



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.

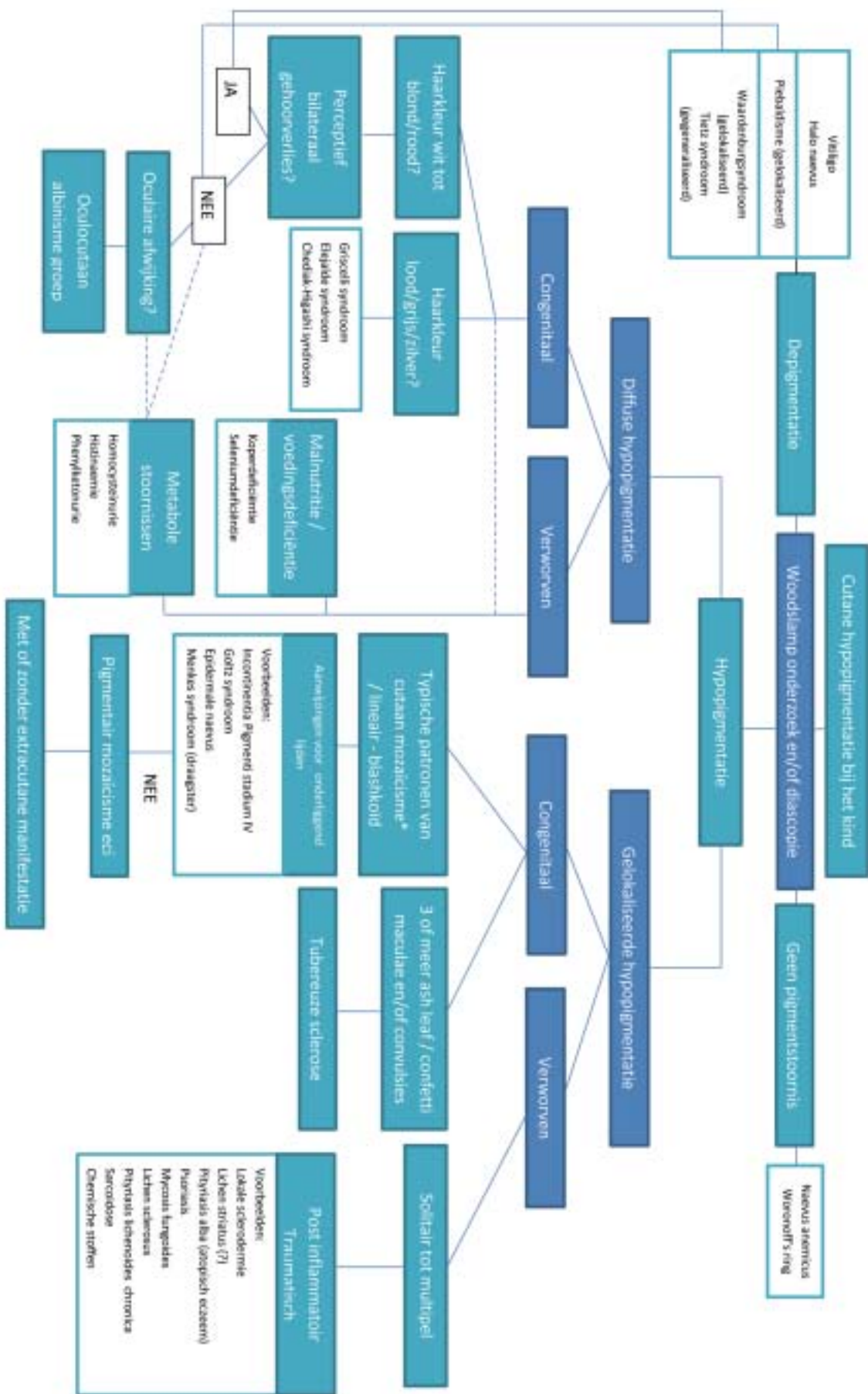
ANAMNESE

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]

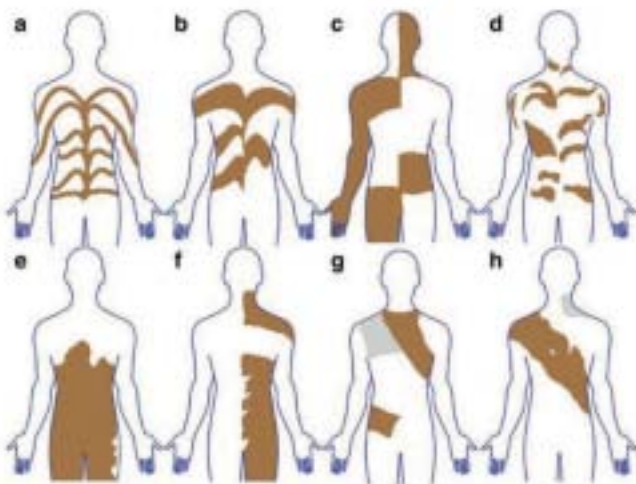
LICHAMELIJK ONDERZOEK

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 onderzoeksruijme, 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 1. Algoritme cutane hypopigmentatie bij het kind; naar Tey, van Geel, Kromann. [1,2,13] *Zie figuur 2.



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] Oogheekundige opvolging is hierbij van groot belang. Differentiële diagnoses 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 immunodeficiëntie. [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- oortarts 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 lenticulair 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 multipale (>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, Kroman 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 huid-aandoening. Er kan bijvoorbeeld door grensvlakontsteking aantasting zijn van de basale laag waardoor er verminderde 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 keratinocytische 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.

Verschiede inflammatoire huidziekten zoals pityriasis lichenoides chronica, lichen striatus, varicella en constitutioneel 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. Vachiramam 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 huid-aandoeningen 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. Zavar 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