



Minocycline geïnduceerde hyperpigmentatie

A.A.J.H. Zwanenburg¹, E.I. Plasmeijer²

Minocycline geïnduceerde hyperpigmentatie is een bijwerking die vaak niet geheel reversibel is en gepaard kan gaan met een verminderde kwaliteit van leven. De incidentie is het hoogst bij patiënten die langdurig met minocycline behandeld worden voor orthopedische infecties. Er zijn 3 typen minocycline-geïnduceerde hyperpigmentatie bekend, waarvan Type II het meest voorkomend is. Hier wordt een patiënte gepresenteerd bij wie waarschijnlijk sprake is van Type I hyperpigmentatie, waarbij inflammatie door letrozol ter behandeling van haar mammacarcinoom de hyperpigmentatie geëxacerbeerd heeft. Dit mechanisme is nog niet eerder in de literatuur beschreven.

CASUS

Een 73-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie in het Antoni van Leeuwenhoek met grijs-blauwe verkleuring van de huid. Deze verkleuring begon 10 maanden voor presentatie, na het starten van letrozol vanwege een dubbelzijdig gemetastaseerd mammacarcinoom. De verkleuring begon rondom de mond en breidde zich in de loop van de maanden uit naar de wenkbrauwen en kaak. Op het moment van presentatie was de grijs-blauwe verkleuring tevens zichtbaar op de huid van de onderarmen, rondom de knieën, op de scheenbenen en onder alle vingernagels. De teennagels waren niet aangedaan. Ook de slijmvliezen van de mond, de tong en het tandvlees waren grijs-blauw verkleurd. De verkleuring verdween niet spontaan. Bij lichamelijk onderzoek

werd bij dermatoscopie een perifolliculaire distributie van de grijs-blauwe verkleuring gezien, in afwezigheid van een pigmentnetwerk, dots of globules. Anamnestic gebruikte zij sinds 2017 100 mg orale minocycline per dag bij geïnfecteerd osteosynthese materiaal na een cervicale spondylodese. Op het moment van presentatie had zij een cumulatieve dosering van rond de 150 gram bereikt. Tevens was zij bekend met het gebruik van amitriptyline sinds 2013. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een geneesmiddelenreactie op minocycline dan wel een ijzer- of zilverstapeling. Er werden twee biopten afgenomen van de verkleurde huid, waarin in beiden pigment deposities gezien werden met positieve melaninekleuring en negatieve ijzerkleuring. Hierop werd de diagnose minocycline-geïnduceerde hyperpigmentatie gesteld. Gezien de patiënte de minocycline reeds sinds 2017 gebruikte, was de werkhypothese dat de hyperpigmentatie geëxacerbeerd werd door een ontstekingsreactie bij de start van letrozol. Omdat patiënte vanwege het geïnfecteerde osteosynthese materiaal een antibiotische onderhoudsbehandeling behoefde, is zij hierop kortdurend overgestapt naar een ander antibioticum. Echter heeft zij vanwege andere bijwerkingen snel de behandeling middels minocycline hervat. Hierop verergerde de



Afbeelding 1. De hyperpigmentatie begon in het gelaat.



Afbeelding 2. Hyperpigmentatie onder de vingernagels.

¹ PhD kandidaat en anios, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

hyperpigmentatie langzaam, in de loop van de daaropvolgende maanden. Niet lang hierna is patiënte overleden aan het gemetastaseerd mammacarcinoom.

DISCUSSIE

Minocycline is een lipofiel antibioticum uit de tetracycline groep dat zowel een antibiotische als een anti-inflammatoire werking kent. [1] Hyperpigmentatie bij minocycline is beschreven in zo'n 15% van de patiënten behandeld voor acne of rosacea met een gemiddelde cumulatieve dosering van 47 gram na gemiddeld 17 maanden. [2] Voor orthopedische infecties werd een hogere hyperpigmentatie incidentie van 54% beschreven, bij patiënten die langdurig minocycline gebruikten met een gemiddelde cumulatieve dosering van 107,3 gram. [3] De beschreven standaarddosering van minocycline bij orthopedische infecties is 200 mg per dag, wat hoger is dan de 100 mg per dag die voor dermatologische indicaties wordt aangehouden. [4]

Minocycline-geïnduceerde hyperpigmentatie is in 3 typen beschreven. [5] Type I, met grijs-blauwe tot zwarte pigmentatie in gebieden waar voorheen inflammatie of verlittekening plaatsvond. [6] Dit type wordt niet geassocieerd met de dosis of duur van minocyclinegebruik. (6) Type II, waarbij grijs-blauwe verkleuring van verder gezonde huid ontstaat, veelal op de benen, onderarmen, en handen. Type III, waarbij een diffuse bruine verkleuring op zonbeschenen gebieden wordt gezien. [7] Bij type II en III lijken de duur en cumulatieve dosering van het minocyclinegebruik wel van invloed te zijn. [8]

Bij onze patiënte was het meest waarschijnlijk sprake van type I hyperpigmentatie, gezien de hyperpigmentatie na aanvang van de letrozol behandeling optrad en tevens na meer dan 4 jaar chronisch minocyclinegebruik. Huidafwijkingen/ontsteking die de hyperpigmentatie geëxacerbeerd kunnen hebben, zoals exantheem of rash, worden in 5-10% van de patiënten behandeld met letrozol beschreven. [9] Ook is de hyperpigmentatie onder de nagels en van de orale mucosa niet typisch voor type II hyperpigmentatie. [3] Alternatief zou sprake kunnen zijn van een mengbeeld van type I en II, gezien type II hyperpigmentatie het meest voorkomende type is bij de orthopedische patiëntpopulatie en gezien de cumulatieve dosering en behandelduur van patiënte hierbij zou kunnen passen. [3] Type I minocycline-geassocieerde hyperpigmentatie secundair aan het gebruik van een ander geneesmiddel is bij ons weten nog niet eerder in de literatuur beschreven. Vaker wordt dit type hyperpigmentatie geobjectiveerd in gebieden van acne inflammatie of littekens, rosacea of bij bulleuze huidafwijkingen. [10,11,12]

De behandeling van minocycline-geïnduceerde hyperpigmentatie is moeizaam. Stoppen wordt aanbevolen om verdere progressie tegen te gaan, maar in 25% van de patiënten wordt geen verbetering van het huidbeeld beschreven na gemiddeld 1,3 jaar en complete remissie is zeldzaam. [3] Blijvende hyperpigmentatie, zeker op zichtbare lichaamsdelen zoals het aangezicht, kan gepaard gaan met een verminderde kwaliteit van leven. [13] Hierom wordt aangeraden patiënten in te lichten over deze potentiële bijwerking en gedurende de minocyclinebehandeling te monitoren op het ontstaan van hyperpigmentatie.

TREFWOORDEN

Minocycline – hyperpigmentatie – letrozol - inflammatie

KEYWORDS

Minocyclin – hyperpigmentatie – letrozole - inflammation

LITERATUUR

1. Ochsendorf, F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. *Am J Clin Derm.* 2010;11:327–341.
2. Dwyer C, Cuddihy A, Kerr R, Chapman, R, Allam B. Skin pigmentation due to minocycline treatment of facial dermatoses. *Br J Dermatol.* 1993; 129: 158–162.
3. Hanada Y, Berbari EF, Steckelberg JM. Minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation in an orthopedic patient population. *Open Forum Infect. Dis.* 2016;3:107.
4. Goulden V, Glass D, Cunliffe WJ. Safety of long-term high-dose minocycline in the treatment of acne. *Br J Dermatol* 1996;134:693–5.
5. Mouton RW, Jordaan HF, Schneider JW. A new type of minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:8–14.
6. Fernandez-Flores A, Nguyen T, Cassarino DS. Mucocutaneous hyperpigmentation in a patient with a history of both minocycline and silver ingestion. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:916–919.
7. Argenyi ZB, Finelli L, Bergfeld WF, et al. Minocycline-related cutaneous hyperpigmentation as demonstrated by light microscopy, electron microscopy and X-ray energy spectroscopy. *J Cutan Pathol.* 1987;14:176–180.
8. Mehrany K, Kist JM, Ahmed DDF, Gibson LE. Minocycline-induced cutaneous pigmentation. *Int J Dermatol.* 2003;42:551–552.
9. The A. Litt's drug eruption and reaction manual. *Indian J Dermatol.* 2019 May-Jun;64(3):249. doi: 10.4103/ijid.IJD_155_19. PMID: PMC6537678.
10. Ozog DM, Gogstetter DS, Scott G, Gaspari AA. Minocycline-induced hyperpigmentation in patients with pemphigus and pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2000 Sep;136(9):1133–8. doi: 10.1001/archderm.136.9.1133. PMID: 10987869.
11. Fenske NA, Millns JL, Greer KE. Minocycline-induced pigmentation at sites of cutaneous inflammation. *JAMA.* 1980;244:1103–6.
12. Layton AM, Cunliffe WJ. Minocycline induced pigmentation in the treatment of acne – a review and personal observations. *J Dermatol Treat.* 1989;1:9–12.
13. Jiang J, Akinseye O, Tovar-Garza A, Pandya AG. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. *Int J Womens Dermatol.* 2018;4(1):38–42.

CORRESPONDENTIEADRES

Anna Zwanenburg

E-mail: a.zwanenburg@nki.nl