



Non-melanocyttaire pigmentstoornissen

M.V. Starink

Non-melanocyttaire pigmentstoornissen komen in de dagelijkse dermatologische praktijk minder vaak voor dan pigmentstoornissen op basis van melaninepigment. Soms is het onderscheid tussen melanocytair en non-melanocytair moeilijk te maken, maar wel essentieel voor de behandeling. In dit artikel komen meerdere oorzaken van non-melanocyttaire pigmentstoornissen aan de orde.

Non-melanocyttaire pigmentverschuivingen in de huid kunnen op verschillende manieren ontstaan. Hoe vaak deze in de dagelijkse praktijk worden gezien, hangt af van de definitie. In Nederland heeft inmiddels ruim 30% van de volwassen bevolking een *tatoeage*. Met enige regelmaat worden op het spreekuur van de dermatoloog mensen gezien die klachten onderkennen van hun *tatoeage*. Pigmentverschuivingen in het kader van *hemosiderine deposities* komen ook veel voor, bijvoorbeeld in het kader van veneuze insufficiëntie of bij de verschillende vormen van *purpura pigmentosa*. Wellicht de meest voorkomende oorzaak van non-melanocyttaire pigmentstoornissen zijn *hematomen*. *Tatoeages*, *hemosiderine deposities* en *hematomen* blijven verder in dit artikel buiten beschouwing. Wel komen aan de orde non-melanocyttaire pigmentveranderingen als gevolg van medicatie, voeding, interne ziekten en exogeen. Per groep wordt een ziektebeeld uitgelicht.

PIGMENTVERANDERINGEN ALS GEVOLG VAN MEDICATIE

Meerdere medicijnen kunnen pigmentveranderingen veroorzaken. Dit kunnen melanocyttaire pigmentveranderingen zijn, zoals *melasma* bij anticonceptiva en hyperpigmentatie in streepvormig patroon bij *bleomycine*. Maar ook non-melanocyttaire pigmentstoornissen komen voor. Meerdere medicijnen die ook door de dermatoloog worden gebruikt, kunnen al dan niet permanente verkleuringen geven. Bekend zijn de blauw-grijze verkleuringen door *minocycline* (afbeelding 1), maar ook *hydroxychloroquine*, *clofazimine* en *amitriptyline* kunnen huidverkleuringen veroorzaken. Zie verder tabel.

Ochronosis bevindt zich op de grens tussen melanocyttaire en non-melanocyttaire pigment. Van *ochronosis* bestaan 2 varianten. *Endogene ochronosis* ontstaat in het kader van de autosomaal recessieve aandoening *alkaptonurie*, waarbij het enzym *homogentisinezuur oxidase* ontbreekt. Als gevolg hiervan stapelt *homogentisinezuur* in kraakbeen van oren en neus, in de conjunctivae en soms in gezichtshuid en oksels. Dit geeft een bruin-zwarte en soms wat blauw doorschijnende verkleuring. *Exogene ochronosis* is het gevolg van langdurige topische applicatie van *hydrochinon*, *resorcinol* of *fenolen* en heel zelden als gevolg van *hydroxychloroquine* en



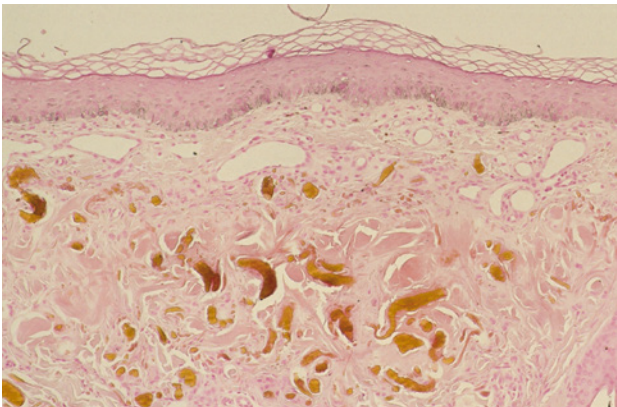
Afbeelding 1. Blauw-grijze pigmentatie na langdurig gebruik *Minocycline* (Fotoarchief Amsterdam UMC)

quinine. Aanvankelijk worden er symmetrisch in het gelaat - met name op de wangen/*zygoma* en het voorhoofd - en in geval van anti-malariamiddelen in de nek, op de rug en de extremiteiten, roodheid en milde hyperpigmentatie gezien. Geleidelijk neemt de pigmentatie toe tot wat puntvormige, blauw-zwarte verkleuringen (afbeelding 2). Met strijklicht is te zien dat deze gering verheven zijn. Klinisch is het soms lastig te onderscheiden van *melasma*, maar histologisch is het beeld karakteristiek. In vroege stadia wordt wat basofilie van de collageenvezels hoogdermaal gezien. Later worden deze vezels breder en homogener en verkleuren ze bruin tot okergeel. Deze okergele, banaanvormige structuren zijn zeer typerend voor dit ziektebeeld. Er is sprake van prominente solaire elastose en geringe pigmentincontinentie (afbeelding 3). In nog latere stadia wordt soms een granulomateus ontstekingsinfiltraat gezien. *Ochronosis* komt met name voor bij mensen met een donker huidtype, na jarenlang gebruik van over de counter verkrijgbare, *hydrochinon* (4% of hoger) bevattende

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum



Afbeelding 2. Ochronosis (Fotoarchief Amsterdam UMC)



Afbeelding 3. Histopathologie ochronosis: verbrede, gehomogeniseerde elastinevezels met deels basofiele kleur en deels bruine tot okergeel. Deels banaanvormig. Duidelijke solaire elastose en enige pigmentincontinentie (Fotoarchief Amsterdam UMC)

bleekcrèmes. Het kan ook bij lichtere huidtypen voorkomen maar dit is zeldzaam. [1] De oorzaak is vooralsnog onbekend; mogelijk is er sprake van een combinatie van aantasting van elastinevezels en een stoornis in de melanine-productie. [2] Meestal is de verkleuring irreversibel en de behandeling moeilijk. Casuïstiek is gepubliceerd over verbetering van de verkleuring na Q-switched laserbehandeling.

PIGMENTVERANDERINGEN ALS GEVOLG VAN VOEDING

Carotenemie is een geel-oranje verkleuring van de huid als gevolg van verhoogde concentratie β -caroteen in het bloed en in de huid. Het wordt veroorzaakt door consumptie van een overmaat aan β -caroteen bevattende voedingsmiddelen, zoals wortels, pompoen en zoete aardappelen. Het wordt met regelmaat bij jonge kinderen gezien bij overstappen op kindervoeding. Bij kinderen wordt de verkleuring vooral in het gelaat gezien, met name op de neus en in de nasolabiaalplooien. Bij volwassenen zijn met name de handpalmen en voetzolen aangedaan. Carotenemie in het kader van overmatige consumptie van caroteen bevattende voedingsmiddelen of supplementen is volledig onschuldig en verdwijnt binnen enkele

weken na dieetaanpassing. Het kan echter ook voorkomen in het kader van onderliggende ziekten, zoals hypothyroïdie, diabetes mellitus, anorexia nervosa, nierziekten en leveraandoeningen. Soms wordt het verward met icterus. [3]

PIGMENTVERANDERINGEN ALS GEVOLG VAN INTERNE ZIEKTEN

Van de interne aandoeningen die niet-melanocytair huidverkleuringen geven is *icterus* wellicht het meest bekend en meest voorkomend. De geelverkleuring van huid en sclerae is het gevolg van een verhoogd bilirubine gehalte in het bloed, als gevolg van leverfalen of blokkade van de gal-afvoerwegen. Alkaptonurie met *endogene ochronosis* is een andere aandoening die huidverkleuringen kan geven. Zie boven. *Hemochromatose* is een erfelijke aandoening waarbij te veel ijzer uit de voeding wordt opgenomen. Dit ijzer stapelt in lever, pancreas, schildklier, hart, gewrichten, maar ook in de huid. Chronische moeheid en gewrichtspijnen zijn de meest voorkomende symptomen, op dermatologisch vlak kunnen huidver-

Tabel. Medicatie en non-melanocytair pigmentveranderingen

Amiodarone	Leigrijze tot livide verkleuring zon-blootgestelde huid, met name gelaat
Arsenicum	Brons-kleurige hyperpigmentatie axillae, liezen, handpalmen, voetzolen, tepels, drukpunten
Bismut	Gegeneraliseerde blauw-grijze verkleuring gelaat, nek, dorsale zijde handen Idem orale mucosa en gingiva
Clofazimine	Diffuse rode tot rood-bruine verkleuring huid en conjunctivae Violet-bruine tot blauw-grijze verkleuring
Hydrochinon (ochronosis)	Grijze tot bruin-zwarte verkleuring gelaat
(Hydroxy)chloroquine	Grijze tot blauw-zwarte verkleuring, pretibiaal. Soms gelaat, palatum, sclerae, subunguaal
Goud	Blauw-grijze verkleuring zon-blootgestelde huid, met name orbitaal
Ijzer	Bruine verkleuring rond injectieplaats of applicatie Monsel's solution
Kwik	Leigrijze verkleuring van met name huidplooien
Lood	"Lood-lijn" in gingiva grenzend aan tanden
Minocycline	Type I: blauw-zwarte verkleuring in gebieden met inflammatie en littekens (acne, na lasertherapie) Type II: blauw-grijze maculae met name pretibiaal Type III: diffuse modderbruine pigmentatie zon-blootgestelde huid Blauw-zwarte verkleuring nagels, sclerae, orale mucosa, tanden, botten, schildklier
Psychotropica (waaronder amitriptyline)	Leigrijze tot bruine verkleuring zon-blootgestelde huid
Zilver (argyria)	Diffuse leigrijze verkleuring, met name zon-blootgestelde huid Nagel (diffuus of lunula) en sclerae soms betrokken Lokaal na topische applicatie zilver sulfadiazine

(Aangepast van Kang S et al. In: Levine N (ed.). *Pigmentation and Pigmentary Disorders*. Boca Raton: CRC Press, 1993:417-31. En Bologna et al. *Textbook of Dermatology*, 4th edition, 2017: Table 67.4)



Afbeelding 4. Phaeoderma (Fotoarchief Amsterdam UMC)

kleuringen, droogheid en nagelveranderingen (witverkleuring, vlakker worden, koilonychia) worden gezien. De leigrijze tot bruin-bronsachtige huidverkleuringen zijn met name zichtbaar op de zonbeschenen lichaamsdelen, zoals het gelaat. De pigmentatie wordt veroorzaakt door een combinatie van hemosiderine deposities en melaninepigment. Hemochromatose uit zich pas later in het leven, vanaf het 30^e tot 40^e levensjaar, bij mannen eerder dan bij vrouwen (als gevolg van bloedverlies tijdens menstruatie bij vrouwen). Diagnostiek bestaat uit onder andere laboratoriumonderzoek (ferritine, transferrine saturatie, DNA-diagnostiek). Behandeling bestaat uit flebotomie. [4]

EXOGENE PIGMENTVERANDERINGEN

Non-melanocytair kleurveranderingen van de huid kunnen het gevolg zijn van externe factoren. Een voorbeeld is chromhidrosis, waarbij de patiënt gekleurd zweet heeft als gevolg van hogere concentraties lipofuscine in het zweet of *pseudochromhidrosis*, waarbij het zweet op de huid verkleurd door een interactie met textielverf of met chromogene bacteriën. *Phaeoderma / terra firma-forme dermatose* is een afwijking die zich presenteert met asymptomatische bruine tot zwarte plaques die op donker vuil lijken. Wassen met water en zeep doet de afwijking echter niet verdwijnen. Verwijderen met alcohol is wel mogelijk. De etiologie is onbekend. Eén van de theorieën is dat er sprake is van abnormale en vertraagde uitrijping van keratinocyten, leidend tot adherente, hyperkeratotische schilfering. De met melaninepigment gevulde keratinocyten in combinatie met talg en vuil geeft de donkere, 'aardkorstvormige' afwijkingen. Histologisch is dit ook te objectiveren, er wordt prominente hyperkeratose gezien met papillomatosis en milde acanthose. [5] Vaak betreft het kinderen, maar phaeoderma kan op elke leeftijd voorkomen. Voorkeurslocaties zijn nek (afbeelding 4) en romp, minder vaak gelaat en extremiteiten. Het kan solitair voorkomen maar ook multipel. [6] Er is een associatie met atopisch eczeem en xeroderma pigmentosum. Phaeoderma moet worden onderscheiden van *dermatosis neglecta*. Hierbij is er daadwerkelijk sprake van vuil, wat met water en zeep kan worden verwijderd. Bij phaeoderma is dit niet mogelijk. Het is belangrijk om aan patiënt (en ouders) uit te leggen dat phaeoderma niet het gevolg is van onvoldoende hygiëne. Behandeling bestaat uit (periodiek) verwijderen met een gaasje met (isopropyl)alcohol en zo nodig indifferente therapie.

SAMENVATTING

Non-melanocytair pigmentstoornissen kunnen qua oorzaak worden onderverdeeld in diverse groepen. Medicamenten zijn een belangrijke oorzaak, waaronder meerdere medicijnen die door de dermatoloog worden voorgeschreven. Voeding kan ook non-melanocytair huidverkleuringen geven; carotenemie is hiervan een frequent voorkomend voorbeeld. Er zijn meerdere interne oorzaken van huidverkleuringen. Icterus en hemochromatose zijn hiervan voorbeelden. Tenslotte zijn er ook exogene oorzaken, waaronder (pseudo)chromhidrosis (gekleurd zweet) en phaeoderma.

TREFWOORDEN

pigmentstoornis – non-melanocytair – ochronosis – carotenemie – hemochromatose – phaeoderma

SUMMARY

In terms of cause, non-melanocytic pigment disorders can be divided into various groups. Medication is an important cause and includes several drugs that are prescribed by the dermatologist. Food can also cause non-melanocytic skin discolorations with carotenemia as a frequently seen example. There are multiple internal causes of skin discoloration. Icterus and hemochromatosis are examples of this. Finally, there are also exogenous causes, including (pseudo)chromhidrosis (colored sweat) and phaeoderma.

KEYWORDS

pigment disorder – non-melanocytic – ochronosis – carotenemia – hemochromatosis – phaeoderma

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2021 Sep 6.
2. Ho JD, Vashi N, Goldberg LJ. Exogenous ochronosis as an elastotic disease: A light-microscopic approach. *Am J Dermatopathol.* 2020 Aug;42(8):571-577.
3. Arya V, Grzybowski J, Schwartz RA. Carotenemia. *Cutis.* 2003 Jun;71(6):441-2, 448.
4. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Apr 5;4:18016.
5. Erkek E, Sahin S, Sezer E. Terra firma-forme dermatosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:358-360.
6. Stiube A, Jenni D, Nobbe S. Terra firma-forme dermatosis diagnostic sign and treatment: A case report. *Case Rep Dermatol.* 2019;11:108-112.

CORRESPONDENTIEADRES

Markus Starink

E-mail: m.v.starink@amsterdamumc.nl