



Vitiligo: kliniek, pathofysiologie en behandeling

R. Speeckaert, N. van Geel

Vitiligo wordt gekenmerkt door verworven gedepigmenteerde maculae op het lichaam. Er bestaan twee belangrijk typen vitiligo: niet-segmentale (gegeneraliseerde) vitiligo en segmentale vitiligo. Niet-segmentale vitiligo omvat ongeveer 90% van alle patiënten met vitiligo en kan ontstaan op alle leeftijden. Depigmentaties komen voor op alle lichaamslocaties, vaak in een vrij symmetrisch patroon. Op jonge leeftijd worden de onderste ledematen vaker aangetast terwijl op volwassen leeftijd het bovenste deel van het lichaam frequenter depigmentaties vertoont. [1] Deze vorm van vitiligo heeft een verhoogde kans op geassocieerde auto-immuunziekten (schildklier, alopecia areata, enzovoorts). Vooral bij vrouwen met vitiligo op de handen en het gelaat blijkt het voorkomen van schildklierproblemen bijzonder hoog. [2]

Segmentale vitiligo omvat een ontkleuring op één zijde van het lichaam die bij de middellijn abrupt stopt. Deze aandoening ontstaat vaak op jonge leeftijd en stabiliseert meestal na 1,5-2 jaar. Segmentale vitiligo kan snel worden herkend door de typische distributiepatronen in het gelaat en op de romp. Het risico op geassocieerde auto-immuunaandoeningen blijkt duidelijk lager te zijn dan bij de niet-segmentale vorm. Patiënten met segmentale vitiligo hebben kans om te evolueren naar een gegeneraliseerde vorm, hoewel dit eerder uitzonderlijk is. Dit wordt 'mixed' vitiligo genoemd.

Focale vitiligo is een term voor vitiligo in een beperkte zone in een niet-segmentaal patroon. Men spreekt van vitiligo universalis bij nagenoeg totale lichaamsdepigmentatie. Gehypopigmenteerde vitiligo is een subtype beschreven bij patiënten met donker huidtype. Het distributiepatroon komt vaak niet typisch overeen met de klassieke vorm van vitiligo (vaak een seborroïsche distributie). Belangrijk is om andere diagnoses uit te sluiten, in het bijzonder gehypopigmenteerde mycosis fungoides.

Het onderscheid tussen depigmentatie en hypopigmentatie is over het algemeen vrij eenvoudig te maken door middel van woodlamponderzoek. Moeilijke differentiële diagnoses op jonge leeftijd zijn naevus depigmentosus (gekartelde rand, hypopigmentatie), pigmentair mozaïcisme (vaak blaschkoid patroon), postinflammatoire hypopigmentatie/pityriasis alba (typisch op de wangen). Op volwassen leeftijd blijken pityriasis versicolor (hoekige randen, vlekkerig, hypopigmentatie) en progressieve maculaire hypomelanose (hypo- en hyperpigmentatie op buik en rug) vaak voor verwarring te zorgen.

