

Vitiligo en de relatie tot melanoom

R.M. Luiten

*Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum,
Universiteit van Amsterdam*

Correspondentieadres:

Prof. dr. R.M. Luiten

AMC

Afdeling Dermatologie kamer L3-116

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

E-mail: r.m.luiten@amc.uva.nl

Het onderzoek naar de pathogenese van vitiligo geeft meerdere aanwijzingen voor de rol van immuunactivatie in het veroorzaken van de depig-

mentatie.¹ In de huid en in het bloed van vitiligo-patiënten zijn immuunresponsen aanwezig die gericht zijn tegen melanocyten. Deze responsen bestaan uit cytotoxische T-cellen die melanocyten in de huid kunnen doden², en antistoffen tegen pigmentantigenen.³ Genoomanalyses geven aan dat vitiligo geassocieerd is met een serie genen, waarvan de meeste betrokken zijn bij de activatie van het immuunsysteem.^{4,5} Vitiligopatiënten hebben ook vaker andere auto-immuunziekten, bijvoorbeeld schildklieraandoeningen.⁶ Op basis hiervan is er nu internationale consensus dat vitiligo een auto-immuniteit is.

De ziekteactiviteit van vitiligo is een belangrijke parameter voor de keuze van repigmentatieth-

rapie. Transplantatietherapie is alleen toepasbaar bij stabiele vitiligo, waarbij de auto-immuniteit niet meer actief is. De mate van antistofrespons correleert met de ziekteactiviteit in grote groepen patiënten, maar is helaas te ongevoelig voor gebruik als klinische parameter voor ziekteactiviteit van individuele patiënten.⁷

De oorzaak van de auto-immuniteit bij vitiligo is echter nog niet geheel opgehelderd. Uit ons vragenlijstonderzoek blijkt dat blootstelling aan chemische stoffen vitiligo zou kunnen veroorzaken⁸. Paratertiairbutylfenol (4-TBP) is een stof met huidblekende werking, ook op afstand van de contactplaats. Bij een patiënt die vitiligo kreeg na herhaaldelijk contact met 4-TBP hebben we T-celresponsen tegen melanocyten gevonden.⁹ Deze T-cellen reageerden sterker op gepigmenteerde cellen die aan 4-TBP waren blootgesteld. Het mechanisme van chemisch geïnduceerde vitiligo hebben wij uitgebreid onderzocht voor de stof monobenzone (monobenzyl ether of hydroquinone).^{10,11} Deze stof werkt selectief in op het enzym tyrosinase, dat een centrale rol heeft in de melanine synthese. Monobenzone induceert een aantal cellulaire processen in melanocyten, zoals hapteenbinding aan tyrosinase en andere pigmenteiwitten, oxidatieve stress en de uitscheiding van vesicles (exosomen), die tezamen de immunogeniciteit van melanocyten verhogen. Dit leidt tot activatie van dendritische cellen en de inductie van specifieke immuniteit gericht tegen melanocyten.^{10,11}

Waar vitiligo een auto-immuniteit is tegen melanocyten, is melanoom een kanker die ontstaat uit melanocyten. Melanocyten en melanoomcellen hebben gemeenschappelijke antigenen, waar een immuunrespons tegen kan optreden. Vragenlijstonderzoek van ons instituut geeft aan dat vitiligopatiënten een drie keer kleiner risico lopen op het krijgen van een melanoom¹², en dat is intussen bevestigd door een grote Italiaanse studie.¹³ De auto-immuniteit bij vitiligo lijkt dus beschermend te werken tegen melanoom. Depigmentaties die lijken op vitiligo komen ook bij melanoompatiënten voor, aangeduid als melanoomgeassocieerde leukoderma (MAL). Dit is gunstig voor de overleving van melanoompatiënten. Een uitgebreide systematische review en meta-analyse van alle klinische immunotherapiestudies gepubliceerd tussen 1995 en 2013 bij patiënten met stadium 3- of 4-melanoom, laat zien dat patiënten met MAL een twee tot vier keer langere progressie-vrije en totale overleving hebben dan patiënten zonder MAL (progressievrije overleving hazardratio 0,51; totale overleving hazardratio 0,25).¹⁴ Immunologisch gezien heeft vitiligo dus een tegengestelde relatie tot melanoom (figuur 1).

Uit ons onderzoek blijkt dat MAL zich ook kan manifesteren in patiënten zonder dat het melanoom ontdekt is. Deze patiënten krijgen de diagnose vitiligo en gerelateerde behandeling. Indien kort nadien een melanoom (metastase) wordt ontdekt, blijkt hier dus sprake te zijn van MAL, en is vitiligotherapie met immunosuppressieve werking zeer ongunstig voor de prognose van het melanoom.¹⁵ Het is daar-



Figuur 1. De tegengestelde relatie van vitiligo tot melanoom.

om belangrijk MAL te kunnen onderscheiden van vitiligo. Qua antistoffen lijkt er een verschil te zijn, dat antistoffen tegen het MART-1-antigeen alleen bij MAL-patiënten worden gevonden en niet bij vitiligopatiënten.¹⁶ Deze associatie wordt momenteel verder onderzocht. Screening van patiënten op melanocytair lesies bij de diagnose vitiligo kan deze, weliswaar kleine, groep patiënten met MAL identificeren voor adequate melanoombehandeling.

Een overzicht van pigmentaandoeningen en het pigmentonderzoek kunt u vinden op de website van Pigmentfonds Nederland: pigmentfonds.nl

LITERATUUR

1. Le Poole IC, Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:227-43.
2. Boorn JG van den, Konijnenberg D, Dellempijn TA, Veen JP van der, Bos JD, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129:2220-32.
3. Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmun Rev* 2007;6:138-42.
4. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet* 2012;44:676-80.
5. Spritz RA. Modern vitiligo genetics sheds new light on an ancient disease. *J Dermatol* 2013;40:310-8.
6. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeflang MM, Luiten RM, van der Veen JP, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012;167:1224-35.
7. Kroon MW, Kemp EH, Wind BS, Krebbers G, Bos JD, Gawkrödger DJ, et al. Melanocyte antigen-specific antibodies cannot be used as markers for recent disease activity in patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1172-5.
8. Vrijman C, Hosseinpour D, Bakker JG, Wolkerstorfer A, Bos JD, Veen JP van der, et al. Provoking factors, including chemicals, in Dutch patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2013;168:1003-11.
9. Vrijman C. Evaluation and treatment of vitiligo [PhD thesis]. Amsterdam: University of Amsterdam; 2015.

10. Boorn JG van den, Melief CJ, Luiten RM. Monobenzone-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24:673-9.
11. Boorn JG van den, Picavet DI, Swieten PF van, Veen HA van, Konijnenberg D, Veelen PA van, et al. Skin-Depigmenting Agent Monobenzone Induces Potent T-Cell Autoimmunity toward Pigmented Cells by Tyrosinase Haptenation and Melanosome Autophagy. *J Invest Dermatol* 2011;131:1240-51.
12. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, Nijsten T, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol* 2013;168:162-71.
13. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1110-6.
14. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33:773-81.
15. Teulings HE. *Melanoma versus vitiligo; clinical aspects and implications for immunotherapy [PhD]*. Amsterdam: University of Amsterdam; 2015.
16. Teulings HE, Willemsen KJ, Glykofridis I, Krebbers G, Komen L, Kroon MW, et al. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leukoderma and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014.

SAMENVATTING

Vitiligo is geassocieerd met activatie van het immuunsysteem. Dit blijkt uit immuunresponsen (zowel T-cellen als antistoffen) tegen melanocyten, de associatie met genen voor immuunactivatie en de associatie van vitiligo met andere auto-immuniteiten. De oorzaak van deze auto-immuniteit is niet geheel bekend. Contact met chemische stoffen, zoals monobenzone, kan vitiligo uitlokken. Het werkingsmechanisme van monobenzone is ontrafeld en laat zien dat fenolhoudende verbindingen selectief een immuunrespons tegen melanocyten kunnen opwekken. Vitiligo heeft een tegengestelde relatie tot melanoom: een auto-immuniteit tegen melanocyten versus een woekering van melanocyten. Immuunresponsen tegen melanocyten kunnen ook melanoomcellen herkennen op basis van gemeenschappelijke antigenen. Dit openbaart zich klinisch in een beschermende werking van vitiligo tegen melanoom. Vitiligopatiënten hebben een lager risico op het krijgen van melanoom. Vitiligo bij melanoompatiënten, ofwel melanoomgeassocieerde leukoderma (MAL), correleert met een langere overleving. MAL kan echter ook optreden voordat de diagnose melanoom is gesteld, en kan verward worden met vitiligo. Behandeling van MAL met vitiligotherapie, is ongunstig voor de prognose van het melanoom. Daarom is het belangrijk MAL van vitiligo te onderscheiden, om deze patiënten in een vroeg stadium op te sporen en adequate behandeling te bieden.

SUMMARY

Vitiligo is associated with activation of the immune system. This is evidenced by the presence of immune responses (both T cells and antibodies) against melanocytes, its association with immune-activation genes and its association with other autoimmune diseases. The cause of the autoimmunity is not fully known. Contact with chemicals, such as monobenzone, can induce vitiligo. The mechanism of action of monobenzone has been elucidated, showing that phenolic substances can selectively trigger immune responses against melanocytes. Vitiligo has an inverse relation to melanoma: autoimmunity against melanocytes versus a cancer arising from transformed melanocytes. Immune responses against melanocytes can also attack melanoma cells, based on shared antigens. Clinically, this is revealed by the protective effect of vitiligo against melanoma. Vitiligo patients have a lower risk of developing melanoma during life. Vitiligo in melanoma patients, referred to as melanoma-associated leukoderma (MAL), correlates with prolonged survival. MAL can however manifest prior to melanoma diagnosis. Treatment of MAL with vitiligo therapy is unfavorable for melanoma prognosis. Therefore, it is important to discriminate MAL from vitiligo, to identify these patients at an early stage and offer them adequate melanoma therapy.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen.