



Pigmentvlekken bij kinderen als uiting van een syndroom

Een klinische benadering

M. de Graaf

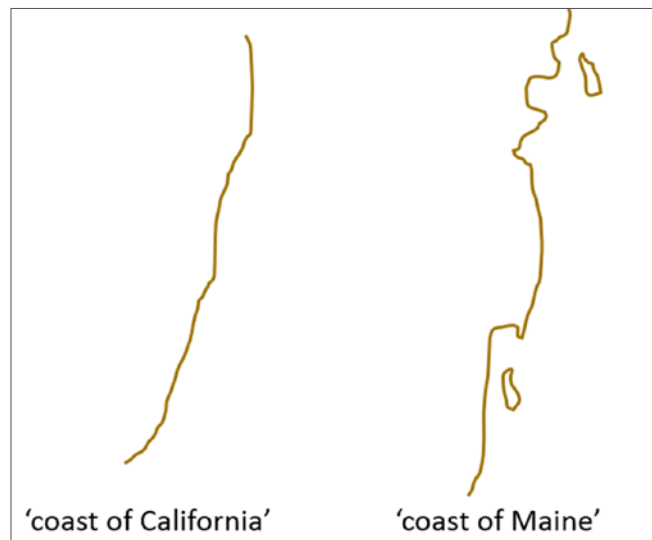
Pigmentvlekken bij pasgeborenen en jonge kinderen zijn een veel voorkomende reden voor presentatie aan de (kinder)dermatoloog. Terwijl kleine, solitaire afwijkingen meestal geen betekenis hebben, ontstaat bij multipele, uitgebreide of grote afwijkingen de vraag of er sprake kan zijn van een onderliggende aandoening of syndroom. Dit is vaak lastig, omdat de huid hiervan de eerste presentatie kan zijn en de andere kenmerken van het syndroom zich nog niet hebben geuit. In sommige gevallen is een afwachtend beleid gerechtvaardigd, omdat de diagnose dit afwachtende beleid niet veranderd. Maar soms kan een vroegtijdige diagnose het beleid ten aanzien van screening voor bijkomende problematiek wel degelijk veranderen.

De definitie van pigmentvlek is een overmatige pigmentvorming ofwel hyperpigmentatie in de huid. Pigmentvlekken bij kinderen kunnen zeer wisselende oorzaken hebben. Solitaire pigmentvlekken of pigmentvlekken beperkt tot een klein oppervlak hebben vaak geen betekenis. Echter, genetische syndromen kunnen zich bij kinderen ook uiten met pigmentvlekken, zoals café au lait maculae (CALM) en lentigines. In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van de meest voorkomende syndromen, die zich kunnen presenteren met café au lait maculae of lentigines en hun klinische kenmerken. Pigmentvlekken door pigment mozaïcisme worden buiten beschouwing gelaten, behoudens het pigment mozaïcisme in het kader van het McCune-Albright syndroom (MAS).

CAFÉ AU LAIT MACULAE

Café au lait maculae (CALM) zijn vlakke gepigmenteerde maculae, die zowel bij de geboorte aanwezig kunnen zijn of gedurende de eerste levensmaanden ontstaan. Ze zijn veel voorkomend bij kinderen en worden vaker gezien bij de donkere huid. [1] Ondanks dat hun naam doet vermoeden dat ze koffie-met-melk kleurig zijn, kan hun pigment afhankelijk van het huidtype variëren van licht tot donker bruin. [2] CALM variëren in grootte tussen <math><0,5-30\text{ cm}</math> en kunnen een reguliere begrenzing ('coast of California') of irreguliere begrenzing ('coast of Maine') hebben (figuur 1). [1,2,3] Ze kunnen op alle lichaamsdelen voorkomen, maar bij pasgeborenen en oudere kinderen worden ze het meest frequent op de romp en billen gezien. [2] Zowel de grootte, het aantal, als de begrenzing van de CALM kunnen helpen bij het stellen van de juiste diagnose.

Neurofibromatose type 1 (NF1) is misschien wel het meeste bekende syndroom dat geassocieerd is met CALM (afbeelding 1).



Figuur 1 Begrenzing van café au lait maculae

Café au lait maculae met een goed gedefinieerde, reguliere begrenzing worden coast of California maculae genoemd naar de glad verlopende kustlijn van California. Dit is kenmerkend voor café au lait maculae bij neurofibromatose type 1. Hebben zij meer een gekartelde, irreguliere begrenzing met soms ook 'eilandjes voor de kust' dan worden zij coast of Maine maculae genoemd naar de meer ruig verlopende kustlijn van de Amerikaanse staat Maine. Dit wordt vaker gezien bij het McCune-Albright syndroom.

