

WEISSE FLECKEN BEI KINDERN – DIAGNOSTISCHER ÜBERBLICK

Christina Bürgler, Stefanie Häfliger, Carolina Gouveia

Erkrankungen mit Pigmentveränderungen können – hauptsächlich aus kosmetischen Gründen – bei Kindern tiefgreifende psychosoziale Auswirkungen haben. Eine Hypopigmentierung in dieser Altersgruppe kann die Folge einer Vielzahl von kongenitalen und erworbenen Erkrankungen sein.

Die Hautfarbe ist hauptsächlich durch Melanin und Blut definiert. Der Begriff *Hypopigmentierung* bezieht sich auf jegliche Form mit reduzierter Pigmentation, während der Begriff *Hypomelanose* spezifisch eine Reduktion im Melaningehalt beschreibt. Der Begriff *Depigmentierung* beschreibt im Unterschied zur Hypopigmentierung ein (fast) totales Fehlen von Pigment, was durch die sichtbare unterliegende Dermis zu einem weisslichen Erscheinungsbild führt. Hypopigmentierte Pigmentstörungen können nach ihrer Ätiologie, dem Alter bei Erkrankungsbeginn und ihrer Ausdehnung klassifiziert werden.

In der frühen Kindheit sind die meisten dieser Erkrankungen genetischen Ursprungs und präsentieren sich entweder mit generalisierter Pigmentreduktion (z.B. Okulokutaner Albinismus, Angelman-Syndrom, angeborene metabolische Störungen wie die Phenylketonurie, Homocystinurie und viele mehr) oder als kongenitale, lokalisierte hypopigmentierte Flecken.¹⁾

In der späteren Kindheit sind die meisten hypopigmentierten Erkrankungen erworben und führen zu einer lokalisierten Hypopigmentierung. Zusätzliche klinische Merkmale wie die Lokalisation des betroffenen Hautareals, das Ausmass des Pigmentverlusts und andere assoziierte morphologische Zeichen können zur weiteren Differenzierung der Erkrankungen helfen.^{1,2)}

Das Erkennen von lokalisierten hypopigmentierten Läsionen ist relativ einfach bei Patienten mit dunklerem Hauttyp. Bei Patienten mit hellem Teint hingegen werden hypopigmentierte Läsionen häufig erst nach der ersten Sonnenexposition – als Folge der Bräunung der normalen umgebenden Haut – offenbart, typischerweise in den ersten zwei Lebensjahren (z.B. Ash-leaf Makulae und Pigmentmosaik).

Zur Unterscheidung zwischen depigmentierten und hypopigmentierten Läsionen hilft die Untersuchung mittels Wood-Lampe (Wood-Licht, UVA 320-340nm). Diese ist insbesondere bei hellem Hauttyp

von grossem Nutzen, da Hypo- und Depigmentierungen bei diesen Patienten oft schwierig zu erkennen sind. Die depigmentierten Läsionen der Vitiligo, des Piebaldismus und des Waardenburg Syndrom erscheinen durch den Verlust von epidermalem Melanin im Wood-Licht als bläulich-weiße, leuchtende Flecken mit scharfer Begrenzung. Hypopigmentierte Läsionen mit vermindertem Melaningehalt, wie beispielsweise beim Pigmentmosaik oder Ash-leaf Makulae, erscheinen zwar weiss unter dem Wood-Licht, werden durch dieses aber nicht verstärkt. Im Gegensatz dazu wird ein Naevus anaemicus, verursacht durch eine lokale dermale Vasokonstriktion mit normalem darüberliegendem epidermalem Pigment, im Wood-Licht nicht hervorgehoben. Bei der Pityriasis versicolor fluoresziert der verursachende Hefepilz im Wood-Licht gelblich, während die Pityriasis alba unerkant bleibt.³⁾

In dieser Übersichtsarbeit fokussieren wir hauptsächlich auf lokalisierte hypopigmentierte Erkrankungen mit klinisch nicht palpablen weissen Flecken. Dabei legen wir einen besonderen Fokus auf die Vitiligo. Erkrankungen, die nebst einer Hypopigmentierung und ggf. leichter Schuppung oder Rötung noch zusätzliche Hautveränderungen aufweisen, sind nicht Teil dieser Arbeit. Die Differentialdiagnosen der hier diskutierten Erkrankungen sind in der *Tabelle 1*, angepasst aus Ezzedine et al (2016) und Tey (2010)^{1,2)}, praxisorientiert zusammengefasst.

Kongenitale oder genetisch bedingte Hypomelanosen

Hypopigmentiertes Mosaik

Der Begriff «Pigmentmosaik» umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Diese sind Folge eines genetischen Mosaiks im betroffenen Areal. Es wurden diverse zytogenetische Abnormalitäten multipler Chromosomen beschrieben, welche entweder die Expression oder Funktion der Pigmentbildung beeinflussen können.

Klinisch finden sich hypopigmentierte Flecken der Haut, die (abhängig vom Zeitpunkt der Mutation während der Embryogenese) ein oder mehrere Segmente betreffen können (*Abb. 1A*). Am häufigsten ist das hypopigmentierte Mosaik linear (schmal) oder blockartig (breit) entlang der Blaschkolinien angeordnet. Daneben wurden fünf weitere Muster des Pigmentmosaiks beschrieben: das schachbrett-artige (alternierende Quadrate normaler und hypo-/hyperpigmentierter



Christina Bürgler



Carolina Gouveia

Korrespondenz:
carolina.gouveia
@insel.ch

Beginn in der frühen Kindheit		Beginn in der späteren Kindheit	
Hypopigmentiert	Depigmentiert	Hypopigmentiert	Depigmentiert
<i>Kongenital</i> – Naevus anaemicus – Ash-leaf Makulae – Hypopigmentiertes Mosaik <i>Erworben</i> – Post-entzündliche Hypomelanose	<i>Kongenital</i> – Piebaldismus – Waardenburg-Syndrom <i>Erworben</i> – Vitiligo	– Postinflammatorische Hypopigmentierung • Ekzem / Pityriasis alba • Sarkoidose • Pityriasis rosea • Trauma • Pityriasis lichenoides chronica • Psoriasis • Lichen striatus • Chemische, medikamentöse und physikalische Hypomelanose – Lichen sclerosus und Morphea – Mycosis fungoides – Infektiös • Pityriasis versicolor • Progressive makuläre Hypomelanose • Lepra	– Vitiligo

Tabelle 1: Differentialdiagnosen bei lokalisierter De- und Hypopigmentierung mit Beginn in der frühen und späteren Kindheit (adaptiert aus Tey 2010 und Ezzedine et al. 2016)

Haut), phylloide (blatt-artige oder längliche Makulae mit ventraler und dorsaler Mittellinienbegrenzung), gefleckte (ohne Mittellinienbegrenzung), unilaterale und das schärpen-artige Muster.⁴⁾

Bisher wurden zur Beschreibung der verschiedenen klinischen Bilder zahlreiche, meist deskriptive Begriffe (u.a. Naevus depigmentosus, Naevus achromicus, Hypomelanosis of Ito, Naevoide Hypomelanose, Incontinentia pigmenti achromians u.v.m.) verwendet. Diese führen (auch wegen uneinheitlicher Definition) zu Verwirrung, da sie eigentlich alle die gleiche, klinisch heterogene Krankheit beschreiben. In Zukunft sollte deshalb auf diese Namen verzichtet und stattdessen der präzisere Begriff Pigmentmosaik verwendet werden.

Ein Pigmentmosaik (dieses kann hypo- oder hyperpigmentiert sein; selten können auch gleichzeitig Hypo- und Hyperpigmentierungen bei demselben Patienten gefunden werden) ist in der Regel nicht hereditär, obwohl selten familiäre Fälle beschrieben wurden. Die Prävalenz des hypopigmentierten Mosaiks variiert von 0.4-0.7 % für milde Ausprägungen (ehemals Naevus depigmentosus) bis 1/8'000-10'000 Kinder für grossflächige blaschkolineäre Hypopigmentierungen.⁴⁾ Beide Geschlechter sind gleich betroffen. Obwohl die Läsionen bei Geburt meist schon vorhanden sind, werden sie häufig erst nach der ersten Sonneneexposition bemerkt. Die Häufigkeit von extrakutanen Manifestationen variiert je nach Literatur zwischen 30-56% der betroffenen Patienten, mit zunehmender Prävalenz je ausgedehnter das Pigmentmosaik ist. Am häufigsten werden neurologische (Entwicklungsverzögerung, mentale Retardierung, Epilepsie u.v.m.), okuläre (Mikrophthalmie, Ptose, Strabismus u.v.m.) und

muskuloskelettale Befunde (Skelettdeformitäten wie Skoliose oder Klinodaktylie, Gesichtsdysmorphie u.v.m.) beschrieben. Die grosse Variabilität extrakutaner Manifestationen in Assoziation mit einer hypopigmentierten Hautläsion unterstreicht die grosse genetische Heterogenität eines Pigmentmosaiks.⁴⁾

Von einem hypopigmentierten Mosaik zu unterscheiden ist der **Naevus Anaemicus**. Es handelt sich nicht um eine Pigmentstörung, sondern um eine lokalisierte vaskuläre Anomalie mit gegenüber Katecholaminen hypersensitiven Gefässen, die zum klinischen Bild einer hellen Makula führt. Zur klinischen Unterscheidung hilft die Diaskopie (Glasspateldruck auf den Randbereich lässt diesen verschwinden), die Untersuchung mittels Wood Licht (keine Akzentuierung im Wood-Licht) sowie das Reiben der Läsion (Fehlen eines Erythem nach Reibung.)

Die hypo- oder hyperpigmentierten, den Blaschkolinien folgenden Streifen eines Pigmentmosaiks müssen ebenfalls von jenen der **Incontinentia pigmenti** unterschieden werden. Bei dieser x-chromosomal dominanten Erkrankung (Mutation im NEMO-Gen) finden sich initial vesikulöse und verruköse Läsionen, die erst im weiteren Krankheitsverlauf hyper- und schlussendlich hypopigmentiert werden.

Andere umschriebene, kongenitale hypopigmentierte Läsionen

Die von einem Pigmentmosaik und dem Naevus anaemicus wichtigste Differenzialdiagnose bei kongenitalen hypopigmentierten Makulae sind die hypopigmentierten Makulae bei **Tuberöser Sklerose**. Diese sind typischerweise oval (wegen ihrer Ähnlichkeit zur Form eines Eschenblatt häufig auch «Ash leaf spots» ge-

Fortbildung

nannt), seltener auch punktförmig («confetti-like») (Abb. 1B). Sie sind das erste kutane Zeichen dieser autosomal-dominant vererbten (Mutation im TSC1 oder TSC2 Gen) neurokutanen Multisystemerkrankung, die mit einer Prävalenz von 1-5/10'000 insgesamt selten auftritt. Nur in 10% der Patienten mit tuberöser Sklerose finden sich solitäre Ash-leaf Makulae. Wenn sich bei einem Neugeborenen oder Säugling multiple (>3) Ash-leaf Makulae finden, sollte aktiv nach der Tuberösen Sklerose gesucht werden. Weitere kutane Zeichen der tuberösen Sklerose wie die zentrofazialen Angiofibrome, periungualen Fibrome oder Bindegewebs-Naevi treten erst mit zunehmendem Alter im Krankheitsverlauf auf.

Die **Cole disease**, eine äusserst seltene autosomal-dominante Erkrankung (Mutation im ENPP1 Gen) ist charakterisiert durch die Kombination von guttata-artigen hypopigmentierten Makulae der Extremitäten, papulösen palmoplantaren Hyperkeratosen und selten zusätzlich kutanen Verkalkungen.⁵⁾

Wenn sich in nächster Nähe kongenitale hypo- und hyperpigmentierte Flecken oder Streifen auf umgebend normaler Haut finden, muss an die **Cutis tricolor** gedacht werden. Es handelt sich um eine ebenfalls sehr seltene Erkrankung mit Twin-Spotting Phänomen, die bisher als rein kutanes Phänomen, in Kombination mit anderen kutanen Auffälligkeiten auch als Teil eines komplexen Syndroms beschrieben wurde.⁶⁾

Erworbene Hypomelanosen

Vitiligo

Die Vitiligo ist eine chronische, durch den progressiven Verlust kutaner Melanozyten und der Veränderung ihrer normalen Funktion gekennzeichnete Erkrankung. Die Folge sind hypopigmentierte und über die Zeit zunehmend amelanotische, depigmentierte Hautareale.

Klassifikation und Pathogenese

Gemäss der Konsensusdefinition der Europäischen Vitiligo Task Force wird die Vitiligo in eine generalisierte (vulgaris) oder nicht-segmentale Vitiligo (NSV) und in eine segmentale Vitiligo (SV) klassifiziert. Von einer gemischten Vitiligo spricht man, wenn gleichzeitig segmentale und nicht-segmentale Läsionen in demselben Patienten vorliegen. Innerhalb der NSV werden wiederum verschiedene Subphänotypen beschrieben, unter anderen die akrofaziale (limitiert auf das Gesicht, die Hände, Füsse und Körperöffnungen), mukosale (oral und/oder genital), fokale, generalisierte und universale Vitiligo (mehr als 60 bis 90% der Körperoberfläche) sowie seltene Formen (punktförmig, minor, follikulär).⁷⁾

Bezüglich der Pathogenese ist die aktuell führende Theorie, dass es sich bei der generalisierten Vitiligo um eine multifaktorielle, polygenetische, T-Zell medierte Autoimmunerkrankung handelt, die nur bei einer Minderheit von genetisch suszeptiblen Individuen manifest wird und stark von Umweltfaktoren als Trigger abhängig ist. Im Gegensatz dazu tritt die isolierte SV fokale auf Basis einer lokalen Krankheitssuszepti-



Abbildung 1: Klinisches Bild eines hypopigmentierten Mosaiks (A) und von Ash-leaf Makulae bei tuberöser Sklerose (B)

bilität auf und ist nicht mit Autoimmunphänomenen assoziiert.²⁾

Die weltweite Prävalenz reicht von 0.5 % bis 2.16 % der Bevölkerung. Die Erkrankung betrifft Menschen aller Altersgruppen und beider Geschlechter gleich. In etwa einem Drittel bis der Hälfte aller Fälle liegt der Krankheitsbeginn in der Kindheit, davon wiederum entwickeln rund 25 % die Erkrankung vor dem 10. Lebensjahr.⁸⁾⁹⁾

Bei Erkrankungsbeginn in der Kindheit liegt das durchschnittliche Alter je nach Studie zwischen 5 bis 10 Jahren. Die Erkrankung ist recht selten bei Kindern jünger als 2 Jahre (11 % der pädiatrischen Fälle), im Gegensatz zu kongenitalen Pigmentstörungen wie beispielsweise dem Pigmentmosaik.²⁾ Ob eine kongenitale Vitiligo existiert, wird nach wie vor kontrovers diskutiert.⁹⁾

Assoziationen

Patienten mit Vitiligo haben ein erhöhtes Risiko, andere autoimmune Erkrankungen zu entwickeln, namentlich eine Alopezia areata, autoimmun hämolytische Anämie, Autoimmune Schilddrüsen-Erkrankung, Diabetes mellitus, entzündliche Darmerkrankung, Morphea, Multiple Sklerose, Pemphigus vulgaris, Perniziöse Anämie, Psoriasis, Rheumatoide Arthritis oder systemischen Lupus Erythematosus. Je ausgedehnter und prolongierter die Krankheit, desto höher ist die Prävalenz an assoziierten Autoimmun-Krankheiten.¹⁰⁾

In bis zu 30 % der Fälle ist die Familienanamnese positiv für Vitiligo.¹⁰⁾ Bei Familienangehörigen wurde zudem über das Auftreten assoziierter Autoimmun-krankheiten berichtet, so über Vitiligo selbst, eine autoimmune Schilddrüsen-Krankheit, Perniziöse Anämie, Addison Krankheit, systemischen Lupus Erythematosus und entzündliche Darmerkrankung.

Es scheint zwei Subsets von Vitiligo-Patienten zu geben: Jene mit frühem Krankheitsbeginn (12 Jahre oder jünger) mit mehr Halo Naevi, Koebner Phänomen

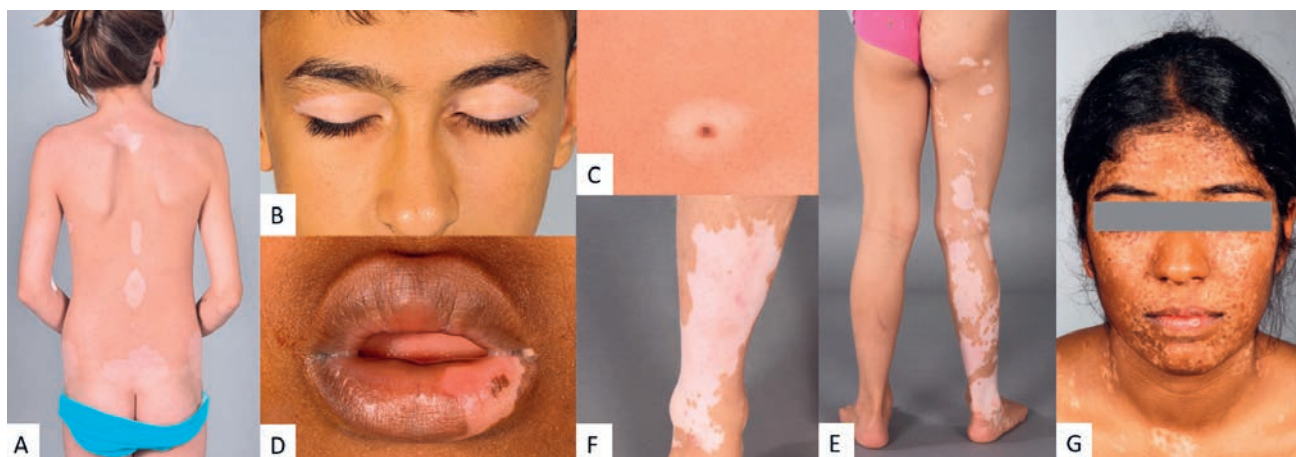


Abbildung 2: Klinisches Bild einer Vitiligo vulgaris (man beachte die symmetrische Verteilung, die Poliose und der Befall von exponierten Stellen wie den Ellbogen) (A), einer Vitiligo vulgaris mit Leukotrichie der Wimpern (B), eines Halo-Nävus (C), einer Vitiligo der Schleimhaut (D), einer segmentalen Vitiligo (E) mit Leukotrichie (F) und einer follikulären Repigmentierung im Gesicht (G)

(Entwicklung einer Läsion als Antwort auf ein Trauma), positiver Familienanamnese, segmentaler Krankheit und Atopie. Dann gibt es jene mit spätem Krankheitsbeginn (nach dem 12. Lebensjahr) mit mehr akrofazialen Läsionen und Schilddrüsen-Erkrankungen.²⁾ Bei Kindern ist die nicht-segmentale oder generalisierte Vitiligo die häufigste Manifestationsform. Nichtsdestotrotz ist der prozentuale Anteil an segmentaler Vitiligo (SV) höher bei Kindern verglichen mit Erwachsenen.⁹⁾

Klinische Aspekte

Klinisch wird die Vitiligo-Läsion definiert als asymptomatische, elfenbeinweisse, gut umschriebene, nicht-palpable und nicht-schuppene Läsion mit üblicherweise ovalem oder linearem Umriss. Typisch sind die konvexen Ränder (Abb. 2A). Die Lokalisation, Grösse (von einigen Millimetern bis hin zu grossen Flecken) und Form der individuellen Läsionen kann erheblich variieren. Bei der Erstbeurteilung eines Patienten ist die Unterscheidung zwischen SV und NSV essentiell, da sich die Prognose, der Verlauf und das Therapieansprechen massgeblich unterscheiden.²⁾ Bei der **NSV** betreffen die depigmentierten Makulae bilateral multiple Areale des Körpers, gewöhnlich in einem symmetrischen Muster. Die Erkrankung kann ihren Beginn an irgend einer Körperstelle nehmen, häufig sind jedoch exponierte Areale wie die Handrücken und Fingerstreckseiten, Nacken und Gesicht initial betroffen. Andere Prädispositionsstellen sind die Körperfalten (Axillae und Leisten), Körperöffnungen (Augen, Nasenlöcher, Mund, Nabel, Areolen, Genital- und Perianalregion) und Haut über Knochenvorsprüngen wie die Ellbogen, Knie, Knöchel und Schienbeine. Bei einigen Patienten werden auch die Haare in Vitiligo-Läsionen weiss (Leukotrichie oder Poliose), was bei unklarer Diagnose (z.B. in frühen Läsionen, welche noch nicht komplett depigmentiert sind) zur Diagnosebestätigung helfen kann (Abb. 2B)¹⁾.

Patienten mit Vitiligo, insbesondere jene mit präpubertärem Krankheitsbeginn, haben häufig auch Halo Naevi (pigmentierte Naevi umgeben von einer depigmentierten Zone) (Abb. 2C). Eine Leukotrichie im Bereich der Kopfhaut kann dem Krankheitsbeginn der Vi-

tiligo mehrere Monate bis Jahre vorangehen und bleibt häufig unbemerkt, vor allem wenn sie lokalisiert auftritt oder mit einem Halo Naevus korrespondiert.⁹⁾

Rund 15% betroffener Kinder zeigen in Assoziation mit einem Trauma/Reibung oder Sonnenbrand ein Köbner Phänomen. Orte wie die Knie, Ellbogen, Schienbeine, Arme und Hände werden bei Kindern häufig aufgeschürft und zerkratzt und sind oft die Stellen mit initialer Depigmentierung. Bei Kleinkindern ist auch eine Erstmanifestation in der Perianalregion und am Gesäss nicht selten und bleibt häufig unerkannt. Möglich, dass es sich um ein durch eine irritative Windeldermatitis getriggertes Köbner Phänomen handelt.⁹⁾

Innerhalb des Spektrum der NSV wurden einige seltene Formen beschrieben: Die *Vitiligo punctata* verweist auf erbsengrosse depigmentierte Makulae, welche irgendeinen Bereich des Körpers betreffen können. Die *Vitiligo minor*, selten beschrieben bei Kindern, ist durch vorwiegend im Gesicht lokalisierte hypopigmentierte Makulae charakterisiert. Die *Follikuläre Vitiligo* betrifft primär das follikuläre Reservoir der Melanozyten und führt zum Weisswerden der meisten Körperhaare, selten auch zu depigmentierten Makulae. Die *Vitiligo der Schleimhaut*, ebenfalls selten bei Kindern, beschreibt eine Beteiligung der oralen und/oder genitalen Schleimhaut als Teil einer generalisierten Vitiligo oder als isolierten Zustand (Abb. 2D). Bei auf die Schleimhaut limitierten weisslichen Flecken sollte als Differentialdiagnose immer an einen Lichen sclerosus gedacht werden.

Bei der **SV** folgen die depigmentierten Läsionen unilateral (asymmetrische Vitiligo) einer segmentalen oder bandförmigen Verteilung. In der Regel ist bei der SV nur ein einzelnes Segment betroffen, wobei in der Literatur der Befall von zwei oder mehr Segmenten mit ipsi- oder kontralateraler Verteilung beschrieben wurde. Typisch ist ein rasches Auftreten des Befundes und der frühe Mitbefall des Melanozyten Reservoirs der Haarfollikel (Abb. 2E). Die Erkrankung stabilisiert sich jedoch typischerweise auch rasch über wenige Monate. Die SV muss von der fokalen Vitiligo mit

Fortbildung

einer solitären kleinen Läsion ohne klar segmentaler Verteilung und vom hypopigmentierten Mosaik (siehe oben) unterschieden werden.²⁾

Diagnostik und spezielle Laboruntersuchungen

Für die SV ist im klinischen Alltag keine medizinische Abklärung notwendig. Bei Kindern mit NSV hingegen wird eine Routine Basisuntersuchung empfohlen. Diese beinhaltet ein grosses Blutbild, Metabolisches Profil (sofern klinisch gerechtfertigt), Screening der Schilddrüsenfunktion (TSH), die Bestimmung der Schilddrüsen-Antikörper (Anti-Thyropoxidase und Anti-Thyroglobulin) sowie des 25-(OH)-Vitamin D. Ein tiefes Vitamin D identifiziert ein Subset von Patienten mit höherer Tendenz für sekundäre Autoimmunität. Ein Screening für Antinukleäre Antikörper (ANA) wird erst vor allfälliger Lichttherapie empfohlen. Weitere Screening-Untersuchungen sollten bei Vorliegen von Zeichen und Symptomen für eine andere autoimmune Erkrankung oder bei eindeutiger Familienanamnese für Autoimmunität erfolgen.^{2/9)}

Differenzialdiagnosen

Die Vitiligo muss von zahlreichen anderen Entitäten unterschieden werden, welche anderweitig in dieser Review-Arbeit erwähnt sind. Wenn die depigmentierten Flecken kongenital und von einer weissen Stirnlocke begleitet auftreten, sollten genetische Erkrankungen wie der Piebaldismus oder das Waardenburg-Syndrom vermutet werden.

Der **Piebaldismus** ist eine autosomal-dominante Erkrankung und durch das Fehlen epidermaler Melanozyten charakterisiert. Die Läsionen sind bei Geburt vorhanden und bleiben im Laufe des Lebens nahezu immer stabil. Die depigmentierten Areale beinhalten die typische weisse Haarlocke über der Stirn (die sogenannte «weisse Stirnlocke») und sind klassischerweise über ventralen Oberflächen (Stirnmitte, anteriorer Stamm und mittlere Extremitäten) verteilt, kaum je in Nähe der Mittellinie am Rücken, an Trauma-anfälliger oder intertriginöser Lokalisation zu finden. Die Läsionen haben keine konvexen Ränder und es finden sich normal- bis hyperpigmentierte Inseln innerhalb und im Randbereich der depigmentierten Flecken.

Bei Patienten mit Zeichen eines Piebaldismus (weisse Stirnlocke und Depigmentierung der Haut) sollte nach Merkmalen des **Waardenburg Syndrom (WS)** gesucht werden. Dem WS liegt eine Störung der Melanozyten zur Migration und dem Überleben in der Epidermis, den Haarfollikeln, der Iris und im Innenohr zugrunde. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von autosomalen Erkrankungen (WS Typ 1 bis 4) die u.a. eine Heterochromie der Iris, eine breite Nasenwurzel und kongenitale Innenohrschwerhörigkeit beinhalten (Abb. 3).

Verlauf und Prognose

Die SV ist rasch progressiv (über 6 Monate bis 2 Jahre) mit frühem Auftreten einer Leukotrichie, stabilisiert sich jedoch auch ohne Behandlung rasch. Sie spricht schlechter auf eine Behandlung an als andere Varianten, möglicherweise wegen der häufigen Assoziation

mit einer Leukotrichie und dem hieraus fehlenden follikulären Melanozyten-Reservoir zur Repigmentierung.²⁾

Der Verlauf der NSV ist im Gegensatz dazu nicht vorhersehbar und zeigt eine Tendenz zu zyklischem Verhalten. Dies beinhaltet ruhige Perioden (minimale Melanozyten-Destruktion) und beschleunigten Phasen (rasche Progression über Wochen und Monate) gefolgt von stabilen Phasen oder sogar partieller Repigmentierung, welche ohne jegliche therapeutische Intervention oder nach Sonnenexposition auftritt. Das Weisswerden der Haare tritt eher später im Krankheitsverlauf auf. Die Repigmentierung geschieht in den meisten Fällen als peri-follikuläre sommersprossen-artige Punkte (wegen Migration der Melanozyten aus den Haarfollikeln), jedoch ist auch eine diffuse, vom Randbereich ausgehende Repigmentierung möglich. Die höhere Tendenz zur Repigmentierung im Gesichts- und Halsbereich, im Vergleich zu anderen Lokalisationen, wie z.B. den Händen, kann auf die höhere Dichte von Haarfollikeln und die häufigere Exposition zu UV-Licht zurückgeführt werden (Abb. 2F) 2).

Psychologische Auswirkungen

Die psychologischen Auswirkungen einer Vitiligo in der Kindheit können tiefgreifend sein. Während kleine Kinder durch eine Vitiligo kaum je gestört sind, hat diese bei älteren Kindern oft erhebliche psychologische Auswirkungen. Obwohl sichtbare physische Begleitsymptome fehlen (verglichen zu anderen häufigen, chronischen dermatologischen Erkrankungen wie dem Ekzem oder der Psoriasis), führt die Vitiligo ab einem gewissen (variablen) Alter zu einer enormen emotionalen Belastung. Sie schränkt nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern auch die deren Eltern ein. Patienten beschwerten sich häufig über die Unwissenheit der Ärzte bezüglich möglicher Behandlungsoptionen, und dass diese die Vitiligo nur als eine «kosmetische Erkrankung» wahrnehmen.²⁾

Behandlung

Die Behandlungsoptionen für die Vitiligo in der Kindheit sind limitiert und stellen eine therapeutische Herausforderung für Dermatologen dar, da es keine zugelassene oder für diese Indikation vorgesehene Therapie gibt. Zudem existieren nur wenige randomisierte klinische Studien, welche die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmöglichkeiten der Vitiligo explizit bei Kindern untersucht haben.¹¹⁾



Abbildung 3: Geschwister mit Waardenburg-Syndrom (man beachte die weisse Stirnlocke und die Pigmentveränderung der Iris)

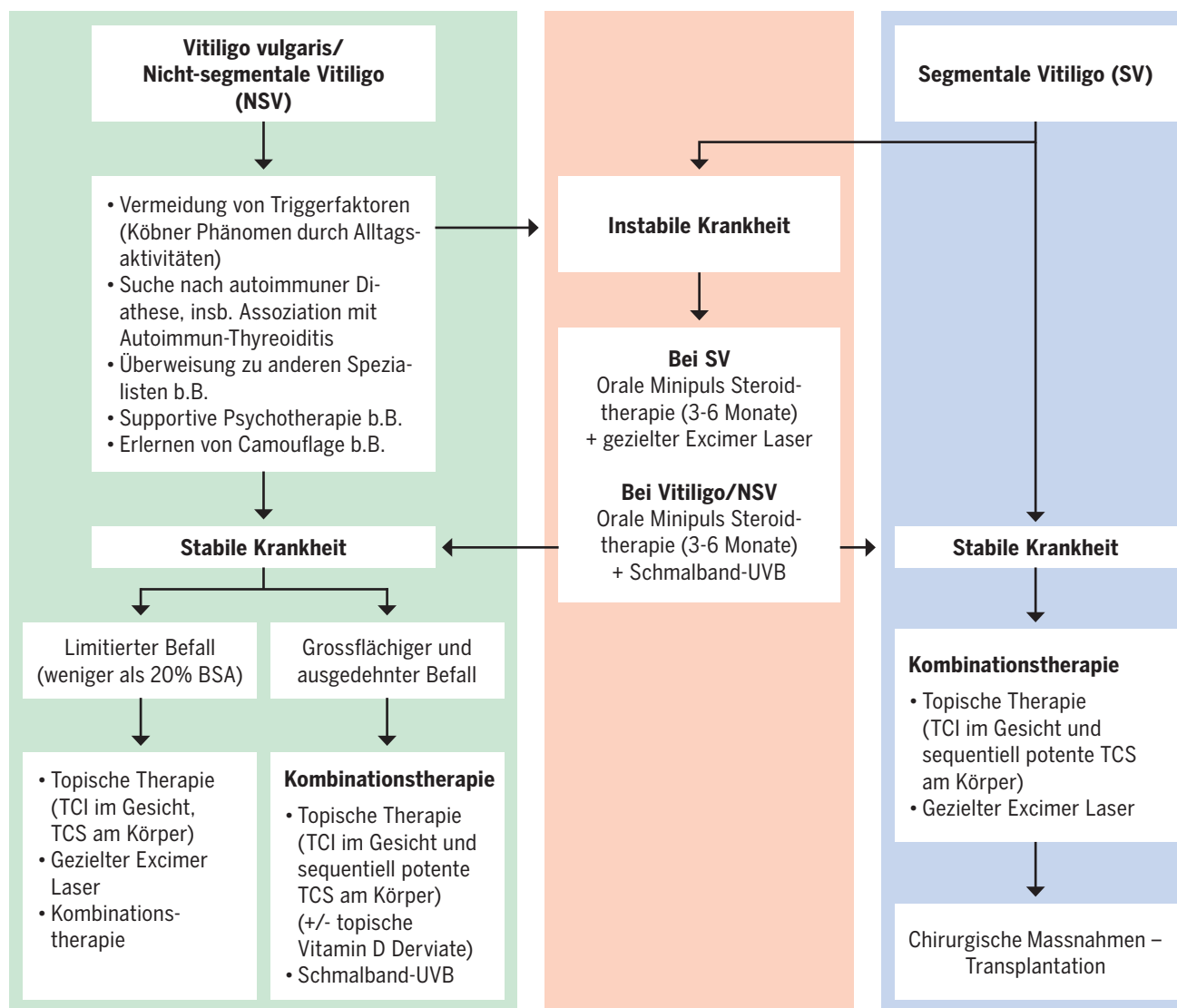


Tabelle 2: Therapeutischer Algorithmus für Vitiligo im Kindesalter (adaptiert aus Ezzedine et al. 2016);

BSA = Body surface area, TCI = Topische Calcineurin Inhibitoren, TCS = topische Kortikosteroide

Ein praktischer Behandlungsansatz der Vitiligo im Kindesalter, basierend auf dem Typ, der Ausdehnung und Aktivität der Erkrankung, wurde durch Ezzedine et al. vorgeschlagen (Tabelle 2) ²⁹⁾.

Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom

Das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom ist eine seltene Autoimmune Erkrankung, charakterisiert durch eine bilaterale Vitiligo, Poliose, granulomatöse Uveitis, Alopezie, Dysakusis, Taubheit und manchmal meningeale Irritation oder encephalitische Symptome. Sie manifestiert sich gewöhnlich um die dritte oder vierte Lebensdekade, kann jedoch auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten. ¹²⁾

Post-entzündliche Hypomelanose

Diverse entzündliche Hauterkrankungen (u.a. Psoriasis, Seborrhoisches Ekzem, Neurodermitis, oder Lichen sclerosus) können über eine Störung der Melanozyten oder der Melanozyten-Keratinocyten Interaktion zu einer postentzündlichen Hypomelanose führen. Die post-entzündliche Hypomelanose ist entsprechend eine sehr häufige Erscheinung und lässt sich beson-

ders gut auf stark pigmentierter oder gebräunter Haut sehen. Sie manifestiert sich im Anschluss an oder zeitgleich wie das entzündliche Geschehen. Es kommt also durchaus vor, dass mehrere Konsultationen nötig sind, um die primäre entzündliche Läsion zu identifizieren. Selten, z.B. bei der Sarkoidose oder Mycosis fungoides, können die hypopigmentierten Läsionen auch ohne eine jemals klinisch evidente vorangehende Entzündung auftreten. Je nach zugrundeliegender Hauterkrankung handelt es sich um einen lokalisierten oder ausgedehnten Befund mit reduziertem Pigment. Schwere lokale Entzündungen können jedoch bis zu einem totalen Funktionsverlust oder sogar Zelltod von Melanozyten führen, was klinisch zu einer kompletten Depigmentierung führt (z.B. bei schwerer atopischer Dermatitis oder diskoidem Lupus Erythematodes).

Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt, da die Hautbiopsie meist nur unspezifische Veränderungen zeigt. Bei Fehlen von primär entzündlichen Läsionen und/oder Verdacht auf eine Sarkoidose oder Mycosis fungoides kann die Histologie zur Diagnosesicherung beitragen.

Pityriasis alba

Die Pityriasis alba ist charakterisiert durch mehrere unscharf begrenzte, runde bis ovale, hypopigmentierte und fein schuppende Makulae. Diese finden sich vor allem im Gesicht (insbesondere an den Wangen), können aber auch an Schultern und Armen auftreten und haben meist einen Durchmesser von 0.5 bis 3cm (Abb. 4). Selten beklagen die Patienten leichten Juckreiz. Pathogenetisch wird eine schwache ekzematöse Dermatitis vermutet, welche den Melanosomen-Transport von Melanozyten zu Keratinozyten stört. Es ist also nicht verwunderlich, dass die Pityriasis alba eine häufige Manifestation bei Kindern mit Atopischer Dermatitis ist und besonders bei dunklem Hauttyp und in den Sommermonaten gut sichtbar ist. Die Diagnose wird klinisch gestellt.

Mycosis fungoides

Primär kutane T-Zell Lymphome im Kindesalter sind insgesamt äusserst selten. Die Mycosis fungoides (MF) ist die häufigste Form. Sie manifestiert sich besonders im Kindesalter vergleichsweise oft in ihrer hypopigmentierten Variante, so dass bei atypischem klinischem Bild oder Verlauf einer der benignen Differentialdiagnosen unbedingt an eine MF gedacht werden soll. Klinisch finden sich über die Zeit zunehmende, hypomelanotische Läsionen an nicht-sonnenexponierten Körperstellen von Stamm und Extremitäten. Diese sind asymptomatisch oder leicht juckend und können eine diskrete Infiltration und/oder ein Erythem aufweisen. Bei klinischem Verdacht ist zur Diagnosesicherung eine Biopsie notwendig, welche typischerweise einen prominenten Epidermotropismus zeigt. Die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden und Lichttherapie (UVB Schmalband oder PUVA Therapie) ist effizient, wobei die Rezidivrate hoch ist. Insgesamt scheinen der Verlauf und die Prognose der hypomelanotischen MF jedoch besser zu sein als jene der klassischen MF.¹³⁾

Infektiöse Hypomelanose

Diverse Infektionen der Haut können zu einer Hypomelanose führen. Wichtige Vertreter sind die Pityriasis versicolor, die progressive makuläre Hypomelanose und die Lepra.

Bei der **Pityriasis versicolor**, auch Tinea versicolor genannt, handelt es sich um eine nicht entzündliche, oberflächliche Mykose durch den lipophilen Hefepilz der Gattung *Malassezia*. Klinisch finden sich runde bis ovale, hypomelanotische, minimal schuppende Makulae in der Grösse von meist einigen Millimeter bis wenigen Zentimeter (Abb. 5). Die Primärläsionen sind gewöhnlich symmetrisch am oberen Stamm und den Schultern lokalisiert und können zentral konfluieren. Während bei dunklem Hauttyp und gebräunter Haut die hypomelanotische, infizierte Haut gut abgrenzbar ist, hilft bei Kindern mit hellem Hauttyp eine Untersuchung mit dem Wood Licht zur Detektion aller Läsionen. Die Diagnose wird klinisch gestellt und kann durch den Nachweis von Pilzhyphen im Schuppenpräparat (KOH) bestätigt werden. Die Behandlung erfolgt mit topischen Antimykotika.

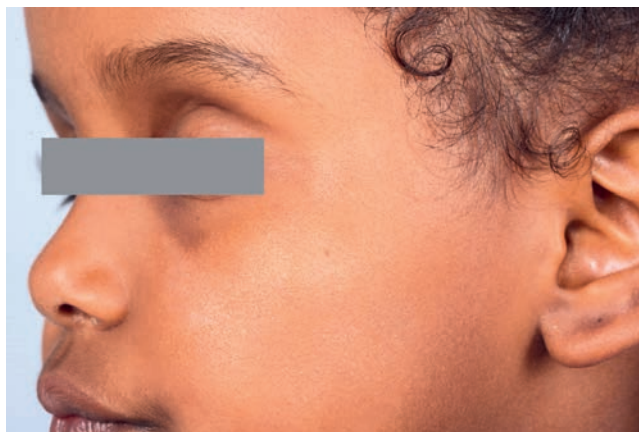


Abbildung 4: Klinisches Bild einer Pityriasis alba der Wange



Abbildung 5: Klinisches Bild einer Pityriasis versicolor

Eine wichtige Differenzialdiagnose ist die **Progressive makuläre Hypomelanose (PMH)**. Die asymptomatischen, nummulären, unscharf begrenzten und nicht schuppenden hypopigmentierten Flecken finden sich am Stamm, seltener auch an den proximalen Extremitäten oder im Kopf/Hals-Bereich. Betroffen sind vor allem junge Frauen mit dunklem Hauttyp, die in tropischem Klima leben oder sich an Orten mit tropischem Klima aufgehalten haben. Die Ätiologie der PMH ist nicht vollständig geklärt, das Bakterium *Propionibacterium Acnes* Typ III scheint pathogenetisch eine Rolle zu spielen.¹⁴⁾

Nicht vergessen werden darf die **Lepra** als Ursache einer infektiösen Hypomelanose. Diese ist in der Schweiz zwar sehr selten, durch die zunehmende Migration sehen wir jedoch immer häufiger auch Patienten aus entsprechenden Risikogebieten (u.a. Brasilien und Indien). Je nach Immunitätslage ist eine klinische Präsentation mit rein hypopigmentierten Flecken möglich, die typischerweise eine reduzierte Sensibilität aufweisen.

Chemische, medikamenten-induzierte und physikalische Hypomelanose

Diverse **chemische Substanzen** können bei wiederholtem Kontakt und genetischer Prädisposition durch Melanotoxizität zu einer Vitiligo-ähnlichen Hypomelanose führen. Die hypo- oder depigmentierten Läsio-

nen können sich nicht nur am Ort des initialen Kontakt, sondern auch an entfernten Hautstellen finden. Die Diagnose wird häufig verkannt und fälschlicherweise als Vitiligo diagnostiziert. Die wichtigsten depigmentierenden Substanzen sind Phenol- und Catechol-Derivate (z.B. Hydrochinon und Monobenzylother von Hydrochinon) sowie Stoffe mit Sulfhydryl-Gruppen, aber auch diverse andere Substanzen (z.B. p-Phenylendiamine, Benzylalkohol oder Quecksilber) können zu einem chemischen Leukoderma führen. Während Hydrochinon zu reversibler Hypopigmentierung führt und z.B. zur Behandlung des Melasma angewandt wird, kommt es nach Kontakt mit Monobenzylother von Hydrochinon zu permanenter Depigmentierung. Die Exposition zu solchen Substanzen ist häufiger im Erwachsenen- als im Kindesalter (berufliche Exposition). Nichts desto trotz sollte auch bei Kindern danach gefragt werden, da es sich weltweit insgesamt um ein zunehmendes Problem handelt. Vor allem in weniger entwickelten Ländern finden sich, u.a. wegen fehlenden Regulationen, depigmentierende Stoffe auch in gebräuchlichen Alltagsgegenständen wie beispielsweise Haarfärbemittel, Deodorants oder Reinigungsmitteln.¹⁵⁾

Eine **medikamentös-induzierte Hypomelanose** kann nach topischer oder intraläsionärer Kortikosteroidanwendung auftreten und wird insbesondere bei dunklem Hauttyp beobachtet. Weitere Beispiele sind Azelainsäure (topisches Aknetherapeutikum) und Imiquimod (topischer Immunmodulator). Daneben können auch diverse systemische Medikamente, die jedoch im Kindesalter kaum eingesetzt werden, wie Chloroquin oder Tyrosin-Kinase-Inhibitoren eine Hypopigmentierungen verursachen. Eine spontane Repigmentierung nach Absetzen der Medikation ist häufig.

Weiter können auch diverse **physikalische Einflüsse** eine kutane Hypo- oder Amelanose induzieren. Beispiele sind Verbrennungen (Hitze oder Kälte), UV Bestrahlung, Laser oder physikalische Traumata.

Die Ursachen weisser Flecken im Kindesalter sind also vielfältig und – glücklicherweise – häufig harmlos. Gefährliche Differentialdiagnosen, insbesondere die hypopigmentierte MF, Infektionen wie die Lepra oder syndromale Erkrankungen die mit einem hypopigmentierten Mosaik einhergehen dürfen jedoch nicht verpasst werden. Da die psychosozialen Auswirkungen von hypo- oder depigmentierten Flecken gross sein können, ist es essentiell, die Patienten ernst zu nehmen und wo möglich frühzeitig eine Therapie anzubieten.

Autoren/Autorinnen

Dr. med. Christina Bürgler¹, Dr. med. Stefanie Häfliger¹, Dr. med. Carolina Gouveia¹,

¹Pädiatrische Dermatologie, Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universitätsspital Bern

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Referenzen

- 1) Tey HL. A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. *Acta dermato-venereologica*. 2010;90(1):6-11.
- 2) Ezzedine K, Silverberg N. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Children. *Pediatrics*. 2016;138(1).
- 3) Klatte JL, van der Beek N, Kemperman PM. 100 years of Wood's lamp revisited. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2015;29(5):842-7.
- 4) Kromann AB, Ousager LB, Ali IKM, Aydemir N, Bygum A. Pigmentary mosaicism: a review of original literature and recommendations for future handling. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13(1):39.
- 5) Eytan O, Morice-Picard F, Sarig O, Ezzedine K, Isakov O, Li Q, et al. Cole Disease Results from Mutations in ENPP1. *American journal of human genetics*. 2013;93(4):752-7.
- 6) Ruggieri M, Polizzi A, Schepis C, Morano M, Strano S, Belfiore G, et al. Cutis tricolor: a literature review and report of five new cases. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2016;6(5):525-34.
- 7) Taieb A, Alomar A, Bohm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *The British journal of dermatology*. 2013;168(1):5-19.
- 8) Kruger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *International journal of dermatology*. 2012;51(10):1206-12.
- 9) Taieb A, Seneschal J, Mazereeuw-Hautier J. Special Considerations in Children with Vitiligo. *Dermatologic clinics*. 2017;35(2):229-33.
- 10) Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clinics in dermatology*. 2014;32(3):430-4.
- 11) de Menezes AF, Oliveira de Carvalho F, Barreto RS, de Santana Silva B, Shanmugam S, Gurgel RQ, et al. Pharmacologic Treatment of Vitiligo in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatric dermatology*. 2017;34(1):13-24.
- 12) Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, de Carvalho JF, Yamamoto JH. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):550-5.
- 13) Gameiro A, Gouveia M, Tellechea O, Moreno A. Childhood hypopigmented mycosis fungoides: a commonly delayed diagnosis. *BMJ case reports*. 2014;2014.
- 14) Barnard E, Liu J, Yankova E, Cavalcanti SM, Magalhaes M, Li H, et al. Strains of the *Propionibacterium acnes* type III lineage are associated with the skin condition progressive macular hypomelanosis. *Scientific reports*. 2016;6:31968.
- 15) Ghosh S. Chemical leukoderma: what's new on etiopathological and clinical aspects? *Indian journal of dermatology*. 2010;55(3):255-8.