



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 conflueren 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 Cushingssyndroom. Dit verwijst naar de hypothalamus en hypofyse als primaire lokalisaties van de pathologie. Indien een bilaterale adrenalectomie wordt uitgevoerd als behandeling voor het Cushingssyndroom, 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 multipole 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 grijzig 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 multipele 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 aantoonde 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) belangenverstremgeling

Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Julien Lambert

E-mail: Julien.Lambert@uza.be