



Medicijngedeïnduceerde 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Blauwgrijze hyperpigmentatie in voorheen aangedane huid 2. Diffuse grijsblauwe verkleuring huid en slijmvliezen 3. Vuilgrijze verkleuring op zon beschenen delen 	<p>Specifiek beeld met deposities met bruinzwarte Fontana-Masson positieve granules</p> <p>Meer aspectief beeld met toename van gewoon pigment en melanofagen</p>
(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 granulaire 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 hydrochinson, dat juist wordt ingezet om hyperpigmentatie te bestrijden: exogene ochronose. Klinisch worden grijszwarte hyperpigmentaties gezien

(meestal in het gelaat waar de hydrochinson is toegepast) in een enigszins reticulair patroon. De hyperpigmentatie ontstaat door neerslagen van het hydrochinson 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 hydrochinson, 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 serpigineuze (*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 ontcleuring 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 ontcleuring 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