe gereticuleerde maculae, meestal bij huidtypes 3-5 van Fitzpatrick. [1]

Actinische lichen planus: variant van lichen planus, op fotosensibele zone. Gekenmerkt door rood-bruin-paarse, licht schilferende, vaak annulaire maculae. Klinische differentiële diagnose met cutane lupus soms moeilijk, maar histologie kan uitsluitsel geven. [1]

Naevus van Ota: blauwgrijze verkleuring over de twee eerste takken van het gebied van n. trigeminus, voornamelijk bij donkerdere huidtypes, aanwezig vanaf jonge leeftijd. [1]

Sommige faciale hypermelanosen zijn secundair aan geneesmiddelengebruik of interne aandoeningen

Minocycline, amiodaron, fenothiazine, tricyclische antidepressiva, anti-epileptica of middelen tegen malaria kunnen cutane hyperpigmentatie uitlokken, zowel op zonblootgestelde delen als op de mucosa. [8]

Bij de ziekte van Addison of bijnierschorsinsufficiëntie wordt de hyperpigmentatie veroorzaakt door een verhoogde melanine-aanmaak, gestimuleerd vanuit de hypofyse. [8]

Bij *hemochromatose* wordt de grijsblauwe verkleuring van de huid veroorzaakt door melanine- en hemosiderinestapeling. [8]

BEHANDELING VAN FACIALE HYPERPIGMENTATIE

Behandeling van faciale hyperpigmentatie blijft een uitdaging voor de dermatoloog. Globaal geldt het vermijden van uitlokkende factoren (UV, trauma, allergeen, geneesmiddel, eno-voorts), afhankelijk van de etiologie. Verdere behandeling bestaat erin om via verschillende mechanismen de melanineproductie en melanocytoproliferatie te remmen, of de afvoer van epidermaal pigment te versnellen.

Zonbescherming

De behandeling van elke vorm van hyperpigmentatie start met de preventie tot verdere evolutie ervan. Dit door gebruik van adequate breedspectrumzonbescherming. Er is een meerwaarde

voor het gebruik van een zonnecrème met filters die zowel tegen UV-licht als tegen zichtbaar licht beschermen. [3,6,7]

Cosmetische camouflage

‘Eenvoudige’ cosmetische camouflage kan de levenskwaliteit van de patiënt beduidend verbeteren en kan aangeleerd worden. Ook getinte zonnefilters kunnen camouflage bieden. [1,3]

Topische agentia

Tabel 2 toont een overzicht van topische agentia die kunnen worden aangewend voor ‘huidverbleking’ of behandeling van hyperpigmentatie, en hun werkingsmechanisme. [1]

Hydrochinon

Hydrochinon is historisch de meest bestudeerde molecuul. De efficiëntie is afhankelijk van de concentratie, de locatie van het pigment (epidermaal > dermaal) en het transportvehikel (bij voorkeur hydroalcoholische oplossing). Hydrochinon wordt gebruikt in concentraties van 2-5%. De meeste studies waaruit efficiëntie (38-90%) is gebleken, gebruiken een concentratie van 4% gedurende 8-12 weken. Met toenemende concentratie zijn er ook mogelijke bijwerkingen, zoals erytheem, irritatie, depigmentatie en ochronose. Echter, onder medisch toezicht gebruikt, blijft hydrochinon een gouden standaard. [1]

Retinoïden

Retinoïden reduceren hyperpigmentatie via diverse mechanismen en zorgen voor een betere penetratie van andere actieve ingrediënten. Ze zijn bestudeerd onder de vorm van retinoïnezuur 0,025%-0,1%, tretinoïne 0,05-0,1%, adapaleen 0,1-0,3% en tazaroteen 0,1%. Hogere concentraties zijn vaak meer efficiënt maar hiermee stijgt ook het risico op neveneffecten, zoals irritatie. [1,3,12]

Tabel 2. Topische huidblekende agentia en hun werkingsmechanisme, aangepast uit [1].

Werkingsmechanisme	Bestanddeel
Tyrosinase inhibitie	Hydroquinone Azelaïnezuur Glycolzuur Zoethoutextract (Deoxy)arbutin Mequinol N-Acetylglucosamine Ascorbinezuur Kojinezuur 4-n-butylresorcinol
Reductie/inhibitie van de melanosoomtransfer	Retinoïden Niacinamide Sojaboon
Stimulatie van keratinocyt turnover	Retinoïden Glycolzuur
Inhibitie van de melanosoommaturing	(Deoxy)arbutin
Oxidatie en afbraak van melanine	Lignin peroxidase

Combinatietherapie

Combinatietherapie is efficiënter dan monotherapie. De gouden standaard blijft de kligman-willisformule: tretinoïne 0,1%, hydrochinon 5,0%, dexamethason 0,1% in hydrofiele basis. Deze formule is efficiënt voor melasma, efelides en PIH. Door de irritatie werden enkele, eveneens efficiënte, gemodificeerde kligmanformules met lagere concentraties beschreven: hydrochinon 2-4%, tretinoïne 0,025-0,05% gecombineerd met fluocinolon acetonide, triamcinolonacetonide of hydrocortison. [1,8,12-14]

Andere huidblekers zijn kojinezuur, ascorbinezuur, azelaïnezuur, niacinamide, N-acetylglucosamine, glycolzuur, 4-n-butylresorcinol, tranexaminezuur en zoethoutextract. Huidige studies tonen een werkzaamheid, maar vaak geen vergelijking met of geen meerwaarde ten opzichte van de gouden standaard tripeltherapie. Actueel kunnen deze agentia dus enkel aanvullend aan (gemodificeerde) Kligman worden aangeraden. [1,3,15-18]

Goede klinische studies ontbreken tot op heden voor mequinol, lignin peroxidase, sojaboon en (deoxy)arbutin. [1,3]

Chemische peelings

Chemische peelings verhogen de keratinocyt turnover en zijn bij hyperpigmentaties met voornamelijk epidermale melaninstapeling nuttig. Sommige studies tonen een verbetering van melasma na verschillende peelings met glycolzuur of alleen trichloorazijnzuur. Echter, peeling met glycolzuur of salicylzuur, gecombineerd met hydrochinon 4% is niet superieur aan hydrochinon 4% alleen. Waakzaamheid blijft ook geboden want door het ontstekingsmechanisme uitgelokt door peeling kan een postinflammatoire hyperpigmentatie (re)activeren. [3,12]

Systemische behandelingen

Peroraal tranexaminezuur, bekend als hemostaticum, vermindert de aanmaak van arachidonzuur, reduceert bijgevolg het melanocyt stimulerend hormoon (MSH) en aldus de pigmentproductie. Het lijkt efficiënt in de behandeling van patiënten met matige tot ernstige melasma maar grootschaligere studies zijn nodig. Het voorkomt echter geen recidief. Deze behandeling moet alleen worden overwogen indien topische combinatietherapie onvoldoende effect geeft en indien er geen contra-indicaties zijn. De aanbevolen dosering is 500 mg/d gedurende twaalf weken. [3,19-21]

Polypodium leucotomos extract, komende van een tropische varenplant, heeft bewezen fotoprotectieve en antioxiderende activiteit. Inname ervan, geassocieerd aan hydrochinon en zonbescherming, geeft in de behandeling van melasma klinisch sneller resultaat maar meer studies zijn nodig om klinische relevantie aan te tonen. [3,12,22,23]

CONCLUSIE

Voor de meest voorkomende faciale hyperpigmentaties zoals melasma en PIH blijft topische tripeltherapie op basis van hydrochinon, retinoïd en corticosteroïd het meest efficiënt.

Bescherming tegen UV-licht is noodzakelijk, bescherming tegen zichtbaar licht lijkt nuttig. De tot nu toe gepubliceerde studies met andere behandelopties tonen op lange termijn geen superioriteit. Bij onvoldoende succes kan de tripeltherapie aangevuld worden met andere depigmenterende topica, peelings of perorale therapie.

LITERATUUR

1. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. *Br J Dermatol* 2013;169 Suppl 3:41-56.
2. Schalka S. New data on hyperpigmentation disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31 Suppl 5:18-21.
3. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7(3):305-18.
4. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hessel CL, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *Invest Dermatol* 2010;130(8):2092-7.
5. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci* 2013;12(1):54-64.
6. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(1):189-90.
7. Castaneda-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Álvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014;30(1):35-42.
8. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clin Dermatol* 2014;32(1):66-72.
9. Silpa-Archa N, Kohli I, Chaowattanapanit S, Lim HW, Hamzavi I. Post-inflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(4):591-605.
10. Chaowattanapanit S, Silpa-Archa N, Kohli I, Lim HW, Hamzavi I. Post-inflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Treatment options and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(4):607-21.
11. Philip H. McKee, Eduardo Calonje. *Diagnostic atlas of melanocytic pathology*. Mosby Elsevier, 2009.
12. Becker S, Schiekofe C, Vogt T, Reichrath J. Melasma: An update on the clinical picture, treatment, and prevention. *Hautarzt* 2017;68(2):120-6.
13. Sardesai VR, Kolte JN, Srinivas BN. A clinical study of melasma and a comparison of the therapeutic effect of certain currently available topical modalities for its treatment. *Indian J Dermatol* 2013;58(3):239.
14. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975;111(1):40-8.
15. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* 2011;10(4):282-7.
16. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991;30(12):893-5.
17. Kolbe L, Mann T, Gerwat W, et al. 4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27 Suppl 1:19-23.
18. Madan Mohan NT, Gowda A, Jaiswal AK, et al. Assessment of efficacy, safety, and tolerability of 4-n-butylresorcinol 0.3% cream: an Indian multicentric study on melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016;9:21-7.

19. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata LJ, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2):363-9.
20. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: A review. *Dermatol Surg* 2018;44(6):814-25.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvvd.nl.

SAMENVATTING

Faciale hyperpigmentatie kan cosmetisch en psychologisch zeer hinderend zijn. Zoeken naar de exacte etiologie met bijpassende behandeling blijft een uitdaging. Stimulatie van de melanogenese of verminderde afbraak van melaninepigment kan op diverse manieren leiden tot hyperpigmentatie. In de dermatologische praktijk komen melasma, postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) en lentigines zeer frequent voor, maar ook andere zeldzame dermatosen, medicatie of interne aandoeningen kunnen hyperpigmentatie van het gelaat veroorzaken. Adequate behandeling omvat breedspectrumzonbescherming, bescherming tegen zichtbaar licht en topische huidblekende combinatietherapie op basis van hydrochinon-retinoïd-corticosteroïd. Ook recidiepreventie is een absolute must bij faciale hyperpigmentatie.

TREFWOORDEN

hyperpigmentatie – gelaat – melasma – Kligman

SUMMARY

Facial hyperpigmentation can cause significant cosmetic and psychological distress. It is a challenge for the dermatologist to determine the exact etiology and corresponding treatment. Stimulation of melanogenesis or impaired melanin breakdown can lead to hyperpigmentation. Melasma, post-inflammatory hyperpigmentation and lentigines are the most frequent facial hyperpigmentations in our practice. Differential diagnosis includes other rare hyperpigmentation disorders, drug-induced hyperpigmentation or manifestations of systemic disease. Adequate treatment consists of broad spectrum sun protection, protection against visible light and skin-lightening agents. Combination therapy with topical hydroquinone-retinoid-corticosteroid remains the golden standard. Also, relapse prevention is a must in treatment of hyperpigmentation.

KEYWORDS

hyperpigmentation – face – melasma – Kligman

CORRESPONDENTIEADRES

Lauranne Pierret

E-mail: info@dermatologiepierret.be



Pigmentstoornissen: valkuilen en instinkers

M.W. Bekkenk, A. Wolkerstorfer

Bij de analyse van pigmentstoornissen is een goede anamnese essentieel. Onderscheid dient gemaakt te worden tussen verworven en aangeboren afwijkingen, maar ook de distributie en eventuele uitlokkende factoren kunnen belangrijke indicaties geven.

DONKERE VLEKKEN: MELASMA?

Hyperpigmentatie in het gelaat zal snel leiden tot de diagnose melasma, maar een aantal kenmerken moeten deze diagnose in twijfel doen trekken. Zo is UV-blootstelling doorgaans een duidelijke uitlokkende factor en indien dit niet aanwezig is moet er gedacht worden aan bijvoorbeeld een naevus van Hori. Melasma lijkt minder vaak voor te komen bij mannen, al is er mogelijk een onderrapportage [1]. Als ook de oogleden gehyperpigmenteerd zijn pleit dit sterk tegen melasma, denk dan vooral aan postinflammatoire hyperpigmentatie. Unilaterale presentatie van een melasma is ongewoon, denk dan vooral aan een naevus van Ota of naevus van Becker. Bij mensen met een donker huidtype kan erytheem heel subtiel zijn en kan een inflammatoire dermatose zich presenteren als een hyperpigmentatie. Met name een lupus erythematosus, die ook UV-geïnduceerd kan zijn, kan voor een melasma worden aangezien. Er bestaat nog een lastige groep onbegrepen hyperpigmentaties, die met verschillende namen worden aangeduid, zoals ashy dermatosis, lichen planus pigmentosus en erythema dyschromicum perstans. De vraag is of deze groep ook moet worden beschouwd als een vorm van postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) of als een specifieke entiteit. Er dient in ieder geval een andere bekende aandoening te worden uitgesloten die een PIH kan geven, zoals lichen planus, (contactallergisch) eczeem of een LE. Ook een reactie op geneesmiddelen (zie artikel op pagina 72) kan zorgen voor een hyperpigmentatie. Zelfs een net beginnende vitiligo kan zich presenteren met donkere (PIH)-vlekken, ook wel *blue vitiligo* genoemd. [2] Overigens kan een reactie op hydrochinon en retinoïden na een terecht als melasma gediagnosticeerde patiënt weer hyperpigmentatie geven in de vorm van een PIH en bij langdurig gebruik een secundaire ochronose (zie pagina 72). Zodoende kan het therapieresultaat verkeerd worden ingeschat.

WITTE VLEKKEN: VITILIGO?

De diagnose vitiligo is meestal eenvoudig en volledig op klinische presentatie te stellen, maar soms kan het toch verward worden met andere beelden. Bij mensen met een licht huidtype is het soms niet eenvoudig te zien of de afwijking nu de donkere of de lichte delen van de huid zijn: een uitgebreid

melasma kan soms geduid worden als een vitiligo. Bovendien kan het soms lastig zijn om het onderscheid tussen depigmentaties en hypopigmentaties te maken. Woodlamponderzoek en goede beoordeling van de nabij gelegen huid maakt de beoordeling eenvoudiger. De ziekte van Vogt-Koyanagi-Harada is een multisysteem auto-immuunaandoening die behalve de melanocyten van de huid ook die in het oog, het binnenoor en de hersenvliezen kan aantasten en zo een uveitis, draaiduizeligheid, oorsuizen, doofheid, hoofdpijn en zelfs uitvalverschijnselen kan geven. [2] De ontkleuring van de huid is vaak een wat later symptoom, maar geeft sterke steun aan de diagnose. Ondanks dat bij piebaldisme de depigmentaties aangeboren zijn en meestal stabiel wordt deze aandoening toch nog af en toe verward met vitiligo. Piebaldisme ontstaat door een (autosomaal dominante) aangeboren afwijking in het c-kit-gen dat zorgt voor aangeboren en meest stabiele depigmentaties aan de huid en witte verkleuring van de haren. [3] De locatie van de afwijkingen, de witte lok in het haar, maar toch vooral de anamnese zou ervoor moeten zorgen dat deze diagnose niet gemist wordt. De therapie is namelijk duidelijk anders en bovendien moet een waardenburgsyndroom worden uitgesloten. [3] Een aandoening die klinisch niet te onderscheiden is van een vitiligo is een melanoomgeïnduceerde leukoderma, dat daarom beter melanoomgeïnduceerde vitiligo kan heten. [4] Het advies is dan ook om een oudere patiënt die plots vitiligo krijgt ook goed te onderzoeken op een eventueel aanwezig melanoom. [5] Een meer vlekkerige gehypopigmenteerde huidafwijking kan een zogenoemde hypochrome vitiligo betreffen, deze aandoening wordt alleen bij mensen met een donker huidtype gezien. [6] Minder zeldzaam, maar soms toch lastig te onderscheiden van een vitiligo zijn een pityriasis alba en een postinflammatoire hypopigmentatie (PIHO). De PIHO kan na een eczeem of andere inflammatoire aandoeningen optreden, maar een aandoening die je niet wil missen is de gehypopigmenteerde mycosis fungoides. [7] Lepra kan zich ook presenteren met hypopigmentaties, klassiek met een verminderde sensibiliteit in deze gebieden. Hoewel lepra momenteel vrij zeldzaam is geworden is de stigmatisatie van witte plekken op de huid in veel culturen deels hieraan te wijten. [8]

Dermatoloog, Amsterdam UMC, Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Amsterdam

LITERATUUR

1. Vachiramon V, Suchonwanit P, Thadanipon K. Melasma in men. *J Cosm Dermatol* 2012;11: 151-7.
2. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, de Carvalho JF, Yamamoto JH. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Autoimmun Rev* 2012;13(4-5):550-5.
3. Spritz RA. Piebaldism, Waardenburg syndrome and related disorders of melanocyte development. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(1):15-23.
4. Lommerts JE, Teulings HE, Ezzedine K, et al. Melanoma-associated leukoderma and vitiligo cannot be differentiated based on blinded assessment by experts in the field. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6):1198-204.
5. Teulings HE, Lommerts JE, Wolkerstorfer A, et al. Vitiligo-like depigmentations as the first sign of melanoma: a retrospective case series from a tertiary vitiligo centre. *Br J Dermatol* 2017;176(2):503-6.
6. Ezzedine K, Mahé A, van Geel N, et al. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol* 2015;172(3):716-21.
7. Rodney LJ, Kindred C, Angra K, Qutub ON, Villanueva AR, Halder RM. Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):808-14.
8. Yazdani Abyaneh MA, Griffith R, Falto-Aizpurua L. The Dark History of White Spots. *JAMA Dermatol* 2014;150(9):155.

SAMENVATTING

Niet alle donkere vlekken zijn een melasma en niet alle lichte vlekken worden veroorzaakt door vitiligo. Tijdens de presentatie zullen diagnostiek en therapie van donkere en lichte vlekken op de huid besproken worden. Er zullen een aantal instinkers voorbijkomen en een aantal therapeutische valkuilen de revue passeren.

SUMMARY

Not all dark spots are melasma and not all light spots are caused by vitiligo. During this presentation the diagnosis and treatment of dark and light spots will be discussed. Several diagnostic traps and therapeutic pitfalls will be discussed.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amc.uva.nl



De rol van kleuren bij dermoscopie

K. Vossaert

Dermoscopie is een techniek die sinds de laatste drie decennia een onmisbare plaats heeft verworven in de dagelijkse dermoscopische praktijk. [1] Een dermoscopische diagnose wordt gesteld door analyse van patronen, aan de hand van aan- of afwezigheid van kleuren en structuren. Melanine is de belangrijkste chromofoor in pigmentletsels. Afhankelijk van de diepte in de huid varieert de kleur van zwart via bruin tot blauw: de zwarte kleur ontstaat door aanwezigheid van melanine in het stratum corneum, bruin door melanine ter hoogte van de dermo-epidermale junctie, en grijs- tot staalblauw door melanine in de dermis (tyndalleffect). Rood en wit als kleuren zijn veel belangrijker geworden sinds de invoering van dermoscopie met gepolariseerd licht begin jaren 2000, omdat daardoor diepere structuren beter gevisualiseerd worden. Hemoglobine in rode bloedcellen veroorzaakt kleurvariaties van bleekroze tot donkerrood. Collageen wordt zichtbaar als een witte kleur.

In de bekende algoritmes voor een dermoscopische diagnose wordt gebruikgemaakt van de aanwezigheid en de distributie van zwart, bruin, blauw, rood en wit om een diagnose te stellen. [2] In moeilijke pigmentletsels kunnen specifieke kleuren aanvullende informatie leveren: ze kunnen leiden tot een meer specifieke diagnose, dienen als een waarschuwingssignaal voor maligniteit, of richtinggevend zijn voor de verdere therapeutische aanpak.

MELANOCYTAIRE LETSELS

In melanocytair letsels is het onderscheid tussen een naevus en een melanoom cruciaal. Aanwezigheid van meerdere kleuren, en een asymmetrische verdeling ervan verhogen het risico op een melanoom. Daarnaast is er specifiek aandacht voor aanwezigheid van rood, wit of blauw om dit vermoeden verder te staven.

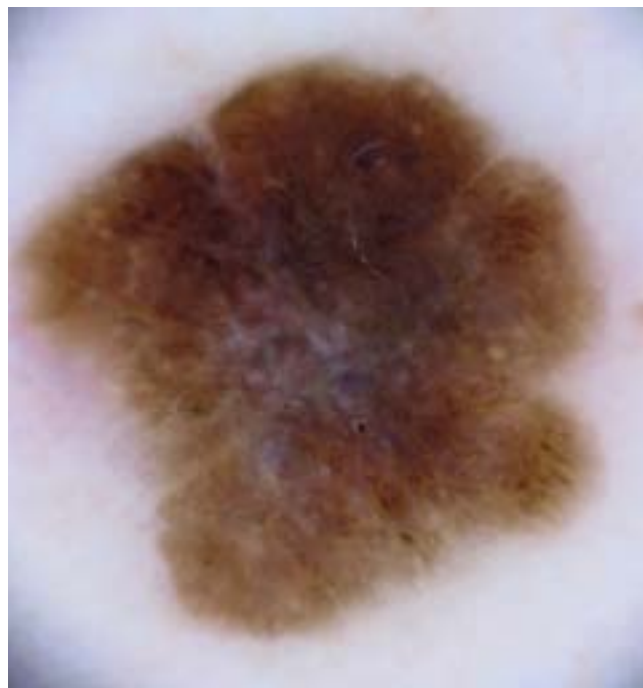
Wit

Witte structuren, meestal lijnvormig, soms ook structuurloos, of rond (rosettes) zijn zichtbaar met dermoscopie met gepolariseerd licht door de dubbelbrekende eigenschappen van het collageen. [3] Alhoewel witte structuren als diagnostisch kenmerk het belangrijkste zijn in niet-melanocytair letsels, fungeren ze -bij aanwezigheid in melanocytair letsels- als een waarschuwingsteken voor de diagnose van een melanoom, en moeten ze sneller leiden tot excisie (figuur 1). Ze komen namelijk zelden voor in naevi, behalve in spitznaevi, waarvan de excisie sowieso aan te raden is.

Rood

De rode kleur wordt veroorzaakt door bloedvaten. [4] Bloedvaten kunnen voorkomen in naevi, maar zijn dan meestal monomorf, zoals de kommavormige bloedvaten in dermale naevi. In maligne tumoren is er vaak een atypisch vasculair patroon dat wordt veroorzaakt door een neovascularisatie van het stroma van de tumor. Kenmerkend voor dit bloedvatpatroon is het polymorfisme, waarbij we drie of meer soorten bloedvaten

kunnen herkennen binnen hetzelfde letsel. Aanwezigheid van lineaire en onregelmatige bloedvaten met wisselende diameter, is zeer suggestief voor maligniteit. Wanneer er in een melanocytair letsel, dat herkend kan worden door de aanwezigheid van netwerk, *branched streaks* of geaggregeerde *globules*, een bleekroze zone voorkomt (*milky-red area*), moet dit ook beschouwd worden als een rode vlag voor maligniteit (figuur 2). In het geval van een compleet roze nodule, zonder aanwezigheid van bruin of zwart pigment, moet een amelanotisch melanoom altijd in de differentiële diagnose voorkomen, zelfs in afwezigheid van enige andere herkenbare structuur. [5] Een belangrijke uitzondering op deze regels is een granuloma



Figuur 1. Melanoom pT1a met centraal witte lijnvormige structuren.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie Maldegem en academisch consulent, Universitair Ziekenhuis, Gent, België

Specifieke kleureigenschappen kunnen leiden tot een betere diagnose.

pyogenicum. Alhoewel dit een goedaardige tumor is, kan daarin zowel een atypisch vasculair patroon, als een *milky-red area* voorkomen. Anatomopathologisch onderzoek van deze letsels is onontbeerlijk.

Blauw/grijs

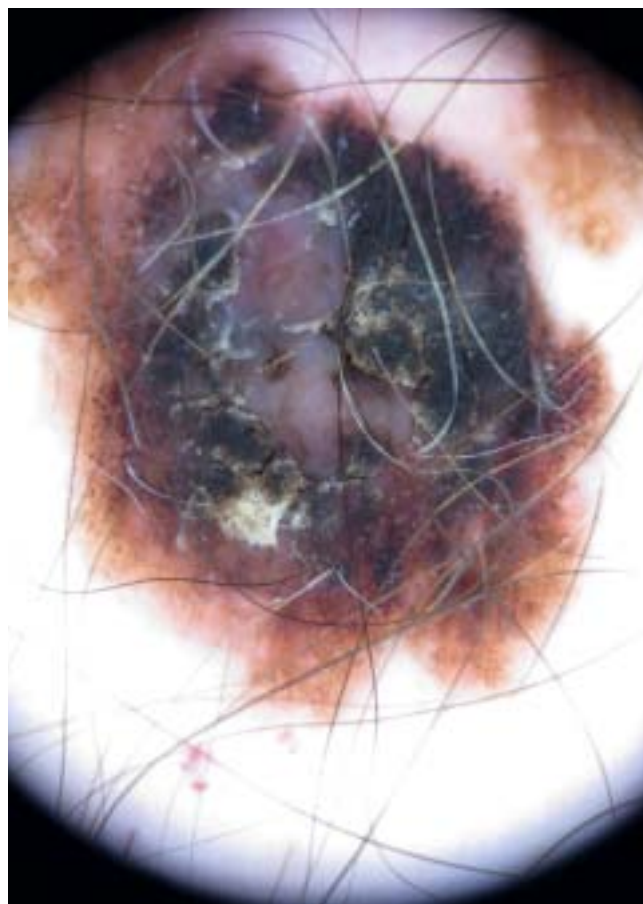
De grijze kleur op dermoscopie wordt veroorzaakt door melanine in de papillaire dermis. Naarmate de melanine dieper gelegen is, wordt de kleur meer en meer blauw tot staalblauw. De gelijktijdige aanwezigheid van blauw (meestal structuurloos) en zwart (*dots*, *globules* of *blotches*), ook de *blue-black rule* genoemd is verdacht voor een (nodulair) melanoom (figuur 3). [6,7] De blauwe kleur correleert met melanocyten diep dermaal, terwijl de zwarte kleur te wijten is aan intra-epidermaal melanine of aan een dichte dermale proliferatie van gepigmenteerde melanocyten onder een verdunde epidermis, meestal door ulceratie. In de differentiële diagnose van een melanoom met een *melanoma-like* verruca seborrhoeica is gebleken dat deze 'blauw-zwartregel' een belangrijke dermoscopische aanwijzing is voor melanoom. [8]

In vlakke pigmentletsels van het gelaat moet de aanwezigheid van de grijze kleur nopen tot voorzichtigheid: grijs is een zeer sensitief kenmerk voor het vroegtijdig ontdekken van een lentigo maligna. [9] Eerst verschijnen er grijze *dots* of *globules* rond de follikelopeningen. Deze evolueren naar een annulair-granulair patroon tot ze een grijs pseudonetwerk vormen.

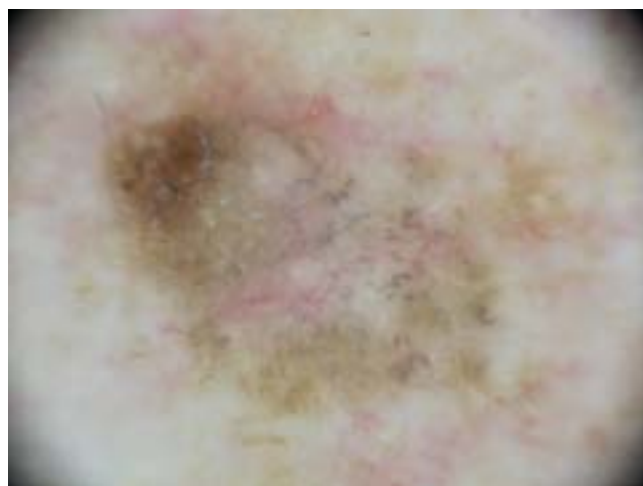
Ten slotte worden er rhomboïdale structuren gevormd, en worden de follikelopeningen geoblitereerd door progressie van het melanoom. [10] Belangrijk is steeds de clinicopathologische correlatie voor ogen te houden: de grijze kleur kan dus ontstaan door progressie van lentigo maligna in de adnexen, maar kan ook veroorzaakt worden door regressie, waarbij de grijze kleur veroorzaakt wordt door melanine in melanofagen. Dit is bijvoorbeeld het geval in lichenoïde keratosen, die ontstaan door regressie van een solaire lentigo of een verruca seborrhoeica (figuur 4). [11] Aanwezigheid van resterende



Figuur 2. Melanoom pT1a met een 'milky-red area' naast geaggregeerde 'globules'.



Figuur 3. Aanwezigheid van blauw en zwart in een invasief melanoom.



Figuur 4. Lichenoïde keratose: grijze korreling naast resten van een verruca seborrhoeica.

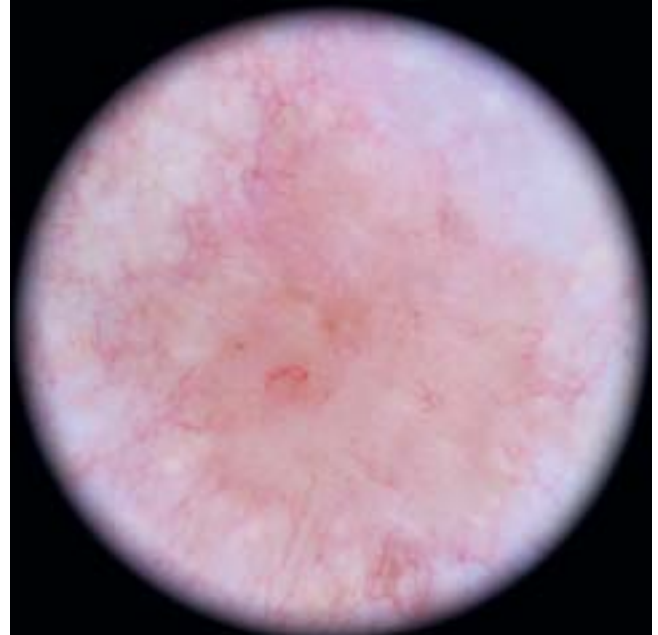
kenmerken van het oorspronkelijk letsel helpt bij het stellen van deze diagnose, maar het blijft een differentieel diagnostische uitdaging waarbij de drempel voor een biopsie laag moet zijn. Een andere moeilijke differentiële diagnose is die met een gepigmenteerde actinische keratose. [12] Soms is het onderscheid dermoscopisch niet mogelijk, alhoewel de aanwezigheid van bredere follikelopeningen, al dan niet met een folliculaire keratineplug, een aanwijzing is voor de diagnose van gepigmenteerde actinische keratose.

BASOCELLULAIRE EPITHELIOMEN

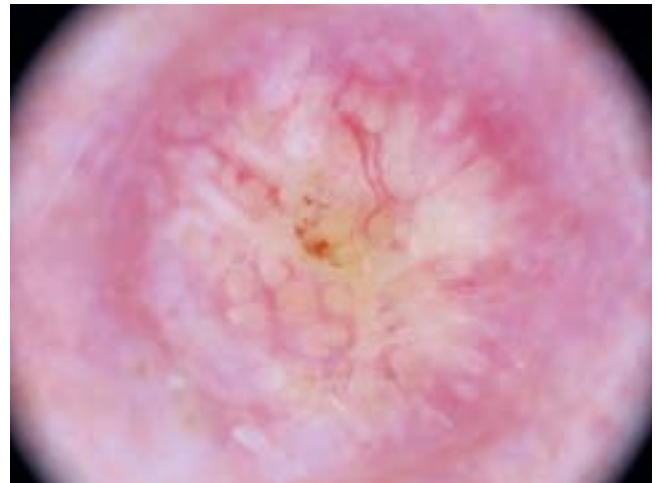
Bij het ontstaan van dermoscopie als diagnostisch hulpmiddel was de dermoscopische diagnose van basocellulaire epitheliomen grotendeels gebaseerd op aanwezigheid van grote vertakte bloedvaten, en van gepigmenteerde structuren zoals *leaf-like areas*, *large blue-gray ovoid nests*, *multiple blue-gray globules* en *spoke wheel areas*. [13,14] Dit dekt echter slechts 10% van alle basocellulaire epitheliomen, want 90% ervan (in een blanke bevolking) is niet gepigmenteerd. [15] Sinds de invoering van dermoscopie met gepolariseerd licht, kunnen we deze niet-gepigmenteerde basocellulaire epitheliomen herkennen door de aanwezigheid van *shiny white lines*. Andere aanwijzingen maken het mogelijk subtypes te herkennen: oppervlakkige niet-gepigmenteerde basocellulaire epitheliomen tonen fijne vertakte bloedvaatjes en meerdere kleine erosies, terwijl het nodulaire subtype grotere vertakte bloedvaten en grotere ulceraties vertoont. In gepigmenteerde basocellulaire epitheliomen wijst de bruine kleur van structuren (*leaf-like areas*, *dots* en *spoke-wheel*) op een oppervlakkig subtype, en grijsblauwe kleur (*blue-grey ovoid nests*) op het nodulaire subtype. [16] De aanpak van oppervlakkige basocellulaire epitheliomen kan gestuurd worden door dermoscopische aanwijzingen: aanwezigheid van oppervlakkige erosies is een goede indicatie voor behandeling met imiquimod, terwijl aanwezigheid van pigment (aanwezig in 30% van klinisch niet-gepigmenteerde basocellulaire epitheliomen) een tegenindicatie vormt voor fotodynamische therapie (PDT) omdat melanine optreedt als een competitieve lichtabsorbeerder (figuur 5). Voor nodulaire, sclerodermiforme of infiltratieve basocellulaire epitheliomen is chirurgie eerste keuze. Hier kan dermoscopie helpen om de marges beter te detecteren.

SPINOCELLULAIRE EPITHELIOMEN

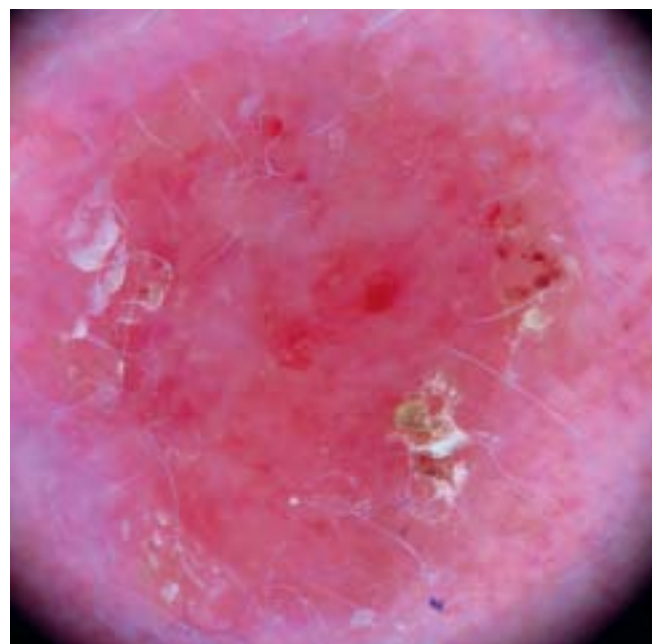
In spinocellulaire epitheliomen speelt kleur een belangrijke rol om vroegtijdig een progressie vanuit een actinische keratose te detecteren. [17] Aanwezigheid van bloedvaten aan de rand van een keratotisch letsel moet de drempel voor anatomopathologisch onderzoek verlagen. De witte kleur in spinocellulaire epitheliomen wijst op keratinisatie (opaque schilfering, centrale keratinemassa, white circles of structuurloze witte zones). De witte kleur wijst op een goede differentiatie (figuur 6), terwijl de rode kleur voor slechte differentiatie staat (figuur 7). [18] Slecht gedifferentieerde spinocellulaire epitheliomen zijn vaak rode tumoren, niet te onderscheiden van ulcererende basocellulaire epitheliomen, amelanotische melanomen of merkelceltumoren. Dit is van weinig belang aangezien deze tumoren altijd chirurgisch verwijderd moeten worden.



Figuur 5. Aanwezigheid van pigment in een oppervlakkig basocellulair epithelioma.



Figuur 6. Witte kleur in een goed gedifferentieerd spinocellulair epithelioma.



Figuur 7. Rode kleur in een slecht gedifferentieerd spinocellulair epithelioma.

LITERATUUR

1. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3(3):159-65.
2. Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer P. Dermoscopy report: Proposal for standardization: Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(1):84-95.
3. Balagula Y, Braun RP, Rabinovitz HS, et al. The significance of crystal-line/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(2):194e1-e8.
4. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(3):377-86.
5. Geller S, Pulitzer M, Brady MS, Myskowski PL. Dermoscopic assessment of vascular structures in solitary small pink lesions-differentiating between good and evil. *Dermatol Pract Concept* 2017;7(3):47-50.
6. Argenziano G, Longo C, Cameron A, et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol* 2011;165(6):1251-5.
7. Moscarella E, Lallas A, Longo C, et al. Performance of the "if in doubt, cut it out" rule for the management of nodular melanoma. *Dermatol Pract Concept* 2017;7(3):1-5.
8. Carrera C, Segura S, Aguilera P, et al. Dermoscopic Clues for Diagnosing Melanomas That Resemble Seborrheic Keratosis. *JAMA Dermatol* 2017;153(6):544-51.
9. Lallas A, Argenziano G, Moscarella E, et al. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clin Dermatol* 2014;32:94-100.
10. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 1):25-32.
11. Zaballos P, Marti E, Cuellar F, et al. Dermoscopy of lichenoid regressing seborrheic keratosis. *Dermatol* 2006;142:410.
12. Akay BN, Kocyigit P, Heper AO, Erdem C. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2010;163:1212-7.
13. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(3):361-74.
14. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: Morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:67-75.
15. Lallas A, Argenziano G, Kyrgidis A, et al. Dermoscopy uncovers clinically undetectable pigmentation in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2014;170(1):192-5.
16. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, et al. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept* 2014;4(3):11-24.
17. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):589-97.
18. Lallas A, Pyne J, Kyrgidis A, et al. The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1308-15.

SAMENVATTING

De aanwezigheid en de verdeling van de kleuren zwart, bruin, blauw, rood en wit in huidtumoren is essentieel voor een dermoscopische differentiële diagnose. Naast het belang van kleuren in de bekende algoritmes, kunnen specifieke kleureigenschappen leiden tot een accuratere diagnose, dienen als een waarschuwingssignaal voor maligniteit, of richtinggevend zijn voor de verdere therapeutische aanpak. Een roze zone in een melanocytair letsel, de gelijktijdige aanwezigheid van blauw en zwart in een verruieuze tumor, of een grijze kleur in een vlak pigmentletsel van het gelaat, zijn mogelijk aanwijzingen voor de diagnose melanoom. In basocellulaire epitheliomen laat de aan- of afwezigheid van kleuren toe subtypes van elkaar te onderscheiden, en mede bepalend te zijn voor het therapeutisch beleid. In actinische keratosen kan de aanwezigheid van de rode kleur (bloedvaten) aantonen dat er progressie is naar een spinocellulair epithelioma. De witte of rode kleur in een spinocellulair epithelioma is een hint voor een goede (wit) of slechte (rood) differentiatie.

TREFWOORDEN

dermoscopie – kleuren – melanocyttaire tumoren – niet-melanocyttaire tumoren

SUMMARY

The presence and distribution of the colors black, brown, blue, red and white are essential for a dermoscopic differential diagnosis. Besides their importance in the well-known algorithms, specific color clues may lead to a more accurate diagnosis, warning signal for malignancy, or contribute in management decision. A pink area in a melanocytic lesion, the 'blue-black sign' in a verrucous tumor, or the presence of grey color in a flat pigmented lesion of the face, are potential clues for melanoma. In basal cell carcinomas, the presence or absence of colors allows one to differentiate subtypes, and may have therapeutic implications. In actinic keratoses, the presence of red color (blood vessels) may indicate progression towards squamous cell carcinoma. Presence of white or red in a squamous cell carcinoma is indicative for a good (white) or poor (red) differentiation.

KEYWORDS

dermoscopy – colors – melanocytic lesion – nonmelanocytic lesion

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Katrien Vossaert

E-mail: katrien.vossaert@pandora.be



Dermatoscopisch-pathologische correlatie van vlakke naevi

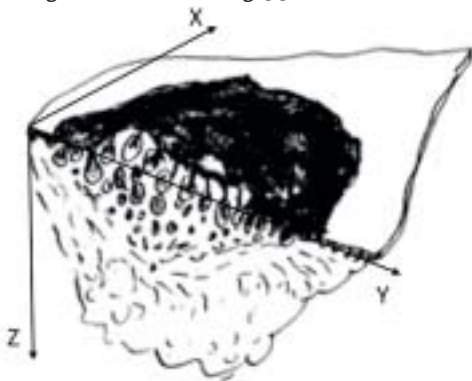
V. Clauwaert¹, J. Taideman², I. De Wispelaere³, T. Feys³, M. Haspeslagh⁴

Dermatologen stellen een diagnose door herkenning en interpretatie van kleuren en structuren aanwezig in een pigmentletsel in een horizontaal vlak. Pathologen daarentegen stellen hun diagnose op een blind gesneden, verticale snede van enkele micrometers dik dwars door datzelfde pigmentletsel.

Dermatoscopie geeft dus enkel epidermale en hoog-dermale informatie en mist met andere woorden het diepere deel van het letsel. Klassieke microscopie onderzoekt ook slechts een klein percentage van het weefsel (< 2%) op een niet-gerichte of blinde manier.

Met de ontwikkeling van de ex-vivodermoscopie (EVD) en *derm dotting* (DD)-techniek, vonden we een methode waarbij de oppervlakkige horizontale dermatoscopische informatie gebruikt kan worden om een gerichte histologische snede te maken, teneinde de meest diagnostische zones van een letsel te onderzoeken (figuur 1).

Aan de hand van deze EVD-DD-methode kunnen de drie dimensies van een letsel dus tegelijkertijd geïncorporeerd worden in het diagnostische proces en dit op een eenvoudige en economisch verantwoorde manier. Deze 3D-benadering laat ook toe het morfologisch substraat van de dermatoscopische veranderingen te identificeren en alzo beter de dermatoscopische presentatie te begrijpen. Dit leidt tot een betere diagnostiek, gemotiveerde laboratoriummedewerkers (gezien de actieve en cruciale deelname aan het diagnostisch proces) en systematische clinicopathologische communicatie tussen de patholoog en de dermatoloog. [1]



Figuur 1. Horizontale dermatoscopische informatie en een gerichte verticale histologische coupe leiden tot een 3D-diagnostische benadering van het letsel.

In de meeste laboratoria worden, naast spitz/reednaevi en blauwe naevi, de andere verworven naevi onderverdeeld in subtypen als mieschernaevi, papillomateuze unnanaevi en vlakke/clark/dysplastische naevi. Veel van deze klinisch atypische naevi blijken histologisch volkomen goedaardig en hebben geen risico op maligne onttaarding. Met de 3D-benadering kunnen we deze heterogene groep van vlakke verworven naevi echter beter subtyperen in aparte clinicopathologische entiteiten. Sommige van deze subtypen zijn reeds bekend, andere nieuw en tentatief. Een aantal subtypen kunnen enkel met deze 3D-benadering herkend worden. Retrospectief onderzoek werd uitgevoerd op 4512 naevi, onderzocht na 2011 door dezelfde dermatopatholoog (MH), dit teneinde deze tentatieve subtypen beter clinicopathologisch te definiëren en voornamelijk hun risico op echte dysplastische ontwikkeling en melanomavorming in te schatten. Bij 2947 letsels (65,3%) werd een vorm van vlakke naevus gediagnosticeerd. In dit artikel willen we dieper ingaan op gehyperpigmenteerde, fibroserende, actief groeiende en oranje pulverocyttaire subtypen van vlakke naevi, die samen 57,2% (1685/2947) van de vlakke naevi uitmaken. Andere, meer zeldzame of goed bekende subtypen die met deze methode ook gediagnosticeerd kunnen worden, zoals naevi met blauwe, zwarte of gele *dot*-vorming, ontstoken of getraumatiseerde naevi, *special site* naevi en gecombineerde naevi zullen in dit manuscript niet verder behandeld worden. De diagnose van clarknaevus werd enkel nog gesteld bij 32,6% van de vlakke naevi (960/2947); de residuele groep zonder specifieke subkenmerken.

Een veel voorkomend subtype ($n = 933$, 31,6%) is de zogenoemde gehyperpigmenteerde vlakke naevus. In zijn typische vorm is het een perifeer bruinzwart reticulair letsel met zwart homogeen centrum. De zogenoemde zwarte lamella wordt

¹ Wetenschappelijk medewerker, Dermopat, Gent, België

² Laboratorium Hoofd, Dermopat, Gent, België

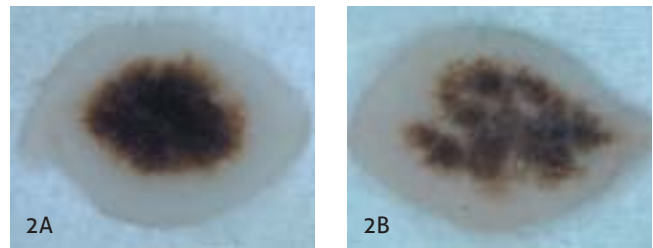
³ Laborante, Dermopat, Gent, België

⁴ Dermatopatholoog, Dermopat & Dienst Dermatologie, UZ Gent, België

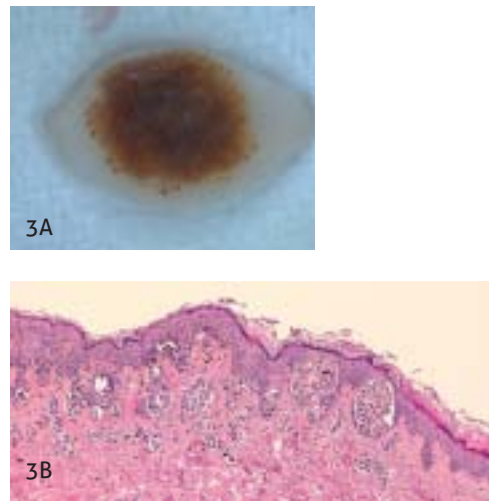
gevormd door melanine in een verdikte hyperkeratotische hoornlaag. Deze zwarte lamella kan met kleeftape van het letsel gestript worden. De zone van hyperpigmentatie kan echter ook paracentraal of multifocaal voorkomen waardoor deze letsels klinisch vaak als atypisch geïnterpreteerd worden (figuur 2A en 2B). Deze letsels komen voor bij huidtype 3 en 4 en wordt ook 'de zwarte naevus van de middelbare leeftijd' genoemd. Ze worden meestal teruggevonden op de thorax (54%) en extremiteiten (24%). In onze studie was de mediane leeftijd bij diagnose 42 jaar met 62,8% vrouwelijke incidentie. Van de 933 hypergepigmenteerde naevi in deze reeks had het merendeel geen dysplasie (85,6%).

Een ander type naevus, dat dankzij de 3D-benadering geïdentificeerd kan worden, is de 'actief groeiende naevus', die overeenkomt met een naevus met perifeer vorming van gelijkmatige bruine globules (figuur 3A). In de reeks van 2947 letsels vonden wij 103 dergelijke naevi (2,7%). Deze entiteit is bekend bij de dermatoscopisch actieve dermatoloog, maar heeft zijn intrede nog niet gedaan bij de patholoog. Zonder de dermatoscopische informatie is de diagnose op een enkele histologische coupe vrijwel niet te stellen. De globules komen overeen met opvallende melanocytair nesten aan de junctionele schouders van het letsel (figuur 3B). De globules verdwijnen geleidelijk na enkele jaren, waarna de naevus in een status van senescentie gaat met vorming van een rustig uitzijnde, vlakke reticulair of homogene naevus. Wanneer deze groeifase voorkomt bij jongvolwassenen kunnen deze letsels eenvoudig dermatoscopisch opgevolgd worden. Enkel indien er sprake is van atypische kenmerken of bij oudere patiënten is een excisie van zo'n actief groeiende naevus aangewezen. In onze reeks van 103 geëxcideerde actief groeiende naevi met perifere globules was de mediane leeftijd van de patiënten bij diagnose 35 jaar en was 65,7% van de patiënten vrouw. Ze komen voornamelijk voor op de thorax (55%) en het abdomen (24%) en vertonen in het algemeen weinig dysplastische kenmerken (geen dysplasie bij 69,9% van deze reeks).

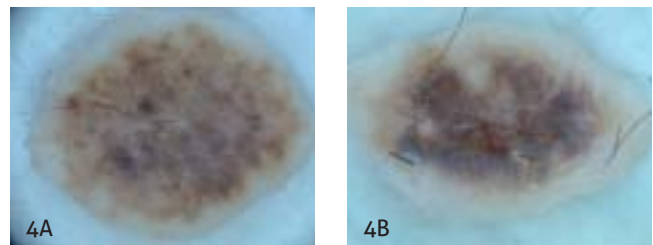
Een ander subtype van vlakke naevus, met vaak voorkomend atypisch dermatoscopisch aspect, zijn naevi met onregelmatige zones van depigmentatie door fibrose of sclerose. Deze diagnose werd gesteld bij 10,9% van de onderzochte vlakke naevi (321/2947). De depigmentatie kan oppervlakkig (figuur 4A), focaal, perifolliculair (figuur 4B) of dieper scleroserend zijn (figuur 5A). Het markeren met nagellak (*derm dotting*) is hier essentieel om tot een correcte diagnose te komen. EVD met DD laat immers toe om een inliggende haarfollikel te markeren voor tracering en deze zodoende histologisch te bevestigen. In deze groep van fibroserende letsels zien we vaak een variabele atypische lentigineuze melanocytair reactie van het recurrente type. Dit kan zeer uitgesproken zijn, vooral bij de scleroserende letsels (figuur 5B), waardoor deze letsels soms ten onrechte als zwaar dysplastisch of zelfs melanomateus worden gediagnosticeerd. Het betreft hier echter pseudomelanomateuze kenmerken (figuur 5B). De haarden van perifolliculaire depigmentatie van deze letsels kunnen conflueren tot een meer complex oppervlakkig depigmenterend en wisselend fibroserend patroon. Deze vorm van depigmenterende en



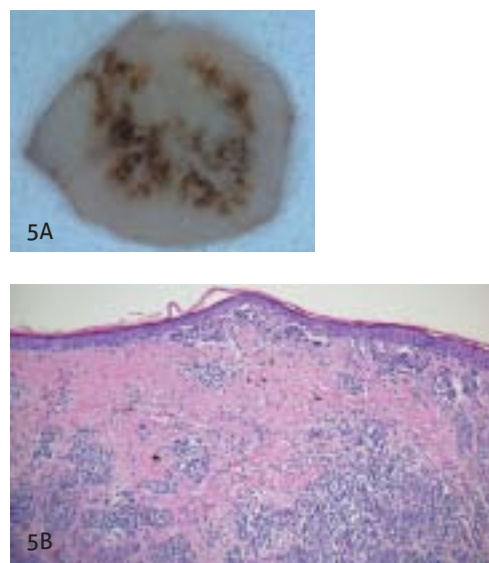
Figuur 2. Vlakke gehyperpigmenteerde naevus met centrale zwarte homogene zone en perifeer netwerk (A). Gehyperpigmenteerde naevus met vlekkelig reticulair patroon en meerdere zwarte lamellas (B).



Figuur 3. Actief groeiende naevus met perifere globules (A) overeenkomende met forse junctionele nesten aan de schouders van het letsel (B).



Figuur 4. Naevus met perifolliculaire fibrose (A) en oppervlakkige fibrose (B).



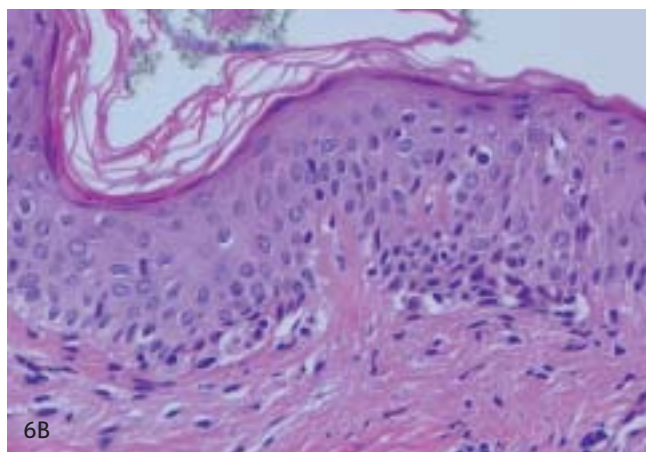
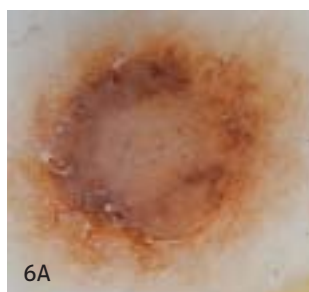
Figuur 5. Scleroserende naevus (A) met pseudomelanomateuze kenmerken (B).

Tabel 1. Klinische gegevens van de gehyperpigmenteerde, actief groeiende, fibroserende/scleroserende en oranje pulverocyttaire naevi.

Naevussubtype	Percentage van de vlakke naevi	Mediane leeftijd bij diagnose	Percentage vrouwen*	Lokalisatie	Dysplasie
Gehyperpigmenteerde naevus	31,6	42	62,8	Thorax 54% Extremiteten 24% Abdomen 17%	Geen 85,6% Licht 6,1% Matig 7,4% Zwaar 0,9%
Actief groeiende naevus	2,7	35	65,7	Thorax 55% Abdomen 24% Extremiteten 13%	Geen 69,9% Licht 12,6% Matig 15,5% Zwaar 1,9%
Fibroserende of scleroserende naevus	12,1	43	59,2	Thorax 44% Extremiteten 26% Abdomen 20%	Geen 71,3% Licht 5,9% Matig 19% Zwaar 3,7%
Oranje pulverocyttaire naevus	11,0	38	64,5	Thorax 54 % Extremiteten 24% Abdomen 17%	Geen 28,4% Licht 34,2% Matig 29,0% Zwaar 8,5%

* Bij het percentage vrouwen dient vermeld te worden dat we in het algemeen een vrouwelijke predominantie aantreffen in onze patiëntenpopulatie (62,7% vrouwen en 37,3% mannen in de totale steekproef van 4512 geëxcideerde naevi).

fibroserende senescentie kan door de combinatie van EVD en DD veel beter worden herkend. In onze studie werden 321 letsels als dusdanig geklasseerd (12,1%), waarvan 59,2% bij vrouwen en met een mediane leeftijd bij diagnose van 43 jaar. Ze kunnen voornamelijk teruggevonden worden op de thorax (44%) en de extremiteiten (26%). Bij 71,3% van deze letsels werden er geen dysplastische kenmerken gedetecteerd.



Figuur 6. Oranje pulverocyttaire naevus met bleek centrum en delicaat verstoord netwerk (A). Onregelmatig junctioneel groeiende pulverocyten met fijnkorrelig grijs cytoplasma (B).

Met EVD en DD konden we ook een groep vlakke letsels identificeren met een opvallend dermatoscopisch en histologisch aspect. Het betreft vlakke letsels met een oranjebruine perifere kleur waarin een delicaat, vaak onregelmatig en onderbroken netwerk wordt gezien (figuur 6A). Het letsel toont centraal een wisselend, al dan niet licht verheven, homogeen wit, blauw of blauwwit aspect. Het microscopisch onderzoek toont een wisselende proliferatie van ronde melanocyten met opvallend fijnkorrelig grijs cytoplasma (figuur 6B). Deze pigmentcellen werden reeds beschreven als pulverocyten. [2] Ze groeien ter hoogte van de schouders van het letsel op een onregelmatige, deels lentigineuze, deels nestvormige manier. Dit verklaart het dermatoscopisch onregelmatig en onderbroken netwerk. We vonden bij 328 van de 2947 vlakke letsels (11,0%) kenmerken van deze oranje pulverocyttaire naevus. Van deze naevi kwam 64,5% voor bij vrouwen. De mediane leeftijd bij diagnose was 38 jaar. Deze letsels kwamen voornamelijk voor op de thorax (54%) en de ledematen (24%). In onze reeks van 325 van deze letsels vonden we geen dysplasie in slechts 28,4% van de naevi. Alle klinische gegevens van de verschillende naevisubtypen werden samengevat in tabel 1.

LITERATUUR

- Haspeslagh M, Hoorens I, Degryse N, et al. Pathologic evaluation of skin tumors with ex vivo dermoscopy with derm dotting. *JAMA Dermatol* 2017;153(2):154.
- Massi G, LeBoit PE. *Histological diagnosis of nevi and melanoma*. Berlin, Germany: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co, 2014:52,277,417.

CORRESPONDENTIEADRES

Marc Haspeslagh

E-mail: info@dermpat.be

SAMENVATTING

Een dermatoscopische diagnose wordt gesteld op basis van kleuren en structuren die zichtbaar zijn in een pigmentletsel in een oppervlakkig horizontaal vlak, terwijl een pathologische diagnose gesteld wordt op basis van een verticale doorsnede van het letsel, doorgaans zonder gebruik te maken van de oppervlakkige horizontale informatie. Wij ontwikkelden echter een nauwkeurigere werkwijze die informatie van de drie dimensies tegelijkertijd incorporeert, teneinde de meest diagnostische zones van een letsel te kunnen onderzoeken. Deze werkwijze, *ex-vivodermatoscopie* met *derm dotting*, maakt een 3D-benadering mogelijk op een eenvoudige en economisch verantwoorde manier. Zo kan de heterogene groep van de vlakke, klinisch atypische naevi beter gesubtypeerd worden in aparte clinicopathologische entiteiten. Aan de hand van een retrospectief onderzoek op 4512 geëxcideerde naevi wordt er dieper ingegaan op enkele naevisubtypen die dankzij deze 3D-benadering duidelijker geïdentificeerd kunnen worden; meer bepaald de gehyperpigmenteerde, fibroserende, actief groeiende en oranje pulverocytische naevi.

TREFWOORDEN

vlakke naevi – subtypering – *ex-vivodermatoscopie* – dermatoscopisch-pathologische correlatie

SUMMARY

A dermoscopic diagnosis is made based on colours and structures, visible in a lesion in a horizontal plane. In contrast, a pathologic diagnosis is made on a vertical section throughout the lesion, generally without using the superficial horizontal information. However, we developed a more accurate method that incorporates information of the three dimensions simultaneously, facilitating evaluation of the most diagnostic zones of a lesion. This method, *ex vivo* dermoscopy with *derm dotting*, enables a 3D approach in a simple and economically feasible way. Consequently, the heterogeneous group of flat, clinically atypical naevi can be subtyped in separate clinicopathologic entities. Based on a retrospective study on 4512 excised naevi, we pinpoint several naevi subtypes that are more easily delineated through the proposed 3D approach; in particular, we focus on the hyperpigmented, fibrosing, actively growing and orange pulverocytic naevi.

KEYWORDS

flat naevi – subtyping – *ex vivo* dermoscopy – dermoscopic-pathologic correlation



Behandeling van het gemetastaseerd melanoom

V. Kruse

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, zoals checkpointremmers en doelgerichte therapieën, meer specifiek BRAF- en MEK-remmers, heeft aanleiding gegeven tot een spectaculaire vooruitgang in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom. Om alle relevante therapeutische opties te bewaken dient er op het moment van diagnose steeds een bepaling van de BRAF-mutatie te gebeuren. Bij patiënten met een bewezen BRAF-mutatie kan er gekozen worden tussen doelgerichte therapie en immunotherapie. Bij patiënten zonder BRAF-mutatie zal de behandeling zich baseren op immunotherapie, in de vorm van checkpointremmers volgens terugbetaling, of nieuwere behandelingen in klinische studie.

IMMUNOTHERAPIE

De eerste checkpointremmer goedgekeurd voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom was ipilimumab (Yervoy®, BMS). [1] Tot op heden heeft ipilimumab nog steeds een plaats in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom, maar eerder in een latere fase van de ziekte, gezien de beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen met superieure *overall survival* (OS) en *progression free survival* (PFS) en minder uitgesproken toxiciteit (zie BADO-richtlijnen, figuur 1). Tot nu toe zijn er het meest data beschikbaar van de anti-PD1-antilichamen nivolumab (Opdivo®) en pembrolizumab (Keytruda®).

In de Keynote 006-studie (n = 834) werd pembrolizumab vergeleken met ipilimumab bij anti-CTLA4/anti-PD1-naïeve patiënten met een gemetastaseerd melanoom. De toediening van ipilimumab was beperkt tot 4 cycli conform de internationale standaarden. De behandeling met pembrolizumab werd voortgezet voor maximum 2 jaar. Een volledige behandelreeks met pembrolizumab werd gedefinieerd als minimaal 94 weken therapie en minimaal een stabiele ziekte op het moment van onderbreking. In de pembrolizumabgroep was de 4-jaars OS 41,7% vergeleken met een 4-jaars OS van 34,1% in de ipilimumabgroep. De response rate was eveneens hoger in de



update 11/2017

RECOMMENDATION MANAGEMENT STAGE IV MELANOMA

These recommendations may serve as a guidance but need to be tuned according to the specific situation, among which the tumor kinetics, the type of clinical trial, ...

The most important options are in bold; the options are not necessarily in order of preference.

	1° line	2° line	3° line
BRAF negative	> anti-PD1 > ipilimumab + anti-PD1 > for solitary/few metastases: consider surgery* or gamma knife** > consider clinical trial	> ipilimumab > anti-PD1 > chemotherapy > (imatinib in case of c-kit mutation) > consider clinical trial > consider best supportive care***	> chemotherapy > (imatinib in case of c-kit mutation) > consider clinical trial > consider best supportive care***
BRAF positive	> BRAF+MEKinhibitor > as in BRAF negative	> as in BRAF negative > BRAF+MEKinhibitor in patients not responding to immunotherapy	> rechallenge with BRAF/MEK inhibitor**** > as in BRAF negative

* mostly for one or few metastases of the brain, lung; for some metastases of GI tractus, skin/soft tissue, other

** mostly for one or few metastases of the brain

*** may also include surgery / radiotherapy

**** rechallenge after progression on BRAF/MEK inhibitor in first line and immunotherapy in second line (preferably min 12 weeks)

Figuur 1. BADO-richtlijnen.

Oncoloog, afdeling Medische Oncologie/Kankercentrum, UZ Gent, België

pembrolizumabgroep, 42% versus 17% in de ipilimumabgroep. Van de 834 patiënten hebben in totaal 103 patiënten de behandeling met pembrolizumab volbracht. 20 maanden na het stopzetten van de therapie was 86% (n = 89 patiënten) vrij van progressie. Van de 19 patiënten met progressieve ziekte na 2 jaar behandeling met pembrolizumab, werd de behandeling met pembrolizumab bij 8 patiënten herstart. Van deze 8 patiënten had 1 patiënt progressieve ziekte, één patiënt had een complete respons, 3 patiënten hadden een partiële respons en 3 hadden stabiele ziekte. Deze gegevens zijn belangrijk voor de klinische praktijk. Na 4 jaar ziet men nog steeds een antitumoraal effect van pembrolizumab en een groot deel van de patiënten blijft in remissie na onderbreking van de therapie. [2]

In *CheckMate 067* werd het effect van nivolumab al dan niet in combinatie met ipilimumab onderzocht bij de novo-patiënten met een gemetastaseerd melanoom (n = 945). Nivolumab en de combinatie nivolumab en ipilimumab gaf aanleiding tot een significant betere PFS en OS dan ipilimumab monotherapie, echter ook met een hoger risico op toxiciteit (graad 3/4 toxiciteit 16,3% in de nivolumabgroep, 55% in de nivolumab/ipilimumab-groep en 27,3 % in de ipilimumab-groep). Ook de response rate was beter in de nivolumab- en in de nivolumab/ipilimumabgroep vergeleken met ipilimumab monotherapie (44% en 58% versus 19%). [3] Gelet op het risico op ernstige toxiciteit wordt de combinatietherapie in de klinische praktijk vooral gebruikt bij patiënten met hersenmetastasen. Ondanks de à priori slechte prognose, kunnen patiënten met een hersengemetastaseerd melanoom baat hebben bij immunotherapie (of targeted therapie) in eerste lijn zonder voorafgaande radiotherapie. Dit werd aangetoond aan de hand van een fase 2-studie: 46% van de asymptomatische patiënten, zonder radiotherapie vooraf, behandeld met ipilimumab/nivolumab, vertoonden een intracraniele respons versus 20% van de patiënten behandeld met nivolumab. [4]

Is de respons op immunotherapie voorspelbaar?

PDL1 wordt beschouwd als een mogelijke biomarker voor respons op anti-PD1, maar gezien verschillende moeilijkheden, zoals technische uitdagingen bij bepaling van de marker en tumorheterogeniteit, is bepaling van PD-L1 nog niet rijp voor gebruik in de klinische praktijk. In de fase 1b studie *Keynote 001* werd een hogere response rate aangetoond bij patiënten met een hogere graad van PDL1-expressie. In de *Checkmate 067* werd tevens het verschil in effect bij PDL1-positieve en PDL1-negatieve tumoren bestudeerd. Bij patiënten met tumoren positief voor PD-L1 (PD-1 ligand $\geq 5\%$) was de mediane PFS gelijk in de nivolumab/ipilimumab- en de nivolumabgroep (PFS 14 maanden), maar bij patiënten met PD-L1-negatieve tumoren (PD-L1 $< 5\%$), was de PFS langer met de combinatie dan met nivolumab monotherapie (11,2 maanden vs. 5,3 maanden). De predictieve waarde van PD-L1 is nog onduidelijk, maar de vermelde resultaten getuigen van een betere respons op anti-PD1 bij een hogere graad van PD-L1-expressie en een betere respons met de combinatietherapie bij patiënten met PD-L1-negatieve tumoren.

Bijwerkingen op immunotherapie – de zogenoemde irAE's

Het is een bekend fenomeen, dat checkpointremmers aanleiding kunnen geven tot unieke bijwerkingen, de zogenoemde *immune-related adverse events* (irAE's). Typische bijwerkingen zijn rash, vitiligo, colitis, pneumonitis, hepatitis, thyreoïditis, en hypofysitis. Deze bijwerkingen verschillen in graad en ernst; niettemin is snelle diagnose en interventie van groot belang. Zoals boven aangehaald geven de anti-PD1-antlichamen minder uitgesproken toxiciteit en betere respons, terwijl de combinatie anti-PD1/anti-CTLA4 nog meer toxiciteit veroorzaakte.

DOELGERICHTE THERAPIE – BRAF/MEK-REMMERS

De BRAF- en MEK-remmers (PO) zijn werkzaam bij 40 à 50% van alle melanoompatiënten met een bewezen BRAF-mutatie. In de Combi-D werd de combinatie dabrafenib (Tafinlar®) plus trametinib (Mekinist®) vergeleken met dabrafenib monotherapie. Er werd een duidelijk overlevingsvoordeel aangetoond voor de combinatietherapie en deze behandeling geniet dan ook de voorkeur bij het opstarten van een doelgerichte therapie bij patiënten met een BRAF-gemuteerd gemetastaseerd melanoom. De meest recente update vermeldde een drie jaar OS van respectievelijk 58% voor de combinatietherapie versus 32% voor dabrafenib monotherapie. [5] De combinatie dabrafenib/trametinib werd ook reeds onderzocht en werkzaam bevonden bij patiënten met hersenmetastasen. Zelfs bij patiënten met symptomatische hersenmetastasen is er een effect te verwachten. [6] De meest voorkomende bijwerkingen in de dabrafenib/trametinibgroep waren pyrexie, rillingen, vermoeidheid, huiduitslag en nausea. Graad 3-4-bijwerkingen worden beschreven bij 32% van de patiënten in de combinatietherapiegroep versus 31% in de dabrafenib monotherapiegroep. [7]

Vemurafenib (Zelboraf®) plus combinetinib (Cotellic®) is ook een beschikbare combinatie-BRAF-remmer met een MEK-remmer. Vemurafenib plus combinetinib heeft in een fase 3-studie een bewezen betere PFS en OS vergeleken met de vemurafenib monotherapie. Gezien een verwacht hoger risico op toxiciteit wordt deze behandeling minder vaak voorgeschreven. [8]

DE JUISTE THERAPIEKEUZE?

Het bepalen van de juiste therapie vormt een grote uitdaging in de klinische praktijk. Bij patiënten met een bewezen BRAF-mutatie, veel metastasen, verhoogd LDH en een performance status 1 à 2 wordt er vaak gekozen voor doelgerichte therapie in eerste lijn. Typerend voor doelgerichte therapie met BRAF-/MEK-remmers is een snelle respons op de behandeling, wat nodig is bij deze populatie. Bij patiënten zonder BRAF-mutatie is de keuze beperkt tot immunotherapie. Meestal wordt er gekozen voor anti-PD1 in eerste lijn, tenzij de patiënt zich presenteert met hersenmetastasen. In dat geval wordt er soms gekozen voor de combinatietherapie nivolumab/ipilimumab. Immunotherapie kan bij een goede respons gestaakt worden na verloop van tijd, met een blijvende respons nadien, terwijl de doelgerichte therapieën in principe worden doorgezet tot progressie. De therapeutische opties worden per lijn en type melanoom (BRAF-gemuteerd versus BRAF wild type) aangehaald in de BADO-richtlijnen figuur 1.

LITERATUUR

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1345-56. doi: 10.1056/NEJMoa1709684. Epub 2017 Sep 11.
2. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X. Epub 2017 Aug 16
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Epub 2015 May 31.
4. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):672-81. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6. Epub 2018 Mar 27.
5. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017;28(7):1631-9. doi: 10.1093/annonc/mdx176.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, zoals checkpointremmers en doelgerichte therapieën, meer specifiek BRAF- en MEK-remmers, heeft aanleiding gegeven tot een spectaculaire vooruitgang in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom. Om alle relevante therapeutische opties te bewaken dient er op het moment van de diagnose steeds een bepaling van de BRAF-mutatiestatus te gebeuren. Bij patiënten met een bewezen BRAF-mutatie kan er gekozen worden tussen doelgerichte therapie en immunotherapie. Bij patiënten zonder BRAF-mutatie zal de behandeling zich baseren op immunotherapie, onder de vorm van checkpointremmers, of nieuwere behandelingen in klinische studie. De anti-PD1-antilichamen, nivolumab en pembrolizumab, worden vaak voorgeschreven in eerste lijn gezien de superieure OS (*overall survival*) en PFS (*progression free survival*) vergeleken met ipilimumab. Checkpoint-remmers kunnen steeds aanleiding geven tot unieke bijwerkingen, de zogenaamde *immune-related adverse events* (irAE's). Typische bijwerkingen zijn rash, vitiligo, colitis, pneumonitis, hepatitis, thyreoïditis en hypofysitis. Deze bijwerkingen verschillen in graad en ernst; niettemin is snelle diagnose en interventie van groot belang. Het risico op toxiciteit is hoger bij de combinatie nivolumab/ipilimumab vergeleken met anti-PD1-monotherapie met nivolumab of pembrolizumab. De respons op immunotherapie kan blijvend zijn, ook na het staken van de therapie. Op dit moment is de kans op een respons op immunotherapie onmogelijk te voorspellen, ook al wordt de biomarker PD-L1 uitgebreid bestudeerd in deze context. Indien men voor een doelgerichte therapie kiest in geval van een bewezen BRAF-mutatie, geniet de combinatie dabrafenib/trametinib momenteel de voorkeur.

TREFWOORDEN

gemetastaseerd melanoom – BRAF-mutatie – doelgerichte therapie – immunotherapie

SUMMARY

The development of new drugs, such as checkpoint inhibitors and targeted therapies, BRAF and MEK inhibitors in particular, has led to major improvements in the treatment of metastatic melanoma. In order to consider all relevant therapeutic options, the BRAF mutation status should be evaluated at the time of diagnosis. In patients with a proven BRAF mutation, a choice can be made between targeted therapy and immunotherapy. In patients without a BRAF mutation the strategy will be based on immunotherapy, such as checkpoint inhibitors, or newer treatments in clinical trials. The anti-PD1 antibodies, nivolumab and pembrolizumab, are often prescribed in the first line given the superior OS (*overall survival*) and PFS (*progression free survival*) compared to ipilimumab. Checkpoint inhibitors can still induce unique side effects, the so-called 'immune-related adverse events' (irAEs). Typical side effects are rash, vitiligo, colitis, pneumonitis, hepatitis, thyroiditis and hypophysitis. These side effects differ in degree and severity; nevertheless rapid diagnosis and intervention are of great importance. The risk of toxicity is higher with the combination of nivolumab/ipilimumab compared to anti-PD1 monotherapy with nivolumab or pembrolizumab. The response to immunotherapy can be permanent even after discontinuation of therapy. At present, the probability of a response to immunotherapy is impossible to predict, even though the biomarker PD-L1 is being extensively studied in this setting. If a targeted therapy is chosen in case of a proven BRAF mutation, the combination of dabrafenib/trametinib is for the time being preferred.

KEYWORDS

metastatic melanoma – BRAF mutation – targeted therapy – immunotherapy

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Vibeke Kruse

E-mail: vibeke.kruse@uzgent.be



Necrolytisch migrerend erytheem zonder glucagonoom

M.A. Blankestijn¹, M.R. van Dijk², A.C. Knulst³, T-M. Le³, V. Sigurdsson³

Een 70-jarige man werd verwezen vanuit de tweede lijn met een sinds negen maanden progressieve rash. De klachten begonnen met enkele rode pijnlijke en licht jeukende plekkjes op de benen, die uitbreidden naar de romp en de armen. De klachten waren recent fors uitgebreid met gering effect van lokale corticosteroiden en een prednisolonkuur. De voorgeschiedenis vermeldde een myocardinfarct vier jaar eerder, waarvoor hij sindsdien perindopril, metoprolol, acetylsalicylzuur, pantoprazol en atorvastatine nam. Patiënt gebruikte geen andere medicatie of relevante zelfzorgmiddelen.

Een huidbiopt toonde een oppervlakkig en diep perivasculaire en perifolliculair overwegend rondkernig ontstekingsinfiltraat, waarbij voor de differentiële diagnose gedacht werd aan een geneesmiddelenreactie, in lijn met huidbiopten elders.



Figuur 1. Het klinisch beeld kort na opname.

Patiënt werd opgenomen in verband met verdere uitbreiding, waarbij klinisch een polymorf beeld werd gezien met grillige matig-scherp tot scherp begrensde erythematosquameuze licht geïnfiltreerde plaques in het gelaat, op de romp en extremiteiten (met name proximaal), waarbij tevens de axillae en het (peri)genitaal gebied betrokken waren, maar niet de genitale slijmvliesen (figuur 1). In de plaques waren uitsparingen te zien en gebieden met erosies (figuur 2). In de mond was er sprake van een zeer pijnlijke stomatitis met erosies van de lippen, het wangslimvlies en de tongrand. Het teken van Nikolsky was negatief en er waren geen wickhamstriae. Anamnestic waren er geen B-symptomen en overig lichamelijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op.

Een nieuwe serie huidbiopten toonde een weinig specifiek histologisch beeld, mogelijk geneesmiddelenreactie of paraneoplastisch, met negatief immunofluorescentieonderzoek. Bloedchemie en hematologie toonden geen significante afwijkingen en specifiek geen leverproefstoornissen of aanwijzingen voor hematologische maligniteiten. Virologisch onderzoek toonde geen aanwijzingen voor actieve virale infectie, waaronder herpes simplex/zoster, hepatitis B/C/E, syfilis of hiv. Behoudens een zwak positieve ANA, werden er geen aanwijzingen gevonden voor auto-immuniteit. Staken/substitutie van medicatie gaf geen verbetering van het huidbeeld. In verband met milde inspanningsdyspneu werd een X-thorax verricht die behoudens een pre-existente hoogstand van het diafragma rechts geen bijzonderheden liet zien. Ondanks hoge dosis lokale en systemische steroiden breidde het huidbeeld zich uit en werden in toenemende mate erosies in de erythematosquameuze plaques waargenomen (figuur 3).

¹ Aios, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

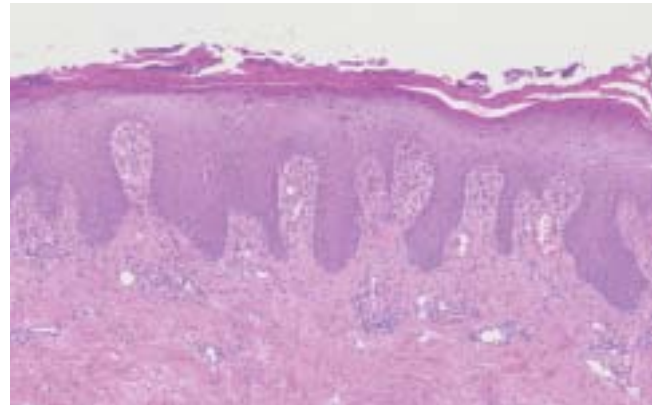


Figuur 2. Erythematosquameuze plaques op de billen met erosies en uitsparingen.



Figuur 3. Progressie van het ziektebeeld met toename van erosies.

Het huidbeeld verplaatste zich hierbij naar caudaal, met nieuwe plaques in het genitaal- en perineumgebied en op de onderbenen. Er werd wederom een huidbiopt afgenomen van de rand van een erosie waarbij onder andere oppervlakkige necrose en verbleking van keratinocyten werd gezien (figuur 4), echter over het geheel gezien opnieuw niet conclusief. Screenend beeldvormend onderzoek door middel van een CT-thorax/abdomen toonde uiteindelijk de aanwezigheid van een ruimte-innemend proces in de linker longhilum met twee pathologisch vergrote regionale klieren, waarop middels



Figuur 4. Histologisch beeld van het laatste huidbiopt met oppervlakkige necrose en verbleking van keratinocyten.

echogeïde punctie de diagnose plaveiselcelcarcinoom werd gesteld. Een aanvullende PET-CT-scan en MRI-cerebrum toonden een beeld passend bij een primair longcarcinoom met twee lymfekliermetastasen, zonder aanwijzingen voor andere maligniteiten of metastasen (cT2bN2Mo). Met deze bevinding werd voor het huidbeeld, in combinatie met erosieve slijmvliesafwijkingen in de mond, de werkdiagnose necrolytisch migrerend erytheem gesteld, als paraneoplastische reactie op zijn onderliggende longcarcinoom. Aanvullend onderzoek toonde een licht verhoogd glucagon (95 ng/L; ref: < 80 ng/L) en een zinkdeficiëntie werd uitgesloten (0,93 mg/L; ref: 0,68-1,36 mg/L).

BEHANDELING

Door de afdeling Longziekten werd een in opzet curatief behandeltraject met sequentiële chemoradiatie (carboplatin/gemcitabine) opgestart, met dosisreductie van de chemotherapie vanwege de matige klinische conditie van patiënt. In verband met gering effect, mogelijk zelfs ineffectiviteit, werden de lokale en systemische steroïden geleidelijk afgebouwd. Vanaf circa 2 weken na de eerste chemokuur werd een opvallende geleidelijke verbetering waargenomen van de huid; de vurigheid van het erytheem nam af, er trad genezing op van de erosies en nieuwe laesies bleven uit. Patiënt kon na 55 dagen opname ontslagen worden met een sterk afgenomen huidbeeld, waarbij er nog sprake was van uitgebluste velden van erytheem en minimale erosies, vooral op het onderlichaam. Gedurende de radiotherapie, na afronden van de chemotherapie, trad een recidief van het huidbeeld op. De PET-CT-scan toonde een sterke afname in grootte van de pulmonale tumor en lymfeklieren en geen aanwijzingen voor nieuwe tumoren of afstandmetastasen. Een aanvullende glucagonbepaling was niet afwijkend (49 ng/L). Vanwege matige conditie van patiënt werd door de afdeling Longziekten afgezien van aanvullende (chemo)therapie. Het huidbeeld reageerde opnieuw niet op een prednisolonkuur en werd daarom alleen symptomatisch behandeld. Patiënt overleed korte tijd later aan een pneumonie.

BESPREKING

Necrolytisch migrerend erytheem (NME) is een zeldzame huidziekte, klinisch gekenmerkt door vaak grillig annulair of polymorf erytheem met centrale genezing, erosies, crustae en

hyperpigmentatie, met in het geheel een migrerend karakter. Voorkeurslocaties zijn perigenitaal, inclusief het perineum en de billen, en acraal, met name het distale deel van de onderste extremiteiten, maar het beeld is variabel. [1] Tevens kan er sprake zijn van mucosale betrokkenheid, zowel oraal als genitaal. Het ziektebeeld is vooral geassocieerd met glucagonproducerende pancreastumoren (glucagonomen), met daarbij vaak significant gewichtsverlies, glucose-intolerantie en soms ook chronische diarree, veneuze trombose of neurologische en/of psychische symptomen. Er zijn echter ook enkele casus van NME zonder glucagonoom beschreven, waaronder bij myelodysplastisch syndroom [2], hepatitis B [3], malabsorptie bij kortedarmsyndroom [4] en bij een kleincellig longcarcinoom [5]. Dit is echter de eerste beschrijving van NME bij een niet-kleincellig longcarcinoom, zonder aanwijzingen voor metabole verstoring. Bij onze patiënt waren er geen aanwijzingen voor een glucagonoom, gezien de slechts licht verhoogde glucagonspiegel en afwezigheid van andere maligniteiten op de PET-scan. In de literatuur worden bij glucagonomen veelal serumglucagonwaarden beschreven van > 500 ng/L. [6] In onze patiënt was er geen sprake van malnutritie en zinkdeficiëntie, iets dat in de literatuur ook gesuggereerd wordt in de etiologie van NME. [7]

Histopathologisch onderzoek was in deze casus niet conclusief, maar kan passen bij de werkd Diagnose. In de literatuur worden enkele histologische kenmerken genoemd, voornamelijk diffuse parakeratose met necrolyse van het bovenste deel van de epidermis met vacuolisatie van keratinocyten. [1,8] De in deze casus gepresenteerde oppervlakkige necrose en verbleking van keratinocyten past bij het ziektebeeld, maar in andere beschreven casus van NME bij glucagonomen was dit aspect prominenter aanwezig. [8] Histopathologisch, maar ook klinisch vertoont NME overeenkomsten met deficiëntiegerelateerde huidziekten, zoals acrodermatitis enteropathica en pellagra. [8]

In deze casus werd klinisch de diagnose necrolytisch migrerend erytheem gesteld, zeer waarschijnlijk paraneoplastisch bij het onderliggende longcarcinoom. Het recidief van het huidbeeld, ondanks sterke afname van tumorgrootte, samen met de onduidelijkheid over het onderliggende pathofysiologische mechanisme, maken het een bijzondere casus met een moeizame behandeling.

Concluderend is NME een zeer zeldzaam dermatologisch ziektebeeld, vaak gezien als paraneoplastisch fenomeen bij een onderliggend glucagonoom, maar kan ook, zoals in deze casus, optreden bij andere maligniteiten.

LITERATUUR

1. Pujol RM, Wang C-YE, El-Azhary RA, Su WPD, Gibson LE, Schroeter AL. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. *Int J Dermatol* 2004;43:12-8. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.01844.x.
2. Technau K, Renkl A, Norgauer J, Ziemer M. Necrolytic migratory erythema with myelodysplastic syndrome without glucagonoma. *Eur J Dermatol* 2005;15:110-2.
3. Kitamura Y, Sato M, Hatamochi A, Yamazaki S. Necrolytic migratory

erythema without glucagonoma associated with hepatitis B. *Eur J Dermatol* 2005;15:49-51.

4. Nakashima H, Komine M, Sasaki K, et al. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in a patient with short bowel syndrome. *J Dermatol* 2006;33:557-62. doi:10.1111/j.1346-8138.2006.00131.x.
5. Mignogna MD, Fortuna G, Satriano AR. Small-cell lung cancer and necrolytic migratory erythema. *N Engl J Med* 2008;359:2731-2. doi:10.1056/NEJMco805992.
6. John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:2016-22. doi:10.1111/jdv.13752.
7. Sinclair SA, Reynolds NJ. Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. *Br J Dermatol* 1997;136:783-5.
8. van Beek A, de Haas E, van Vloten W, Lips C, Roijers J, Canninga-van Dijk M. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2004;151:531-7. doi:10.1530/eje.0.1510531.

SAMENVATTING

Necrolytisch migrerend erytheem (NME) is een zeer zeldzaam dermatologisch ziektebeeld, vaak gezien als paraneoplastisch fenomeen bij een onderliggende glucagonproducerende pancreastumor (glucagonoom). Wij beschrijven een casus van een man van 70 jaar met NME zonder glucagonoom bij een plaveiselcelcarcinoom van de long.

TREFWOORDEN

necrolytisch migrerend erytheem – plaveiselcelcarcinoom – longcarcinoom

SUMMARY

Necrolytic migratory erythema (NME) is a very rare dermatological disease, often seen as a paraneoplastic phenomenon in patients with a glucagonoma syndrome. We present a case of a 70-year old man with NME without a glucagonoma, but with a squamous cell lung carcinoma.

KEYWORDS

necrolytic migratory erythema – squamous cell carcinoma – lung carcinoma

Gemelde (financiële) belangenverstoring
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Mark Blankestijn

E-mail: m.a.blankestijn@umcutrecht.nl



Een mysterieuze cyste

N. Horst^{1,2}, H. Kaderbhai³, P. Chapa³, J. Masenga¹

Een tien maanden oude baby wordt aangemeld op de polikliniek van het Regional Dermatology Training Centre in Moshi, Tanzania, in verband met een nodule occipitaal rechts op de scalp met een verlittekende zone en twee licht verheven plaques met alopecie (figuur 1). Volgens de ouders zou dit letsel onmiddellijk postnataal ontstaan zijn. Tevens is er een discreet coloboom te zien op het rechterooglid en een witte laesie corneaal (figuur 2 en 3). Ouders ontkennen enig voorgaand trauma aan de scalp en het oog, maar insectenbeten kunnen niet worden uitgesloten. Er wordt een tentatieve diagnose gesteld van geïnfecteerde cyste e causa ignota met cicatrissatie. Een empirische behandeling met mupirocinecrème en erythromycine 25 mg/kg eenmaal daags (naar lokaal gebruik) wordt gestart. Tevens wordt een oftalmologisch consult geadviseerd.

Een week later is de inflammatie rond de letsels afgenomen, maar de grootte is onveranderd gebleven ondanks de ingestelde behandeling (figuur 4). Aanvullend oftalmologisch onderzoek bevestigt een letsel aan het bovenste ooglid en aanwezigheid van dermoïd op de cornea, er zijn geen intraoculaire afwijkingen zichtbaar.

Op basis van de letsels op de scalp en de oftalmologische afwijkingen wordt aan het haberlandsyndroom gedacht, wat aan de hand van de diagnostische criteria (tabel 1) definitief werd bevestigd. De ouders ontvingen counseling. Een vervolgonderzoek met neurologische controle en CT-hersenen werd met klem aangeraden. Omwille van de financiële situatie van de patiënt en zijn familie werd afgesproken dat aanvullend onderzoek gedekt zou worden door het Regional Dermatology Training Centre.

Deze patiënt is jammer genoeg niet teruggekomen voor de vervolgafspraken en een biopsie van de huidletsels en cerebrale beeldvorming werden om die reden niet uitgevoerd.



Figuur 2. Een discreet coloboom op het rechterooglid.



Figuur 1. Een nodule occipitaal rechts en twee licht verheven plaques met alopecie.



Figuur 3. Een witte laesie corneaal.

¹ Dermatoloog, Regional dermatology training centre, Moshi, Tanzania

² Dermatoloog, Dermadok huidkliniek, Antwerpen, België

³ Aios dermatologie, Regional dermatology training centre, Moshi, Tanzania

Het haberlandsyndroom of encefalocraniocutane lipomatose is een zeer zeldzame niet-hereditaire genodermatose. Er zijn sinds de eerste beschrijving in 1970 ongeveer zestig gevallen beschreven. Een exacte oorzaak is nog niet bekend. Men vermoedt echter een afwijking in de ectodermale genese met een dysgenese van de cefalische neurale lijst en de anterieure neurale buis. [1] Een hypothese stelt dat het haberlandsyndroom ontstaat ten gevolge van een letale autosomale mutatie die overleeft wegens mozaïcisme [2], maar er is vooralsnog geen bewijs voor chromosomale afwijkingen.

Het haberlandsyndroom komt evenveel voor bij mannen als bij vrouwen en wordt gediagnosticeerd op basis van anamnese, klinisch onderzoek en beeldvorming.

Deze aandoening presenteert zich met een triade van (bijna altijd) unilaterale dermatologische, (ipsilaterale) oftalmologische, en centraal neurologische afwijkingen. Dermatologisch worden vooral subcutane lipomen, zones van alopecie, aplasie of hypoplasie van de huid en naevus psiloliparus beschreven. Een naevus psiloliparus, een goed afgelijnde vetweefselnaevus met alopecie, wordt in 80% van de casus beschreven. [3]

Tabel 1. Diagnostische criteria voor het haberlandsyndroom.

Ogen	Huid	Centraal zenuwstelsel	Andere
Majeur criterium	Majeur criterium	Majeur criterium	Majeur criterium
Choristoma met of zonder geassocieerde afwijkingen	Bewezen naevus psiloliparus	Intracranieel lipoom	Kaaktumor (osteoom, odontoom, of ossificerend fibroom)
	Mogelijke naevus psiloliparus en > 1 van mineure criteria 2-5	Intraspinaal lipoom	Multipele botcysten
	> 2 van mineure criteria 2-5	> 2 van de mineure criteria	Aorta coarctatio
Mineur criterium	Mineur criterium	Mineur criterium	Mineur criterium
Afwijkingen van de cornea of ander deel van de voorste kamer	Mogelijke naevus psiloliparus	Abnormale intracranieële bloedvaten (bijv. angioom of overtollige vaten)	
Coloboom van oog of ooglid	'patchy' of 'streaky' alopecie zonder fatty naevus	Arachnoïdale cyste of andere meningeale afwijking	
Calcificatie van de oogbol	Subcutaan lipoom (of meerdere) in frontotemporale regio	Complete of partiële atrofie van een hemisfeer	
	Focale aplasie of hypoplasie van de huid op de scalp	Porencefalische cyste(n)	
	Kleine nodulaire skin tags op oogleden of tussen buitenste canthus en tragus	Asymmetrisch gedilateerde ventrikels of hydrocefalus	
		Calcificatie (niet van de basale ganglia)	
Definitieve casus		Waarschijnlijke casus	
Drie systemen betrokken, meer dan twee majeure criteria		Twee systemen betrokken, met majeure criteria in beide systemen	
Drie systemen betrokken, bewezen naevus psiloliparus		Twee systemen betrokken, bewezen of mogelijke naevus psiloliparus	
Naevus psiloliparus of vermoedelijke naevus psiloliparus en twee mineure huidcriteria 2-5			

Vertaald van Moog U. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. *J Med Genet* 2009;46(11):721-9.



Figuur 4. Na een week is de inflammatie rond de letsels afgenomen.

Choristoma (normaal weefsel op een abnormale plaats) is de meest voorkomende oculaire afwijking en komt bij 80% van de patiënten voor. [4] Andere oculaire letsels zijn ooglidcolobomen, corneale afwijkingen of calcificatie van de oogbol.

De centraal neurologische pathologie kan zeer uitgebreid zijn en omvat intracranieële of intraspinale lipomen in 61% van de gevallen en intracerebrale cysten die in sommige gevallen epilepsie tot gevolg hebben. [5] Vroegtijdig neurologisch onderzoek (klinisch neurologische screening) en beeldvorming (echografie, CT, MRI) is belangrijk om neurologische complicaties te vermijden. Er is echter geen correlatie beschreven tussen de afwijkingen zichtbaar op beeldvorming en de ernst van de neurologische klachten enerzijds, en de cutane en oftalmologische bevindingen anderzijds. [5] Een mogelijke verklaring hiervoor is functionele reorganisatie van de hersenen. [6]

Voor de differentiële diagnose moet gedacht worden aan onder andere het proteussyndroom, dellenman-oorthuyssyndroom en goldenharsyndroom.

Behandeling is symptomatisch door middel van anti-epileptica en chirurgische correctie van huid-, oog- en hersenafwijkingen indien nodig.

LITERATUUR

1. Haberland C, Perou M. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. A new example of ectomesodermal dysgenesis. *Arch Neurol* 1970;22(2):144-55.
2. Happle R, Steijlen PM. [Encephalocraniocutaneous lipomatosis. A non-hereditary mosaic phenotype]. *Hautarzt* 1993;44(1):19-22.
3. Happle R, Kuster W. Nevus psiloliparus: a distinct fatty tissue nevus. *Dermatology* 1998;197(1):6-10.
4. Moog U. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. *J Med Genet* 2009;46(11):721-9.
5. Moog U, Jones MC, Viskochil DH, Verloes A, Van Allen MI, Dobyns WB. Brain anomalies in encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24):2963-72.
6. Donaire A, Carreno M, Bargallo N, et al. Presurgical evaluation and cognitive functional reorganization in Fishman syndrome. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):440-3.

Behandeling is symptomatisch door middel van anti-epileptica en chirurgische correctie van huid-, oog- en hersenafwijkingen indien nodig.

SAMENVATTING

Het syndroom van Haberland of encephalocraniocutane lipomatose is een zeer zeldzame niet-hereditaire genodermatose met ongeveer zestig beschreven gevallen wereldwijd. Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door ectodermale dysgenese met als gevolg een triade van cutane, oculaire en cerebrale afwijkingen. De cerebrale afwijkingen kunnen aanleiding geven tot epilepsie. Screening met beeldvorming en regelmatig neurologische controle is imperatief ter voorkoming van complicaties. Behandeling is symptomatisch.

TREFWOORDEN

haberlandsyndroom – encephalocraniocutane lipomatose – naevus psiloliparus – niet-verlittekende alopecie – cystes – choristoma

SUMMARY

Haberland syndrome or encephalocraniocutaneous lipomatosis is a rare nonhereditary genodermatosis with 60 reported cases worldwide. It is probably caused by ectodermal dysgenesis. It presents itself with a triad of cutaneous, ocular and cerebral malformations, the latter causing epilepsy. Screening with cerebral imaging and repeated neurological examination is imperative to prevent complications. Treatment is symptomatic.

KEYWORDS

Haberland syndrome – encephalocraniocutaneous lipomatosis – nevus psiloliparus – non scarring alopecia – cysts – choristoma

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Niels Horst

E-mail: horstniels@gmail.com



Een reis met een staartje

S. Kerre¹, T. Lauwerier², N. De Brucker², E. Pierré³

Een 30-jarige patiënt presenteert zich op de spoedeisende hulp met hoge koorts. De koorts is ontstaan drie dagen na thuiskomst van een drie weken durende reis door het Amazonegebied. Naast de koorts heeft hij een lichte hoest en vooral hoofdpijn. Er is op dat moment geen huiduitslag, noch diarree, noch urinaire klachten. Gezien het septische beeld na een verblijf in de tropen wordt patiënt opgenomen en wordt er onderzoek gedaan naar infectieuze oorzaken. Biochemisch is er een verhoogd CRP (77) zonder manifeste hematologische afwijkingen of gestoorde lever- en nierfunctiewaarden. Een RX-thorax en een CT-schedel tonen geen afwijkingen, op echo abdomen wordt een vergrote milt vastgesteld. Tevens volgen bepaling van virale en bacteriële serologieën, dikdruppelonderzoek en feces-, urine-, liquor- en bloedkweeken. Er wordt een behandeling gestart met Rocephin® i.v. (ceftriaxon). De dag na de opname ontwikkelt patiënt diarree en op het scrotum ontstaan er purpurische letsels die in korte tijd evolueren naar ulcera (figuur 1). Uit de hemocultuur wordt salmonella paratyfus B gekweekt. Aan de behandeling met ceftriaxon wordt levofloxacin toegevoegd. Deze behandeling wordt nog enkele dagen gecontinueerd waarop de koorts verdwijnt en patiënt nog een week enkel met levofloxacin behandeld wordt.

DIAGNOSE

Cute scrotale ulcera als gevolg van (para)tyfus.

BESPREKING

Patiënt vertoont reactieve niet-sexueel overdraagbare acute genitale ulcera, optredend als gevolg van een acute doorgeemaakte infectie. Dit fenomeen werd voor het eerst beschreven

in 1913 door Lipschütz. Het lipschützulcus is een pijnlijke wond aan vulva of ondiep in de vagina die in vrij korte tijd ontstaat bij meisjes vanaf ongeveer 12 jaar of bij jonge vrouwen. De wond is niet besmettelijk en niet seksueel overdraagbaar. Aan het optreden van de wond kan een griepachtige periode met keelpijn en/of koorts voorafgaan. Het lipschützulcus komt weinig voor en wordt ook wel het 'acute genitale ulcus' genoemd. De meest frequente oorzaak is het doormaken van een EBV-infectie maar ook andere infecties zoals mycoplasma, influenza, CMV, *Borrelia* en ook tyfus en paratyfus kunnen in dergelijke ulcera resulteren. In de overgrote meerderheid betreft het vulvaire of vaginale ulcera. Scrotale ulceraties als gevolg van een (para)tyfusinfectie werden tot op heden slechts in twee casereports beschreven. De pathogenese van deze ulcera is nog voorwerp van hypothesen. Mogelijk speelt een (genitaal) gelokaliseerd hiaat in de immunologische defensie een rol.

De literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdl.nl.

SAMENVATTING

Niet sexuele genitale ulceraties in het kader van het doormaken van een acute infectie zijn zeldzaam. Naast EBV, als meest gekende oorzaak, kunnen ze ook optreden bij andere infecties. Deze casus beschrijft het optreden ervan tgv een salmonella infectie en is des te uitzonderlijk aangezien het hier scrotale ulceraties betreft.

TREFWOORDEN

genitaal – ulcus – salmonella – scrotum

SUMMARY

Reactive non sexually related acute genital ulcers are a rare phenomenon. Apart from EBV, which is the most frequent cause, other infections can also cause these ulcers. This case report describes the occurrence of genital ulcerations due to a salmonella infection and is even more exceptional because the lesions are located on the scrotum.

KEYWORDS

genital – ulcer – salmonella – scrotum



Figuur 1. Scrotale ulcera.

¹ Dermatoloog, Imeldaziekenhuis, Bonheiden, België

² Pneumoloog, Imeldaziekenhuis, Bonheiden, België

³ Patholoog, Imeldaziekenhuis, Bonheiden, België

CORRESPONDENTIEADRES

Stefan Kerre

E-mail: dermatologieaarschot@gmail.com

Rode billettjes

E. De Keyser¹, M. Goeteyn²

Infantiele hemangiomen (IH) in het anogenitale gebied komen minder frequent voor dan IH in het hoofd- halsgebied. Ze moeten gedifferentieerd worden van capillaire vasculaire malformaties. Ze kunnen onderdeel zijn van het LUMBAR-syndroom en ulcereren gemakkelijk. Het infantiel hemangioom met minimale groei is een recent beschreven subtype.

CASUS

De eerste patiënt, een meisje van 4 maanden oud, vertoont rode letsels rond de anus en intergluteaal. Bij de geboorte was er een beperkte roodheid tussen de billen. Het letsel rond de anus is pas ontstaan op de leeftijd van 9 weken en bloedt regelmatig. Er is een normale psychomotorische ontwikkeling. Klinisch onderzoek toont een scherp begrensde vlakke zone van erytheem en teleangiëctasieën intergluteaal en periaanaal, doorlopend tot de anus. Rechts gluteaal is er een vlakke zone van lichtroze erytheem met enkele helrode punctae. Er is een oppervlakkige pijnlijke ulceratie periaanaal links (figuur 1).



Figuur 1. Patiënt 1. Aanwezigheid van een erytheem met teleangiëctasieën periaanaal, doorlopend tot hoog intergluteaal. Er is een oppervlakkige ulceratie periaanaal links. Rechts gluteaal is er een zone van lichtroze erytheem met enkele helrode punctae.

De tweede patiënt is een gezond meisje van 15 dagen oud met pijnlijke ulceraties rond de anus sinds twee dagen. Bij de geboorte waren er geen huidafwijkingen zichtbaar. Klinisch onderzoek toont meerdere grillige oppervlakkige ulceraties periaanaal en intergluteaal, op een achtergrond van erytheem (figuur 2). Op het perineum rechts is een knopvormige erwtgrote helrode structuur aanwezig. Op de grote schaamlip rechts is er een rood glad verheven letsel.

Bij deze twee zuigelingen wordt op basis van de anamnese en het klinisch onderzoek de diagnose gesteld van een geïsoleerd anogenitaal infantiel hemangioom (IH). Bij patiënt 1, die op het ogenblik van het eerste consult 4 maanden oud is, werd de tentatieve diagnose gesteld van een IH met minimale groei (*IH with minimal or arrested growth* of IH-MAG), aangezien het letsel nog steeds vlak is op de leeftijd van 4 maanden. Deze diagnose werd later bevestigd door de verdere evolutie waarin het IH vlak bleef.

Klinisch onderzoek van de beide zuigelingen (inclusief neurologisch en anogenitaal nazicht) is verder geruuststellend. Bijkomend ondergaan beide patiënten een MRI van de lumbosacrale wervelzuil en het ruggenmerg ter uitsluiting van geassocieerde afwijkingen.



Figuur 2. Patiënt 2. Aanwezigheid van multiple oppervlakkige ulceraties periaanaal en intergluteaal, op een achtergrond van erytheem.

¹ Aios dermatologie, dienst Dermatologie, Universiteit Gent, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, België

² Dermatoloog, dienst Dermatologie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, België

MRI bij patiënt 1 bevestigt de aanwezigheid van een vasculair letsel lumbosacraal. Het letsel staat niet in verbinding met de thecale ruimte. Er worden geen afwijkingen gezien ter hoogte van het ruggenmerg. Wel wordt een onderbreking van de wervelbogen op niveau S4 en S5 opgemerkt, wat kan passen bij spina bifida occulta. Er is een normale morfologie van de uterus, de adnexe en de nieren. Kinderneurologisch nazicht (omwille van spina bifida occulta) was geruststellend.

MRI bij patiënt 2 toont een normaal aspect van het ruggenmerg en de wervelkolom, met mogelijk wel aanwezigheid van een fisteltraject tot dorsaal van het rectum (moeilijk te beoordelen omwille van sterk bewogen opnames). Er is een normale morfologie van de nieren, uterus en adnexe. Bij herhaaldelijk klinisch onderzoek kon er geen fisteltraject worden waargenomen ter hoogte van de huid.

Bij patiënt 1 werd gestart met een lokale behandeling met timolol 5mg/ml druppels met snel verdwijnen van de ulceratie en langzame involutie van het hemangioom (figuur 3). De behandeling kon gestopt worden na vijf maanden.

Bij patiënt 2 werd gestart met een systemische behandeling met propranolol siroop (dosis 2 mg/kg/d) met snelle genezing van de ulceraties (figuur 4). De patiënte is momenteel 5 maanden oud en wordt nog steeds, ongecompliceerd, behandeld met propranolol.

Hoewel de meeste anogenitale infantiele hemangiomen geïsoleerd voorkomen, kunnen ze in zeldzame gevallen geassocieerd zijn met het LUMBAR-syndroom.

INFANTIELE HEMANGIOMEN

IH's zijn de meest frequent voorkomende pediatrische tumoren (incidentie 5-10%). Het zijn vasculaire tumoren, uitgaande van het endotheel. Ze komen hoofdzakelijk voor in de hoofd- en halsregio (60%), maar kunnen ook op de romp (25%) of ledematen (15%) voorkomen. [1,2]

Vaak zijn ze bij de geboorte nog niet duidelijk aanwezig, maar worden ze pas zichtbaar na enkele weken. Ze worden gekenmerkt door een snelle groeifase in de eerste drie tot twaalf levensmaanden, gevolgd door een langzame involutie tijdens de daaropvolgende jaren. Initieel zijn ze vaak vlak, lichtroze van kleur en zijn er teleangiëctasieën aanwezig, maar in enkele weken groeien ze snel tot felrode of paarse plaques en



Figuur 3. Patiënt 1. Vijf maanden na start van een lokale behandeling met timololdruppels. Er is geen ulceratie meer aanwezig en het infantiel hemangioom is beduidend kleiner geworden. Er rest nog een beperkt erytheem perianaal.



Figuur 4. Patiënt 2. Zes weken na start van propranolol siroop. Er zijn geen ulceraties meer aanwezig. Er is nog een kinderhandpalmgrote zone van erytheem perianaal, doorlopend tot gluteaal rechts.

tumoren. Het risico op ulceratie tijdens deze snelle groeifase bedraagt 15-25%. In de beginfase is het onderscheid met capillair vasculaire malformaties niet altijd eenvoudig. Het onderscheid tussen beide entiteiten is echter belangrijk, met het oog op het bepalen van de prognose en behandeling. Bij twijfel kan een biopsie, met immunohistochemie voor glucosetransporter 1 (GLUT-1), zekerheid bieden. IH's zijn positief voor GLUT-1, in tegenstelling tot vasculaire malformaties. [1,2]

LUMBAR-SYNDROOM

Hoewel de meeste anogenitale infantiele hemangiomen geïsoleerd voorkomen, kunnen ze in zeldzame gevallen geassocieerd zijn met het LUMBAR-syndroom. Dit is een zeldzaam syndroom, gekenmerkt door een segmentaal en/of groot midline IH op de onderste lichaamshelft (lumbaal, sacraal, perineaal, genitaal of onderste lidmaat) in combinatie met regionale congenitale afwijkingen (onder meer ruggenmergafwijkingen, anorectale, urogenitale, renale en/of arteriële afwijkingen). LUMBAR is een acroniem voor *lower body infantile hemangioma, urogenital anomalies, ulceration, myelopathy, bony deformities, arterial anomalies, anorectal malformations and renal anomalies*. De meest frequent voorkomende extracutane afwijking binnen het LUMBAR-syndroom is ruggenmergpathologie (aanwezig in ongeveer 80% van de patiënten met het LUMBAR-syndroom), zoals *tethered cord*, myelocèle en meningo-myelocèle. Het risico op ruggenmergafwijkingen is het grootst bij IH in de lumbale regio. Andere extracutane afwijkingen binnen het LUMBAR-syndroom, zoals urogenitale, renale, arteriële of botafwijkingen komen minder frequent voor; de incidentie bedraagt respectievelijk 30%, 39%, 16% en 23%.

Er is weinig literatuur beschikbaar over het LUMBAR-syndroom. Hieronder volgt een samenvatting van de meest recente literatuur betreffende het beleid bij kinderen met een segmentaal en/of groot midline IH op de onderste lichaamshelft. Bij elk kind met een IH op de onderste lichaamshelft is verdere uitwerking, ter uitsluiting van een LUMBAR-syndroom, aangewezen. Deze uitwerking start met een grondig klinisch onderzoek, waarbij de nadruk ligt op het opsporen van afwijkingen in de anogenitale en paraspinale regio (zoals gluteale of genitale asymmetrie, anus imperforatus, aanwezigheid van lipomen, *dimple sign* of andere IH).

Vervolgens adviseert men beeldvorming van het lumbosacrale

De voorkeur gaat uit naar MRI aangezien dit het meest gevoelige onderzoek is. Een (minder sensitief) alternatief is echografie. Bijkomend wordt ook beeldvorming van het abdomen en kleine bekken geadviseerd.

ruggenmerg. De voorkeur gaat uit naar MRI aangezien dit het meest gevoelige onderzoek is. Een (minder sensitief) alternatief is echografie. Bijkomend wordt ook beeldvorming van het abdomen en kleine bekken geadviseerd. Dit kan door middel van echografie met doppler of MRI. Voor het opsporen van andere eerder beschreven extracutane afwijkingen zijn er geen standaardrichtlijnen. Strikte klinische opvolging, met gerichte beeldvorming bij twijfel of bij vermoeden van bepaalde afwijkingen lijkt dus aangewezen.

De exacte pathogenese van het LUMBAR-syndroom is nog niet volledig bekend. Het LUMBAR-syndroom heeft gelijkenissen met het PHACE-syndroom (segmentaal IH in het gelaat, in combinatie met cerebrovasculaire, cardiovasculaire, oculaire en/of sternumafwijkingen). Sommige auteurs beschouwen het LUMBAR-syndroom als een regionale variant van het PHACE-syndroom. [1-6]

INFANTIEL HEMANGIOM MET MINIMALE GROEI

Bij patiënt 1 is er sprake van een IH-MAG. Bij dit subtype vertoont minder dan 25% van het IH progressieve groei (soms is er zelfs helemaal geen actieve groeifase). IH-MAG is een relatief nieuwe entiteit die meer en meer beschreven wordt in de literatuur. IH-MAG zijn, in tegenstelling tot klassieke IH, meestal reeds volledig aanwezig bij de geboorte. De aanwezigheid van teleangiëctasieën op een erythemateuze achtergrond is kenmerkend. Ze blijven grotendeels vlak en lichtroze. Soms zijn er aan de periferie enkele punctiforme knopvormige paarsrode letseltjes. Ulceratie is mogelijk. Net zoals bij klassieke IH wordt bij IH-MAG een spontane resolutie verwacht. Actieve behandeling is meestal niet nodig, tenzij er complicaties optreden, zoals ulceratie. [7,8]

ULCERATIE

Het risico op ulceratie van een anogenitaal IH is veel groter dan bij IH op de rest van het lichaam (80% versus 15-25%). Dit omwille van voortdurende frictie, aanwezigheid van microbiële flora en irritatieve werking van ontlasting en urine. Ulceraties zijn vaak zeer pijnlijk en gaan gepaard met risico op surinfectie. Bètablokkers (hetzij topisch of systemisch) nemen een belangrijke plaats in bij de behandeling van IH. [6]

CONCLUSIE

We stelden twee zuigelingen voor met een anogenitaal IH, zonder argumenten voor een onderliggend LUMBAR-syndroom. Anogenitale IH kunnen aanleiding geven tot twee problemen. Ten eerste kunnen ze geassocieerd zijn met het LUMBAR-syndroom. Elke zuigeling met een segmentaal of groot midline IH (> 2,5 cm diameter) op de onderste lichaamshelft (lumbosacraal/anogenitaal/onderste lidmaat) zou een MRI van het lumbosacrale ruggenmerg moeten ondergaan, in combinatie met een echografie of MRI van het abdomen en het kleine bekken, ter uitsluiting van geassocieerde congenitale afwijkingen. Ten tweede treedt er vaak ulceratie op van anogenitale IH, als gevolg van de voortdurende frictie en irriterende werking van urine en ontlasting. Vroegtijdige, correcte diagnose en behandeling zijn derhalve van groot belang.

LITERATUUR

1. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010;157(5):795-801.
2. Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *J Pediatr* 2010;157(5):789-94.
3. Yadav DK, Panda SS, Teckchandani N, et al. SACRAL syndrome. *BMJ Case Rep* 2013 Jul 31;2013.
4. Shimizu M, Sakai S, Tatekawa Y, et al. An infant with PELVIS (Perineal Hemangioma, External Genital Malformations, Lipomyelomeningocele, Vesicorenal Abnormalities, Imperforate Anus, and Skin Tag) syndrome misdiagnosed as diaper rash. *J Pediatr* 2014;165(3):634.
5. Beardmore D, Fatima S. A newborn infant with a lumbar lesion and dermal defect. *Reference.medscape.com*. 2018.
6. Johnson EF, Smidt AC, et al. Not just a diaper rash: LUMBAR syndrome. *J Pediatr* 2014;164(1):208-9.
7. Calderón-Castrat X, Peceros-Escalante J, Velásquez F, et al. Segmental Infantile Hemangioma With Minimal or Arrested Growth in LUMBAR Syndrome. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(5):475-7.
8. Ma EH, Robertson SJ, Chow CW, et al. Infantile hemangioma with minimal or arrested growth: further observations on clinical and histopathologic findings of this unique but underrecognized entity. *Pediatr Dermatol* 2017;34(1):64-71.

SAMENVATTING

Patiënt 1, een gezond meisje van 4 maanden oud, vertoont vlakke erythemateuze letsels gluteaal en periaanaal. Bij de geboorte was er slechts beperkte roodheid intergluteaal. Patiënt 2, een gezond meisje van 15 dagen oud, vertoont sinds enkele dagen erytheem en pijnlijke ulceraties periaanaal. Bij beide zuigelingen wordt de klinische diagnose gesteld van een geëlcereerd anogenitaal infantiel hemangioom (IH).

Ter uitsluiting van een onderliggend LUMBAR-syndroom ondergaan beide zuigelingen een MRI van het lumbosacrale ruggenmerg en kleine bekken. De MRI bij patiënt 1 toont een normaal ruggenmerg. Er is wel een onderbreking op het niveau van wervelbogen S4 en S5 (spina bifida occulta). Kinderneurologische controle was geruststellend. De MRI bij patiënt 2 toont een normaal ruggenmerg. Er is een normale morfologie van de uterus, adnexen en nieren bij beide patiënten. Op basis van klinisch onderzoek en beeldvorming waren er onvoldoende argumenten voor een LUMBAR-syndroom.

Er werd een behandeling gestart met timololdruppels (lokaal) bij patiënt 1, en met propranololsiroop bij patiënt 2. In beide gevallen was er een snelle, gunstige respons met verdwijnen van de ulceraties en verkleinen van de hemangiomen.

Anogenitale IH kunnen aanleiding geven tot twee problemen. Enerzijds kan het geassocieerd zijn met het LUMBAR-syndroom. Elke zuigeling met een groot IH op de onderste lichaamshelft zou een MRI van het lumbosacrale ruggenmerg moeten ondergaan, in combinatie met een echografie of MRI van het abdomen en kleine bekken. Anderzijds treedt er vaak ulceratie op, als gevolg van de voortdurende frictie. Vroegtijdige, correcte diagnostiek en behandeling zijn derhalve van groot belang.

TREFWOORDEN

infantiel hemangioom – LUMBAR-syndroom – propranolol – timolol

SUMMARY

Patient 1, a healthy four months old girl, presents with red lesions on the buttocks and the peri-anal region. At birth, there was only minimal erythema of the intergluteal cleft. Patient 2, a healthy 15 days old girl has erythema and painful ulcers in the peri-anal region. Based upon clinical examination, both girls were diagnosed with an ulcerated infantile hemangioma.

To rule out LUMBAR syndrome, both girls underwent MRI of the spine and pelvis. MRI of patient 1 showed no abnormalities, except for spina bifida occulta (level S4-S5). Additional examination by a pediatric neurologist was reassuring. MRI of patient 2 showed no abnormalities. There is a normal morphology of the uterus, adnexes and kidneys in both patients. Based upon clinical examination and imaging, there were no arguments for a LUMBAR syndrome.

A treatment was started with timolol drops (local) in patient 1, and with propranolol syrup in patient 2. In both cases there was a rapid, favorable response with disappearance of the ulcerations and reduction of the hemangiomas. Anogenital IH can give rise to two problems. First, they can be associated with LUMBAR syndrome. Each infant with a large IH on the lower body half should undergo an MRI of the lumbosacral spinal cord, in combination with an ultrasound or MRI of the abdomen and pelvis. Second, ulceration often occurs as a result of the continuous friction. Early, correct diagnostics and treatment are therefore of great importance.

KEYWORDS

infantile hemangioma – LUMBAR syndrome – propranolol – timolol

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Marleen Goeteyn

E-mail: marleen.goeteyn@skynet.be



Een baby met bijzondere bultjes

A.J.P.M. Lardinois¹, S. Dodemont², T.B.J. Demeyere³, I.F. Nagtzaam^{2,4}

Een jongetje van 14 maanden oud met een blanco voorgeschiedenis bezocht de polikliniek Dermatologie met sinds zes maanden bestaande, uitbreidende oranje-rode bultjes en vlekjes op zijn lichaam. De bultjes waren aanvankelijk ontstaan op het gelaat en deze breidden zich later uit naar de armen en benen. De huidafwijkingen zijn asymptomatisch en hij heeft een normale ontwikkeling doorgemaakt.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij multipale oranje-rode papels verspreid op het gelaat en op beide armen en benen. De papels hadden een glanzend aspect, waren bolvormig, scherp begrensd en varieerden in grootte van 1-7 mm (figuur 1). Verspreid op de wangen en de kin werden daarbij matig scherp begrensde oranje-rode maculae gezien (figuur 2). Er waren geen afwijkingen op de buik, de rug, in het luiergebied of van de slijmvlies (figuur 3). Squamae, purpura, petechiën en stigmata voor neurofibromatose ontbraken. Dit klinisch beeld gaf ons een hoge verdenking voor een vorm van histiocytose. Om een maligne vorm van histiocytose uit te sluiten, werd een huidbiopt afgenomen. Het huidbiopt toonde een dermale proliferatie van non-langerhanscelhistiocyten; reuscellen en schuimcellen waren niet duidelijk aanwezig (figuur 4A). Deze proliferatie was negatief voor de markers

S100 en CD1a en positief voor CD68, wat specifiek is voor non-langerhanscelhistiocytosen (4B,4C).

De patiënt van onze casus kreeg een screenend oogonderzoek waarbij geen afwijkingen werden gezien. Hij werd drie maanden later gezien voor controle van de huid waarbij geen verandering zoals uitbreiding, hyperpigmentatie of verlittekening werd gezien.

Op basis van de kliniek en histologie kan er worden gedacht aan benigne cefale histiocytose, gegeneraliseerde eruptieve histiocytose en juveniele xanthogranulomen.

BESPREKING

Histiocytosen zijn zeldzame aandoeningen die worden gekenmerkt door proliferatie en opeenstapeling van histiocyten in verschillende weefsels en organen. Deze aandoeningen komen



Figuur 1. Scherp begrensd, bolvormige oranje-rode papels.



Figuur 2. Naast papels in het gelaat ook oranje-rode maculae.

¹ Anios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

³ Patholoog, stichting PAMM

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

voor bij zowel kinderen als volwassenen. Het beloop van de verschillende histiocytosen varieert van spontane genezing tot snelle progressie met betrokkenheid van multiële organen waarbij een dodelijke afloop mogelijk is. [1]

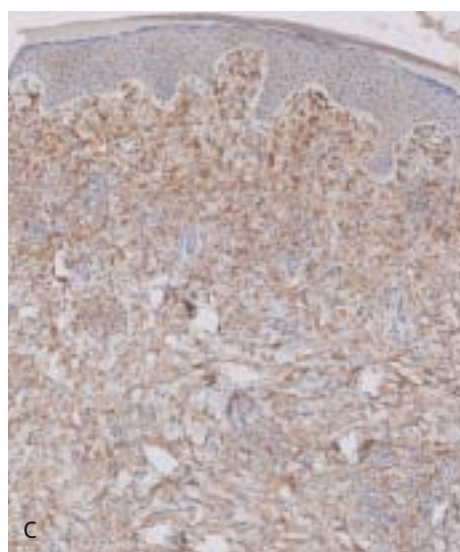
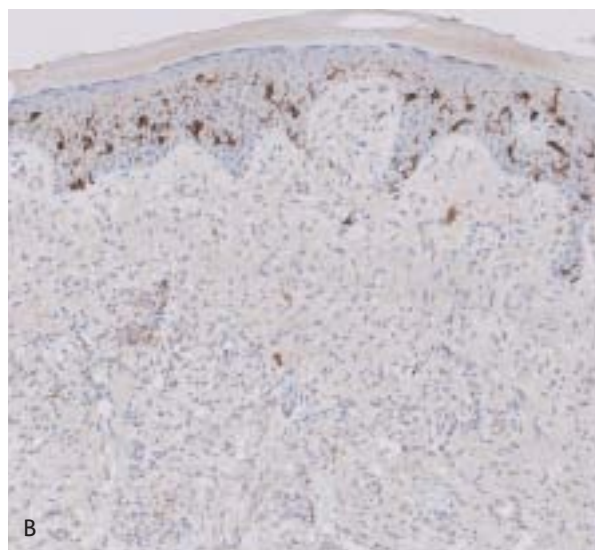
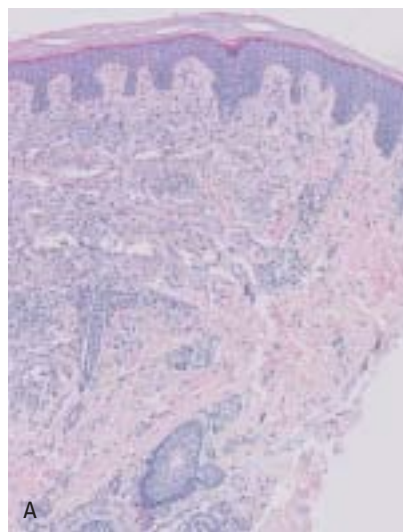
Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose, benigne cefale histiocytose en juveniel xanthogranuloom vallen alle onder de xanthogranulomafamilie die op zichzelf deel uitmaakt van de non-langerhanscelhistiocytosen van huid en slijmvliezen. [2,3]

Juveniel xanthogranuloom is de meest voorkomende vorm van de non-langerhanscelhistiocytosen. Het komt meestal voor bij baby's en jonge kinderen, waarbij 40-70% congenitaal is of in het eerste levensjaar ontstaat. [4,5] Bij de meerderheid (67%) worden asymptomatische, solitaire huidlaesies gezien die vaak beginnen als een roodbruine papel of nodule die later geeloranje verkleurt (figuur 5). Cutaan juveniel xanthogranuloom komt meestal voor op het hoofd en in de nek, gevolgd door de romp, de onderste extremiteiten en de bovenste extremiteiten. Multiële cutane laesies worden in ongeveer 7% van de gevallen gezien. [4]

Cutane juveniele xanthogranulomen genezen spontaan; soms resteren atrofie littekens en/of hyperpigmentatie. [4] Het oog is



Figuur 3. De afwijkingen bevonden zich in het gelaat en verspreid over de armen en benen. Er waren geen afwijkingen op de buik, de rug of in het luiergebied.



Figuur 4. Huidbiopsie van een oranje-rode papel op de linker onderarm. A. Een dermale proliferatie van non-langerhanscelhistiocyten zonder meerkernige reuscellen en schuimcellen (HE-kleuring, microscopische vergroting 20x). B. CD1a-marker negatief in de dermis (microscopische vergroting 20x). C. CD68-marker positief (microscopische vergroting 20x).

de meest voorkomende, echter zeldzame extracutane lokalisatie van juveniel xanthogranuloom. Intraoculaire laesies genezen in tegenstelling tot cutane laesies niet spontaan en kunnen leiden tot een spontane bloeding in de voorste oogkamer (hyphaema), glaucoom en verlies van gezichtsvermogen. [6,7] Juveniel xanthogranuloom komt bij ongeveer 5-10% van de patiënten met neurofibromatose type 1 voor; deze incidentie ligt bij kinderen < 2 jaar hoger. [8] In het verleden werd gesuggereerd dat juveniele myelomonocyttaire leukemie 20-30x vaker voorkwam bij patiënten met neurofibromatose type 1 én multiple juveniele xanthogranulomen dan bij patiënten zonder juveniele xanthogranulomen; [9] een recente studie concludeert echter dat juveniele xanthogranulomen in relatie staan tot neurofibromatose type 1, maar niet geassocieerd zouden zijn met een groter risico op maligniteit. [8]

Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose is een zeldzame, gegeneraliseerde vorm van non-langerhanscelhistiocytose die voornamelijk voorkomt bij volwassenen. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door multiple papels verspreid over de romp en de proximale extremiteiten en in sommige gevallen in het gelaat (figuur 6). Deze papels zijn rozerood tot bruin, asymptomatisch en kunnen in honderden aantallen voorkomen. [10] Bij volwassenen is het beeld overwegend symmetrisch; bij kinderen asymmetrisch. [11] Er komen zelden afwijkingen van de slijmvliezen voor. De laesies verdwijnen spontaan en kunnen hyperpigmentatie achterlaten. In zeldzame gevallen wordt er een associatie met leukemie gezien. [12,13] Er is één casus beschreven waarbij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose is overgegaan in xanthoma disseminatum (een andere vorm van non-langerhanscelhistiocytose) met daarbij diabetes insipidus. [14]

Benigne cefale histiocytose is zeldzaam en komt bij jonge kinderen voor. Het begint meestal rond het eerste levensjaar en in ieder geval voor driejarige leeftijd. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door 2-5 mm grote geelrode tot geelbruine, asymptomatische papels en maculae die beginnen in het gelaat en later kunnen uitbreiden naar de oren en nek en in sommige gevallen naar de romp, billen en extremiteiten (figuur 7). De slijmvliezen zijn niet aangedaan. Er kunnen exacerbaties voorkomen. [15] Er is één casus beschreven waarbij een patiënt zowel benigne cefale histiocytose als diabetes insipidus had; verder is er geen betrokkenheid van interne organen bekend. [16] De laesies verdwijnen spontaan en kunnen soms atrofie en/of hyperpigmentatie achterlaten.

Juveniel xanthogranuloom, gegeneraliseerde eruptieve histiocytose en benigne cefale histiocytose hebben een vergelijkbaar histopathologisch en immunohistochemisch beeld. Bij alle wordt er een infiltratie van histiocyttaire cellen gezien. Dit infiltraat is bij juveniel xanthogranuloom diffuus polymorf met schuimcellen, (Touton) reuscellen en spoelvormige cellen. Bij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose en benigne cefale histiocytose is het infiltraat vaak monomorf waarbij schuimcellen en reuscellen minder op de voorgrond staan. Immunohistochemisch kleuren de histiocyten bij alle drie over het algemeen negatief voor S100-eiwit, CD1a en langerine en

positief voor CD68 en factor XIIIa. Voor juveniel xanthogranuloom geldt dat in sommige gevallen wel expressie van S100-eiwit wordt gezien. [17]



Figuur 5. Juveniel xanthogranuloom, een solitaire geeloranje papel. (© <https://clinicalgate.com/juvenile-xanthogranuloma/>).



Figuur 6. Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose, multiple papels op de romp. (© Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*, 4^e editie. Elsevier, 2018).



Figuur 7. Benigne cefale histiocytose, multiple papels in het gelaat van een jong kind. (© Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*, 4^e editie. Elsevier, 2018).

Tabel 1. Een overzicht van de drie non-langerhanscelhistiocytosen en hun klinische, immunohistochemische en histopathologische kenmerken.

	JXG	GEH	BCH
Gebruikelijke leeftijd	0-2 jaar	< 4 en 20-50 jaar	0-3 jaar
Soort laesies	Papel(s)	Papels	Papels en maculae
Grootte laesies	2-5 mm (micronodulair); 1-2 cm (macronodulair).	< 1 cm	2-5 mm
Aantal laesies	Meestal solitair, soms multipale (7%)	Multipale, soms honderden	Multipale
Meest voorkomende cutane lokalisaties	Hoofd en nek, gevolgd door romp, onderste extremiteiten en bovenste extremiteiten	Romp en proximale extremiteiten; soms gelaat	Gelaat, later oren en nek; soms romp, armen, billen en bovenbenen
Kleur laesies	Roodbruin en later geeloranje	Rozerood tot bruin	Geelrood tot geelbruin
Symptomatisch	Nee	Nee	Nee
Immunohistochemie	S100 eiwit – (zeldzaam +), CD1a –, langerine –, CD68 +, factor XIIIa +	S100 eiwit –, CD1a –, langerine –, CD68 +, factor XIIIa +	S100 eiwit –, CD1a –, langerine –, CD68 +, factor XIIIa +
Histopathologie	Diffuus polymorf infiltraat met schuimcellen, (Touton) reuscellen en spoelvormige cellen	Monomorf infiltraat van histiocytair cellen; schuimcellen en reuscellen minder op de voorgrond	Monomorf infiltraat van histiocytair cellen; schuimcellen en reuscellen minder op de voorgrond
Genezing	Spontaan	Spontaan	Spontaan
Mogelijk restbeeld	Atrofie en/of hyperpigmentatie	Hyperpigmentatie	Atrofie en/of hyperpigmentatie
Andere bevindingen	Extracutane betrokkenheid (intraoculair meest voorkomend); associatie met NF1	In zeldzame gevallen associatie met leukemie beschreven; 1 casus met overgang naar XD samen met DI	Over het algemeen geen; 1 casus DI beschreven

JXG = juveniel xanthogranuloom; GEH = gegeneraliseerde eruptieve histiocytose; BCH = benigne cefale histiocytose; NF1 = neurofibromatose type 1; XD = xanthoma disseminatum; DI = diabetes insipidus.

Omdat er dus zowel overlap is wat klinische, immunohistochemische als histopathologische eigenschappen betreft (tabel 1), wordt er gesuggereerd dat deze vormen van non-langerhanscelhistiocytosen als een spectrum van ziektes kunnen worden gezien, in plaats van op zichzelf staande ziektebeelden. [18,19]

CONCLUSIE

Onze casus kan bij alle drie de non-langerhanscelhistiocytosen passen. Op basis van klinische en histologische kenmerken past onze casus het beste bij benigne cefale histiocytose. Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose lijkt minder waarschijnlijk vanwege de distributie, omdat deze vorm zelden op deze jonge leeftijd voorkomt en soms honderden papels betreft. Juveniel xanthogranuloom lijkt minder waarschijnlijk omdat er histologisch niet duidelijk reuscellen en schuimcellen worden gezien, er geen overgang van roodbruine naar geeloranje kleur van de papels wordt gezien en er multipale papels worden gezien terwijl het meestal solitair voorkomt.

Wij informeerden de ouders over het feit dat er exacerbaties op kunnen treden en zien patiënt over een jaar opnieuw op onze polikliniek ter evaluatie van het beloop.

De bevindingen in onze casus ondersteunen de theorie dat deze vormen van non-langerhanscelhistiocytosen mogelijk als een spectrum van ziektes kunnen worden gezien.

LITERATUUR

1. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1(8526):208-9.
2. Emile JF, Ablu O, Fraïtag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127:2675-6.
3. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(3):256-64.
4. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 2003;27:579-93.
5. Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Am J Surg Pathol* 2005;29:21-8.
6. Samuelov I, Kinor M, Chamlin SL, et al. Risk of intraocular and other extracutaneous involvement in patients with cutaneous juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Dermatol* 2018;35:329-35.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Aimee Lardinois

E-mail: aimeelardinois@gmail.com

SAMENVATTING

Histiocytosen zijn zeldzame aandoeningen die worden gekenmerkt door proliferatie en opeenstapeling van histiocyten in verschillende weefsels en organen. Juveniel xanthogranuloom, gegeneraliseerde eruptieve histiocytose en benigne cefale histiocytose zijn non-Langerhanscelhistiocytosen die over het algemeen een benigne beloop hebben en spontaan in regressie gaan. Deze drie histiocytosen laten een overlap zien wat betreft histopathologische, immunohistochemische en klinische eigenschappen. De bevindingen in onze casus ondersteunen de theorie dat deze vormen van non-Langerhanscelhistiocytosen mogelijk als een spectrum van ziektes kunnen worden gezien.

TREFWOORDEN

juveniel xanthogranuloom – gegeneraliseerde eruptieve histiocytose – benigne cefale histiocytose – non-Langerhanscelhistiocytosen – histiocyte.

SUMMARY

Histiocytoses are rare diseases that are characterized by the proliferation and accumulation of histiocytes in various tissues and organs. Juvenile xanthogranuloma, generalized eruptive histiocytosis and benign cephalic histiocytosis are non-Langerhans cell histiocytoses which in general follow a benign course and regress spontaneously. These three types of histiocytoses show an overlap in histopathological, immunohistochemical and clinical characteristics. The findings in this case report support the theory that these non-Langerhans cell histiocytoses may be seen as a spectrum of diseases.

KEYWORDS

Juvenile xanthogranuloma – generalized eruptive histiocytosis – benign cephalic histiocytosis – non-Langerhans cell histiocytoses – histiocyte.

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen.



Een interstitiële granulomateuze dermatitis na herpessimplexinfectie

L. Mertens¹, K. Vossaert², S. Lanssens²

Een 64-jarige vrouw consulteert ons met een persisterend erythemateus, exsuderend letsel ter hoogte van de rechterwang (figuur 1). Het letsel is zowel pijnlijk als jeukend en is een maand aanwezig. Een biopsie toont een interstitiële granulomateuze dermatitis (figuur 2). In 2015 presenteerde de patiënt zich met een gelijksoortig letsel ter hoogte van de rechterwang. Een biopsie uit het toenmalige letsel toonde een beeld passend bij een herpesinfectie, niet nader gespecificeerd.



Figuur 1. Klinisch beeld op moment van consultatie: een jeukend, exsuderend letsel ter hoogte van de rechterwang. Histologisch onderzoek bevestigde de diagnose van interstitiële granulomateuze dermatitis op een herpessimplexinfectie.

Omdat de patiënt zich nu mogelijk presenteert met een Wolfs isotopische granulomateuze reactie op een herpesinfectie, werd een herpeskleuring op de diepere snedes van het biopst uit 2015 uitgevoerd. Deze immunohistochemische aankleuring is duidelijk positief voor antilichamen tegen herpessimplexvirus type I. Het betreft dus een granulomateuze interstitiële dermatitis postherpessimplexinfectie en niet-postherpeszoster. Dit werd niet eerder in de literatuur gerapporteerd.

Er werd een gunstige evolutie van het letsel waargenomen tijdens de behandeling met fucidinezuur/betamethasonevaleraatcrème.

DISCUSSIE

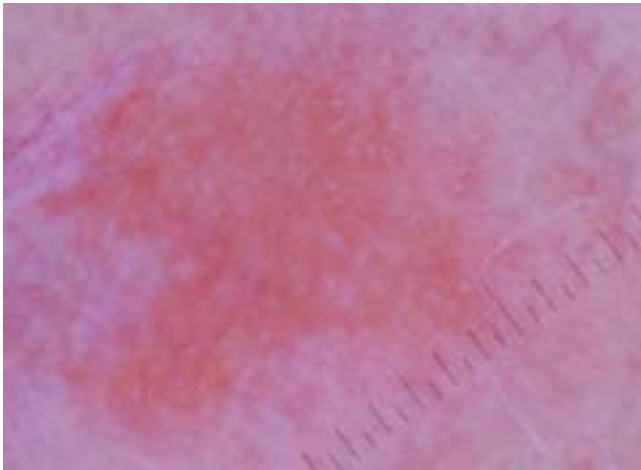
Het fenomeen waarbij een huidziekte zich ontwikkelt op de plaats waar in het verleden een andere ongerelateerde en reeds genezen huidziekte zich heeft voorgedaan, werd het eerst beschreven door Wolf et al. in 1995 en staat beter bekend als Wolfs isotopische respons. Deze respons is het tegenovergestelde van het koebnerfenomeen. Doorgaans gaat het bij een Wolfs isotopische respons om het optreden van een granulomateuze reactie. De primaire huidaandoening kan weken tot jaren voordien plaatsgevonden hebben. [1]

Het optreden van een interstitiële granulomateuze dermatitis na het doormaken van een herpeszosterinfectie werd in de literatuur meermaals beschreven. [2] Echter dit werd nog niet beschreven na een herpessimplexinfectie.

Er is een gunstige therapeutische evolutie onder behandeling met topische corticosteroiden.

¹ Dermatoloog in opleiding, Dermatologie Maldegem, België

² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem, België



Figuur 2. Dermatoscopie op moment van consultatie: een scherpbegrensde oranjegele verkleuring met vertakkende bloedvaten centraal en folliculair gebonden plompe cirkels.

Een interstitiële granulomateuze dermatitis is een zeldzame vorm van dermatitis, bestaande uit een heterogeen klinisch spectrum. Klinisch kan het zowel voorkomen als subcutane lineaire nodules (*rope sign*), gehyperpigmenteerde, erythematuze papels, subcutane plaques, annulaire laesies of als roodpaarse nodules. De letsels zijn doorgaans asymptomatisch, maar kunnen soms als jeukend of pijnlijk ervaren worden.

Het is frequent geassocieerd met verschillende systemische aandoeningen (waaronder reumatoïde artritis, sclerodermie en lupus erythematosus). Het klinisch manifesteren van de systeemaandoening kan voor, tegelijkertijd of na de huidmanifestaties optreden. Bij reumatoïde artritis komt het typisch voor in het niet-erosieve en niet-deformatieve stadium. [3,4]

Bij de andere systeemaandoening kan er geen duidelijk verband worden gevonden tussen de start van de aandoening en het manifesteren van de interstitiële granulomateuze dermatitis. Er zijn ook enkele geïsoleerde casus beschreven als reactie op maligniteit (voornamelijk hematologische maligniteiten), medicatie (voornamelijk antihypertensiva) of een infectie. [5,6]

De diagnose wordt doorgaans gesteld na biopsie. Histopathologisch onderzoek toont een karakteristiek beeld van een dens en diffuus interstitieel infiltraat in de reticulaire dermis, gevormd door histiocyten in *palisade arrangement*, en een verspreid voorkomen van neutrofielen en eosinofielen. Er is geen vasculitis. [3,7] In kader van de behandeling zijn zowel spontane resolutie als hardnekkige therapieresistentie beschreven. Doorgaans volstaat een behandeling met topische corticosteroïden. In tweede instantie zijn ook behandeling met systemisch corticosteroïden, methotrexaat, hydroxychloroquine, cyclosporine A, diaminodifenylnsulfon en infliximab beschreven. [8]

BESLUIT

Bij een 64-jarige vrouw werd een biptisch bevestigde interstitiële granulomateuze dermatitis postherpes simplex infectie waargenomen. Dit werd niet eerder in de literatuur beschreven.

LITERATUUR

1. Wolf R, Brenner S, Ruocco V, Filioli FG. Isotopic response. *Int J Dermatol* 1995;34(5):341-8.
2. Ferenczi K, Rosenberg A, McCalmont T, Kwon E, Elenitsas R, Somach S. Herpes zoster granulomatous dermatitis: histopathologic findings in a case series. *J Cutan Pathol* 2015;42(10):739-45.
3. Verneuil L, Domp Martin A, Comoz F, Pasquier CJ, Leroy D. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis: a disorder associated with autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(2):286-91.
4. Jabbari A, Cheung W, Kamino H, Soter N. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *Dermatol Online J* 2009;15(8):22.
5. Schreckenberg C, Asch PH, Sibilia J, et al. Interstitial granulomatous dermatitis and paraneoplastic rheumatoid polyarthritis disclosing cancer of the lung. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(9):585-8.
6. Dodiuk-Gad R, Shear N. Granulomatous drug eruptions. *Dermatol Clin* 2015;33(3):525-39.
7. Veronez I, Dantas F, Valente N, Kakizaki P, Yasuda T, Cunha Tdo A. Interstitial granulomatous dermatitis: rare cutaneous manifestation of rheumatoid arthritis. *An Bras Dermatol* 2015;90(3):391-3.
8. Kreuter A, Gambichler T, Altmeyer P. Infliximab therapy for interstitial granulomatous dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(2):251-2.

SAMENVATTING

Bij een 64-jarige Kaukasische vrouw ontstond een interstitiële granulomateuze dermatitis ter hoogte van de rechterwang, nadat ze drie jaar eerder op exact dezelfde plaats een biptisch bewezen herpes simplex infectie type I had doorgemaakt. Dit fenomeen staat beter bekend als een Wolfs isotopische reactie. De diagnose werd middels bipt bevestigd. Er is een gunstige therapeutische evolutie onder behandeling met topische corticosteroïden.

TREFWOORDEN

granuloma – dermatitis – herpes simplex

SUMMARY

A 64-year-old Caucasian woman developed an interstitial granulomatous dermatitis on the right cheek, after she had experienced a herpes simplex type I infection in the exact same area three years earlier. This phenomenon is better known as a Wolf's isotopic reaction. The diagnosis was confirmed by biopsy. There was a complete resolution of the lesion after treatment with topical corticosteroids.

KEYWORDS

granuloma – dermatitis – herpes simplex

Gemelde (financiële) belangenverstengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Mertens

E-mail: laura.mertens@uzgent.be



Paraneoplastische dermatosen

J.D.M. Mestdag¹, W. de Kort², A. Erceg²

Sommige huidaandoeningen zijn als kanaries in de vroegere steenkoolmijnen, belangrijke alarmsignalen voor onderliggend lijden. Hieronder worden twee casus toegelicht en volgt een beknopte bespreking.

CASUÏSTIEK

Casus 1

Wij zagen een 82-jarige vrouw voor de behandeling van een basaalcelcarcinoom. Tijdens de anamnese liet patiënte terloops vallen dat zij sinds twee maanden plots veel ruwe huidafwijkingen op de rug had en dat zij ongewild vijf kilo was afgevalen. Ook haar ontlastingspatroon was sinds kort veranderd. Haar voorgeschiedenis was blanco. Bij klinisch onderzoek zagen we meerdere scherp begrensde nummulaire gehyperpigmenteerde plaques die dermatoscopisch pseudohoorncysten vertoonden, passend bij verrucae seborrhoicae (figuur 1). Bloedonderzoek was niet afwijkend maar in het onderzochte fecesstaal werd een occult bloedgehalte gemeten van 325 ng/ml (0-75 ng/ml). Patiënte werd verwezen naar onze collegae MDL-artsen. Bij coloscopie werd een maligne ogende afwijking in het colon gezien. Histopathologisch onderzoek hiervan beschreef een sterke verdenking voor adenocarcinoom. Verdere stadiëringsonderzoeken (CEA-gehalte, X-thorax en CT-abdomen) toonden geen metastasering naar lymfeklieren of andere organen. Op dit moment is de TNM-classificatie van het coloncarcinoom en het verdere beloop van het huidbeeld na behandeling van de darmafwijking nog niet bekend. Dit zal u mondeling worden toegelicht.

DIAGNOSE

Leser-trélatzsyndroom.



Figuur 1. Casus 1: detailbeeld van een verruca seborrhoica op de rug.

Casus 2

Een 61-jarige patiënt presenteerde zich met plots ontstane 'verharde' huid bij de handpalmen sinds enkele weken. Dit beperkte hem bij zijn werk als schoonmaker. Elders had hij naar eigen zeggen geen klachten. Zijn begeleidster beaamde dat hij voorheen normale handen had. Zijn eigen - en familiaal dermatologische voorgeschiedenis waren blanco. De systeem-anamnese verliep gezien zijn mentale beperking moeizaam. Patiënt bleek een roker te zijn, voorts waren er anamnestiche geen aanknopingspunten. Bij klinisch onderzoek werden scherp begrensde gelige hyperkeratotische plaques gezien ter hoogte van de handpalmen en voetzolen alsook subunguaal (figuur 2,3). Er waren geen psoriasisstigmata. Patiënt woog 59 kg. Hij kreeg uitleg over het mogelijk bestaan van een paraneoplastisch fenomeen en werd behandeld met acidum salicylicum 20% in vaseline. Hij kreeg een belafpraak voor de volgende dag om uit te zoeken welke screeningsonderzoeken uitgevoerd moesten worden. Hem of zijn begeleidster bereiken bleek echter een heuse queeste te worden. Uiteindelijk werd hij voor screenend onderzoek gezien door onze collegae KNO-artsen (waar een Barrett-oesafagusbeeld werd vastgesteld) en internisten. Bloedonderzoek was niet afwijkend behalve een milde leverinsufficiëntie. Er werd een PET-CT verricht waarbij een focus in het sigmoid werd gezien en een actieve vergrote inguinale lymfeklier. Patiënt verscheen niet op zijn afspraak om de bevindingen te bespreken. Uiteindelijk kon een gastro- en coloscopie onder sedatie worden verricht waarbij materiaal



Figuur 2. Casus 2: hyperkeratotische plaques ter hoogte van de handpalmen en subunguaal.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda en Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia ziekenhuis, Breda

voor histopathologisch onderzoek werd afgenomen van de afwijking in het sigmoid. Ook hier moet ik u het finale verloop voorlopig schuldig blijven om dezelfde reden als hierboven vermeld.

DIAGNOSE

Verworven palmoplantaire hyperkeratose met vermoeden van bazexsyndroom.

BESPREKING

Paraneoplastische dermatosen

Per definitie zijn paraneoplastische huidbeelden geassocieerd met een primaire maligniteit, maar zijn de huidaandoeningen zelf niet maligne. Criteria waaraan de waarschijnlijkheid voor associatie van een huidbeeld met een interne maligniteit wordt gemeten werden door meerdere auteurs opgesteld, de meest bekende door Helen Ollendorff-Curth (tabel 1). Later werden minder strikte criteria opgesteld. Op basis hiervan is het bazexsyndroom meer en het Leser-Trélat-syndroom minder waarschijnlijk paraneoplastisch. [1,2] Desondanks deze twijfel en in sommige gevallen discussie is het belangrijk bij het plots ontstaan van deze huidbeelden aan het bestaan van een mogelijke onderliggende kwaadaardigheid te denken. [3] De ethiopathogenese van deze fenomenen blijft tot op heden onzeker. Mogelijk is er een gemeenschappelijk epitoom op de huid en de tumor en ontstaat het huidbeeld als immunologische reactie op het neoplasma. Een andere theorie postuleert dat de tumor cytokines en groeifactoren (onder andere *human growth factor*, *transforming growth factor α*, *insulin like growth factor receptor*) produceert waar keratinocyten gevoelig voor

Tabel 1. Tabel met de curthcriteria die de waarschijnlijkheid bepalen voor de associatie van een huidbeeld en een onderliggende maligniteit.

Tijdsbeloop	Maligniteit aantoonbaar tijdens, of kort na de huidafwijkingen.
Parallel verloop	Tumorbehandeling heeft het verdwijnen van de dermatose tot gevolg.
Type maligniteit	Neoplasie van een bepaald cel- of weefseltype.
Genetica	De huidafwijkingen zijn niet geassocieerd met een genetisch syndroom.
Frequentie	De huidafwijkingen zijn niet frequent in de algemene populatie.
Statistiek	Er bestaat een statistische associatie.

zijn. Histopathologisch onderzoek is in ons specialisme vaak onontbeerlijk, toch hebben wij er in deze gevallen niet voor gekozen omdat er geen duidelijke meerwaarde werd verwacht aangezien het bij deze aandoeningen niet specifiek is (zie verderop). In beide gevallen wordt de diagnose bevestigd door het verdwijnen van de huidafwijkingen bij de behandeling van de maligniteit en blijven huidafwijkingen uit zolang patiënt in remissie is.

Casus 1. Het Leser-Trélat-syndroom

Ongeveer 150 casus werden tot nog toe gepubliceerd met een plotselinge toename van het aantal of de grootte van verrucae seborrhoicae, meestal op de romp. Daarnaast wordt ook het pseudoteken van Leser-Trélat beschreven waarbij de ouderdomswratten een meer inflammatoir of eruptief aspect krijgen. [4] Daarbij heeft 40% van de patiënten pruritus. Tevens kan een acanthosis-nigricansbeeld ontstaan bij ongeveer 20% en meer zeldzaam een hypertrichosis lanuginosa acquisita. Er is geen voorkeur voor geslacht noch ras en de gemiddelde leeftijd van de patiënt is 61 jaar. [5] Histopathologisch onderzoek is specifiek in die zin dat de kenmerken niet verschillen van die van andere, niet aan maligniteit geassocieerde verrucae seborrhoicae. Dat er geen unanimititeit bestaat over het daadwerkelijk paraneoplastische karakter van dit fenomeen is te wijten aan het veel voorkomen van verrucae seborrhoicae en het moeilijk definieerbaar zijn van de symptomatologie. Verrucae seborrhoicae kunnen ook door andere oorzaken als zwangerschap, hiv en medicatiegebruik als paddenstoelen uit de grond schieten. De beschreven aange- toonde maligniteiten bij het teken van Leser-Trélat betreffen in de helft van de gevallen adenocarcinomen en deze bevinden zich meestal in de gastro-intestinale tractus. Bij klinisch vermoeden van dit fenomeen zijn de eerste stappen het uitvoeren van systeemanamnese, uitgebreid klinisch en bloedonderzoek. Afhankelijk van de bevindingen hiervan en van het geslacht van de patiënt kunnen aanvullende onderzoeken (zoals het afnemen van een uitstrijkje, mammografie dan wel PSA-bepaling, X-thorax en endoscopie van de gastro-intestinale tractus) worden uitgevoerd. Behandeling van de verrucae seborrhoicae is meestal niet geïndiceerd omdat ze met de behandeling van de tumor ook verdwijnen/involveren en vaak geen klachten veroorzaken.



Figuur 3. Casus 2: hyperkeratotische plaques ter hoogte van de voetzolen.

Casus 2. Het bazexsyndroom (acrokeratosis paraneoplastica)

Een gelijksoortig aantal casus werd beschreven over deze verworven vorm van acrale hyperkeratose, meestal ter hoogte van de handpalmen en voetzolen, soms ook ter hoogte van de neus of de oren. De gerapporteerde kleur varieert van gelig tot livide. Histopathologisch onderzoek is niet specifiek en toont hyperkeratose, mogelijk ook parakeratose, acanthose, keratocytneecrose en soms een perivascuair lymfocytair infiltraat. De huidafwijkingen nemen gradueel toe met initieel een beeld van meer erythemateuze tot livide plaques tot uitgesproken hyperkeratose en uiteindelijk generalisatie van het beeld. Naast een keratodermabeeld worden ook papulaire huidafwijkingen, hyperpigmentatie, paronychia en nagelystrofie beschreven. Voor de differentiële diagnose moet vooral gedacht worden aan een psoriasis palmoplantaris. De gemiddelde leeftijd waarop het bazexsyndroom optreedt is 60 jaar en het komt vaker voor bij mannen. De huidklachten gaan vaak vooraf aan het vaststellen van de maligniteit, soms zelfs jaren, hoewel dit aan diagnostische tekortkomingen te wijten zou kunnen zijn. De tumor is meestal een plaveiselcelcarcinoom dat zich in de bovenste luchtwegen of gastro-intestinale tractus bevindt. Indien geen behandeling van de veroorzakende tumor kan plaatsvinden, zijn topicale keratolytica, corticosteroïden, vitamine D, PUVA of systemische retinoïden een optie. [6]

ERE WIE ERE TOEKOMT

Helen Ollendorf-Curth

Van origine een Duitse dermatologe, geboren in 1899. Als jonge joodse vrouw was het destijds niet vanzelfsprekend arts te worden, toch slaagde zij daarin. Omwille van antisemitisme vluchtte ze naar Amerika. Na haar huwelijk veranderde haar naam in Ollendorf-Curth en publiceerde ze verder onder beide namen, onder andere over de indeling van paraneoplastische en genodermatosen. Tevens beschreef ze enkele huidziekten voor het eerst. [7]

Leser-trélatyndroom

Beschreven eind negentiende eeuw door Ulysse Trélat en Edmund Leser. Eerstgenoemde werd door zijn vader opgeleid in Parijs en werd daar later ook professor. Laatstgenoemde was een Duitse chirurg die op zijn 31^{ste} al advocaat, officier en chirurg zou zijn geweest. Mogelijk hebben zij echter angiomen bestudeerd waardoor de eer toekomt aan een ander Duits chirurg, Hollander, die in 1901 alsnog dit syndroom voor het eerst beschreef. [8,9]

Bazexsyndroom

Genoemd naar André Bazex, een Franse dermatoloog, die een jaar eerder, in 1964 zijn naam al aan een ander syndroom gaf. Echter ook hier waren andere collegae, Gougerot en Rupp, hem naar alle waarschijnlijkheid voor in 1922. [10,11]

De literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Justine Mestdagh

E-mail: j.mestdagh@erasmusmc.nl

SAMENVATTING

Paraneoplastische dermatosen zijn huidbeelden die geassocieerd zijn aan een onderliggende maligniteit. De sterkte van zo'n associatie kan worden getoetst aan bepaalde criteria, bijvoorbeeld die van O'Curth. In dit artikel worden twee casus besproken. De eerste casus beschrijft een geval van het Leser-trélatyndroom, waarbij een abrupte toename van het aantal of de grootte van verrucae seborrhoicae zich voordoet ten gevolge van een onderliggende neoplasie, meestal een adenocarcinoom van de gastro-intestinale tractus. De andere casus beschrijft een sterke verdenking op keratosis paraneoplastica, ook wel het bazexsyndroom genoemd. Hierbij wordt een plots verworven vorm van acrale hyperkeratose gezien, meestal ter hoogte van de handpalmen en voetzolen, soms ook ter hoogte van de neus of de oren. De onderliggende maligniteiten zijn in deze gevallen meestal plaveiselcelcarcinomen in de luchtwegen of het maag-darmstelsel. Bij beide syndromen kunnen zich nog andere huidsymptomen manifesteren. De huidaandoeningen verdwijnen met het behandelen van de uitlokkende maligniteit en recidiveren als de patiënt niet meer in remissie is.

TREFWOORDEN

leser-trélatyndroom – bazexsyndroom – acrokeratosis paraneoplastica – curthcriteria – paraneoplastische dermatosen

SUMMARY

Paraneoplastic skin manifestations are skin signs that are associated with an underlying malignancy. The strength of the association can be measured by using certain criteria, for example those of O'Curth. In this article two cases are described. The first case describes a patient with Leser-Trélat syndrome, in which a sudden increase in the amount or size of seborrheic keratoses is seen due to an underlying neoplasm, most frequently an adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. The other case describes a patient with skin manifestations that are highly suspicious of paraneoplastic acrokeratosis (Bazex syndrome). In this syndrome a sudden onset of acral hyperkeratosis is noted, most frequently on the palms and soles, sometimes on the nose or ears due to a squamous cell carcinoma in the respiratory or gastrointestinal tract. Both syndromes may include other skin problems. They both disappear when the malignancy is in remission but return with relapse.

KEYWORDS

Leser-Trélat syndrome – Bazex syndrome – paraneoplastic acrokeratosis – Curth criteria – paraneoplastic cutaneous manifestations

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen



Een migrerende zwelling van het gelaat

R.E.J. Roach¹, R. van Doorn², F.T. de Bruïne³, S.M. Arend⁴, L.G. Visser⁴

Een 30-jarige man werd door de huisarts verwezen naar de afdeling Dermatologie in verband met sinds zes jaar bestaande, recidiverende, solitaire zwellingen van de linkerhelft van het lichaam. Deze zwellingen waren begonnen op de linkerhelft van het abdomen en waren langzaam gemigreerd naar de linkerhelft van zijn thorax, nek en nu naar zijn gelaat. De zwellingen varieerden in grootte, ontstonden spontaan en trokken na vijf tot zeven dagen weg. Gemiddeld ontwikkelde hij vijftien zwellingen per jaar. De zwellingen gaven, behoudens lokale druk, geen klachten en hij had ook geen andere symptomen, in het bijzonder geen koorts, malaise of lymfadenopathie.

Bij eerdere analyses door een internist en een internist-allergoloog elders was geen verklaring voor de klachten gevonden. Een niet-sederend antihistaminicum in standaarddosering en een histaminebeperkt dieet hadden geen effect gehad op de klachten. Een stootkuur prednison had de duur van een zwelling verkort, maar het recidiveren niet beïnvloed. De voorgeschiedenis van de patiënt was blanco en hij gebruikte geen medicijnen.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij lichamenlijk onderzoek werd een diffuse, huidkleurige, week aanvoelende zwelling van de linkerwang gezien met betrokkenheid van de linkerhelft van de bovenlip (figuur 1). Op foto's die patiënt van eerdere episodes had gemaakt, werd eveneens een in wisselende mate gezwollen linkerwang, slaap en/of lip gezien.

De differentiële diagnose omvatte angio-oedeem, cheilitis granulomatosa, sialolithiasis en de ziekte van Kimura. Aanvullend onderzoek naar deze diagnoses is ingezet. Onder de werkd Diagnose angio-oedeem werd intussen gestart met levocetirizine 4dd 5 mg. Na een korte klachtenvrije periode recidiveerden de klachten echter onder deze behandeling.

AANVULLEND ONDERZOEK

Uitgebreid screenend laboratoriumonderzoek waarbij onder meer C1-esteraseremmeractiviteit is bepaald, toonde alleen een sterk verhoogd serum totaal IgE (3736 IU/ml [0-99]). Fecesonderzoek op parasieten liet geen wormeieren, cysten of larven zien. Echografisch onderzoek van de zwelling van de linkerwang toonde alleen een diffuus vergrote buccale *fat pad* in vergelijking met rechts, met verspreid infiltratie met vocht en hyperemie, zonder duidelijke etiologie. Twee MRI-scans van het aangezicht, één tijdens een zwelling en één zonder zwelling, toonden eveneens een specifiek beeld van diffuse infiltratie en aankleuring van het subcutane vet van de wang zonder lymfadenopathie of afwijkingen aan de speekselklieren.



Figuur 1. Een zwelling van de linkerwang en bovenlip veroorzaakt door *gnathostomiasis*.

¹ Aios dermatologie, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

³ Radioloog, afdeling Radiologie, LUMC, Leiden

⁴ Internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, LUMC, Leiden



Figuur 2. Een MRI-scan gemaakt tijdens een zwelling van de rechterwang toont een *G. spinigerum* larve in het subcutane vet (rode vierkant).

Een incisiebiopt van de linkerwang tot op het subcutane vet toonde geen verklaring voor de klinisch waargenomen zwelling. Er werd geen toename van ontstekingscellen gezien, geen influx van eosinofiele granulocyten en geen uitgesproken oedeem van de dermis. Een mucosabiopt door de KNO-arts liet een zeer dicht infiltraat van eosinofiele granulocyten reikend door het gehele biopt zien waarbij gedacht kon worden aan een parasitaire infectie, een overgevoelighedsreactie, dan wel eosinofiele vasculitis.

Gezien het verhoogde IgE en de eosinofiele granulocyten in het biopt, werd patiënt verwezen naar de afdeling Infectieziekten ter uitsluiting van een parasitaire infectie. Uit de anamnese bleek dat patiënt voorafgaand aan de eerste klachten rauwe vis had gegeten in Taiwan. Een westernblotanalyse in het serum naar reactiviteit tegen antigenen van stadium 3 *Gnathostoma spinigerum* larve (L3), liet een specifieke 24-kDa band zien, die diagnostisch is voor gnathostomiasis.

BESPREKING

Gnathostomiasis is een helminthische zoönose die endemisch is in Zuidoost-Azië (*G. spinigerum*) en Zuid-Amerika (*G. binucleatum*). [1,2] Besmetting vindt plaats door ingestie van larven van *Gnathostoma spinigerum* in rauwe of onvoldoende gekookte vis, kikkers, reptielen of vogels. De incidentie van deze infectie is laag, omdat alleen derdestadiumlarven klachten veroorzaken in de mens. [1] Deze larven kunnen in de mens niet volwassen worden of zich voortplanten, maar penetreren na ingestie de gastro-intestinale wand en migreren door subcutane weefsels waardoor een typische, migrerende

zwelling met eosinofilie ontstaat. Soms kunnen dieper gelegen organen worden aangedaan zoals lever, centraal zenuwstelsel of ogen. Zonder behandeling kunnen larven tot twaalf jaar overleven. [1,2]

Revisie van de MRI-scan liet een larve van $\pm 4 \times 0,2$ cm zien in de rechterwang van patiënt (figuur 2). De patiënt werd behandeld met ivermectine 0,2 mg/kg op twee achtereenvolgende dagen. Deze behandeling was effectief en stimuleerde de larve om naar buiten te migreren (een afdruk van de kop van de larve werd zichtbaar in de onderlip). Om verdere migratie naar de oogbol te voorkomen werd aanvullend behandeld met albendazol 400 mg 2dd gedurende veertien dagen. De zwelling was na enkele dagen geheel weg en patiënt is sindsdien klachtenvrij.

LITERATUUR

1. Herman JS, Chiodini PL. Gnathostomiasis, another emerging imported disease. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(3):484-92.
2. Neumayr A, Ollague J, Bravo F, et al. Cross-reactivity pattern of Asian and American human gnathostomiasis in western blot assays using crude antigens prepared from *gnathostoma spinigerum* and *gnathostoma binucleatum* third-stage larvae. *Am J Trop Med Hyg* 2016;95(2):413-6.

CORRESPONDENTIEADRES

Rachel Roach

E-mail: r.e.j.roach@lumc.nl

SAMENVATTING

Een 30-jarige man presenteerde zich met een sinds zes jaar bestaande, recidiverende zwelling die was begonnen op het abdomen en langzaam was gemigreerd naar de thorax, nek en gelaat. De zwellingen varieerden in grootte, ontstonden spontaan en trokken na 5-7 dagen weg. Er waren geen andere symptomen. De voorgeschiedenis was blanco en hij gebruikte geen medicijnen.

Bij lichamelijk onderzoek werd een zwelling van de linkerwang en bovenlip gezien. Laboratoriumonderzoek toonde alleen een sterk verhoogd serum totaal IgE (3736 IU/ml [0-99]). Echografisch onderzoek en een MRI-scan van het aangezicht toonden een aspecifieke infiltratie en aankleurings van het subcutane vet. Een mucosabiopt liet een zeer dicht eosinofiel infiltraat zien.

Het verhoogde IgE en de eosinofiele granulocyten in het biopt wezen op een parasitaire infectie. Patiënt bleek voorafgaand aan de eerste klachten rauwe vis te hebben gegeten in Taiwan. Een westernblotanalyse was diagnostisch voor gnathostomiasis: een helminthische zoönose die endemisch is in Zuidoost-Azië en die wordt overgedragen door ingestie van larven van *Gnathostoma spinigerum* in rauwe of onvoldoende gekookte vis, kikkers, reptielen of vogels. Deze larven penetreren na ingestie de gastro-intestinale wand en migreren door subcutane weefsels waardoor een typische, migrerende zwelling met eosinofilie ontstaat die jarenlang kan recidiveren.

Revisie van de MRI-scan liet een larve van $\pm 4 \times 0,2$ cm zien. De patiënt werd behandeld met ivermectine 0,2 mg/kg op twee achtereenvolgende dagen gevolgd door albendazol 400 mg 2dd gedurende veertien dagen. De zwelling was na enkele dagen geheel weg en patiënt is sindsdien klachtenvrij.

TREFWOORDEN

gnathostomiasis – migrerende zwelling – gelaat – parasiet

SUMMARY

A 30-year old man had a six-year history of a recurrent solitary swelling that had started on his abdomen and had gradually moved to his chest, neck and face. The swelling varied in size, was painless, appeared spontaneously and resolved after 5-7 days. There were no other symptoms. The patient was otherwise healthy and did not use any medication.

Physical examination revealed a swelling of the right cheek and upper lip. Laboratory examination showed only an elevated IgE (3736 IU/ml (0-99)). A biopsy of the buccal mucosa revealed a dense eosinophilic infiltrate. Ultrasound examination and MRI scan revealed a non-specific infiltration and enhancement of the subcutis.

The elevated IgE and eosinophils in the biopsy suggested a parasitic infection. Further enquiry revealed that the patient had consumed raw fish in Taiwan prior to the first episode. Western blot analysis was diagnostic for Gnathostomiasis: a helminthic zoonosis, endemic in South-East Asia, which is transmitted through ingestion of larvae of *Gnathostoma spinigerum* in raw or undercooked fresh water fish, eels, frogs, reptiles or birds. After ingestion, larvae penetrate the gastrointestinal wall and migrate through subcutaneous tissue, causing typical migratory swellings and eosinophilia which can recur for years.

Revision of the MRI scan identified a larva of approximately 4×0.2 cm. The patient was treated with ivermectin 0.2 mg/kg for two consecutive days followed by albendazole 400 mg twice daily during 14 days. The symptoms resolved within a few days and the patient remains symptom free.

KEYWORDS

gnathostomiasis – migratory swelling – face – parasite

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Eerder gepubliceerd

Deze casus is in september 2018 in verkorte vorm als

Clinical Image gepubliceerd in *the Lancet Infectious Diseases*.



Vitiligo: kliniek, pathofysiologie en behandeling

R. Speeckaert, N. van Geel

Vitiligo wordt gekenmerkt door verworven gedepigmenteerde maculae op het lichaam. Er bestaan twee belangrijk typen vitiligo: niet-segmentale (gegeneraliseerde) vitiligo en segmentale vitiligo. Niet-segmentale vitiligo omvat ongeveer 90% van alle patiënten met vitiligo en kan ontstaan op alle leeftijden. Depigmentaties komen voor op alle lichaamslocaties, vaak in een vrij symmetrisch patroon. Op jonge leeftijd worden de onderste ledematen vaker aangetast terwijl op volwassen leeftijd het bovenste deel van het lichaam frequenter depigmentaties vertoont. [1] Deze vorm van vitiligo heeft een verhoogde kans op geassocieerde auto-immuunziekten (schildklier, alopecia areata, enzovoorts). Vooral bij vrouwen met vitiligo op de handen en het gelaat blijkt het voorkomen van schildklierproblemen bijzonder hoog. [2]

Segmentale vitiligo omvat een ontkleuring op één zijde van het lichaam die bij de middellijn abrupt stopt. Deze aandoe-ning ontstaat vaak op jonge leeftijd en stabiliseert meestal na 1,5-2 jaar. Segmentale vitiligo kan snel worden herkend door de typische distributiepatronen in het gelaat en op de romp. Het risico op geassocieerde auto-immuunaandoeningen blijkt duidelijk lager te zijn dan bij de niet-segmentale vorm. Patiënten met segmentale vitiligo hebben kans om te evolueren naar een gegeneraliseerde vorm, hoewel dit eerder uitzonderlijk is. Dit wordt 'mixed' vitiligo genoemd.

Focale vitiligo is een term voor vitiligo in een beperkte zone in een niet-segmentaal patroon. Men spreekt van vitiligo universalis bij nagenoeg totale lichaamsdepigmentatie. Gehypopigmenteerde vitiligo is een subtype beschreven bij patiënten met donker huidtype. Het distributiepatroon komt vaak niet typisch overeen met de klassieke vorm van vitiligo (vaak een seborroïsche distributie). Belangrijk is om andere diagnoses uit te sluiten, in het bijzonder gehypopigmenteerde mycosis fungoides.

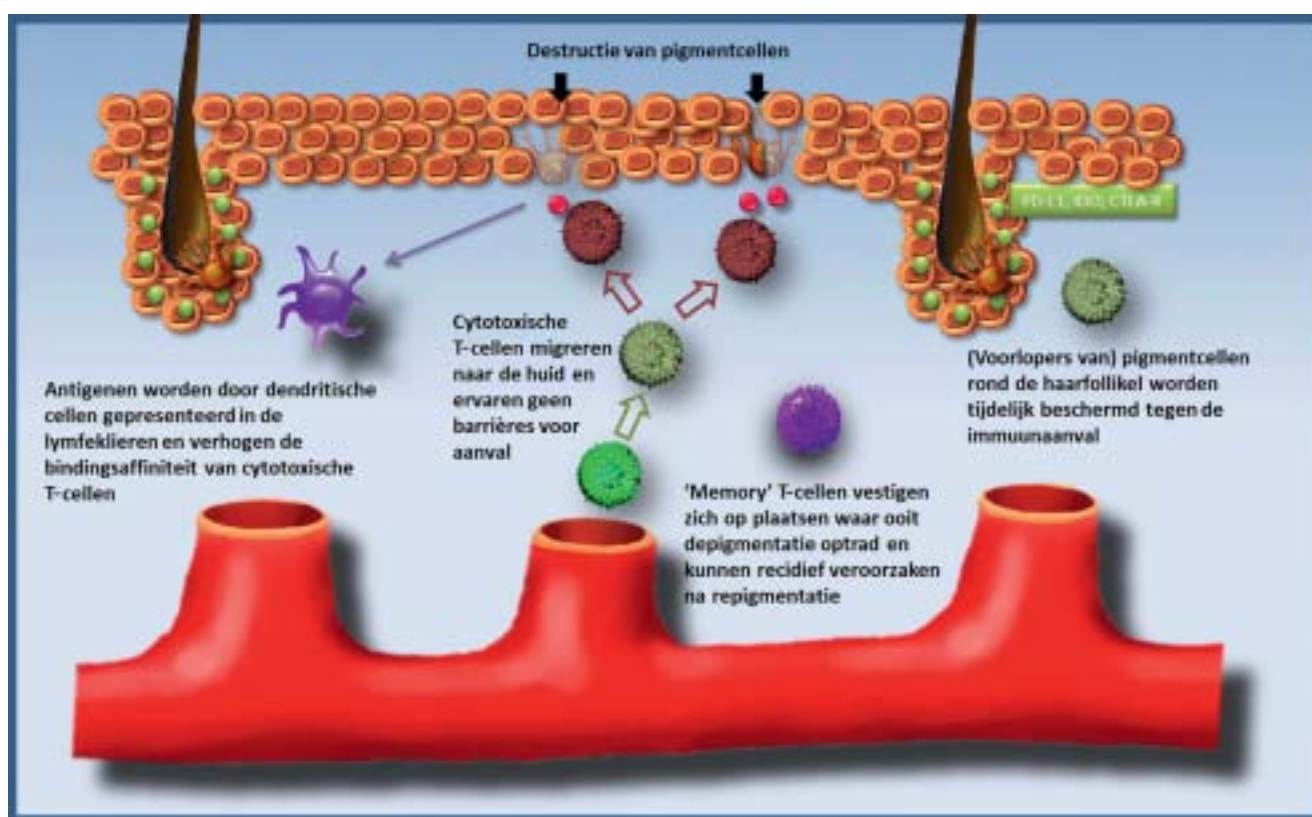
Het onderscheid tussen depigmentatie en hypopigmentatie is over het algemeen vrij eenvoudig te maken door middel van woodlamponderzoek. Moeilijke differentiële diagnoses op jonge leeftijd zijn naevus depigmentosus (gekartelde rand, hypopigmentatie), pigmentair mozaïcisme (vaak blaschkoïd patroon), postinflammatoire hypopigmentatie/pityriasis alba (typisch op de wangen). Op volwassen leeftijd blijken pityriasis versicolor (hoekige randen, vlekkelig, hypopigmentatie) en progressieve maculaire hypomelanose (hypo- en hyperpigmentatie op buik en rug) vaak voor verwarring te zorgen.

Woodlamponderzoek kan bijkomende belangrijke informatie bieden over de ziekteactiviteit. Kleine puntvormige depigmen-

taties naast vitiligoplekken worden confettidepigmentaties genoemd en werden in prospectieve studies gelinkt aan progressieve vitiligo. [3] Vaag omlijnde randen worden eveneens als teken van activiteit beschouwd. Bij donkere huidtypes wordt regelmatig trichrome vitiligo gezien wat inhoudt dat de vitiligoplekken zowel gedepigmenteerde als gehypopigmenteerde zones vertonen. De gehypopigmenteerde plekken vertegenwoordigen vermoedelijk een tussenstadium tussen de normale huid en het eindstadium van een epidermis zonder melanocyten en wijzen dus vaak ook op actieve vitiligo. Indien vitiligoplekken ontstaan na kleine huidbeschadigingen of op plaatsen van wrijving (koebnerfenomeen) blijkt de kans op verdere progressie eveneens hoger te zijn. [4]

PATHOFYSIOLOGIE (FIGUUR 1)

In tegenstelling tot wat vaak in de literatuur staat, is de oorzaak van vitiligo bijzonder goed onderzocht. Er is dus geen reden om de ziekte 'enigmatisch' te noemen of de oorzaak als onduidelijk te bestempelen. Gegeneraliseerde vitiligo ontstaat door een auto-immune aanval van cytotoxische T-cellen die pigmentcellen verwijderen. Dit zou het gevolg zijn van een fysiologisch beschermingsproces tegen maligne ontaarding van pigmentcellen dat bij patiënten met vitiligo te overmatig actief is. Zelfs 'gezonde' personen hebben cytotoxische T-cellen die gericht zijn tegen pigmentcellen. Deze worden evenwel bijna nooit actief omdat ze een beperkte bindingssterkte hebben en de huid stoffen vrijstelt (chemokines en cytokines) die een rustig immunologisch klimaat creëren. Patiënten met vitiligo zouden evenwel genetisch minder barrières hebben die de activiteit van het cytotoxisch afweersysteem van de huid remmen. Bovendien zijn er een aantal wijzigingen in de pigmentcellen waardoor deze gemakkelijker door het immuunsysteem worden herkend en aangevallen. Als de cytotoxische immuuncellen de pigmentcellen eenmaal herkend hebben als pathogeen,



Figuur 1. Pathofysiologie van vitiligo. Cytotoxische T-cellen migreren vanuit de circulatie naar de huid en vallen melanocyten aan. Op de haarfollikels worden immuunremmende stoffen geproduceerd waardoor dit een beschermde niche vormt waar melanocyten en hun voorlopers langer beschermd worden. Bij blijvende ziekteactiviteit worden de cytotoxische T-cellen evenwel steeds specifiekier waardoor bij lang bestaande vitiligo uiteindelijk ook deze bescherming verloren gaat.

wordt hun bindingscapaciteit sterker en de drempel tot verdere ziekteprogressie verlaagd. Bovendien ontstaan er geheugen-T-cellen die langdurig aanwezig blijven op plaatsen waar ooit depigmentatie plaatsvond. [5] Het belang van de vrijstelling van stoffen die een immuunaanval voorkomen, wordt geïllustreerd op de haarfollikel waar lokaal PD-L1, IDO en CTLA-4 tot expressie komen. [6] Deze mechanismen kunnen de pigmentcellen (tijdelijk) een beschermende omgeving bieden. Hierdoor ziet men ook klinisch dat de haartjes lang donker blijven en pas ontkleuren bij een lang bestaande vitiligo.

Genoomwijde analyses hebben aangetoond dat 90% van de genetische wijzigingen bij patiënten met vitiligo gelinkt zijn aan het afweersysteem en 10% aan de pigmentcellen. Omdat het over talrijke genen gaat, blijft de kans op een eerstegraadsverwant met vitiligo relatief beperkt (zou rond +/- 5-7% liggen). [7]

Hoewel de betrokkenheid van oxidatieve stress nog relatief veel aandacht krijgt in de wetenschappelijke literatuur is er weinig evidentie dat dit een belangrijke rol speelt. In een meta-analyse heeft onze groep aangetoond dat hoewel de markers van oxidatieve stress in de huid en het bloed van patiënten met vitiligo duidelijk verhoogd zijn, dit niet verschillend is van andere huidaandoeningen (bijvoorbeeld eczeem, psoriasis). Inflammatoire processen zijn inherent gelinkt aan de productie van vrije zuurstofradicalen waardoor dit eerder gevolg dan oorzaak lijkt.

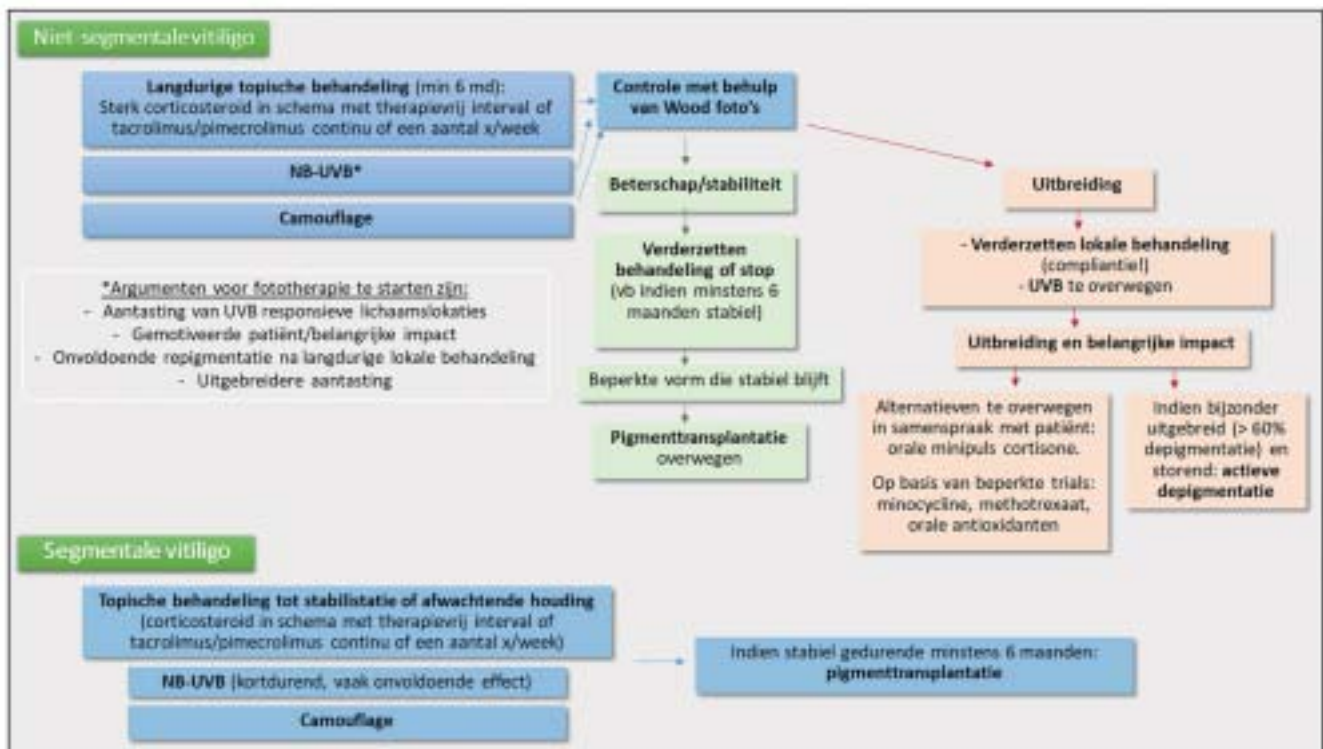
BEHANDELING

Vaak zien we patiënten op het spreekuur waaraan jarenlang is verteld dat vitiligo niet te behandelen is. Toch loont therapie in onze ervaring voor gemotiveerde patiënten zeker de moeite. De behandelingsstrategie van vitiligo vindt u in figuur 2.

Valkuilen bij niet-segmentel vitiligo

Meestal een chronische semi-irreversibele aandoening

De meeste behandelingen (cortisone, pimecrolimus, tacrolimus) werken door pigmentcellen te beschermen tegen immuundestructie. De drempel tot repigmentatie wordt wel verkleind. Het doel van deze behandeling als monotherapie is vooral stabilisatie. In de praktijk kan het effect dus het best beoordeeld worden door de mate van stabilisatie en in tweede instantie pas op basis van repigmentatie. Voor repigmentatie spelen andere factoren vaak een rol (bijvoorbeeld UV-blootstelling). Dit verklaart vermoedelijk waarom topische therapieën het meeste effect hebben in het gelaat. Patiënten zijn hier vaak niet van op de hoogte van het voornamelijk 'afremmende' effect en stoppen dan teleurgesteld hun behandeling na een aantal maanden. Vaak zien we patiënten die na jaren pas deze uitleg krijgen en verrast zijn dat de uitgebreidheid van hun vitiligo vermoedelijk had kunnen worden voorkomen. UVB-behandeling kan nuttig zijn, maar de patiënt moet geïnformeerd worden over de lange duur van de behandeling (8-12 maanden) en de vaak onvolledige repigmentatie. Bovendien heeft deze behandeling beperkingen op het gebied van de totale cumulatieve dosis.



Figuur 2. Schema behandelingsvoorstel vitiligo (combinatie richtlijnen en eigen ervaring).

Vitiligo wordt slimmer indien onbehandeld

De activatie van melanocytspecifieke T-cellen stimuleert de productie van geheugen-T-cellen die langdurig op de huid aanwezig blijven. Door vitiligo onbehandeld actief te laten, wordt de aandoening dus 'slimmer' en zal vermoedelijk moeilijker een goed therapeutisch resultaat worden bereikt.

De klok tikt

De mogelijkheid tot repigmentatie is sterk afhankelijk van de ziekteduur. Behandeling binnen een jaar zou meer kans op repigmentatie geven aangezien het reservoir van resterende voorlopers van pigmentcellen nog intact is.

De lichaamslocatie is van essentieel belang

Repigmentatie wordt veel vaker gezien in het gelaat dan op de handen. Een preventieve strategie waarbij moeilijk te repigmenteren zones zoals de handen worden behandeld (bijvoorbeeld 1-2x/week insmeren) kan misschien nuttig blijken. Behandeling die repigmentatie beoogt (bijvoorbeeld UVB) is veel effectiever in het gelaat en op het lichaam dan op de handen.

Na repigmentatie is verdere bescherming nodig

Een vaak voorkomend probleem is dat na succesvolle repigmentatie op dezelfde plaats opnieuw ontkleuringen ontstaan. Dit is logisch aangezien er op die plaatsen nog geheugen-T-cellen zijn die weer actief worden als de behandeling wordt gestopt. Het lijkt daarom cruciaal om gerepigmenteerde zones nog gedurende maanden te behandelen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat bijvoorbeeld tacrolimus 2x/week recidief in belangrijke mate kan voorkomen. [8]

Gebruik enkel behandelingen waarvoor evidentie bestaat

Vitiligo is de huidaandoening waarvoor vermoedelijk het hoogste aantal experimentele topische producten zijn gebruikt. Lokale antioxidanten worden zonder evidentie nog vaak voorgeschreven. Aanpassing van voeding heeft geen bewezen nut. Ook exotische behandelingen (bijvoorbeeld mela-genine uit Cuba) blijven een bijzondere aantrekkingskracht vertonen op een belangrijke groep van vitiligopatiënten maar stoelen helaas niet op voldoende evidentie.

Aandachtspunten bij segmentale vitiligo

Uitbreiding meestal beperkt tot maximaal twee jaar

Met topische immuunsuppressiva (corticoïd, pimecrolimus, tacrolimus) kan geprobeerd worden de uitbreiding enigszins tegen te gaan. Het effect hiervan is evenwel minder duidelijk in vergelijking met de niet-segmentale vorm. UVB-behandeling kan overwogen worden maar is dikwijls niet zo effectief.

Pigmenttransplantatie indien zekerheid over stabiliteit

Afwachten tot volledige stabiliteit is bereikt, is van belang voor de slaagkans van de pigmenttransplantatie. Vaak wordt met deze techniek een goede repigmentatie bereikt, mits voldaan wordt aan de strikte selectiecriteria.

DE TOEKOMST

Verschillende interessante innovaties lijken een mooi potentieel te hebben om zich de komende jaren door te zetten. Het recente falen van eerdere veelbelovende therapieën maant evenwel aan tot voorzichtigheid. Zo was er in 2015 nog de publicatie van afamelanotide, een alfa-MSH-analoog dat repigmentatie stimuleert. [9] Dit product lijkt evenwel minder

succesvol dan eerst gehoopt aangezien het pigmentatie van de huid stimuleert en hierdoor het contrast van de gezonde huid met de vitiligoplekken groter wordt.

Op dit moment worden studies uitgevoerd met zowel topische als systemische JAK-remmers. Deze behandeling heeft als doel om de IFN-gamma-as te onderdrukken. Monotherapie leidt vooral tot stabilisatie, hoewel maar beperkte UVB-blootstelling nodig lijkt voor repigmentatie. [10] De efficiëntie op lange termijn en de veiligheid in combinatie met UVB dient wel nog te worden aangetoond. Topische JAK-remmers tonen eveneens veelbelovende resultaten bij vitiligo in het gelaat. [11]

Nieuw muisonderzoek focust op de geheugen-T-cellen. Door de CD122-subunit van IL-15 te blokkeren konden de geheugen-T-cellen worden verwijderd uit de huid. Dit leidde tot repigmentatie in een muismodel met vitiligo. Men zal in een klinische

studie proberen aan te tonen of na intradermale injecties bij mensen dezelfde effecten worden waargenomen. [12] In de nabije toekomst zullen doelgerichte behandelingen hoogstwaarschijnlijk de progressie kunnen stoppen. Een alternatief voor UVB-behandeling om de differentiatie en migratie van pigmentcellen te stimuleren lijkt evenwel minder voor de hand te liggen. Dit zou nochtans een belangrijke doorbraak zijn omdat UVB-behandeling tijdrovend en duur is en op lange termijn een theoretisch risico op huidkanker draagt. Het gebruik van topische prostaglandines (prostaglandine E2 en F2 α) - die worden naar voren geschoven als een mogelijk werkingsmechanisme van UVB - wordt momenteel beperkt door de kostprijs en het gebrek aan commerciële preparaten.

De literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvfv.nl.

SAMENVATTING

Vitiligo is wereldwijd de meest frequente huidaandoening die ontkleuring van de huid veroorzaakt. Bij de diagnose is het onderscheid tussen een niet-segmentale vorm en een segmentaal patroon essentieel om de evolutie en de behandeling in te schatten. Woodlamponderzoek met specifieke aandacht voor hypo- of depigmentatie van de huid en de omlijning van randen (gekarteld of niet, scherp of vaag omlijnd) kan andere diagnoses uitsluiten en informatie bieden over de activiteit van de ziekte. Het verminderen van de aanval van het afweersysteem tegen pigmentcellen is met het huidig therapeutisch arsenaal vaak succesvol. Hierdoor wordt de progressie verminderd of volledig gestopt. Topische behandeling is vaak de eerste keuze gezien het chronisch verloop. Induceren van repigmentatie blijft echter een uitdaging. Fototherapie behoudt zijn plaats als meest efficiënte optie om de differentiatie en migratie van pigmentcellen vanuit de haarfollikels of de randen van de vitiligoplekken te stimuleren. Desalniettemin blijft zelfs na succesvolle repigmentatie een onderhoudsbehandeling (bijvoorbeeld met topische corticoiden) nodig, gezien geheugen-T-cellen langdurig in de huid aanwezig blijven en recidieven induceren. Nieuwe ontwikkelingen (bijvoorbeeld JAK-remmers) focussen zich op de remming van specifieke delen van het immuunsysteem die overactief zijn bij vitiligopatiënten. Hoewel ze als primair effect de ziekte enkel stabiliseren, zouden veel lagere hoeveelheden UV-straling voldoende zijn om de huid te repigmenteren. De efficiëntie en veiligheid van deze combinatiebehandeling op lange termijn is evenwel nog niet aangetoond.

TREFWOORDEN

vitiligo – kliniek – pathofysiologie – behandeling

SUMMARY

Vitiligo is worldwide the most frequent skin disorder leading to depigmentation of the skin. It is important to differentiate non-segmental vitiligo from the non-segmental counterpart as the evolution and treatment are different. Wood lamp investigation with specific attention for hypopigmented or depigmented skin and delineation of the lesional borders (jagged borders or not, sharp or vague borders) facilitates the exclusion of other diagnoses and offers information concerning disease activity. Decreasing the immune attack against pigment cells is often successful with the current therapeutic options. This leads to a reduction or complete stop of disease progression. Local treatment remains the first choice given the long-term nature of the treatment. Induction of repigmentation is a challenge. Phototherapy is the best first option to stimulate the differentiation and migration of pigment cells from the hair follicles or the edges of the vitiligo lesions. Nonetheless, maintenance therapy remains even after successful repigmentation (eg topical corticosteroids) necessary as memory T cells reside for prolonged periods in the skin and are capable to induce relapses. New developments (eg JAK inhibitors) focus on the inhibition of specific parts of the immune system which are overactive in vitiligo patients. Although their primary effect is to induce disease stability, lower amounts of UV radiation seem sufficient to induce repigmentation. However, the long-term efficacy and safety of this combination treatment has not yet been confirmed.

KEYWORDS

vitiligo – treatment

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Reinhart Speeckaert

E-mail: reinhart.speeckaert@uzgent.be



Carrousel van pigmentafwijkingen

J. Lambert

Het hoofdstuk pigmentafwijkingen in de dermatologie is veelomvattend. [1] Daarom willen we ons focussen op de hypermelanose in endocriene aandoeningen, de hypermelanose bij andere systemische aandoeningen en de progressieve maculaire hypomelanose.

HYPERMELANOSE IN ENDOCRIENE AANDOENINGEN

Ziekte van Addison

De ziekte van Addison is zeker de meest klassieke pathologie binnen de pigmentafwijkingen bij endocriene aandoeningen; het pigmentatiepatroon wordt trouwens vaak als referentie aangehaald. De hypermelanose van de huid en de mucosae is één van de meest typische tekenen van de ziekte van Addison en is aanwezig in 95% van de gevallen bij een traag instellende bijnierinsufficiëntie. De hypermelanose bij de ziekte van Addison is het gevolg van een toegenomen afscheiding van melanotrope hormonen door de hypofyse. Histologisch is er een melanose van de basale laag aanwezig.

Bij aanvang ziet men een hyperpigmentatie van de reeds gehyperpigmenteerde zones, zoals de tepels, oksels en genitaliën, ook van de blootgestelde delen (aangezicht en handen) en van de zones die onderhevig zijn aan frictie en van littekens. Initieel zijn het bruine maculae die gaan uitbreiden en confluëren om uiteindelijk tot een veralgemeende diffuse pigmentatie te komen, met toch wel zones die min of meer gespaard worden. De zones die initieel aangetast zijn blijven het meest intensief gepigmenteerd, wat meebrengt dat deze meer uitgesproken zones op een veralgemeende bruin gekleurde achtergrond zorgen voor een 'vies of slecht gewassen', niet-uniform aspect. Handpalmen en voetzolen blijven gespaard, op uitzondering van de palmoplantaire huidplooien die gehyperpigmenteerd zijn. De oogleden zijn vaak weinig gepigmenteerd. De mond-mucosa toont quasi altijd bruine maculae, min of meer afgerond verspreid op de wangen, het verhemelte, de lippen, tandvlees en zelfs op de tong. De genitale mucosa en de conjunctivae zijn minder vaak aangetast.

Op te merken valt dat de intensiteit van deze pigmentatie variabel is. Er zijn patiënten die een lichtere hypermelanose vertonen en waar het onderscheid moeilijk te maken is met een zongebruinde huid. Dit is vooral het geval wanneer er een snelle progressie is van de pathologie. Er is geen strikte correlatie tussen de uitgebreidheid en de mate van pigmentatie en de ernst van de symptomen van de ziekte van Addison. [2] 15% van de patiënten ontwikkelt vitiligo. [2] De hyperpigmentatie en de hypopigmentatie kan naast elkaar bestaan.

Een succesvolle behandeling van de bijnierinsufficiëntie zal de hyperpigmentatie doen verdwijnen en de zones van vitiligo kunnen dan repigmenteren.

Andere endocriene pathologieën

Pigmentatie volgens het addisonpatroon ziet men in sommige gevallen van acromegalie. [1] Dit is eveneens het geval in 6 à 10% van de patiënten met een actief cushingsyndroom. Dit verwijst naar de hypothalamus en hypofyse als primaire lokalisaties van de pathologie. Indien een bilaterale adrenalectomie wordt uitgevoerd als behandeling voor het cushingsyndroom, ziet men in ongeveer 10% van de gevallen een progressieve hypermelanose ondanks adequate hormoonsubstitutie. Is dit ten gevolge van een hypofysetumor, dan spreekt men van het syndroom van Nelson en dit treedt gemiddeld drie jaar na de operatie op (het kan ook eerder voorkomen). [2] Het is een uitgebreide hypermelanose en kan ook voorkomen op de mucosae. Het haar wordt donkerder en soms verschijnen er meerdere lentigines en een longitudinale gepigmenteerde streping op de nagels. Bij hyperthyroidie ziet men in ongeveer 2% van de patiënten een hyperpigmentatie. Deze is meestal diffuus en heeft ook een addisonpatroon, maar er zijn wel enkele verschillen te noteren, er is meestal geen hyperpigmentatie op de mucosa en ook de pigmentatie van tepels en genitale zone is duidelijk minder uitgesproken. [3] In tegenstelling tot de ziekte van Addison zal hier de hyperpigmentatie nagenoeg niet afnemen, ondanks adequate therapie. Ook in sommige gevallen van maligne feochromocytoom en carcinoïdsyndroom is hyperpigmentatie van de huid beschreven.

HYPERMELANOSE IN ANDERE AANDOENINGEN

Een toegenomen pigmentatie is een kenmerk dat af en toe kan voorkomen in een groot aantal systemische aandoeningen. Deze hypermelanose kan diffuus zijn of gelokaliseerd; indien de huid bruin gekleurd is betreft het de epidermis, als de huid een meer grijsblauwe kleur heeft, betreft het de dermis.

Auto-immune pathologie

Er zijn verschillende patronen van pigmentafwijkingen beschreven bij sclerodermiepatiënten [4]:

1. Diffuse veralgemeende hyperpigmentatie, lijkend op het beeld van de ziekte van Addison, evenwel zonder aantasting van de mucosae.
2. Focale depigmentatie met perifolliculaire hyperpigmentatie lijkend op vitiligo.
3. Gelokaliseerde hypo- en hyperpigmentatie in gelokaliseerde sclereuze huid.
4. Gestreepte hyperpigmentatie lopend over de bloedvaten op een achtergrond van depigmentatie op de benen en de temporale scalp
5. Reticulaire gehyperpigmenteerde sclerodermie.

De pathogenese van deze pigmentatieafwijkingen is onduidelijk; er zijn meerdere hypothesen vooropgesteld. Diffuse pigmentatie kan voorkomen bij cutane letsels van dermatomyositis en ook in systemische lupus komt diffuse pigmentatie van de aan zon blootgestelde delen voor in ongeveer 10% van de gevallen. Veralgemeende pigmentatie komt heel af en toe voor bij reumatoïde artritis, maar is iets meer frequent bij de ziekte van Still. [1]

Chronische leveraandoeningen

Patiënten met chronische leveraandoeningen hebben vaak een vrij grijsig gekleurde hyperpigmentatie, voornamelijk op de zonblootgestelde delen. Deze hyperpigmentatie kan vlekkelig zijn of diffuus en soms erg uitgesproken zijn perioraal, perioculair en in de palmaire plooien. Bij mannelijke patiënten is er vaak een toegenomen pigmentatie van de areola, in associatie met testiculaire atrofie en gynaecomastie. Bij patiënten met primaire biliaire cirrose ziet men vaak postinflammatoire hyperpigmentatie van de krabletsels en regelmatig ziet men het 'vlinderteken' dat gekenmerkt wordt door een normale huid op de bovenrug, omgeven door een hyperpigmentatie. [5]

Ook bij hemochromatosis is hyperpigmentatie een klassiek kenmerk. Deze hyperpigmentatie is het meest uitgesproken op zonblootgestelde zones. De huid heeft een grijs tot bronskleurig aspect, vandaar ook de naam bronsdiabetes. Neerslag van ijzer in de huid stimuleert de melanocyten met als gevolg een verhoogde melanineproductie, die dan verder wordt versterkt bij zonblootstelling. Naast deze hyperpigmentatie is ook de ichtyosiforme huid typisch. Deze hyperpigmentatie is een vroegtijdig teken van hemochromatosis en kan leiden tot de diagnose.

Chronische nierinsufficiëntie

Bij chronische nierpatiënten ziet men regelmatig een toegenomen pigmentatie van de huid. Het is een diffuse hypermelanose, bruin van kleur, meest intens op handen en in het gelaat. Men vindt verhoogde waarden van bèta-MSH in het bloed van deze patiënten die verantwoordelijk zijn voor de toegenomen productie van melanine in de huid.

Vitamedeficiënties

Hyperpigmentatie is een frequent kenmerk bij pellagra veroorzaakt door een deficiëntie van niacine of vitamine B₃ (figuur 1). In onze streken komt pellagra zelden voor, vooral dan bij patiënten met een onevenwichtig dieet, zoals chronische

alcoholiekers en patiënten met gastro-intestinale problemen. De huidletsels zijn in principe de eerste symptomen: initieel zijn de letsels rood en komen voor op de zonblootgestelde delen. Wat opvalt is de scherpe aflijning van de letsels die in verband staat met deze zonblootstelling. Warmte, frictie of druk kunnen ook uitlokkende factoren zijn. De letsels krijgen vervolgens een bruinrode verkleuring en dit verloopt trager dan bij een gewone zonverbranding. Bij een volgende blootstelling aan de zon gaan de letsels intensifiëren. Op het aangezicht ziet men vaak een symmetrische vlindervormige eruptie en ook typisch is het halssnoeteken van Casal, dat bestaat uit een karakteristieke, goed afgelijnde eruptie in de hals. De letsels verminderen duidelijk in de winter en kunnen zelfs verdwijnen. In een vergevorderd stadium blijft de huid evenwel atroof, gerimpeld en gepigmenteerd. Het histologisch beeld toont hyper- en parakeratose met acanthose en multiële melaninekorrels in de epidermis. Deze letsels zijn suggestief maar niet pathognomonisch voor pellagra.

Een diffuse bruine pigmentatie is heel af en toe beschreven bij patiënten met foliumzuurdeficiëntie en ook bij vitamine B₁₂ deficiëntie. Ook pigmentatie van de vingertoppen en nagels is beschreven bij een patiënt met vitamine B₁₂ deficiëntie. Ondanks dat er maar weinig case-reports zijn neergeschreven, vermoedt men dat dit toch iets frequenter voorkomt en vooral dan bij donkere rassen. Tot slot kan malabsorptie met malnutritie verantwoordelijk zijn voor een symmetrische melaninehyperpigmentatie van de huid. Het kan het patroon van de ziekte van Addison aannemen, maar zonder aantasting van de mucosae. Soms kunnen het wel omschreven vlekken zijn in het gelaat en nek en heel af en toe op de romp.

Andere systemische aandoeningen

Bij neoplastische aandoeningen kan een diffuse hyperpigmentatie van het addisontype optreden bij patiënten in cachectische toestand. Hyperpigmentatie ziet men ook bij het ectopisch adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-syndroom dat veroorzaakt wordt door tumoren die belangrijke hoeveelheden ACTH vrijstellen. [6] Dit zijn in de eerste plaats kleincellige longcarcinomen, maar ook kan dit optreden bij neuro-endocriene tumoren, feochromocytomen en schildkliercarcinomen. De graad van hyperpigmentatie is gecorreleerd met de snelheid van ontstaan en de ernst van de ectopische vrijstelling van ACTH. Gezien het acuut ontstaan van deze hyperpigmentatie het eerste teken kan zijn van zulk ectopische ACTH syndroom moeten wij hier als dermatologen op bedacht zijn. Pigmentatie komt weinig voor bij lymfomen, soms bij Hodgkinlymfomen. Het kan dan het Addisonpatroon aannemen, zonder aantasting van de mucosae. Malnutritie kan ook een rol spelen en de postinflammatoire pigmentatie die men ziet na krabletsels. Diffuse progressieve hyperpigmentatie kan een teken zijn van mycosis fungoides.

PROGRESSIEVE MACULAIRE HYPOMELANOSE

Progressieve maculaire hypomelanose (PMH) is geregeld een diagnostische en/of therapeutische uitdaging. Karakteristiek zijn de asymptomatische, niet schilferende, hypochrome maculae, voornamelijk gelegen op de voor- en de achterzijde van



Figuur 1. Patiënt met pellagra.

de romp. Voor de diagnose kan een woodlamponderzoek dat een rode fluorescentie aantoonst in de letsels helpen. Het komt meer voor bij jonge vrouwen en hoewel het wereldwijd voorkomt, wordt het toch vaker gezien bij donkerhuidige populaties. Histologisch is er een normale dermis, maar verminderde pigmentatie in de epidermis met kleine, geaggregeerde en aan de membraan gebonden melanosomen die de klassieke grote melanosomen vervangen van de normale huid. [7] Al is er nog geen volledige duidelijkheid wat de etiologie betreft, recente publicaties brengen toch een associatie met *P. acnes* type III naar voren. [8,9]

In de loop der jaren werden meerdere behandelingen voorgesteld, zoals lokale combinatie van benzoylperoxide (BPO) en clindamycine, eventueel in combinatie met UVA of smalband UVB. [10] Ook orale behandeling met lymecycline met topische BPO en ook een behandeling met lage dosis isotretinoïne werd voorgesteld. Maar eigenlijk is het nog wachten op de ideale therapie.

BESLUIT

Voor de dermatoloog is het vooral belangrijk specifieke pigmentatiepatronen bij systemische aandoeningen te herkennen. In sommige gevallen kunnen zij een eerste klinisch teken zijn dat kan leiden tot een correcte diagnosestelling.

LITERATUUR

1. Anstey AV. Disorders of skin colour. In : Rook's textbook of dermatology. 8e ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010:58.10-58.30.
2. Braverman IM. Skin signs of systemic disease. 3de ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
3. Banba K, Tanaka N, Fujioka A, Tajima S. Hyperpigmentation caused by hyperthyroidism: differences from the pigmentation of Addison's disease. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:196-8.
4. Chuamanochan M, Haws AL, Pattanaprichakul P. Reticulate hyperpigmentation in systemic sclerosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2015;9: 219.
5. Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol* 2011;1:177-184.
6. Moon HR, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Generalised hyperpigmentation caused by ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome with recurrent thymic neuroendocrine carcinoma. *Australas J Dermatol* 2015;56:131-3.
7. Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis: an overview. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8:13-9.
8. Barnard E, Liu J, Yankova E, et al. Strains of the *Propionibacterium acnes* type III lineage are associated with the skin condition progressive macular hypomelanosis. *Sci Rep* 2016;6:31968.
9. Petersen RCW, Scholz CFP, Jensen A, Bruggeman H, Lomholt HB. *Propionibacterium acnes* phylogenetic type III is associated with progressive macular hypomelanosis. *Eur J Microbiol Immunol [Bp]* 2017;7:37-45.
10. Sim JH, Lee DJ, Lee JS, Kim YC. Comparison of the clinical efficacy of NBUVB and NBUVB with benzoyl peroxide/clindamycin in progressive macular hypomelanosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1318-23.

SAMENVATTING

In heel wat endocrinologische en andere systemische aandoeningen komen af en toe pigmentafwijkingen voor. Het is belangrijk voor de dermatoloog de specifieke patronen te herkennen, zeker als deze pigmentafwijkingen de eerste tekenen kunnen zijn van de pathologie. Ze kunnen de weg naar de uiteindelijke diagnose vergemakkelijken.

TREFWOORDEN

pigmentafwijkingen – hypermelanose – hypomelanose – systemische aandoeningen

SUMMARY

In many endocrine and other systemic disorders increased pigmentation may occur. It is important for the dermatologist to recognize specific patterns especially as these pigment disorders may be the first sign of the disease. These patterns can be of great help in making a diagnosis.

KEYWORDS

pigment disorders – hypermelanosis – hypomelanosis – systemic diseases

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Julien Lambert

E-mail: Julien.Lambert@uza.be

Oproep

Voor de rubriek *Tips & Tricks*: praktische tips die u graag met uw collega's deelt.

Voor de rubriek *Dermatologie met een knipoog*: bijvoorbeeld een verwijsbrief 'uit de oude doos'.

Heeft u een bijdrage voor een van deze rubrieken, stuurt u deze dan naar l.fritschy@nvdv.nl

Bij voorbaat dank!



Medicijngeïnduceerde huidpigmentaties

M.W. Bekkenk, A. Wolkerstorfer

Verworven pigmentveranderingen van de huid en slijmvliezen kunnen uiteenlopende oorzaken hebben.

Bij hyperpigmentaties wordt ook regelmatig medicatie als mogelijke veroorzaker aangewezen. Dereure ziet zelfs medicatie als oorzaak in 10 tot 20% van de patiënten met verworven hyperpigmentatie. [1] De vaakst genoemde medicaties die hyperpigmentatie induceren zijn antimalariamedicatie, amiodarone, cytostatica, tetracycline(analogen) en psychofarmaca. Het bewijs dat deze medicaties ook werkelijk de oorzaak zijn van de hyperpigmentatie is veelal beperkt. Systematische studies naar dit fenomeen zijn zeldzaam [2] Om praktische redenen is hier een onderverdeling gemaakt in hyper- en hypopigmentaties en in systemische en lokaal toegepaste medicatie.

HYPERPIGMENTATIE DOOR SYSTEMISCHE MEDICATIE

Dit betreft de meest voorkomende vorm van geïnduceerde hyperpigmentatie. Zie tabel 1 voor een kort overzicht. De dosering en duur van het gebruik van deze middelen lijkt van invloed op de hyperpigmentatie, langdurig behandelde en hoog gedoseerde patiënten hebben meer kans op dit type bijwerking. Voor tetracyclineanalogen, en dan vooral bij minocycline, is overtuigend aangetoond dat er een causale relatie bestaat tussen het gebruik van het middel en het optreden van hyperpigmentatie. Er worden verschillende types hyperpigmentatie gezien waarbij onderscheid wordt gemaakt in drie vormen. Er kan lokale blauw-grijze pigmentatie optreden op de eerder aanwezige inflammatoire laesies (vaak dus de puistjes in gelaat in geval van minocycline), daarnaast kan een meer gegeneraliseerde hyperpigmentatie van de huid, maar ook de mucosa, optreden en ten slotte is er een vorm van hyperpigmentatie die vooral optreedt op de zon beschenen

delen van de huid en beschreven wordt als een vaal grijze verkleuring die imponeert als een vieze huid. Antimalariamiddelen en dan vooral (hydroxy)chloroquine worden regelmatig in verband gebracht met hyperpigmentaties op de huid. Vooral op de scheenbenen kan de verkleuring worden gevonden bij patiënten die langere periodes deze middelen slikken. Daarnaast kan het gezicht zijn aangedaan en wordt er specifiek op het verhemelte een donkere verkleuring gezien. Ook subunguaal kan er hyperpigmentatie optreden. [3] Bij de hartmedicaties amiodarone en de fenothiazide psychofarmaca (meest gebruikt uit deze groep is chloorpromazine) kan een grijze tot paarse verkleuring van het gelaat optreden. Er is een duidelijke relatie met een hogere dosering en een langdurige behandeling met dit middel. Bovendien treedt het vaak op na een reactie op UV-blootstelling. Bij chloorpromazide is de UV-relatie evident met vaak nog normale kleur in de plooiën en andere niet-zonbeschenen delen van de huid. De ogen

Tabel 1. Systemische medicatie die hyperpigmentatie kan veroorzaken.

Medicatie	Kliniek	Histologie
Minocycline en analogen	1. Blauwgrijze hyperpigmentatie in voorheen aangedane huid 2. Diffuse grijsblauwe verkleuring huid en slijmvliezen 3. Vuilgrijze verkleuring op zon beschenen delen	Specifiek beeld met deposities met bruinzwarte Fontana-Masson positieve granules Meer aspecifiek beeld met toename van gewoon pigment en melanofagen
(hydroxy)chloroquine	Blauwgrijze verkleuring op scheenbenen, gelaat, verhemelte en sclerae	Granules met geelbruin pigment intra- en extracellulair in gehele dermis, maar vooral diepe dermis. Hemosiderine rond capillairen, melanine in diepe dermis
Amiodarone	Fototoxische reacties, diffuse vaalgrijs tot paarse verkleuring gelaat, gele verkleuring cornea	Histiocyten met clusters granulair geelbruin pigment
Fenothiazides (chloorpromazine)	Grijspaarse verkleuring gelaat, duidelijke UV-relatie. Cave: pigmentaire retinopathie	Melanine beladen melanofagen, deels gebonden aan medicament
Cytostatica (bijv. 5-FU, doxorubicine, cyclofosfamide) en doelgerichte therapie (bijv. imatinib, sunitinib)	Wisselende beelden met meest diffuse bruine hyperpigmentatie, nagelpigmentaties en hyperpigmentaties op de handruggen	Toegenomen basale melaninedepositie, wisselende beelden en niet specifiek

Dermatoloog, Amsterdam UMC, Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Amsterdam



Figuur 1. Leukomelanoderma en confetti.

hebben specifiek aandacht nodig bij deze middelen, waarbij er een geelbruine verkleuring van de sclerae kan worden gezien bij amiodarone en een pigmentaire retinopathie bij chloorpromazine. Bij meerdere cytostatica is er melding gemaakt van hyperpigmentatie, waarbij er ook vaak een UV-distributie wordt beschreven met donkere verkleuring op handruggen en gelaat. Mogelijk is er een relatie met toegenomen UV-sensitiviteit. Hyperpigmentatie aan nagels wordt relatief vaak beschreven, waarbij bandvormige hyperpigmentatie opvallend vaak genoemd wordt. Overigens is de directe causale relatie bij veel middelen onduidelijk en is er zelden histologisch onderzoek verricht waardoor de oorzaak van de pigmentverandering veelal onbekend is. Bij mensen met een donker huidtype zal zeer frequent inflammatie van de huid (secundair) hyperpigmentatie geven. Dit moet niet beschouwd worden als een pigmentstoornis door medicatie, maar als een postinflammatoire hyperpigmentatie. Ook bij het gebruik van nieuwe doelgerichte medicatie zijn bijwerkingen in de vorm van hyperpigmentatie op de huid geobserveerd. Zo zijn bij imatinib, sorafenib en sunitinib diffuse hyperpigmentatie beschreven in vrij hoge percentages van de patiënten (16-26%). [4]

HYPER/HYPOPIGMENTATIE NA LOKALE MIDDELEN

Meest bekend en zelfs berucht is de hyperpigmentatie na langdurig gebruik van hydrochinon, dat juist wordt ingezet om hyperpigmentatie te bestrijden: exogene ochronose. Klinisch worden grijszwarte hyperpigmentaties gezien

(meestal in het gelaat waar de hydrochinon is toegepast) in een enigszins reticulair patroon. De hyperpigmentatie ontstaat door neerslagen van het hydrochinon in de huid, die bij histologisch onderzoek onmiskenbaar zijn en er uitzien als okerkleurige banaanvormige deposities. Deze bijwerking werd voor het eerst beschreven door Finlay in 1975. [5] Overigens is het optreden van ochronose een relatief zeldzaam verschijnsel gezien het veelvuldige gebruik van dit middel. Het onderscheid met een melasma kan lastig zijn, zeker omdat het gebruik van bleekmiddelen soms ontkend wordt door patiënten. Histopathologisch onderzoek is wel erg specifiek en onderscheidend. Niet alleen hyperpigmentatie, maar ook hypopigmentaties kunnen optreden door het gebruik van hydrochinon, hoewel het middel hiervoor bedoeld is kunnen er wel degelijk ongewenste resultaten optreden. Leukomelanoderma en confetti is een van die ongewenste effecten (figuur 1), maar ook wisselende hyper- en hypopigmentaties kunnen optreden. Lokale corticosteroiden kunnen een hypopigmentatie van de huid veroorzaken, waarbij er ook bij intra-articulaire injecties bijzondere serpigneuze (*self-limiting*) hypopigmentaties kunnen ontstaan. [6]

Lokaal prostaglandines (bimatoprost en latanoprost) oogdruppels gebruikt in de bestrijding van glaucoom kunnen pigmentatieafwijkingen geven aan oogleden en oogwit. Daarnaast kan er hypertrichose van de wimpers worden gezien. Dit effect ontstaat door toegenomen tyrosinase-activiteit. [7]

HYPOPIGMENTATIE DOOR SYSTEMISCHE MIDDELEN

Ontkleuring van de huid en de haren wordt relatief zelden beschreven als oorzaak van medicatiegebruik. Uitzondering hierop zijn de middelen die in de groep van de 'immuun checkpointremmers' en op dit moment vooral voor behandeling van het gemetastaseerd melanoom worden gebruikt. Deze richten zich tegen het CTLA-4 of PD(L)1-eiwit en zorgen voor een actiever immuunsysteem. De ontkleuring die optreedt is klinisch niet te onderscheiden van vitiligo [8] en moet beschouwd worden als teken van een opgewekte immuniteit tegen de melanocyt. Andere doelgerichte oncologische therapie (gefitinib, vemurafenib en imatinib) kan ook ontkleuring van de huid geven, hoewel het werkingsmechanisme hiervan niet bij alle middelen geheel duidelijk is. [4]

CONCLUSIE

Medicatie, die zowel oraal als lokaal toegediend kan worden, wordt regelmatig in verband gebracht met het ontstaan van pigmentveranderingen in de huid. Gedegen klinisch onderzoek, inclusief histopathologisch onderzoek, kan deze verdenking meer of minder waarschijnlijk maken en zo ook de oorsprong van de pigmentverschuivingen beter verklaren.

SAMENVATTING

Het gebruik van verschillende medicijnen kan resulteren in pigmentafwijkingen op de huid. Vooral blauwgrijze hyperpigmentatie kan worden gezien bij een aantal veel voorgeschreven medicijnen: antibiotica, cytostatica en antipsychotica. Al zijn er talloze casereports over hyperpigmentatie die zou zijn opgetreden door talloze medicijnen, de causale relatie is vaak onduidelijk en niet bewezen. Naast systemische therapie kan ook lokale therapie pigmentverschuivingen veroorzaken, vooral hydrochinonbevattende crèmes kunnen zowel hypopigmentaties als hyperpigmentaties veroorzaken. De meest bekende veroorzakers van dyspigmentatie zijn al relatief oude middelen, maar nieuwe 'doelgerichte therapieën' en immunotherapie kunnen ook de pigmentatie beïnvloeden. De zogenoemde 'immune checkpointremmers', kunnen een depigmentatie uitlokken die klinisch niet te onderscheiden is van een 'gewone' vitiligo. Overigens zullen bij personen met een donkere huid veel geneesmiddelenreacties zich presenteren met (postinflammatoire) hyperpigmentatie. Het stoppen van de veroorzaker van de pigmentatiestoornis leidt niet altijd tot verdwijnen van het pigment.

TREFWOORDEN

medicatie – bijwerking – hyperpigmentatie – hypopigmentatie

LITERATUUR

1. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. *Epidemiology, diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol* 2001;2(4):253-62.
2. Krause W. Drug-induced hyperpigmentation: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(7):644-51.
3. Granstein RD, Sober AJ. Drug- and heavy metal--induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1981;5(1):1-18.
4. Dai J, Belum VR, Wu S, Sibaud V, Lacouture ME. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(5):902-10.
5. Findlay GH, Morrison JGL, Simson IW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br J Dermatol* 1975;93:613-22.
6. Neal D, Arnold J, Moss T. Serpiginous hypopigmentation secondary to intra-articular corticosteroid injection. *Dermatol Online J* 2017;23(4).
7. Doshi M, Edward DP, Osmanovic S. Clinical course of bimatoprost-induced periocular skin changes in Caucasians. *Ophthalmology* 2006;113(11):1961-7.
8. Lommerts JE, Teulings HE, Ezzedine K, et al. Melanoma-associated leukoderma and vitiligo cannot be differentiated based on blinded assessment by experts in the field. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6):1198-204.

SUMMARY

The use of various types of medication can lead to pigment disorders of the skin. Blue-grey discoloration is the most frequent skin problem encountered when using specific drugs. Antibiotics, cytostatics and antipsychotics are the group of drugs most commonly associated with pigmentation side effects. There are however numerous case reports of drugs that result in dyspigmentation on the skin, but causal relation and method of action are usually poorly investigated. Not only systemic therapies, but also topical treatments can result in dyspigmentation. The use of hydroquinone-containing creams, a well-known and frequently used bleaching agent, can not only result in hypopigmentation, but also hyperpigmentation. New, so called, "targeted therapies" can also affect the pigmentation and "immune checkpoint blockers" can induce depigmentation of the skin clinically indistinguishable from vitiligo. In dark skinned persons, drug reactions will frequently present themselves with (post-inflammatory) hyperpigmentation, but this should not be considered as a true drug induced pigment disorder. Cessation of use of the inducer of the pigment disorder will not always result in normalization of the pigment disorder.

KEYWORDS

medication – side effect – hyperpigmentation – hypopigmentation

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amc.uva.nl



“Wie in openheid en oprechtheid andere mensen tegemoet treedt, kan zich permitteren te acteren”

F. Meulenberg

“Hoewel een grafzerk ruimschoots groot genoeg is om, ingebonden in mos, de verkorte versie van een mensenleven te bevatten, zijn details altijd welkom”, las ik laatst in een roman. Ervan uitgaande dat elk mensenleven inderdaad, op zijn minst voor een deel, de moeite van een beschrijving waard is, reikt de spanwijdte van sommige levens veel verder. Zoals het leven van Marcel Jonkman, hoogleraar dermatologie, in het bijzonder blaarziekten, aan het Universitair Medisch Centrum Groningen.



Marcel Jonkman, Nationaal Park Torres del Paine, Patagonië, Chili. Er staat een krachtige wind die je niet ziet (Foto: Gerrie Veenstra, 2016).

De directe aanleiding voor het vraaggesprek is een kort mailbericht dat Jonkman eind augustus stuurde naar de bestuursvoorzitter van de NVDV: “Afgelopen dinsdag 21 augustus kreeg ik de diagnose inoperabel alvleesklierkanker met multiple levermetastasen. De prognose is weken tot maanden. De diagnostische fase duurde tien dagen en begon na een heftige

aanval van koude rillingen met koorts waarvoor ik met een ambulance naar het UMCG werd vervoerd. Dit versnelde het diagnostisch traject voor de vage buikpijn waarover ik voor mijn vakantie bij mijn huisarts had geklaagd. De ziekte is een sluipmoordenaar. Gewoon domme pech. Ogenscheinlijk tegen mijn natuur in vecht ik niet terug maar beweeg ik mee.

Ik accepteer mijn lot en voel me daarmee in balans. Mijn vrouw Gerrie en de drie kinderen zijn erg geschokt en omringen mij met hun liefde.”

Hoewel de eindaugustuswind van dit jaar zomerse temperaturen kende, trok onvermijdelijk een koude rilling over de ruggen van degenen die dit nieuws hoorden. Dat is de reden om samen met Marcel Jonkman terug te blikken op zijn leven, denken en werken. Met als misschien verrassende rode draad het spelelement, de intermenselijke transactie en het acteren door dokters.

JONGENSROMEN

Wat wilde u, als jongen, later worden?

Kunt u zich dat nog herinneren?

“Ik wilde in de laagste klassen van de lagere school voetballer worden en in de hoogste klassen architect. De ‘digitale’ gebouwen van Expo 1970 in Osaka vond ik een inspiratie. Nu vind ik ze lelijk.” De belangstelling voor voetbal is inmiddels weggeëbd, en een voorkeur voor Messi of Ronaldo heeft hij niet. De architectuurliefde brandt nog wel degelijk, onderhuids, als een heidebrand. “Die gebouwen in Osaka waren invuloefeningen: je trekt wat lijntjes, kleurt de vakjes in – bij voorkeur digitaal met Peter Struycken – en klaar is het gebouw. Ik vind het nu allemaal te monotoon, te weinig verrassend, in beton dat van afstand op plastic lijkt. Dan veel liever het gebouw van het ministerie van VWS in Den Haag, met de twee zadeldaktorens. Dat ontwerp is van Michael Graves: serieus en speels plus zeer uitnodigend en toegankelijk.” Graves ontwierp ook mooie spullen voor het Italiaanse merk Alessi, zoals de fluitketel met een vogeltje als fluit.

Uiteindelijk werd het dermatologie. Was dermatologie tijdens uw studie een vroege of een late liefde?

“Eerst studeerde ik een jaar psychologie in Nijmegen, maar dat vond ik wetenschappelijk niet hard genoeg. In mijn eerste studiejaren geneeskunde wilde ik neurofysioloog worden in de voetsporen van Sir Charles Scott Sherrington. Nu lees ik het fascinerende boek *In Search of Memory* van Eric R. Kandell, over de zoektocht naar het biologische substraat van ons geheugen. Het boeit me nog steeds. Later in mijn studie wilde ik neuroloog worden, en toen neurochirurg. Studie van de menselijke hersenen stond destijds nog in de kinderschoenen toen ik mijn studie afrondde in 1984. In die jaren werden de grootste wetenschappelijke sprongen gemaakt in de immunologie, in de jaren daarna was het vooral de genetica die de boventoon voerde. De grote sprong in de humane hersenwetenschap komt naderbij maar waarschijnlijk pas nadat we ons verwonderd hebben over de effectieve maar bewerkelijke routes van kunstmatige intelligentie van *machine learning*. Iets waar ik mee bezig was met Nicolai Petkov van de RUG researchgroep *Intelligent Systems*. Vervolgens dacht ik om gynaecoloog te worden, of chirurg. Het was mijn promotor Aak Molenaar (vakgebied Medische Elektronenmicroscopie) die mij adviseerde als toekomstige wetenschapper een discipline te kiezen waarbij je ‘s nachts niet uit bed hoeft, ‘want, zo zei hij, dat is beter voor het denken van een wetenschapper’. En toen kwam de dermatologie in beeld. Zoals een bioloog zijn diervorm uitloopt, zo zocht ik als toekomstig arts-onderzoeker een medische discipline die paste bij mijn interesses. Huid ligt

voor het oprapen; het is makkelijk beschikbaar voor biologische bestudering.”

RUIMTE EN LICHT

Ook in dermatologie bleef zijn voorliefde voor architectuur onmiskenbaar. Goede verlichting in de dermatologische onderzoekkamer is noodzakelijk. Alleen het allerbeste licht voldoet. Hij zorgde ervoor dat op de polikliniek dermatologie de aios met het beste zicht het vak dermatologie konden leren. Dermatologen hoeven slechts op de D-page-forum-actuele discussie de gedachtewisseling over licht te volgen.

Een multifunctionele ruimte was en is in zijn ogen voor het leerklimate onmisbaar op de polikliniek. Bij elke verbouwing en verplaatsing van de polikliniek was hij een groot voorvechter – die van geen wijken wist – dat die ruimte beschikbaar bleef voor de dermatologie in het UMC Groningen. In deze ruimte vonden de overdracht plaats, de besprekingen, het onderwijs, alsook de vrijdagmiddagborrels. Onmisbaar was een kathedraal waar de aios leerden hoe te presenteren: gestructureerd, to the point en altijd met correcte beschrijving van de onderliggende efflorescenties.

Jonkman legde de lat hoog voor zichzelf alsook voor zijn studenten, hij deelt graag over en weer kennis, en is ervan overtuigd dat een goed leerklimate annex randvoorwaarden kunnen zorgen voor een uitstekende opleiding.

Wat hebt u van uw voorgangers Klokke, Nater en Van der Meer overgenomen?

“Professor Klokke heb ik eigenlijk nooit direct ontmoet.

Van Johan Nater nam ik korte tijd het gebruik van potlood over. Jan van der Meer leerde me om niet bang te zijn voor systemische therapie. Nog steeds leren de aios in Groningen de toepassing van systemische therapie op een bovengemiddeld niveau. Moet ook wel bij blaarziekten, zou je zeggen. Wij hebben zelfs een hele zware pemfiguspatiënt met autologe beenmergtransplantatie genezen.”

Wat is er van uw jongensdroom in uw latere beroep als medisch specialist uitgekomen?

“Alles!” Een typerend Jonkman-antwoord, een korte, krachtige oneliner. Desgevraagd gaat hij op zoek naar enige nuance.

“Als student wilde ik al wetenschapper worden, maar ook een dokter die de beste zorg wilde bieden aan zijn patiënten. Mijn mogelijkheden namen toe naarmate ik eigen studenten en assistenten kreeg. Het was heerlijk hen te stimuleren en te inspireren, waarbij vertrouwen als basis diende. Vanuit dat vertrouwen kon ik steeds een tandje hoger schakelen. Vandaar dat ik durf te zeggen dat mijn jongensdroom van wetenschapper volledig is uitgekomen. In 1996 mocht ik naar Amerika voor onderzoek, in 2002 werd ik hoogleraar, 2003 afdelingshoofd en in 2004 opleider. De combinatie van taken was hard werken. Eigenlijk was het te veel en kon ik wat taken afstoten toen ik in 2012 met sabbatical ging. Ik ben het meest begaan met onderzoek doen, maar de kwaliteit van de consulten met patiënten ligt mij ook na aan het hart.”

HUD EN IDENTITEIT

Een dermatoloog is een orgaanspecialist.

Wat is voor u de meest intrigerende functie van de huid?

“Bescherming tegen externe trauma's zoals mechanische,

chemische en fysische. Onze huid weerstaat krachten, vloeistoffen en temperaturen, maar tot op zekere hoogte. Als de huid eraf valt, zoals bij blaarziekten, staat de patiënt figuurlijk bloot. De huid geeft vorm, identiteit, sociale interactie en seksuele beleving.”

U bent gespecialiseerd in blaarziekten en u heeft het UMC Groningen doen uitgroeien tot een expertisecentrum van internationale faam. Wat was de oorsprong van uw belangstelling voor blaarziekten?

“Uit mijn promotieonderzoek naar kunsthuid bestudeerde ik het proces van epithelialisatie. Ik was gebiologeerd hoe de epitheel tong zijn route nam (op de grens van nat en droog) en een basale membraan maakte ter afscheiding van de dermis. Ik wilde de structuur van de basale membraan weten. In Groningen had Marcelus de Jong een immunofluorescentielab voor kleuring van de basale membraan. Het panel van antilichamen heb ik uitgebreid om de moleculaire oorzaken van epidermolysis bullosa te ontdekken. Reagentia kreeg ik van Arnoud Sonnenberg, NKI, die integrine alpha6-beta4 bestudeerde. Bij patiënten met junctionele EB met pylorus atresie is er een mutatie in de genen die coderen voor dit eiwit.”

Een paar jaar geleden hield u een voordracht voor de NVDV, waarin u vertelde dat u met het blaaronderzoek op een dood spoor zat en dat u het roer wilde omgooien. Wat bedoelde u met een dood spoor? En hebt u het roer omgegooid?

“Dat betrof het kweken van revertante huidcellen. Het lukte ons niet COL7A1-revertante keratinocyten in voldoende mate

te behouden tijdens kweken voor huidtransplantatie. We zijn toen overgegaan op RNA exon skipping met allel-specifieke oligonucleotiden (AON). Ons onderzoek toont aan dat we daarmee type VII-collageen weer tot expressie kunnen brengen na systeembehandeling in een gehumaniseerd muizenmodel. De effectiviteit om de huidcellen te verkrijgen is nog te laag, maar daarvoor hebben wij ‘Skinlander’ bedacht, een molecuul dat geneesmiddelen zoals AON’s via de bloedbaan naar keratinocyten brengt en deze in de cel achterlaat. Hiervoor heb ik de startup Philae Pharmaceuticals bv opgericht.”

Hoe komt het dat de publieke opinie nauwelijks tot geen weet heeft van de aandoening, laat staan van het enorme effect ervan op het leven van een patiënt?

“Dat ben ik toch niet helemaal eens met je. De naam ‘vlinderziekte’ voor EB is al wel bekend bij het grote publiek door optredens van patiënten in late night shows en in documentaires. De bulleuze auto-immuunziekten zijn veel minder bekend. Daar is qua bekendheid nog wel wat te bereiken.”

BIJBLIJVEN

Welke patiënt is u – na al die jaren – het meest bijgebleven en waarom?

“Dat is toch wel de eerste EB-patiënt die me bij het eerste consult vertelde goede huidplekken te hebben waar geen blaren ontstaan. Ik vond met immuunkleuringen dat BP180 weer tot expressie kwam in de goede huid. Het genetisch principe van deze vorm van natuurlijke gentherapie heb ik revertant mozaïcisme genoemd, een begrip dat ik opdeed met een



Gerrie (33) met Rutger (1) en Lotte (3) bij vertrek naar Narbonne met autoslaaptrein in Den Bosch, 1992.

KNAW-fellowship aan Jefferson University in Philadelphia. Deze patiënte heb ik bij het volgende consult met een boeket bloemen ontvangen; iets dat ik nooit eerder deed.”

Wat beschouwt u als uw mooiste publicatie? En waarom?

“Dat is de ontdekking van revertant mozaïcisme in 1997 in *Cell*. In *Cell* staan fundamentele functionele celbiologische studies, en voor deze translationele studie van een clinicus is dat bijzonder.”

Wie kranten leest, krijgt de indruk dat ontdekkingen in de geneeskunde elkaar pijlsnel opvolgen. Voor artsen is het evident dat de werkelijkheid van alledag behoorlijk weerbarstiger is. Twee jaar geleden stond in *Nature* een artikel over een experimentele behandeling die op het nippertje het leven redde van de zevenjarige Hassan, een jongen met de aangeboren en vaak dodelijke huidziekte junctionele epidermolysis bullosa. Dankzij gentherapie op zijn eigen gekweekte huidcellen kreeg hij weer een nieuwe, gezonde huid. Was dat een doorbraak waar u op hoopte?

“De studie was eind 2017 in *Nature* gepubliceerd, nog geen jaar geleden. De doorbraak was dat grote oppervlakten met succes konden worden getransplanteerd van zijn eigen viraal-gemodificeerde LAMB3-mutante keratinocyten. Ik heb vervolgens mijn meest problematische LAMB3-patiënt aan dit team in het Italiaanse Modena aangeboden. Deze patiënt had huiddefecten rond de anus waarvoor colostomie noodzakelijk was. Het colostoma geeft nu ook problemen. De kweekfaciliteit in Modena heeft deze patiënt echter afgewezen vanwege het risico op mislukking. De doorbraak is dus nog niet robuust genoeg om alle patiënten ten goede te komen.”

U bent 41 jaar lang verbonden aan de RUG waarvan 35 jaar als arts in het UMC Groningen. U bent arts, dermatoloog, onderzoeker, hoogleraar, onderwijsgever, opleider en promotor. Welke rol ligt u het meest na aan het hart?

“Die van onderzoeker; ik wil graag weten hoe het zit. Met Hendri Pas vorm ik sinds 1994 een gouden koppel in de studie naar blaarziekten. We vulden elkaar aan: labman versus clinicus, afwachtend versus richtinggevend, creatief versus productief. Het werken in teams met promovendi verhoogde onze output. Zij genereren data die onontbeerlijk zijn voor het onderzoek en leren dan een publicatie te schrijven. De charme is dat het mensen zijn met soms overmoed of in wanhoop die je dan op koers mag houden.”

“De tweede rol die mij na ligt is die van arts. Het focus keer op keer bij de patiënt leggen, dat is een kunde. In de psychodermatologie, waar ik ongewild inrolde door de vele patiënten met blaarartefacten die ik zag, is dat contact uitgegroeid tot een ware kunst. Die inzichten heb ik op tijd kunnen overdragen. Ik heb veel vertrouwen in Barbara Horváth die de taak als waarnemend afdelingshoofd op 6 september van mij overnam. Loslaten is niet zo moeilijk als je vertrouwen hebt in jezelf en in anderen. Dat heb ik ook laten zien toen ik de afdeling in 2012 voor zes maanden verliet voor een sabbatical naar Indonesië, Nieuw-Zeeland, en Nepal. Achteraf zijn Gerrie en ik zo gelukkig dat we dat op tijd hebben gedaan. Niet wachten, gewoon doen!”

Bovenstaand antwoord zal zijn assistenten mogelijk verrassen omdat Jonkman voor hen vooral als opleider in het geheugen staat gebrand. Als verbinder ook. Hij was groot voorstander en

aanjager van regelmatige afdelingsuitjes, jaarlijkse kerstborrels en elke vrijdagmiddag wijn drinken met de aios. In zijn tijd als opleider kwamen traditioneel elke koninginnenavond de aios uitgebreid bij hem en Gerrie eten en borrelen. Elk jaar koos hij een ander thema. Zo ontstond er verbinding tussen de verschillende disciplines op de afdeling. Het afdelingsuitje met wadlopen heeft op de vakgroep een legendarische status bereikt, alsmede het meest recente uitje dit jaar over het blotevoetenpad. De zorg kan echter niet louter rusten op feesten en uitjes.

Geen hoogleraar kan zich onttrekken aan de bureaucratie in de zorg. Aan welke andere dingen in de Nederlandse gezondheidszorg kunt u zich gruwelijk ergeren?

“Ik maak mij ernstig zorgen over het smoren van onderzoek door wet- en regelgeving. Denk aan de AVG met individuele instemming voor gebruik van oude restweefsels, afdelingscommissies voor ethische beoordeling van niet-WMO-plichtig onderzoek, certificering van promotores die al jaren ervaring hebben. Allemaal flauwekul die de vaart uit onderzoek haalt. Heel frustrerend.”

En hoe uit zich die ergernis dan?

“Onprettige zaken maak ik liever eerst af zonder veel inspanning. Ik bewaar het toetje voor het laatst. Pijnpunten komen anders steeds terug. Eigenlijk wil je ervoor wegluchten. Gewoon afzien tot aan mijn pensioen. Dat hoeft nu niet meer.”

EMOTIES EN ZELFBESCHERMING

Wat is uw favoriete boek, film of muziek en waarom?

“Mijn favoriete TV-serie was *Floris* met Rutger Hauer.” Een verrassend antwoord, want het lijkt er sterk op dat hier een romanticus spreekt die bij hoog en laag wenst vol te houden geen romanticus te zijn. Aanvankelijk ontwijkt hij dit issue: “De verbeelding van de Middeleeuwen in Nederland en *Floris'* avonturen waren toen machtig voor mij. Mijn zonen Rutger en Floris zijn naar de hoofdpersoon vernoemd. Een favoriet boek is *De ontdekking van de hemel* van Harry Mulisch. De hoofdpersoon is Max Delius, sterrenkundige. Ik werd op de middelbare school Max genoemd omdat er vijf Marcellen in mijn klas zaten. De roepnaam Max nam ik mee naar de universiteit en ik liet deze weer varen voor Marcel bij mijn eerste publicatie in 1986 die ging over een kunsteileider.”

“Rutger Hauer speelde een romantische held, natuurlijk. Weet je, het heeft allemaal met emoties te maken. Ik heb een emotionele uitstraling, maar professioneel gedraag ik mij wat formeel uit zelfbescherming. Die noodzaak tot zelfbescherming valt weg nu ik in een terminale levensfase zit. Meer dan ooit besef ik dat het hele leven juist draait om emoties en hoe mensen zich tot elkaar verhouden. Hoe zij met elkaar interacteren. Dat geldt ook voor het arts-patiëntcontact in het bijzonder die met patiënten met dermatitis artefacta. Zij werken immers niet mee aan hun genezing. De kunst is om daarbij louter met houding en ogen de patiënt te laten merken dat je het weet en doorhebt maar dat hij op je kan vertrouwen. De patiënt voelt dat dan. Dat is een wonderbaarlijk spel zonder dat de patiënt gezichtsverlies lijdt.”

Welke levenslessen heeft u geleerd?

“Ken uzelf. Dat prijkt boven de tempel van Apollo in Delphi. En blijf in jezelf geloven. Het maakt je minder afhankelijk van



Blaarkoppen (Karel Buskes, 2004).

de mening van anderen. Je krijgt er ruimte van zodat je beter in staat bent te luisteren naar anderen. ‘Niets doen’, is het advies dat ik managers wil geven.” Hij licht toe: “Managers lijden aan incidentpolitiek met bijbehorende controledwang. Ik zou willen dat managers vooral niet ‘iets’ doen, want de ervaring leert dat problemen zich dan vanzelf oplossen.”

U bent geen rolmodel voor een arts-bestuurder ...

“Ik gruw daarvan. Ik ben een inhoudelijk manager die in volstrekte openheid en eerlijkheid collega’s en patiënten benadert. Wie met mij te maken krijgt, weet precies waar hij of zij aan toe is. Ik ga niet in commissies en besturen zitten. Daarvoor heb ik geen geduld. Toen ik voor de bibliotheekcommissie werd gevraagd heb ik ‘ja’ gezegd zodat ik mijn portie had gedaan.”

En heeft u ook iets afgeleerd, wat immers ook een vorm van leren is ...

“Het is heel moeilijk om iets af te leren, zoals te directe communicatie. Daar heb ik een handje van. Afleren is ook een vorm van zelfafwijzing. Mooier is dat je je fouten kan erkennen en ze probeert te voorkomen of te excuseren.”

Jonkman geniet enige faam vanwege zijn temperament. Dit doet vermoeden dat er iets extraverts in hem schuilgaat, dat zich daarnaast ook uit in wervelende danspartijen op NVDV feesten. Menig vrouwelijke dermatoloog was beducht voor hem op de dansvloer. Hij schaterlacht: “Laat ik vooropstellen dat ik beter contact leg met vrouwen dan met mannen. Verder dans ik gewoon graag. En je kunt zeggen wat je wilt: menige dermatologe wist ik de dansvloer op te krijgen, al geef

ik grif toe dat het niet altijd lukte. Ik ben gewoon straight. Dansen is natuurlijk ook een vorm van interactie, met de tango als top: binnen de strakke regels van de tango ontspint zich een zinderend spel van subliminale communicatie. Ik vind dit fascinerend.” Alsnog volgt een verzuchting met een liflafje spijt: “Ik heb het geprobeerd, de tango leren, helaas is dat niet gelukt.”

Zijn er ook dingen waarvan u spijt hebt gekregen?

“Spijt heb ik van dat ik in het begin van mijn hoogleraarschap te veel zaken alleen wilde oplossen. Dat had, denk ik, te maken met een hoge mate van verantwoordelijkheid. Je leert met de jaren dat je beter niet alles zelf doet.” Jonkman houdt van structuur en orde. Onlosmakelijk met de lunchbesprekingen op maandagmiddag is de Alessi sinaasappelschiller. Om de sinaasappel grondig te ontdoen van alle schillen en velletjes vooraleer die te nuttigen. Daarnaast smeert hij stevast SPF factor 85 op de huid, is hij een verwoed zeiler en golfspeler en gaat hij ieder jaar met het gezin op wintersportvakantie. Zijn werkkamer past bij zijn reputatie: altijd keurig. Koffertje, waar hij altijd mee op de fiets naar het ziekenhuis kwam, links bij het raam, Nespresso-apparaat in de andere hoek, de vulpen op het bureau, een schrift om notities in vast te leggen, het grote beeldscherm aan de muur voor wetenschappelijke besprekingen of videoconferenties, het opvallende schilderij van Karel Buskes met Groninger blaarkoppen tegenover zijn bureau en werktafel en een prachtige familiefoto met een jeugdige Gerrie aan de muur. Ordelijk, overzichtelijk, met die kleine kanttekening dat zijn geliefde vulpen soms ook lekte.

Waar kijkt Marcel Jonkman met trots op terug?

Dat blijken vooral dingen die hij voor de Nederlandse dermatologie heeft ontwikkeld:

- Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie (1999);
- Blaarcursus in Groningen (2000);
- Manpowerplanning opleidingscapaciteit (2005, 2007);
- Mentorstipendium programma (2009);
- Herstructurering COCOM (2009);
- COCOM cursus Blaarziekten, Efflorescentieeler geharmoniseerd, Elektronenmicroscopie huid (2010);
- Dermatologedagen in Papendal (2009-2012);
- Wetenschappelijke vergaderingen in Groningen met de viering van het 100 jarig jubileum in 2013 als hoogtepunt;
- Heel veel telefonische consultaties voor collegae met blaarpatiënten.



De werkkamer van Marcel Jonkman aan het UMC Groningen.

MIEREN OP DE AARDKLOOT

Heeft u nog een boodschap voor de NVDV of voor dermatologen? Wat ziet u als kansen en wat als bedreigingen?

“Ga mee met de ontwikkelingen: sinds de jaren '90 van de vorige eeuw werden we orgaanspecialist en sinds de jaren '10 van deze eeuw ook systeemspecialist met 'targeted therapies'. De toegevoegde waarde van de dermatoloog is niet alleen bekwaam zijn in verrichtingen bij huidziekten, maar dat we de huid ook begrijpen. Dat onderscheidt ons van andere specialismen.”

Hoe belangrijk is liefde in uw leven?

“Wat over blijft, is liefde. Dat is wat ik voel op weg naar het einde van mijn leven. Liefde voor jezelf en anderen, liefde van anderen.” De fameuze Engelse filosoof Bertrand Russell schreef in de inleiding van zijn autobiografie dat hij gedreven werd door ‘een dorst naar kennis, een verlangen naar liefde en een diep mededogen met het lijden van de mens.’ Jonkman lijkt zich hierbij aan te sluiten met de toevoeging: “Compassie met het lijden van mensen. We rennen maar als mieren over deze aardkloot en streven hoge doelen na. De motieven zijn soms duister zoals angst en afgunst. Nu mijn levensavond is ingegaan, merk ik dat verbinding voor mij veel betekent, daar stroomt liefde doorheen.”

Ieder mens ondergaat in het leven minstens één gedaante-verwisseling. Zo oogde Jonkman aan het begin van zijn carrière als een klassieke hoogleraar: nette pantalon, dito overhemd met af en toe een stropdas. De laatste jaren veranderde die look: witte sneakers, merk Stan Smith, onder jeans en afgerond met een modieus lederen jasje van Italiaanse snit. Voor wie het niet weet: Stan Smith is een beroemde tennis-speler uit het verleden met enkele grandslamtitels op zijn naam. Diezelfde Stan Smith betreurde het onlangs zeer dat zijn naam in de sportgeschiedenis niet zal voortleven als tennisser, maar als schoen.

Hebt u een droom gekoesterd die, helaas, niet is uitgekomen? Dat kan iets heel kleins zijn, hoor.

“Op de middelbare school wilde ik podiumkunstenaar worden. Die laatste droom heb ik gesublimeerd: in mijn voordrachten en colleges ben ik enigszins dramatisch om de zoete aandacht van het publiek te oogsten.” Een hoogleraar als circusartiest? Zou het? “Al het menselijk handelen bestaat uit transacties, vaak non-verbaal. In mijn werk voelde ik mij vaak een acteur met onvoldoende talent, alleen al omdat ik de teksten niet goed uit mijn hoofd leerde. Acteren wil niet zeggen dat je onecht bent. Wie in openheid en oprechtheid andere mensen tegemoet treedt, kan zich permitteren te acteren. Je toont jezelf aan de ander, en uit alles in je houding spreekt dat je vooral goed wilt doen voor die ene individuele patiënt.”

Naschrift van Marcel Jonkman:

“Ik dank alle collega's (i.o.) voor de hartverwarmende reacties die Gerrie en ik mochten ontvangen per brief, kaartje, e-mail, CD of met bloemen. Kon dit maar altijd zo doorgaan.”

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl