



# 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 dendrieten 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) hydrochinon. [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.
Erythromelanosis 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 corticosteroiden, immunomodulatoren (tacrolimus) of blekende topica.
Actinische lichen planus	Rood-bruin-paarse, licht schilferende, annulaire maculae op zonblootgestelde zone.	Zonbescherming, topische/intralesionele corticosteroiden, 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

*Erythromelanosis follicularis faciei*: folliculaire papels met hyperpigmentatie en erytheem in het gelaat en de hals, mogelijk 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 uitsluitel 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, enzovoorts), 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 breed spectrum zonbescherming. 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, Schiekofler 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 L Jr, 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](http://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 hydrochinson-retinoïd-corticosteroid. 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](mailto:info@dermatologiepierret.be)