CALM bij NF1 hebben een scherpe, reguliere begrenzing ('coast of California'). Axillaire freckling of freckling in de liezen (Crowe sign) behoort ook tot de criteria voor NF1. Deze ontstaan echter vaak pas na de leeftijd van 5 jaar. [4] Het vroegtijdige stellen

(Kinder)dermatoloog, Afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis



Afbeelding 1.

A. Multipelen café au lait maculae op de rug bij meisje van 4 jaar in het kader van neurofibromatose type 1.

B. Café au lait macula met reguliere begrenzing (coast of California macula)

van de diagnose NF1 is belangrijk voor de juiste monitoring, begeleiding en behandeling van deze kinderen met name ten aanzien van de visus (o.a. opticus glioom), neurologische of ontwikkelingsproblemen en maligniteiten. [4] Ben-Shachar et al. hebben een algoritme ontwikkeld waarmee het risico op het hebben van NF1 kan worden geschat. Daaruit blijkt dat kinderen met ≥ 6 CALM voor de leeftijd 2,5 jaar een hoog risico hebben op NF1. Heeft een kind deze ≥ 6 CALM al voor de leeftijd van 1 jaar dan is dit risico zelfs zeer hoog. [5]

Een ander syndroom waarbij CALM voorkomen is het Legius-syndroom. Dit syndroom kan zich evenals NF1 presenteren

met multipelen CALM, axillaire freckling, een ontwikkelingsachterstand en macrocefalie. [1, 2] Het belangrijkste verschil is dat bij het Legius-syndroom geen tumoren, zoals neurofibromen, opticus gliomen en Lisch noduli voorkomen en ook geen skeletafwijkingen. [2] Vanwege dit verschil is het voor de patiënt wel van belang om het onderscheid tussen NF1 en het Legius-syndroom te maken en dit is vaak alleen mogelijk middels genetische diagnostiek.

Bij patiënten met McCune-Albright syndroom (MAS) zijn CALM ook vaak één van de vroege kenmerken. In tegenstelling tot CALM bij NF1 hebben zij een irreguliere begrenzing

Tabel 1 Genetische syndromen met café au lait maculae

	Betrokken gen(en)	Overerving	Belangrijkste klinische kenmerken (naast de CALM)
Neurofibromatose type 1	NF1	AD	Axillaire freckling, neurofibromen, tumoren van het CZS (zoals optische gliomen en Lisch noduli), skeletafwijkingen en leerproblemen
Segmentale neurofibromatose type 1	NF1	Sporadisch (mozaïcisme)	Symptomen van NF1 beperkt tot een segment van het lichaam
Neurofibromatose type 2	NF2	AD	Bilaterale acusticus neurinomen, astrocytomen, ependymomen, schwannomen, meningeomen, subcutane neurofibromen, polyneuropathie, juveniel subcapsulair cataract
McCune-Albright syndroom	GNAS1	Sporadisch (mozaïcisme)	Segmentale hyperpigmentatie volgens de Blaschko-lijnen, fibreuze dysplasie, hyperfunctionele endocrinopathieën waaronder vroegtijdige puberteit
Legius-syndroom	SPRED1	AD	Macrocefalie, faciale dysmorphieën met hypertelorisme, leerproblemen, lipomen
Noonan-syndroom met multipelen lentiginen (LEOPARD-syndroom)	PTPN11, RAF1, BRAF, MEK1	AD	Lentiginen, faciale dysmorphie, cardiomyopathie, valvulaire pulmonalis klep stenose, kleine gestalte, skeletafwijkingen, doofheid, mentale retardatie; allelisch met het Noonan-syndroom
Cardio-Facio-Cutaan syndroom (CFC)	BRAF, MEK1, MEK2, KRAS	AD	Kleine gestalte, kenmerkend gelaat, hartafwijkingen, dun, krullend haar, mentale en psychomotorische retardatie
Constitutioneel Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD)	PMS2, MLH1, MSH2, MSH6	AR	Lymfomen, leukemieën, hersentumoren, colorectale carcinomen; intertrigineuze freckling

AD autosomaal dominant, AR autosomaal recessief, CALM café-au-lait maculae, LEOPARD (acroniem): lentiginen, ECG-afwijkingen, oculair hypertelorisme, pulmonale stenose, genitale afwijkingen, groeiachterstand, doofheid, NF-1 neurofibromatose Type 1, CZS centraal zenuwstelsel

Tabel 2 Genetische syndromen met lentigines

	Betrokken gen(en)	Overerving	Belangrijkste klinische kenmerken (naast de lentigines)
Peutz-Jeghers syndroom	LKB1/STK11	AD	Multipiele hamartomateuze poliepen, kwaadaardige tumoren van het maagdarmsstelsel en andere organen
Noonan-syndroom met multipiele lentigines (LEOPARD-syndroom)	PTPN11, RAF1, BRAF, MEK1	AD	CALM, faciale dysmorfie, cardiomyopathie, valvulaire pulmonalis klep stenose, kleine gestalte, skeletafwijkingen, doofheid, mentale retardatie; allelisch met het Noonan-syndroom
Carney Complex (CNC)	PRKAR1A	AD	Mucocutane en cardiale myxomen, blue en andere melanocytaire naevi, primair gepigmenteerde nodulaire adrenocorticale dysplasie, endocriene neoplasie

AD autosomaal dominant, LEOPARD Lentigines, ECG-afwijkingen, oculaire hypertelorisme, pulmonale stenose, abnormale genitaliën, groeiachterstand, gehoorverlies

(‘coast of Maine’), volgen zij vaker de lijnen van Blaschko en beperken ze zich tot de midline van het lichaam. Daarnaast zijn het bij MAS vaak minder CALM (<6), zijn ze groter in diameter en donkerder van kleur. [2,6] Bij patiënten met MAS komen deze CALM voor in combinatie met skeletafwijkingen (fibreuze dysplasie) en hyperfunctionele endocrinopathieën (o.a. pubertas precoc, infantieleushing, hyperthyreoïdie). [6]

Ook syndromen zoals Neurofibromatose type 2 (NF2), Noonan syndroom met multipiele lentigines (LEOPARD syndroom), Cardio-Facio-Cutaan (CFC) syndroom en Constitutioneel Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD) kunnen zich presenteren met CALM. In tabel 1 staat een overzicht van deze syndromen met hun (klinische) kenmerken. Aangezien veel genetische syndromen geassocieerd zijn met CALM is deze lijst geenszins volledig, maar toegespitst op de syndromen waarbij CALM een karakteristiek kenmerk van de huid kunnen zijn.

LENTIGINOSEN

Een lentiginose is een aandoening waarbij er multipiele lentigines (enkelvoud lentigo) aanwezig zijn, vaak in het kader van een syndroom. Lentigines zijn kleine (<5mm), vlakke, gepigmenteerde maculae, vaak met scherpe begrenzing, variërend in kleur van lichtbruin, tot donkerbruin of zwart. [7, 8] Zij berusten op een toename van het aantal melanocyten en een toename van het aantal en de grootte van de melanosomen. [7] Hiermee onderscheiden lentigines zich van efeliden (sproeten, freckles) waarbij het aantal melanocyten normaal is, maar de hoeveelheid melanine in de melanocyt onder invloed van zonlicht is toegenomen. [7,8]

Peutz-Jeghers syndroom (PJS) is een zeldzaam syndroom dat naast de lentigines wordt gekenmerkt door gastro-intestinale polyposis en een verhoogd kankerrisico. De lentigines zijn bij PJS vaak de eerste uiting van dit syndroom, ze ontstaan al op de kinderleeftijd en komen meestal voor op de lippen en het mondslijmvlies. Zij kunnen ook op andere lichaamsdelen voorkomen, zoals handen, voeten en genitaliën, en verdwijnen in de meeste gevallen rond de puberteit met uitzondering van lentigines op het mondslijmvlies. [8] Patiënten met PJS hebben een verhoogd risico op zowel gastro-intestinale maligniteiten als maligniteiten in andere organen en preventieve screening hierop is belangrijk.

Een aantal andere aandoeningen zijn ook geassocieerd met lentigines waaronder het Carney Complex (CNC) en Noonan syndroom met multipiele lentigines (LEOPARD syndroom). [8,9] In tabel 2 staan de belangrijkste (klinische) kenmerken van deze syndromen beschreven.

WAAROM JE DE DIAGNOSE NIET WILT MISSEN

Het vroegtijdig stellen van de juiste diagnose kan consequenties hebben voor het beleid. Hoewel de meeste ontwikkelingsproblemen niet voorkomen kunnen worden, kan andere geassocieerde problematiek wel vroegtijdig worden opgespoord en behandeld. Daarnaast kan de diagnose consequenties hebben voor (toekomstige) familieleden.