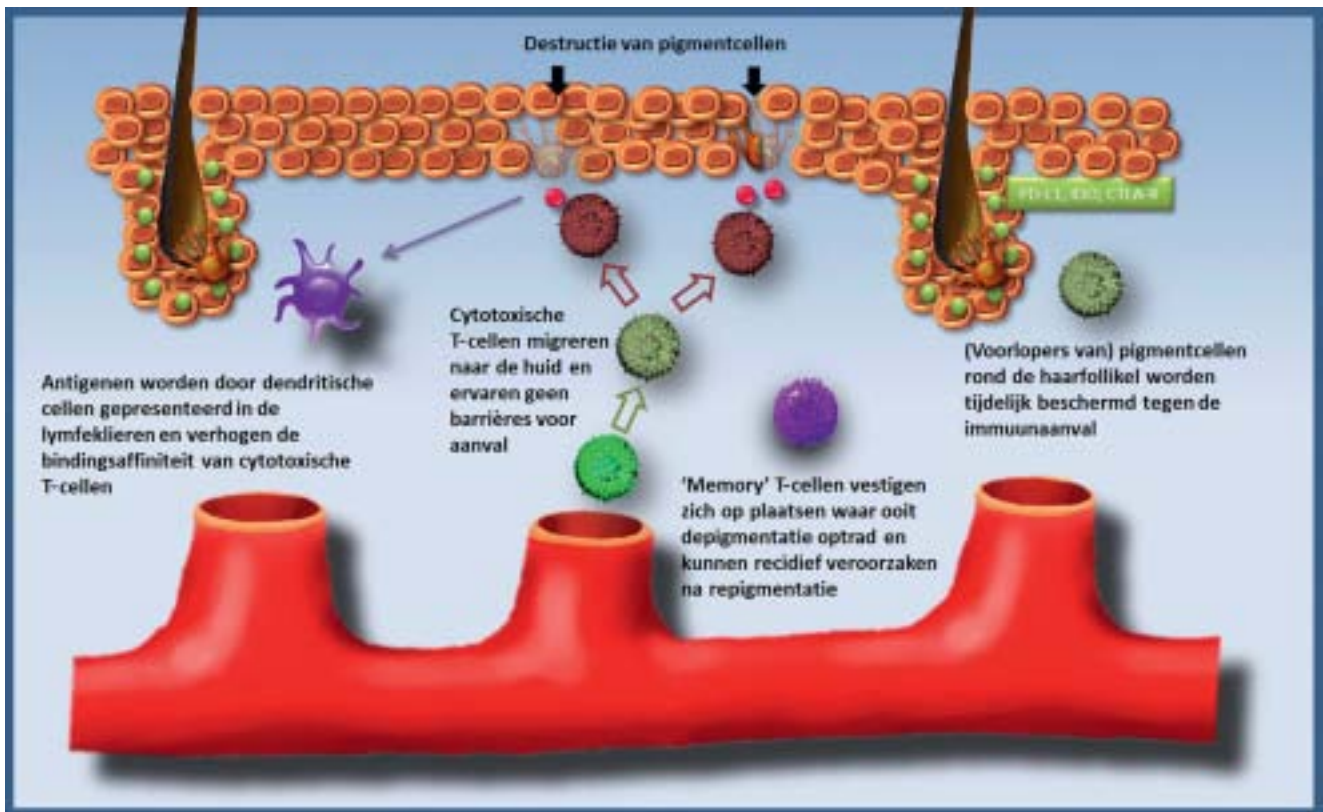
Woodlamponderzoek kan bijkomende belangrijke informatie bieden over de ziekteactiviteit. Kleine puntvormige depigmen-

taties naast vitiligoplekken worden confettidepigmentaties genoemd en werden in prospectieve studies gelinkt aan progressieve vitiligo. [3] Vaag omlinjende randen worden eveneens als teken van activiteit beschouwd. Bij donkere huidtypes wordt regelmatig trichrome vitiligo gezien wat inhoudt dat de vitiligoplekken zowel gedepigmenteerde als gehypopigmenteerde zones vertonen. De gehypopigmenteerde plekken vertegenwoordigen vermoedelijk een tussenstadium tussen de normale huid en het eindstadium van een epidermis zonder melanocyten en wijzen dus vaak ook op actieve vitiligo. Indien vitiligoplekken ontstaan na kleine huidbeschadigingen of op plaatsen van wrijving (koebnerfenomeen) blijkt de kans op verdere progressie eveneens hoger te zijn. [4]

PATHOFYSIOLOGIE (FIGUUR 1)

In tegenstelling tot wat vaak in de literatuur staat, is de oorzaak van vitiligo bijzonder goed onderzocht. Er is dus geen reden om de ziekte 'enigmatisch' te noemen of de oorzaak als onduidelijk te bestempelen. Gegeneraliseerde vitiligo ontstaat door een auto-immune aanval van cytotoxische T-cellen die pigmentcellen verwijderen. Dit zou het gevolg zijn van een fysiologisch beschermingsproces tegen maligne ontaarding van pigmentcellen dat bij patiënten met vitiligo te overmatig actief is. Zelfs 'gezonde' personen hebben cytotoxische T-cellen die gericht zijn tegen pigmentcellen. Deze worden evenwel bijna nooit actief omdat ze een beperkte bindingssterkte hebben en de huid stoffen vrijstelt (chemokines en cytokines) die een rustig immunologisch klimaat creëren. Patiënten met vitiligo zouden evenwel genetisch minder barrières hebben die de activiteit van het cytotoxisch afweersysteem van de huid remmen. Bovendien zijn er een aantal wijzigingen in de pigmentcellen waardoor deze gemakkelijker door het immuunsysteem worden herkend en aangevallen. Als de cytotoxische immunocellen de pigmentcellen eenmaal herkend hebben als pathoog,

Dermatoloog, Dienst Huidziekten, UZ Gent, België



Figuur 1. Pathofysiologie van vitiligo. Cytotoxische T-cellen migreren vanuit de circulatie naar de huid en vallen melanocyten aan. Op de haarfollikels worden immuunremmende stoffen geproduceerd waardoor dit een beschermde niche vormt waar melanocyten en hun voorlopers langer beschermd worden. Bij blijvende ziekteactiviteit worden de cytotoxische T-cellen evenwel steeds specifieker waardoor bij lang bestaande vitiligo uiteindelijk ook deze bescherming verloren gaat.

wordt hun bindingscapaciteit sterker en de drempel tot verdere ziekteprogressie verlaagd. Bovendien ontstaan er geheugen-T-cellen die langdurig aanwezig blijven op plaatsen waar ooit depigmentatie plaatsvond. [5] Het belang van de vrijstelling van stoffen die een immuunaanval voorkomen, wordt geïllustreerd op de haarfollikel waar lokaal PD-L1, IDO en CTLA-4 tot expressie komen. [6] Deze mechanismen kunnen de pigmentcellen (tijdelijk) een beschermende omgeving bieden. Hierdoor ziet men ook klinisch dat de haartjes lang donker blijven en pas ontkleuren bij een lang bestaande vitiligo.

Genoomwijde analyses hebben aangetoond dat 90% van de genetische wijzigingen bij patiënten met vitiligo gelinkt zijn aan het afweersysteem en 10% aan de pigmentcellen. Omdat het over talrijke genen gaat, blijft de kans op een eerstegraadsverwant met vitiligo relatief beperkt (zou rond +/- 5-7% liggen). [7]

Hoewel de betrokkenheid van oxidatieve stress nog relatief veel aandacht krijgt in de wetenschappelijke literatuur is er weinig evidentie dat dit een belangrijke rol speelt. In een meta-analyse heeft onze groep aangetoond dat hoewel de markers van oxidatieve stress in de huid en het bloed van patiënten met vitiligo duidelijk verhoogd zijn, dit niet verschillend is van andere huidaandoeningen (bijvoorbeeld eczeem, psoriasis). Inflammatoire processen zijn inherent gelinkt aan de productie van vrije zuurstofradicalen waardoor dit eerder gevolg dan oorzaak lijkt.

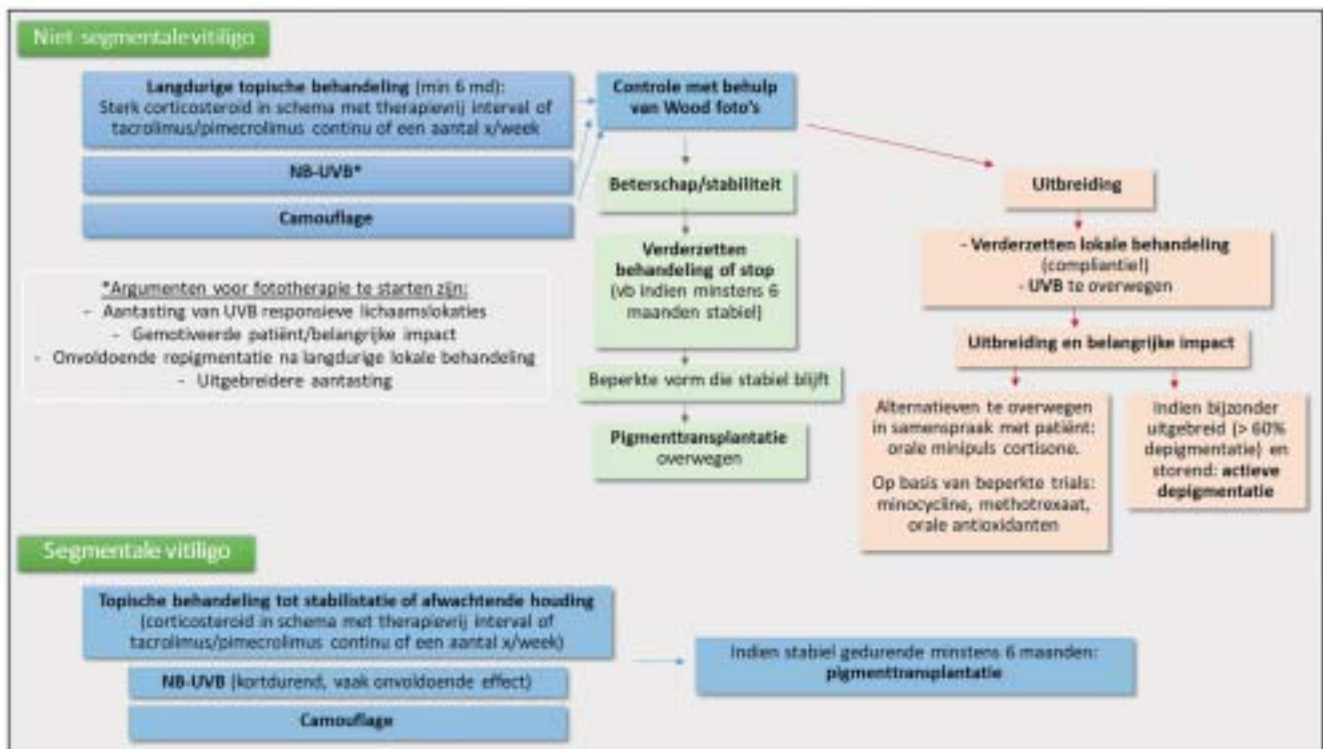
BEHANDELING

Vaak zien we patiënten op het spreekuur waaraan jarenlang is verteld dat vitiligo niet te behandelen is. Toch loont therapie in onze ervaring voor gemotiveerde patiënten zeker de moeite. De behandelingsstrategie van vitiligo vindt u in figuur 2.

Valkuilen bij niet-segmentel vitiligo

Meestal een chronische semi-irreversibele aandoening

De meeste behandelingen (cortisone, pimecrolimus, tacrolimus) werken door pigmentcellen te beschermen tegen immuundestructie. De drempel tot repigmentatie wordt wel verkleind. Het doel van deze behandeling als monotherapie is vooral stabilisatie. In de praktijk kan het effect dus het best beoordeeld worden door de mate van stabilisatie en in tweede instantie pas op basis van repigmentatie. Voor repigmentatie spelen andere factoren vaak een rol (bijvoorbeeld UV-blootstelling). Dit verklaart vermoedelijk waarom topische therapieën het meeste effect hebben in het gelaat. Patiënten zijn hier vaak niet van op de hoogte van het voornamelijk 'afremmende' effect en stoppen dan teleurgesteld hun behandeling na een aantal maanden. Vaak zien we patiënten die na jaren pas deze uitleg krijgen en verrast zijn dat de uitgebreidheid van hun vitiligo vermoedelijk had kunnen worden voorkomen. UVB-behandeling kan nuttig zijn, maar de patiënt moet geïnformeerd worden over de lange duur van de behandeling (8-12 maanden) en de vaak onvolledige repigmentatie. Bovendien heeft deze behandeling beperkingen op het gebied van de totale cumulatieve dosis.



Figuur 2. Schema behandelingsvoorstel vitiligo (combinatie richtlijnen en eigen ervaring).

Vitiligo wordt slimmer indien onbehandeld

De activatie van melanocyt-specifieke T-cellen stimuleert de productie van geheugen-T-cellen die langdurig op de huid aanwezig blijven. Door vitiligo onbehandeld actief te laten, wordt de aandoening dus 'slimmer' en zal vermoedelijk moeilijker een goed therapeutisch resultaat worden bereikt.

De klok tikt

De mogelijkheid tot repigmentatie is sterk afhankelijk van de ziekteduur. Behandeling binnen een jaar zou meer kans op repigmentatie geven aangezien het reservoir van resterende voorlopers van pigmentcellen nog intact is.

De lichaamslocatie is van essentieel belang

Repigmentatie wordt veel vaker gezien in het gelaat dan op de handen. Een preventieve strategie waarbij moeilijk te repigmenteren zones zoals de handen worden behandeld (bijvoorbeeld 1-2x/week insmeren) kan misschien nuttig blijken. Behandeling die repigmentatie beoogt (bijvoorbeeld UVB) is veel effectiever in het gelaat en op het lichaam dan op de handen.

Na repigmentatie is verdere bescherming nodig

Een vaak voorkomend probleem is dat na succesvolle repigmentatie op dezelfde plaats opnieuw ontkleuringen ontstaan. Dit is logisch aangezien er op die plaatsen nog geheugen-T-cellen zijn die weer actief worden als de behandeling wordt gestopt. Het lijkt daarom cruciaal om gerepigmenteerde zones nog gedurende maanden te behandelen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat bijvoorbeeld tacrolimus 2x/week recidief in belangrijke mate kan voorkomen. [8]

Gebruik enkel behandelingen waarvoor evidentie bestaat

Vitiligo is de huidaandoening waarvoor vermoedelijk het hoogste aantal experimentele topische producten zijn gebruikt. Lokale antioxidanten worden zonder evidentie nog vaak voorgeschreven. Aanpassing van voeding heeft geen bewezen nut. Ook exotische behandelingen (bijvoorbeeld melagenine uit Cuba) blijven een bijzondere aantrekkingskracht vertonen op een belangrijke groep van vitiligopatiënten maar stoelen helaas niet op voldoende evidentie.

Aandachtspunten bij segmentale vitiligo

Uitbreiding meestal beperkt tot maximaal twee jaar

Met topische immuunsuppressiva (corticoïd, pimecrolimus, tacrolimus) kan geprobeerd worden de uitbreiding enigszins tegen te gaan. Het effect hiervan is evenwel minder duidelijk in vergelijking met de niet-segmentale vorm. UVB-behandeling kan overwogen worden maar is dikwijls niet zo effectief.

Pigmenttransplantatie indien zekerheid over stabiliteit

Afwachten tot volledige stabiliteit is bereikt, is van belang voor de slaagkans van de pigmenttransplantatie. Vaak wordt met deze techniek een goede repigmentatie bereikt, mits voldaan wordt aan de strikte selectiecriteria.

DE TOEKOMST

Versillende interessante innovaties lijken een mooi potentieel te hebben om zich de komende jaren door te zetten. Het recente falen van eerdere veelbelovende therapieën maant evenwel aan tot voorzichtigheid. Zo was er in 2015 nog de publicatie van afamelanotide, een alfa-MSH-analoog dat repigmentatie stimuleert. [9] Dit product lijkt evenwel minder

succesvol dan eerst gehoopt aangezien het pigmentatie van de huid stimuleert en hierdoor het contrast van de gezonde huid met de vitiligoplekken groter wordt.

Op dit moment worden studies uitgevoerd met zowel topische als systemische JAK-remmers. Deze behandeling heeft als doel om de IFN-gamma-as te onderdrukken. Monotherapie leidt vooral tot stabilisatie, hoewel maar beperkte UVB-blootstelling nodig lijkt voor repigmentatie. [10] De efficiëntie op lange termijn en de veiligheid in combinatie met UVB dient wel nog te worden aangetoond. Topische JAK-remmers tonen eveneens veelbelovende resultaten bij vitiligo in het gelaat. [11]

Nieuw muisonderzoek focust op de geheugen-T-cellen. Door de CD122-subunit van IL-15 te blokkeren konden de geheugen-T-cellen worden verwijderd uit de huid. Dit leidde tot repigmentatie in een muismodel met vitiligo. Men zal in een klinische

studie proberen aan te tonen of na intradermale injecties bij mensen dezelfde effecten worden waargenomen. [12] In de nabije toekomst zullen doelgerichte behandelingen hoogstwaarschijnlijk de progressie kunnen stoppen. Een alternatief voor UVB-behandeling om de differentiatie en migratie van pigmentcellen te stimuleren lijkt evenwel minder voor de hand te liggen. Dit zou nochtans een belangrijke doorbraak zijn omdat UVB-behandeling tijdrovend en duur is en op lange termijn een theoretisch risico op huidkanker draagt. Het gebruik van topische prostaglandines (prostaglandine E2 en F2 α) - die worden naar voren geschoven als een mogelijk werkingsmechanisme van UVB - wordt momenteel beperkt door de kostprijs en het gebrek aan commerciële preparaten.

De literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Vitiligo is wereldwijd de meest frequente huidaandoening die ontkleuring van de huid veroorzaakt. Bij de diagnose is het onderscheid tussen een niet-segmentale vorm en een segmentaal patroon essentieel om de evolutie en de behandeling in te schatten. Woodlamponderzoek met specifieke aandacht voor hypo- of depigmentatie van de huid en de omlijning van randen (gekarteld of niet, scherp of vaag omlijnd) kan andere diagnoses uitsluiten en informatie bieden over de activiteit van de ziekte. Het verminderen van de aanval van het afweersysteem tegen pigmentcellen is met het huidig therapeutisch arsenaal vaak succesvol. Hierdoor wordt de progressie verminderd of volledig gestopt. Topische behandeling is vaak de eerste keuze gezien het chronisch verloop. Induceren van repigmentatie blijft echter een uitdaging. Fotherapie behoudt zijn plaats als meest efficiënte optie om de differentiatie en migratie van pigmentcellen vanuit de haarfollikels of de randen van de vitiligoplekken te stimuleren. Desalniettemin blijft zelfs na succesvolle repigmentatie een onderhoudsbehandeling (bijvoorbeeld met topische corticoiden) nodig, gezien geheugen-T-cellen langdurig in de huid aanwezig blijven en recidieven induceren. Nieuwe ontwikkelingen (bijvoorbeeld JAK-remmers) focussen zich op de remming van specifieke delen van het immuunsysteem die overactief zijn bij vitiligopatiënten. Hoewel ze als primair effect de ziekte enkel stabiliseren, zouden veel lagere hoeveelheden UV-straling voldoende zijn om de huid te repigmenteren. De efficiëntie en veiligheid van deze combinatiebehandeling op lange termijn is evenwel nog niet aangetoond.

TREFWOORDEN

vitiligo – kliniek – pathofysiologie – behandeling

SUMMARY

Vitiligo is worldwide the most frequent skin disorder leading to depigmentation of the skin. It is important to differentiate non-segmental vitiligo from the non-segmental counterpart as the evolution and treatment are different. Wood lamp investigation with specific attention for hypopigmented or depigmented skin and delineation of the lesional borders (jagged borders or not, sharp or vague borders) facilitates the exclusion of other diagnoses and offers information concerning disease activity. Decreasing the immune attack against pigment cells is often successful with the current therapeutic options. This leads to a reduction or complete stop of disease progression. Local treatment remains the first choice given the long-term nature of the treatment. Induction of repigmentation is a challenge. Phototherapy is the best first option to stimulate the differentiation and migration of pigment cells from the hair follicles or the edges of the vitiligo lesions. Nonetheless, maintenance therapy remains even after successful repigmentation (eg topical corticosteroids) necessary as memory T cells reside for prolonged periods in the skin and are capable to induce relapses. New developments (eg JAK inhibitors) focus on the inhibition of specific parts of the immune system which are overactive in vitiligo patients. Although their primary effect is to induce disease stability, lower amounts of UV radiation seem sufficient to induce repigmentation. However, the long-term efficacy and safety of this combination treatment has not yet been confirmed.

KEYWORDS

vitiligo – treatment

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Reinhart Speeckaert

E-mail: reinhart.speeckaert@uzgent.be