Kinderen met NF1 kunnen al op jonge leeftijd een optisch glioom krijgen, die alleen met directe oftalmoscopie detecteerbaar is. [4] Vroege detectie is cruciaal voor het behoud van het gezichtsvermogen. Kinderen met PJS kunnen al op jonge leeftijd darmpoliepen hebben die kunnen leiden tot buikklachten, anemie of darmobstructie. [8] Bij kinderen met het Noonan syndroom wil je bijvoorbeeld de hypertrofische cardiomyopathie niet missen, omdat deze is geassocieerd met een hoge mortaliteit. [10] Cardiale myxomen in het kader van CNC kunnen al op jonge leeftijd voorkomen en dienen opgespoord, vervolgd en zo nodig behandeld te worden. [11, 12] Daarnaast kunnen er endocriene tumoren ontstaan bij CNC. Ook bij enkele andere syndromen wordt screening op maligniteiten geadviseerd, zoals bij CMMRD.

AANDACHTSPUNTEN IN DE SPREEKKAMER

Omdat de verschillende syndromen met CALM of lentigines overlap vertonen in hun klinisch beeld is het vaak lastig om op basis van de kliniek een goed onderscheid te maken. Een zorgvuldige anamnese kan dan behulpzaam zijn met aandacht voor de familie anamnese (met name ten aanzien van kanker op jonge leeftijd), consanguiniteit en de neurologische ontwikkeling van het kind. [2] Een deel van de kinderen met CMMRD voldoen bijvoorbeeld aan de criteria voor NF1. Er kan hierbij soms sprake zijn van een positieve familie anamnese voor darmkanker, maar indien dit niet het geval is, sluit dit de diagnose niet uit. [9] De samenwerking tussen dermatoloog, kinderarts en klinisch geneticus is vaak essentieel en uiteindelijk kan genetische diagnostiek de verdenking op een syndroom meestal bevestigen.

SAMENVATTING

Pigmentvlekken bij kinderen kunnen het eerste klinische kenmerk zijn van een onderliggende aandoening of syndroom. Café au lait maculae en lentigines zijn hiervan bekende voorbeelden. Café au lait maculae kunnen geassocieerd zijn met syndromen zoals neurofibromatose type 1, Legius syndroom en McCune-Albright syndroom. Lentigines worden gezien bij bijvoorbeeld Peutz-Jeghers syndroom en Noonan syndroom met multipole lentigines (LEOPARD syndroom). Een vroegtijdige diagnose is belangrijk om de juiste screening en surveillance af te spreken voor deze kinderen.

TREFWOORDEN

pigmentvlek, café au lait maculae, lentigines, neurofibromatose, genetische syndromen

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

Hyperpigmented macules in children can be the first clinical sign of an underlying condition or syndrome. Café au lait maculae and lentigines are well-known examples. Café au lait maculae may be associated with syndromes such as neurofibromatosis type 1, Legius syndrome and McCune-Albright syndrome. Lentigines are seen in Peutz-Jeghers syndrome and Noonan syndrome with multiple lentigines (LEOPARD syndrome). Early diagnosis is important to agree on appropriate screening and surveillance for these children.

KEYWORDS

hyperpigmentation, café au lait macules, lentigines, neurofibromatosis, genetic syndromes of pigmentation

ACKNOWLEDGEMENT

De auteur bedankt klinisch genetici Paulien Terhal, Saskia Hopman en Marjolijn Jongmans voor hun kritische becommentariëring van dit artikel.

LITERATUUR

1. Anderson S. Café au Lait Macules and Associated Genetic Syndromes. *J Pediatr Health Care Jan-Feb 2020*;34(1):71-81.
2. Albaghdadi M, Thibodeau ML, Lara-Corrales I. Updated Approach to Patients with Multiple Café au Lait Macules. *Dermatol Clin.* 2022 Jan;40(1):9-23.
3. Jha SK, Mendez MD. Cafe Au Lait Macules. StatPearls Publishing LLC Treasure Island (FL), 2022. Beschikbaar op https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557492/?report=reader#_NBK557492_pubdet. Geraadpleegd op 15 januari 2022.
4. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 2019;143(5):e20190660.
5. Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeef H et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jun;76(6):1077-1083.e3.
6. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):139
7. Lodish MB, Stratakis CA. The differential diagnosis of familial lentiginosis syndromes. *Fam Cancer.* 2011 Sep;10(3):481-90.
8. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021 May 1;37(3):245-254.
9. Richtlijn PTEN Hamartoom Tumor Syndroom 2015. Beschikbaar op https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/pten_hamartoom_tumor_syndroom/algemeen.html. Geraadpleegd op 21 januari 2022.
10. Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, et al. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2011 Jan-Feb;6(1):41-7.
11. Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24:389-399.
12. Correa R, Salpea P, Stratakis C. Carney Complex: an update *Eur J Endocrinol.* 2015 October ; 173(4): M85-M97.

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies de Graaf

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl