

POREMEĆAJI PIGMENTACIJE

NEIRA PUIZINA-IVIĆ¹, SLOBODNA MURAT-SUŠIĆ², KARMELA HUSAR³, LENA KOTRULJA³, LINA MIRIĆ¹

Poremećaji pigmentacije su lako uočljivi, pa stoga imaju jak utjecaj na psihosocijalni život pedijatrijskih bolesnika. Melanin proizvode melanociti - specijalizirane dendritičke stanice koje potječu iz neuralnog grebena. One migriraju tijekom embriogeneze u bazalni sloj epidermisa. Melanin se nalazi unutar melanosoma koji se prenose duž dendritskih nastavaka u okolne keratinocite epidermisa i dlačnog folikula. Postoje brojne bolesti koje prate znaci hipopigmentacije kao što su vitiligo, albinizam, pijebaldizam, Wardenburgov sindrom, kemijski inducirana i postinflamatorna hipopigmentacija. Među poremećajima hiperpigmentacije, najčešće su pjege, Bekerov madež, lantiga, mrlje boje bijele kave, melazma te madeži, lijekovima inducirana i postinflamatorna hiperpigmentacija. Među miješane oblike najčešće se dijagnosticiraju inkontinencija pigmenta, pigmentni mozaicizam i diskromatoze.

Deskriptori: POREMEĆAJI PIGMENTACIJE, MELANOCITI

Premda su poremećaji pigmentacije pretežno kozmetskog karaktera, oni su uočljivi pa stoga mogu imati jak utjecaj na psihosocijalni razvoj pedijatrijskih bolesnika. Melanin proizvode melanociti, specijalizirane dendritske stanice koje potječu iz neuralnog grebena odakle migriraju tijekom embrionalnog i kasnijeg života u bazalni sloj epidermisa, dlačnog korijena, oka, unutrašnjeg uha te središnjeg živčanog sustava.

Melanin se sintetizira u organelama tzv. melanosomima koji imaju slične karakteristike kao i lizosomi. Organele potom putuju duž dendritskih nastavaka melanocita iz kojih se predaju okolnim keratinocitima u koži ili korijenu dlake. Tijekom sazrijevanja, melanosomi prolaze kroz četiri faze razvitka:

- tjelešca u vidu vezikule sa membranom koja nema vidljivog pigmenta (stupanj I - premelanosom);
- izdužena tjelešca sa vidljivom unutrašnjom membranom, ali bez vidljivog pigmenta (stupanj II melanosoma);
- melanin prisutan na unutrašnjem kosturu (stupanj III melanosoma);
- strukture su ispunjene melaninom tako da se ne vide unutrašnje strukture (zrela faza ili IV stupanj melanosoma).

Tamnopute rase imaju brojnije i veće pojedinačno raspoređene melanosome, dok osobe svjetlije puti imaju melanosome u ranijim fazama razvitka koji se nakupljaju u komplekse koji se lako mogu razgraditi (1). Melanin omogućava refleksiju ultravioletnih zraka kako se podležeće kožne strukture ne bi oštećivale. Osobe svjetle ili crvene kose nemaju mogućnost tamnjenja pa im je rizik obolijevanja od pigmentnih tumora učetverostručen (2). U koži i kosi nalaze se dvije vrste melanina; eumelanin koji je smeđe-crne boje te žućkasto-crveni feomelanin. Njihovu sintezu nadzire enzim ovisan o bakru tzv. tirozinaza koja omogućava početnu konverziju tizozina u dihidroksifenilalanin (DOPA). Sinteza

eumelanina zahtjeva veću aktivnost tirozina kao i aktiviranje drugih melanogen-skih enzima (npr. tirozinazom povezan protein TRYP-1 i TRYP-2 / dopakrom tautomeraza).

Sinteza feomelanina vezana je uz slabiju aktivnost tirozinaze, ali zahtijeva dodatne cisteinilske skupine koje daju žućkasto-crvenkastu nijansu. Prilikom sinteze feomelanina nije potrebna aktivacija TRYP-1 i TRYP-2. Različiti omjeri eumelanina i feomelanina davat će različite nijanse boje kože i kose, što znači da će osobe tamnije kose imati puno eumelanina, a osobe crvenkaste i plave kose će imati više feomelanina (3). Slabija pigmentacija može biti rezultat oštećenja tijekom razvoja melanocita, poremećaja sinteze i prijenosa melanina ili pak poremećaja raspodjele melanosoma unutar keratinocita. Stečeni poremećaj pigmentacije može nastati kao posljedica oštećenja prethodno stvorenog melani-na kao što je slučaj u vitiligu, postinflamatornoj hipopigmentaciji te pityriasis alba. U prirodene poremećaje s manjkom pigmentacije koji se često uočava kasnije tijekom dojenačkog razdoblja zbog svjetlije boje kože novorođenčeta, ubrajaju se različite bolesti koje se iz praktičnih razloga mogu podijeliti u generalizirane, posljedice mozaicizma i lokalizirane (1).

HIPOPIGMENTACIJE

Vitiligo

Vitiligo nastaje kao posljedica oštećenja melanocita, a pojavljuje se u 1% populacije. Uočava se nasljedna komponenta, pa je prevalencija u prvom koljenu 7-12%, među jednojajčanim blizancima 23%, a 6% među braćom ili sestrama. Generalizirani vitiligo vezan je uz mutacije na kromosomu 1p31. Pretpostavlja se da je patološki mehanizam autoimunske prirode. U obitelji bolesnika s vitiligom nalazi se više oboljelih od autoimunskih bolesti. Autoprotutijela koja razaraju melanocyte nađu se u krvi bolesnika s vitiligom i usmjerena su na melanocitne specifične antigene kao i na tirozinazu i TRYP-1. Vrlo često su udružene alopecija areata i bolest štitnjače (4). Vitiligo može nastati u bilo kojoj dobi, a iznimno rijetko je prirođen. U oko 50% oboljelih, promjene započinju u dobi do 20. godine života, a u 25% prije 8. godine. Prosječna dob pedijatrijskih bolesnika je 6,2 godine (4). Bolest zahvaća oba spola podjednako kao i sve rasne skupine (5). Lokalizacija, veličina i oblik promjena je različit. Očituje se u vidu oštro ograničenih ovalnih ili lineranih depigmentiranih makula čiji rubovi mogu biti naglašene nešto tamnije pigmentacije. U 75% oboljelih, promjene se javljaju na mjestima izloženim udarcima i pritiscima (dorzumi šaka, laktovi, koljena, lice, vrat, pazusi i prepone) te oko prirodnih otvora (oči, nos, usta, perigenitalno). Pojava vitiliga na mjestu prethodnog oštećenja kože i/ili cijeljenja tzv. Koebnerov fenomen, nalazi se u oko 15% oboljelih, a učestalo se viđa nakon sunčanih opekline. Oko 12% također ima istovremenu pojavu bijelih pramenova (leukotrihija ili polioza). Često postoji podatak o nastanku promjena nakon jače psihičke traume (6).

Osobe oboljele od vitiliga imaju 8-10 puta češće pridružene halo madeže. Stoga, katkada nalaz halo madeža mora potaknuti kliničara na traženje mogućeg vitiliga. Brojni halo madeži su marker autoimunosti usmjerene protiv melanocita te ukazuju na povećani rizik od vitiliga u bolesnika sa pozitivnom obiteljskom anamnezom (7). Kliničku dijagnozu nije teško postaviti, no katkada je teško ra-

Tablica 1.
Kliničke manifestacije vitiliga (tip A i B) (5)

Table 1
Clinical manifestations of vitiligo (type A and B) (5)

	Tip A - nesegmentni	Tip B - segmentni
distribucija	nedermatomska	dermatomska (zosteriforman)
omjer	3	1
početak	bilo koja dob (50% <20 g.)	mladi
izgled	pravilni rubovi, homogeni gubitak pigmenta	nepravilni rubovi, manje homogeni gubitak pigmenta
zahvaćanje dlačnih struktura	kasnije	rano
tijek	cijeli život uz egzacerbacije	brzo širenje u prvoj godini
udruženost sa halo madežima	da	ne
Koebnerov fenomen	da	ne
udruženost s imunološkim bolestima u obitelji	da	ne
udruženost s autoimunošću	da	ne
autologni grafting	ne (fokalni recidivi)	da

zgraničiti i razlikovati područja zdrave i bolesne kože naročito u svjetloputih osoba. Pri tom se služimo Woodovim svjetlom (365 nm) u zatamnjenoj prostoriji koje naglašava razlike u pigmentiranim i depigmentiranim područjima. Postoje dva tipa vitiliga: tip A i tip B (Tablica 1).

U tipu A tzv. generaliziranom ili nesegmentnom, raspored oštro ograničenih lezija je simetričan, a rubovi mogu biti blago eritematozni (upalni vitiligo) ili hiperpigmentirani (5). U početku promjene se polagano šire tijekom godina, a najčešće su zahvaćeni dorzumi šaka, lice, veliki pregibi (pazusi i prepone). Ovaj tip bolesti je češći (85-90%) nego segmentni tip. Među djecom češće se javlja segmentni oblik vitiliga (tip B) te vezan uz endokrinološku ili autoimn-sku bolest. Za razliku od nesegmentnog tipa, segmentni tip vitiliga počinje ranije u životu i tvori oko 30% svih slučajeva vitiliga u dječjoj dobi (5).

U obitelji obično postoji prerano sijeđenje kose ili autoimunska bolest. Ova varijanta bolesti slabije odgovara na lokalnu terapiju svjetlom (psoralen uz UVA). Obe vrste bolesti mogu započeti kao žarišni vitiligo u vidu areala površine do 15 cm². Vrlo rijetko mogu biti

prisutne obe varijante vitiliga, no tada segmentne lezije slabije odgovaraju na terapiju (5).

Dijagnoza vitiliga relativno se lako postavlja, naročito ako se nalaze simetrične depigmentacije oko očiju, nosnica, usta, bradavica, pupka ili perigenitalno. Uvijek se mora tražiti podatak o oboljelima od vitiliga u obitelji, preranom sijeđenju, autoimunskim bolestima u obitelji (bolest štitnjače kao npr. Hashimotov tiroiditis, alopecija areata, reumatoidni artritis, šećerna bolest i perniciozna anemija) (8). Budući je nesegmentni vitiligo često povezan s višim rizikom obolijevanja od autoimnskog tiroiditisa, preporuča se jednom godišnje pregled razine hormona štitnjače naročito ako oboljeli ima protutijela na tiroidnu peroksidazu (9, 10). Naročitu pažnju u obradi bolesnika valja usmjeriti u onih koji imaju autoimunske bolesti u obitelji (11). Glavno obilježje vitiliga je gubitak epidermalnih melanocita. U potpuno depigmentiranim područjima ne nalaze se znaci upale, osim na rubovima areala u brzo napredujućim bolestima nesegmentnog (generaliziranog ili A tipa) (12). Čini se da su u ovoj vrsti vitiliga važni imunološki čimbenici, oksidativni stres ili simpatički neurogeni poremećaj (13). Novija istraživanja pokazala su da u bolesnika

¹Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički Centar i Medicinski fakultet
Sveučilišta u Splitu
²Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički Centar i Medicinski fakultet
Sveučilišta u Zagrebu
³Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički Centar "Sestre milosrdnice"

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Neira Puizina-Ivić, dr. med.
KBC Split, Klinika za kožne i spolne bolesti
21000 Split, Šoltanska 1
E-mail: neira.puizina@kbsplit.hr

s vitiligom nakon trenja kože, melanociti migriraju u više slojeve, dok u zdravih osoba se ta pojava ne viđa (13, 14). Na taj se način može objašnjavati uloga fizikalne traume u nastanku lezije vitiliga. U segmentnom tipu vitiliga (tip B), čini se da simpatički neurogeni poremećaj ima vrlo važnu ulogu, ali i nasljedni poremećaji ograničeni na segment (mozaicizam) mogu imati važnu ulogu (13).

U terapiji se koriste kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina te uski spektar UVB zraka (311 nm) dva puta tjedno koji je izbor za nesegmentni tip bolesti te je siguran u primjeni u dječjoj dobi. Uočeno je da se bolji rezultati postižu uskim spektrom UVB nego kombinacijom psoralena i UVA (15, 16). Područja koja zahtijevaju kraće izlaganje, mogu se tijekom obasjavanja ostalih područja zaštititi kako se ne bi pojavile neželjene nuspojave. Ukoliko se nakon tri mjeseca terapije ne pojavi pigmentacija, tada se može posumnjati da se radi o vitiligu otpornom na terapiju. Najbolji rezultati postižu se nakon 9 mjeseci terapije uskim spektrom UVB. Uočeno je da je za učinak terapije važno trajanje bolesti; što je dugotrajnija, to teže odgovara na terapiju. Najbrže se repigmentiraju lice, potom trup i udovi. Najlošiji terapijski odgovor je na šakama i stopalima. Pogoršanja u vidu depigmentacija u repigmentiranim arealima su česta i viđaju se unutar jedne godine u oko ⅔ oboljelih (17).

Terapija segmentnog tipa vitiliga uskim spektrom UVB nema očekivani učinak. Preliminarni rezultati ukazuju da ciljano izlaganje visokim dozama UVB zraka (laseri ili lampe 308 nm) mogu djelovati na dublje strukture (amelanotički melanociti dlačnog folikula) i tako potaknuti vraćanje pigmentacije. Uočeno je da crveno svjetlo helij-neonskog lasera također povoljno djeluje na repigmentaciju u osoba sa segmentnim vitiligom (18-20). Lokalna terapija kortikosteroidima i kalcineurinskim inhibitorima može biti djelotvorna u oba tipa bolesti u kojih su lezije lokalizirane. Kortikosteroidnu terapiju se preporuča u djece prekinuti nakon dva mjeseca, a kao alternativu koristiti na manje površine lica i oko očiju inhibitore kalcineurina (21). Kombinacija lokalne i ultravioletne terapije koristi se kada fototerapija na-

kon tri mjeseca nije dala povoljni rezultat pa se s lokalnom terapijom želi postići brža repigmentacija. U usporedbi sa PUVA terapijom (psoralen uz UVA) koja dovodi do perifolikularne repigmentacije, lokalni kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina rezultiraju ravnomjernijom difuznom repigmentacijom koja se relativno brzo razvija, ali se i brže gubi (22). Zbog systemske primjene psoralena i nuspojava koje se mogu pojaviti, ovaj tip liječenja se ostavlja za starije pedijatrijske bolesnike koji su motivirani provoditi terapiju (6).

Od kortikosteroidnih preparata, preporučuju se potentne skupine (betametazon) koji dovode do repigmentacije u 56% oboljelih, primjenom dva puta na dan. Inhibitori kalcineurina (takrolim mast i pimekrolim krema) preporučuju se za lezije na koži lica i vrata, jer ne izazivaju atrofiju niti imunosupresiju (23, 24). Oko 40-90% pedijatrijskih bolesnika odgovori na ovu terapiju (6). Njihova djelotvornost se pojačava primjenom okluzivnih zavoja od polietilena te izlaganjem izvorima UVB zraka, no nije dokazano da uski spektar UVB zraka pojačava učinak (18, 25). Dobar terapijski odgovor na koži lica i vrata pripisuje se gušćem rasporedu folikula dlaka, dok slabiji rezultati na dorzumima prstiju, šakama, stopalima te području ručnih zglobova se pripisuju manjku folikularnih struktura (6). Kirurške metode koje uključuju tzv. minigrafting, presađivanje suspenzije autolognih epidermalnih stanica, vrlo tankih epidermalnih presađaka ili njihova kombinacija, može koristiti u liječenju segmentnog vitiliga. Obično se ove metode koriste uz izlaganje ultravioletnom svjetlu. Preživljavanje presađenih melanocita je bolje u segmentnom nego u nesegmentnom obliku, jer se melanociti presađuju sa područja koja neće biti zahvaćena vitiligom (26). Ovakav način liječenja je skup i teško ga je provesti u djece mlađe od 12 godina (6). Tijekom liječenja mogu se koristiti različiti pripravci u vidu tekućih pudera koji prikrivaju promjene, sredstava za samotamnjenje te čak i tetoviranje (27). Potrebno je naglasiti primjenu priprava-ka za zaštitu od ultravioletnog zračenja u slučaju rizika od opeklin, no u slučaju umjerene svakodnevne izloženosti

se ne preporuča. Depigmentirana koža tijekom vremena razvija pojačanu toleranciju na UVB svjetlo (fotoadaptacija) ovisno o fototipu kože (28). Lokalni kalcipotrien (analog D3 vitamina) se katkada preporuča u blagim oblicima bolesti, ali je učinak slab ukoliko nije korištena kombinacija s ultravioletnim svjetlom ili kortikosteroidima (29). Lokalni pripravci antioksidansa i prirodnih pripravaka daju oskudne rezultate (30, 31). Prikrivanje korektorima ili sredstvima za samotamnjenje može povoljno utjecati na kvalitetu života u osoba tamnije boje kože (5).

Okulokutani albinizam

Okulokutani albinizam (OCA) je skupina autosomno recesivnih bolesti koje nastaju kao posljedica poremećaja sinteze melanina u koži, kosi i očima. Takve osobe od rođenja imaju manjak ili nedostatak pigmentacije kože, kose i očiju, a boje variraju od bijele do smeđe, ovisno o tipu OCA. Bolest se javlja u dva oblika: okulokutani tip i okularni tip. Okulokutani albinizam čine četiri tipa bolesti koje nastaju kao posljedica manjka ili nedostatka sinteze melanina u melanocitima kože, kose i očiju (Tablica 2) (32, 33).

U okularnom tipu albinizma koji je X-recesivno naslijeđen, jedino je prisutan poremećaj pigmentacije oka (6). Okulokutani albinizam (OCA1A) viđa se u 1 na 17000 osoba. Najviša je učestalost među pripadnicima indijanskog plemena Kuna na otočju San Blas u blizini Paname. Djecu zahvaćene ovim poremećajem nazivaju i "mjesечеva djeca" zbog izražene fotosenzibilnosti i fotofobije zbog čega oni izlaze iz kuća samo noću. U nekim afričkim plemenima je učestalost visoka i kreće se 1 na 1500 osoba. Osobe imaju manjak pigmentacije kože i kose, prozirne šarenice i hipopigmentirano očno dno uz nistagmus te su često i slijepe. Melanociti i melanosomi su prisutni u normalnom broju, ali ne proizvode normalne količine melanina. Madeži nisu pigmentirani. Kosa može biti žućkaste boje zbog promjene keratina (34). Osobe se moraju štititi od ultravioletnih zraka (6, 34).

Tablica 2.
Tipovi okulokutanog albinizma
Table 2
Types of oculocutaneous albinism

tip	mutacija	podtip ili drugi naziv	komentar
OCA 1A	Tyr odsutna	tirozinaza negativna	najteža oštećenja kože i oka najveći rizik od kožnih tumora
OCA 1B	Tyr snižena	žuti mutanti platinasti minimalni pigment osjetljivi na temperaturu	žuta kosa metalna nijansa samo su oči tamne melanin na vršcima udova
OCA 2	P bjelančevina	tirozinaza pozitivna smeđi	najčešća vrsta u Crnaca tamniji pigment s godinama
OCA 3	TRYP1	ridi	crvenkasto-brončana boja kože i kose
OCA 4	MATP		sliči OCA 2

Tyr - tirozinaza
P bjelančevina - pink-eyed dilution protein
TRYP 1 - tyrosinase-related protein
MATP - membrane-associated transporter protein

Bolesnici s OCA1B se dijele u nekoliko fenotipskih skupina ovisno o stupnju aktivnosti tirozinaze. Tako skupina "žuti mutanti" tijekom prvih godina života dobivaju žućkastu boju kose koja kasnije do kraja 20-ih godina postaje zlatno plava ili svjetlo smeđa. Platinasti razvijaju s vremenom nešto pigmenta što daje kosi metalnu nijansu. Oni sa malo pigmenta s vremenom razvijaju tamnjenje šarenica, ali koža ostaje nepigmentirana. Osobe sa OCA1B osjetljivim na temperaturu rađaju se sa svijetlom kožom koja na okrajinama polagano počinje tamniti, budući područja sa nižom temperaturom (ispod 35°C) mogu proizvoditi melanin. Naime, iznad 35°C, inaktivira se tirozinaza (6).

OCA2 fenotip je najčešći i uključuje skupine osoba koje imaju tirozinazu, ali i skupinu tzv. smeđih OCA. Ovaj se tip najčešće javlja među Afroamerikancima. Boja kože, kose i očiju može varirati od izrazito svijetle do umjereno svijetle. Sa starenjem se pojavljuju lentiga, pigmentirani madeži te maligni tumori (6, 35, 36). OCA3 su osobe ride boje kose te crvenkasto-brončane boje kože sa plavom ili katkada smeđom bojom očiju. Osobe imaju mutaciju gena za TRYP1 koji sudjeluje u sintezi eumelanina i stabilizira tirozinazu (37). OCA4 je najčešći u Japanu. Oboljeli imaju sličnu kliničku sliku kao OCA2, ali su mutacije nađene u genu za membransku transportnu bje-

lančevinu (MATP). Bolesnike s albinizmom moraju kontrolirati dermatolozi i okulisti (38).

Fenilketonurija

Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, a nastaje kao posljedica mutacije PAH gena u kojem se može naći više od 400 mutacija. Učestalost se kreće 1:10000 osoba. Najčešće se viđa u osoba skandinavskog podrijetla ili osoba koje potječu iz sjevernog dijela Europe. Zbog manjka fenilalanin hidroksilaze u jetri, poremećena je konverzija fenilalanina u tirozin. Stoga se u krvi i likvoru nalazi višak fenilalanina što za rezultat ima postupnu pojavu mentalne retardacije, konvulzije, psihozu, hiperrefleksije i usporen rast. Po porodu se osjeti karakterističan miris urina. Djeca obično imaju plavu kosu i oči i preosjetljiva su na ultravioletno svjetlo, premda nakon izlaganja mogu potamniti. U terapijskom smislu, valja uzimati hranu koja sadrži malo fenilalanina pa se stanje poboljšava te se sprječava mentalna retardacija. Neophodna je nadomjesna terapija tirozinom i triptofanom (39).

MOZAIČNA HIPOPIGMENTACIJA

Pod mozaicizmom se podrazumijeva pojava dviju ili više genetski određenih staničnih linija unutar osobe. Ove stanične linije mogu nastati zbog inaktivaci-

je X kromosoma, kao što je to u žena, ili kao posljedica postzigotične somatske mutacije. Kada mozaicizam zahvaća kožu, tada se mogu pojaviti mrljaste hipopigmentacije ili hiperpigmentacije lineranog ili segmentnog rasporeda. Prisutnost mozaicizma može se potvrditi i nalazom kariotipizacije na perifernim limfocitima ili kultiviranim fibroblastima sa zahvaćene i zdrave kože. Blaschko je 1901. godine opisao linearne i segmentne rasporede poremećene pigmentacije opisujući ih u obliku slova V ili u vidu fontane iznad kralježnice, te u obliku slova S ili vrtloga na prednjoj i lateralnoj strani trupa. Na udovima se promjene očituju linearnim rasporedom. Valja naglasiti da ove promjene i raspored dermatoma koji predstavlja dio kože s pripadajućom živčanom opskrbom (40). Promjene pigmentacije koje slijede Blaschkove crte nastaju kao posljedica stanične migracije tijekom embriogeneze, zahvaćajući pri tom i pigmentaciju (41).

Nevoidna hipopigmentacija sa ili bez sustavne zahvaćenosti (Hypomelanosis Ito)

Ito je 1952. opisao vrtložaste hipopigmentacije koje su imale raspored kao i u pigmentnoj inkontinenciji, te je promjena nazvana Itova hipomelanoza (IH). IH je radije opisni termin nego dijagnoza, a upotrebljava se za fenotipove s jednostranom ili obostranom hipopigmentiranim promjenama koje slijede Blaschkove crte prisutne pri rođenju ili se razvijaju tijekom prve dvije godine života (42). Mogu postojati i pridružene sustavne anomalije mozga, oka, kostiju i zubi, genitourinarnog i kardiovaskularnog trakta. Neurološki poremećaji najčešće se očituju do druge godine života. U oko trećine bolesnika nalazi se kromosomski mozaicizam (43).

Naevus depigmentosus

Može se pojaviti kao izolirana hipopigmentacija u vidu manje mrlje ili jednostranog segmentnog rasporeda ili duž Blaschkovih crta u oba spola podjednako. Dlake unutar ove vrste madeža mogu biti slabije pigmentirane, a rubovi mogu biti nepravilni. Najčešće su izolirane vrste, a

rijetko prelaze središnju crtu. Promjena je hipopigmentirana, pa naziv depigmentiran nije točan. Vide se pri rođenju ili ubrzo nakon rođenja i ostaju istog oblika, a veličina se mijenja sa rastom djeteta. Neke se mogu pojaviti i nakon prve godine života. Promjene su uočljivije pregledom Woodovom lampom. Najčešće su zahvaćeni leđa i glutealna područja, potom slijede prsi i trbuh. Pretpostavlja se da se tijekom embriogeneze pojavljuje klon sa slabijom melanogenezom zbog postzigotične somatske mutacije. Sustavna zahvaćenost rijetko se viđa, a ako se nađe, najčešće se radi o konvulzijama te mentalnoj retardaciji (44).

LOKALIZIRANE HIPOPIGMENTACIJE

Piebaldizam

Nasljeđuje se autosomno dominantno, a nastaje kao posljedica poremećene proliferacije i migracije melanocita tijekom embriogeneze. Promjene nastaju kao posljedica mutacije gena koji kodira transmembranski receptor za tirozin kinazu koji igra važnu ulogu u migraciji, proliferaciji, diferencijaciji i preživljavanju melanoblasta (45). Očituje se već pri rođenju u vidu depigmentiranih areala kose i kože i to najčešće na čelu, središnjem dijelu prsiju, trbuhu, rukama i nogama. U oko 80-90% osoba vidi se bijeli čuperak u vlasištu iznad čela (polioza) te depigmentacija pripadajuće kože. Katkada se viđa polioza obrva i trepavica. Važan dijagnostički znak je prisutnost hiperpigementiranih i normalno pigmentiranih makula unutar depigmentiranih područja.

Promjene zadržavaju svoj oblik tijekom života, dok se veličina povećava ovisno o rastu djeteta. Elektronskom mikroskopijom se vidi da u zahvaćenim područjima epidermisa nema ni melani na ni melanocita. Tamnije pigmentirane makule sadrže normalan broj melanocita, ali je izgled melanosoma izmijenjen u smislu pojave zrnatih i kuglastih oblika. Pijebaldizam je rijetko udružen sa promjenama drugih organskih sustava, premda su opisane i mentalna retardacija i neurofibromatoza (46).

Waardenburgov sindrom

Waardenburgov sindrom je rijetki autosomno dominantni poremećaj kojeg karakterizira pojava depigmentiranih mrlja kože i kose, hetreokromija šarenice, prirođena gluhoća i kraniofacijalne anomalijame. Nastaje kao posljedica nedostatka melanocita u koži, kosi, očima i pužnici, pa se klasificira kao poremećaj razvitka neuralnog grebena (47). Pretpostavlja se da je učestalost oko 142000 novorođenčadi, a ovaj sindrom odgovoran je za 2-5% prirođenih gluhoća. Oba su spola podjednako zahvaćena (48). Postoje četiri tipa Waardenburgovog sindroma, a zajedničko obilježje im je jednostrana ili obostrana gluhoća senzornog tipa (49).

U tipu 1 postoji izrazita distopija kantusa (razmaknute oči, ali bez promjena u razmaku zjenica). U tipu 2 nema distopije kantusa, ali je širi korijen nosa uz hipoplastičnu hrskavicu na području nosnih krila, tanja gornja i deblja i naglašena donja usna. Tip. 3 (Klein-Waardenburgov sindrom) sličan je tipu 1, ali postoje još i mišićno-koštane anomalije gornjih udova i prsiju. Tip 4 (Shah-Waardenburgov sindrom) predstavlja udruženost Waardenburgovog sindroma sa Hirschprungovom bolešću (kongenitalni aganglionski megakolon) (50, 51). Oboljeli imaju depigmentirane mrlje u obliku slova V u središnjem dijelu čela uz sjedi čuperak kose. Može se naći i prerano sijeđenje. Histološki se u zahvaćenim arealima nalazi potpuni gubitak ili pak smanjeni broj melanocita. Jedan od tipičnih znakova ovoga sindroma je povezivanje medijalnih rubova obrva. Šarenice mogu biti različitih boja ili se unutar šarenice mogu naći područja s manje pigmenta. U unutrašnjem uhu nedostaje Cortijev organ te se nalaze atrofija spinalnog ganglion a i redukcija živčanih vlakana (52).

Naevus anaemicus

Promjena je prirođena žilna anomalija u vidu hipopigmentacije nepravilnih rubova, a katkada se nalaze i male sate-litske makule. Vidljiva je pri rođenju, a može se razviti i u ranoj dojenačkoj dobi. Češća je u žena, a najčešće se nalazi na trupu, a opisani su na glavi, vratu i udovima. Vidljiv je tijekom cijeloga života.

Češće se nalazi u bolesnika s neurofibromatozom. (53). Katkada može biti udružen sa drugim žilnim anomalijama kao primjerice *port wine stain* što može biti rezultat somatske rekombinacije mutacije alela za vazokonstrikciju i vazodilataciju (54). Promjene u anemičnom nevusu su više farmakološke prirode, a ne anatomske (55).

Postinflamatorna hipopigmentacija

Nakon upale pojavljuje se manjak melanina u prethodno upalno izmijenjenoj koži. Obično su promjene mrljaste i bolje vidljive na tamnoj koži. Najčešće se uočava nakon atopijskog dermatitisa, seboroičnog dermatitisa, pelenskog osipa, psorijaze, pitirijazisa lihenoides, pitirijazisa alba te nakon infektivnih bolesti kože (55).

Prirođeni halo madeži

Obično se radi o složenom madežu koji je okružen svijetlim haloom. Svjetliji rub vidljiv je još u prirođenim madežima, Spitzovom madežu, plavim madežima, neurofibromima te metastazama melanoma. Madež obično tijekom narednih nekoliko mjeseci postupno nestaje, a depigmentacija može trajati i nekoliko godina (56-58).

HIPERPIGMENTACIJE

Hiperpigmentacije se često nalaze pri rođenju ili tijekom prvih tjedana života. Promjene mogu biti u vidu sitnih makula pa do velikih hiperpigmentiranih plakova. Neke promjene kao primjerice mongolska pjega nemaju neko veće značenje, dok naprotiv, neke mogu biti znak neke druge sistemske ili nasljedne bolesti. Pojava tijekom prvih tjedana objašnjava se pojavom svjetlije boje kože prisutne pri rođenju. S vremenom melanocitio proizvode više pigmenta, pa boja među tamnijom i svjetlijom kožom postaje uočljivija (59).

MIJEŠANI POREMEĆAJI HIPOPIGMENTACIJE I HIPERPIGMENTACIJE

Diskromatoze

U literaturi se opisuju dvije skupine diskromatoza, a obe su relativno česte među japanskom populacijom s učesta-

lošću 2:100000 osoba. Postoje dva oblika bolesti: dyschromatosis symmetrica hereditaria (DSH ili acropigmentatio reticulata Dohi), te dyschromatosis universalis hereditaria (DUH). Osobe su obično zdrave, te imaju samo vidljive pigmentne promjene. DSH je autosomno dominantna bolest u kojoj se nalaze sitne hiperpigmentirane i hipopigmentirane makule na licu i distalnim dijelovima udova. Promjene se započinju javljati tijekom ranog djetinjstva te do adolescencije dosegnu konačan broj i traju cijeli život (60). DUH je autosomno dominantno naslijeđen poremećaj u vidu tamnijih i svjetlijih makula različitih veličina i oblika. Promjene započinju tijekom prvih mjeseci života i to pretežno na trupu, a potom zahvaćaju cijelo tijelo uključujući dlanove i tabane. Sluznica usta također može biti zahvaćena kao i nokti (61).

Incontinentio pigmenti (Bloch-Sulzbergerov sindrom)

Bolest je X-dominantno nasljedna, a karakterizira se zahvaćanjem kože, središnjeg živčanog sustava, struktura oka i kostura. Promjene na koži očituju se pri porodu ili nedugo nakon njega u vidu vrtložastih i lineranih pigmentacija koje se nalaze duž Blaschovih crta. Oko 90% oboljelih razviju promjene tijekom prva dva tjedna života, a 96% imaju razvijene promjene do 6. tjedna života. Obzirom na tip nasljeđa, viđa se pretežno u žena (97%), dok je letalna za muške fetuse (osim ako se ne radi o XXY kariotipu ili pak mozaicizmu). Nastaje kao posljedica mutacije nuklearnog faktora κB (NFκB) esancijalnog modulatora (NEMO) na kromosomu X (Xq28). Oko 85% mutacija nastaje kao posljedica promjene rasporeda aminokiseline u regiji NEMO, čime taj dio postaje inaktivan.

Djevojčice oboljele od ovoga sindroma imaju funkcionalni mozaicizam zbog nasumične pojave inaktivacije na X kromosomu tijekom rane faze embrionalnog razvitka. Stoga promjene slijede Blaschkove crte duž kojih se nalaze klonovi stanica koje dovode do očitovanja bolesti. Isto tako, različitost očitovanja bolesti na tkivu oka i središnjeg živčanog sustava nastaje zbog također nasumične inaktivacije određenog klona stanica

Tablica 3.
Poremećaji udruženi sa CAL

Table 3
Conditions associated with CAL

Jaka udruženost	Udruženost
Obiteljsko nasljeđe CAL	Tuberozna skleroza
Neurofibromatoza tip 1	Bloomov sindrom
Neurofibromatoza tip 2	Ataxia-tealeangiectasia sindrom
Watsonov sindrom	Silver-Russelov sindrom
Sindrom prstenastog kromosoma	Jaffa-Campanacci sindrom
Segmentalni poremećaji pigmentacije	Sindrom bazocelularnog nevusa
McCune-Albrightov sindrom	Gaucherova bolest
	Turnerov sindrom
	Westerhofov sindrom

(62). Bolest prolazi kroz četiri faze: Prva faza sastoji se od upalne komponente u vidu vezikula, pustula i bula na koži udova ili trupa, a mogu trajati mjesecima. Probatorna ekscizija pokazuje da su vezikule ispunjene brojnim eozinofilima, a u 74% oboljele djece nalazi se izražena eozinofilija. Tijekom narednih 4-6 mjeseci promjene nestaju, dok nekada mogu trajati cijelu prvu godinu pa i dulje te biti udruženi sa febrilnim epizodama. Druga faza očituje se pojavom bradavičastih promjena u linearnom rasporedu koje najčešće nestaju do 6. mjeseca. Tijekom treće faze pojavljuju se trakaste i vrtložaste hiperpigmentacije na trupu i udovima koje ne moraju zahvaćati mjesta prethodne vezikulozne i bradavičaste faze. One se razvijaju tijekom druge godine života i zaostaju godinama. Ulaskom u adolescenciju, promjene se u dvije trećine osoba gube. Četvrta faza karakterizira se pojavom jedva vidljivih atrofičnih, hipopigmentiranih lezija na koži trupa, bedara i nogu duž kojih nedostaju kožna adneksa (62).

LOKALIZIRANE HIPERPIGMENTACIJE

Café au lait

Café au lait (CAL) su okrugle ili ovalne oštro ograničene i ravnomjerno pigmentirane makule, tamnije smeđe boje čija veličina može biti od nekoliko milimetara do 15-20 cm u promjeru. Mogu se nalaziti bilo gdje na koži tijela.

Najčešće se u novorođenčadi nalaze na koži bedara, gluteusa, dok se u starije djece više viđaju na trupu. CAL su većinom prisutne pri rođenju ili se razvijaju tijekom prvih par mjeseci, a kasnije im se može povećavati broj i veličina. Histološki se nalazi veća količina melani na unutar melanocita i keratinocita bez vidljive proliferacije melanocita pa se po tome razlikuje od madeža. Mogu se također naći i gigantske pigmentne granule (63). Većina lezija CAL nema pridružene anomalije drugih organskih sustava. Obiteljsko nasljeđe CAL bez pridruženih anomalija nastaje kao posljedica slučajne genske mutacije. No, često se CAL spominje kao marker neurofibromatoze tipa 1 i 2 (NF1 i NF2) te sindroma prstenastog kromosoma te manje često tuberozne skleroze, Bloomovog sindroma, Gaucherove bolesti, Turnerovog i Hunterovog sindroma te nekih rjeđih sindroma (Tablica 3) (64, 65).

EPIDERMALNE MELANOCITNE LEZIJE

Pjege (efelide)

Lezije su svijetlo smeđe boje promjera do 3 mm, a vide se u djetinjstvu. Manji im je intenzitet tijekom zime, dok se starenjem gube. Nastaju između 2. i 4. godine života i to češće u riđih osoba na koži izloženoj UV zrakama (obrazi, nos, šake i ramena). Tijekom izlaganja UV postaju tamnije (66).

Beckerov madež

Očituje se u vidu hiperpigmentacije sa pojačanom dlakavošću na koži rame-na, prsiju i leđa i to najčešće u adolesce-nata. Rijetko se vidi pri porodu. Najčešće se pojavljuje tijekom kasnog djetinjstva i rane adolescentne dobi među muškom djecom. Obično započinje kao blago ta-mnija promjena promjera 10-15 cm na trupu te rjeđe na licu. Nakon 1-2 godine pojavljuje se i pojačana dlakavost koja se može protezati i na dio koji nije zahvaćen madežom. Boja sa starenjem može posta-jati sve svjetlija, no pojačana pigmentacija može se objasniti povećanom osjetljivo-šću na upliv androgena. Većina Becke-rovih madeža se javlja bez pridruženih anomalija, no ako se pojave unilateralna hipoplazija dojke, žarišne akne, deformi-teti prsne kosi u vidu *pectus carinatum*, asimetričnost udova i sina bifida, tada se govori o sindromu Beckerovog madeža (66).

Lentigo

Lentigo se očituje malim tamno smeđim ili crnim ovalnim promjenama promjera 3-15 mm koje nastaju u dje-tinjstvu te sa starenjem postaju brojniji. Obični lentigo ili *lentigo simplex* može se naći na bilo kojem dijelu tijela pa tako i na konjunktivi i sluznicama. Pigmen-tacija je ravnomjerna i tamnija od pjega (efelida) i CAL. Boja se ne mijenja nakon izlaganja UV zrakama. Lentigo koji na-staje u ranom djetinjstvu može iščeznuti, dok ona koja se jave kasnije obično traju cijeli život. Moguća je i pojava segmen-talne lentiginoze koja se nalazi na blago pigmentiranoj podlozi, kao i eruptivna lentiginoza koja se javlja u pubertetu i ranoj adolescenciji unutar par mjeseci u vidu nekoliko stotina novih lentiga bez zahvaćanja ostalih organskih sustava. Postoji i naslijeđena lentiginoza kao au-tosomno dominantni poremećaj u osoba tamnije kože koja započinje u ranom djetinjstvu. Promjene se pojavljuju na središnjim dijelovima lica, sluznici usta, glutealno, na laktovima, dlanovima i ta-banima i dobrog su općeg zdravlja. Naj-češće sindromi vezani uz lentiginozu su Peutz-Jeghersov sindrom, multipla lenti-ginoza ili LEOPARD sindrom i Carney-ev kompleks (67).

Peutz-Jeghersov sindrom sačinja-vaju mukokutane lentiginoze te multipli hamartomi u crijevima u vidu polipa (najčešće tanko crijevo u 96% oboljelih), a nasljeđuje se autosomno dominantno. Lentiga su vidljiva pri rođenju ili se razvijaju tijekom prvih mjeseci života i predstavljaju marker ovog poremećaja. Pored usana, bukalne mukoze i regije nosa i očiju, promjene se javljaju na prsti-ma tabana i dlanova te periumbilikalno i perianalano. Promjene na koži i usnama postupno nestaju nakon puberteta, dok one na bukalnoj sluznici, nepcu i jeziku traju cijeli život. Crijevni polipi mogu biti veličine do nekoliko centimetara i mogu se javiti tijekom drugog desetlje-ća života. Promjene se mogu očitovati sa povremenim napadima abdominalnih grčeva i melenom. Premda rijetko, polipi se mogu naći u urogenitalnom i dišnom traktu. Promjene su dobroćudne prirode, no opisana je alteracija u adenokarcinom koja se 18 puta češće javlja nego u zdrave populacije (68).

Multipla lentiginoza ili LEOPARD sindrom je akronim čija se kratica sastoji se od lentiginoze, elektrokardiografskih poremećaja, hipertelorizmom očiju, stenozom plućne arterije, poremećajem spolovila, retaracijom rasta i senzoneu-ralnog gluhoćom. Osobe imaju izduže-no lice i nekoliko CAL uz izrazito brojna lentiga. Lentiga su vidljiva pri rođenju ili se razvijaju tijekom narednih mjeseci. Sa rastom djeteta, postaju tamniji, veći i brojniji. Najviše ih ima na koži vrata i gornjeg dijela trupa (69).

POREMEĆAJI DERMALNIH MELANOCITA
Mongolska pjega

Mongolska pjega je tamno smeđe-sivkasta, neoštro ograničena promjena u lumbosakralnom i glutealnom području, rjeđe na nogama i ramenima. Viđa se u preko 95% afro-američke djece te u 81-86% Azijata i svega 9,6% bijelaca. Pro-mjena je vidljiva pri rođenju i gubi se do 2. ili 3. godine života. Rijetko se nađe u odrasloj dobi. Mogu biti pojedinačne, ali i brojne od nekoliko mm do 10-ak cm u promjeru. Histološki se nalaze vretenasti melanociti u dermisu koji su "uhvaćeni"

tijekom svoje embrionalne migracije u epidermis. Promjena je dobroćudna tako da je i terapija nepotrebna. Ipak velike i brojne pjegе valja obraditi u cilju isklju-ćenja Hunterovog sindroma i GM1 gan-gliozidoze tipa 1 koja nastaje kao poslje-dica smanjene aktivnosti GM1β-galakto-zidaze u leukocitima, plazma stanicama i kultiviranim fibroblastima (70).

Naevus Ota
Naziva se još i naevus fuscocoerule-us ophtalmomaxillaris. Očituje se jedno-stranim nepravilnim mrljastim plavka-sto-sivkastim pigmentacijama kože lica koje inervira prva i druga grana trigemi-nusa. Zahvaća periorbitalnu regiju, slje-poočnicu, obraz i nos. Oko dvije trećine bolesnika imaju i promjene boje na bjelo-očnicama. Rjeđe su zahvaćene sluznica nepca, usana, ždrijela i nosa. Promjene mogu biti obostrane u oko 5% osoba. Češće se viđa među potomcima Azijata. Pigmetacija traje cijeli život i obično je mrljasta i raspršena. U oko 50% osoba, promjene su prirodene, dok se u preosta-lih javi tijekom drugog desetljeća života (71).

Naevus Ito

Naziva se još i naevus fuscocoerule-us acromiodeltoideus i ima iste karakte-ristike kao i Ota, ali se promjene nalaze na ramenu i iznad ključne kosti, na vra-tu, lopatici i gornjim udovima. Tijekom puberteta može se zapaziti tamnjenje lezija (72).

Plavi madež
Plavi madeži se dijele u dva tipa: obični i stanični tip. Obični tip plavih madeža su malene, okrugle, tamno plave ili plavkasto-crne lezije, oštro ograni-čene i blago uzdignute od okolne kože. Promjera su 2-3 mm ili čak 1 cm, a mogu biti prisutne pri rođenju, ili se razvijaju kasnije tijekom djetinjstva. Najčešće se nalaze na dorzumima ruku, stopala, na vlasištu i nadlakticama. Rjeđe se nala-ze na spojnici bjeloočnica, sluznicama i nepcu. Obični plavi madež traje cijeli život, a s vremenom lezija blijedi i po-staje manje uočljiva i plića. Maligna al-teracija je izuzetno rijetka. Stanični tip

plavog madeža se rjeđe viđa od običnih. Oni su veći i obično mjere više od 1 cm u promjeru. Najčešće se nalaze na koži glutealne regije i sakrokokcigealnom di-jelu, a rjeđe na dorzumima šaka. Ovaj tip plavog madeža češće maligno alterira od običnog tipa, no ukupno uzevši, alte-racije plavih madeža su rijetke. Danas se drži da su plavi madeži hamartomi koji nastaju kao posljedica zaustavlja-nja migracije melanocita prema epider-mokutanoj granici. Stoga bi mongolska pjega, Otin madež i plavi madež mogli predstavljati različite stupnjeve istog fi-ziološkog zbivanja. Ostali tipovi plavog madeža su eruptivni oblici kada nakon intenzivnog izlaganja UV svjetlu dolazi do pojave brojnih plavih madeža na prsi-ma, ramenima i postraničnim dijelovima vrata. Plavi madež u obliku mete obično se viđa na dorzumu šaka i stopala i može se zamijeniti s melanomom (73).

PIGMENTNE LEZIJE
Melanocitni madeži
Melanocitni madeži su promjene na koži koje tvore tzv. nevusne stanice koje se za razliku od melanocita nalaze u der-misu. Melanociti su dendritske stanice koje opskrbljuju melaninom keratinocite i stanice folikula dajući boju koži i kosi. Melanociti i nevusne stanice potječu iz neuralnog grebena, odakle melanociti u ranoj fazi fetalnog razvoja migriraju u kožu. Nakon rođenja mogu zaostati u dermisu i to naročito često u određenim rasnim skupinama (Azijati, Indijanci, Afrikanci) i očitovati se u vidu mongol-ske pjegе, plavog madeža te Otinog ili Itovog madeža.

Melanocitni madeži mogu biti priro-đeni i stečeni. Stečeni nastaju nakon ro-đenja, najčešće u 2. godini života, te im se tijekom puberteta i adolescencije po-većava broj. Najveći broj madeža viđa se u 3. i 4. desetljeću. Na broj madeža utje-ču brojni čimbenici, a najviše tip kože, nasljeđe te izlaganje UV svjetlu. Made-ži se mogu javljati u erupcijama u djece oboljelih od i liječenih od leukemije, a tada se češće javljaju na dlanovima i sto-palima (74). Važnost madeža je u njiho-voj mogućnosti alteracije u melanom, no procjenjuje se da je mogućnost aletracije

madeža izrazito niska (0,0005%) u osoba mlađih od 40 godina. No u nekim studi-jama, madeži su nađeni u blizini mela-noma u 51% patohistološki nalaiziranih melanoma (75). Melanocitni madeži di-jele se na temelju mikroskopske lokacije nevusnih stanica na junkcijske, složene i intradermalne madeže. U junkcijski ma-dežima, proliferacija nevusnih stanica nalazi se na epidermokutanoj granici. U složenim madežima proliferacije se na-laze na epidermokutanoj granici i u der-misu, dok u intradermalnim madežima, nevusne stanice nakupljene u vidu gni-jezda nalazimo samo u dermisu. Madeži sazrijevaju sa starenjem osobe, tako da u dječjoj dobi do puberteta se najviše nala-ze junkcijski madeži. Oni su izrazito ta-mni i u razini su kože. Nakon puberteta, junkcijski madeži se u fiziološkim uvje-tima nalaze na dlanovima i tabanima te u perigenitalnoj regiji. Složeni madeži nalaze se nakon puberteta u adolescen-tnoj dobi i postaju uzdignuti iznad razine kože bilo u obliku bradavičastih, poluku-glastih ili visećih lezija različitih nijansi smeđe boje. Sa starenjem nakon adole-scencije, madeži postaju intradermalni. Tada su ravnomjerno svjetlije pigmenti-rani, mekani i često promjera do 1 cm i više. Nakon 3. desetljeća, madeži i dalje sazrijevaju, gnijezda nevusnih stanica se zamjenjuju vezivnim i masnim tkivom pa osobe u 8. desetljeću imaju samo ne-koliko madeža. Nakon ekscizije madeža u ranoj životnoj dobi, vrlo se često viđa recidiv u operacijskom ožiljku (tzv. pse-udomelanom), koji dermatoskopski daje katkada dramatičnu sliku, no promjena je dobroćudne prirode. Nastaje ako po-sljedica migracije nevusnih stanica iz okolnog epidermisa, epitela folikula i znojnica (75).

Melanonychia striata
Često se viđa i osoba tamne kože. Očituje se u vidu tamno smeđe crte de-bljine jedan i više mm na noktima šaka i stopala. Pigmentacija seže od zanokti-ce do slobodnog ruba nokta. Na pojavu mogu utjecati uzimanje lijekova, trudno-ća te HIV infekcija. Promjene su dobro-ćudne prirode i predstavljaju melanocitni madež ili lentigo nokatnog matriksa. U djece je najčešće dobroćudna lezija, dok u odraslih može biti vezana uz pojavu

akrolentiginoznog melanoma te se stoga savjetuje patohistološka evaluacija noka-tnog matriksa što za sobom nosi nemino-vno ožiljkavanje i deformitet nokta (76).

Prirođeni melanocitni madeži
Prirođeni madeži su po definiciji vidljivi pri rođenju, no manji i srednje veliki mogu postati uočljivi tijekom prve godine života. Dijele se prema veličini na male (manji od 1,5 cm najvećeg promje-ra), srednji (1,5-19,9 cm) i velike (veći od 20 cm u najvećem promjeru). Mali prirodni madeži vide se u oko 1% no-vorođenčadi, dok se veliki nalaze u 1 na 20000 novorođenčadi. Gigantski se pak nalaze u 1 na 500000 novorođenih.

Mali i srednje veliki su obično ravne površine i ravnomjerno pigmentirani, dok su veći bradavičaste površine i ka-tkada obrasli dlakom i neravnomjerno pigmentirani. Gigantski madeži obično se nalaze na trupu, a katkada se šire duž dermatoma. Veliki i gigantski madeži imaju viši rizik od moguće maligne alte-racije koja, ako se pojavi, obično nastaje do 5. godine života. Alteracija se češće viđa u lezijama koje su bliže središnjoj crti, nego onima na udovima, rizik iznosi između 4,5 i 10% (77). Gigantski made-ži mogu biti dio pridružene neurokutane melanoze. Ona se češće viđa u osoba koje imaju velike ili gigantske kongenitalne madeže na glavi, vratu i leđima. Oboljeli često imaju i satelitske madeže koji mogu biti rasprostranjeni po koži cijeloga tijela i često su dlakavi. Često se nalazi i pro-liferacija nevusnih stanica u središnjem živčanom sustavu (SŽS) tzv. leptomenin-gealna melanocitoza, pa su osobe sklone konvulzijama i pojavi melanoma u SŽS. Simptomi se pojavljuju tijekom prve tri godine života u vidu poremećaja ponaša-nja, glavobolje, povraćanja, izbočivanju prednjih fontanela, fotofobije i edema papile. Katkada se može pojaviti pareza ili paraliza VI. i VII. moždanog živca (78). U terapiji se savjetuje redovna kon-trola te ekscizija tamnije pigmentiranih ili uzdignutih područja. U slučaju lezija koje je zbog lokalizacije teže kontrolirati, savjetuje se ekscizija u nekoliko navrata uz prethodnu prilagodbu kože tkivnim ekspanderima.

Displastični madeži (Clarkovi madeži)

Displastični madeži su dobili naziv prema svojoj histološkoj slici. Javljaju se poslije puberteta, obično nakon 18. godine. U djece u čijoj obitelji je bilo oboljelih od melanoma, displastični madeži mogu se naći i u ranijoj dobi. Madeži su obično većeg promjera (6-15 mm), nepravilnih boja i rubova. Klinički mogu imati izgled malih, tamnih papula sa središnjim uzdignutim dijelom i svjetlijim rubom. Mogu se javiti na bilo kojem dijelu tijela, ali ipak najčešće na mjestima izloženim UV svjetlu. Sindrom brojnih atipičnih madeža može biti i dominantno nasljedan, a povezan je sa višom učestalošću pojave melanoma u obitelji. Atipični se madeži tada javljaju krajem drugog ili tijekom trećeg desetljeća života. Obično ih osoba ima preko 50, a osobe koje su imale melanom su u prvom ili u drugom koljenu srodstva. Sindrom nastaje ako posljedica mutacije tumorskog supresorskog gena na kromosomu 9, a radi se o lokusima p16/CDKN2A koji čine osobu podložnom za razvoj melanoma. Delecija p16 može igrati ulogu u ranom razvitku atipičnih madeža. Bolesnici se moraju redovno kontrolirati svakih 6-12 mjeseci te podučavati o pravilnoj primjeni sredstava za zaštitu od UV zračenja (79).

Spitzov madež

Spitzov madež je promjena koja se pretežno viđa u djece i adolescenata na koži lica. Promjena je polukuglasta oblika, glatke površine, crveno-smeđe boje i bez dlaka. Obično se javljaju pojedinačno, a katkad mogu biti u nakupinama ili rasprostranjeni po većim površinama. Obično su veličine od 0,6-1 cm u promjeru. Na koži udova mogu imati izraženu pigmentaciju pa se lako zamjene sa melanonom (80).

Halo madež

Halo madež je promjena u čijem središnjem dijelu se nalazi madež, a perifer-no uski pojas hipo - ili depigmentacije. Čest je u djece i mlađih odraslih. Najčešće se nalazi na koži trupa i leđa. Ne zna se razlog pojavi depigmentiranog ruba, no čini se da je imunološki odgovor va-

žan za razaranje melanocita i nevusnih stanica. Istovremeno neke osobe sklone su razvoju vitiliga. Nakon određenog vremena, madež nestaje, a repigmentacija se pojavljuje tijekom nekoliko mjeseci ili godina (81).

Naevus spilus

Ova vrsta madeža obično se pojavi kao solitarna promjena, u razini kože, smečkaste boje sa tamno smeđim do crnim makulama. Rijetko se viđa pri porodu, češće se razvija tijekom ranog djetinjstva. Promjera su od 1-20 cm i mogu se pojaviti na bilo kojem dijelu tijela. Premda vrlo rijetko, opisane su alteracije u melanom u području tamnijih makula (82).

Melanom

Melanom u dječjoj dobi je vrlo rijedak. U osoba mlađih od 20 godina, melanomi čine 1-3% svih melanoma, a među djecom prije puberteta svega 0,3-0,4% svih oboljelih (83). Tijek i prognoza su isti kao u odraslih. Prirođeni melanomi tvore mali dio svih pedijatrijskih melanoma i vrlo su rijetki (84). Najčešće nastaju u prirođenim madežima, a rjeđe *de novo* ili zbog transplacentranog prijelaza stanica metastaskog melanoma majke.

Melanom se češće nalazi u osoba svijetle kože i kose, a u onih tamnije boje kože češće se nađe na mjestima slabije pigmentacije (sluznice, nokti i rubovi dlanova i tabana). Izlaganje UV svjetlu u djetinjstvu s posljedičnom pojavom opekлина i mjehura stvara viši rizik za pojavu melanoma. Podvrste melanoma su: površinsko-šireći, nodularni, lentigo maligna, amelanotični i akrolentiginozni tip. Lentigo maligna tip se najčešće viđa u starijih osoba i najrjeđi je u djece. Kao i u odraslih, u dječaka je melanom češći na glavi i trupu, dok je u djevojčica na rukama i nogama. Čimbenici rizika su: nasljedni sindrom displastičnih madeža, prirođeni melanocitni madeži, Xeroderma pigmentosum, obiteljska i osobna anamneza o melanomu, veliki broj madeža, brojni displastični madeži, svijetla koža i kosa, intenzivno sunčanje sa pojavom mjehura te imunosupresija. Prognoza ovisi o vrsti melanoma, deblji-

ni i stupnju invazije u podležeci dermis, prisutnosti ulceracije (lošija prognoza), mitotskom indeksu (visok mitotski indeks-lošija prognoza) (84).

LITERATURA

- Minwalla L, Zhao Y, Le Poole IC, Wickett RR, Boissy RE. Keratinocytes play a role in regulating distribution patterns of recipient melanosomes in vitro. J Invest Dermatol 2001; 117 (2): 341-7.
- Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for idebtifying persons at risk: Multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102 (5): 695-9.
- Schaffer JV, Bolognia JL. The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. Arch Dermatol 2001; 137 (11): 1477-85.
- Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patient from north India. Pediatr Dermatol 2003; 20 (3): 207-10.
- Taieb A, Picardo M, Vitiligo N. Engl J Med 2009; 360: 160-9.
- Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. Philadelphia: Elsevier 2006; 11: 265-306.
- Barona MI, Arrunategui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiological case-control study in a population with vitiligo. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 621-5.
- Mason CP, Gawkrodger DJ. Vitiligo presentation in adults. Clin Exp Dermatol 2005; 30: 344-5.
- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Benett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res 2003; 16: 208-14.
- Liu JB, Li M, Yang S et al. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. Clin Exp Dermatol 2005; 30: 327-31.
- Bettrele C, Caretto A, De Zio A et al. Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. Dermatologica 1985; 171: 419-23.
- Attili VR, Attili SK. Lichenoid inflammation in vitiligo - a clinical and histopathologic review of 210 cases. Int J Dermatol 2008; 47: 663-9.
- Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 671-4.

- Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. Melnocyte detachment after skin friction in nonlesional skin of patients with generalized vitiligo. Br J Dermatol 2003; 148 (1): 95-101.
- Westerhof W, Nieuwebber-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-A. Arch Dermatol 1997; 133: 1525-8.
- Anbar TS, Westerhof W, Abdel-Rahman AT, El-Khayyat MA. Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental vitiligo affecting different body sites. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006; 22: 157-63.
- Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psolaren-UV-A therapy vs narrow band-UV-B therapy. Arch Dermatol 2007; 143: 578-84. Erratum, Arch Dermatol 2007; 143: 906.
- Passeron T, Ostovari N, Zakaria W et al. Topical tacrolimus and the 308-nm ex-cimer laser: a sinergistic combination for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol 2004; 140: 1065-9.
- Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro Vidolin A, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo - a multicentre controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 956-63.
- Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P. optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. Br J Dermatol 2005; 152: 981-5.
- Gaekrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K. BJD 2008; 159: 1051-76.
- Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous pathches. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 63-7.
- Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy - evidence-based analysis of the literature. J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5: 467-75.
- Lan CC, Chen GS, Chiou MH, Wu CS, Chang CH, Yu HS. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. Br J Dermatol 2005; 153: 498-505.
- Mehrabi D, Pandya AG. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial comparing narrowband UV-B plus 0.1% tacrolimus ointment with narrow band UV-B plus placebo in the treatment of generalized vitiligo. Arch Dermatol 2006; 142: 927-9.

- van Geel N, Ongenae K, De Mil M, Haeghen YV, Vervaeet C, Naeyaert JM. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplated epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. Arch Dermatol 2004; 140: 1203-08.
- Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. Int J Dermatol 2008; 47: 402-6.
- Caron-Shreinemachers AL, Kingswijk MM, Bos JD, Westerhof W. UVB 311 nm tolerance of vitiligo skin increases with skin phototype. Acta Derm Venereol 2005; 85: 24-6.
- Chiaverini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16: 137-8.
- Seiter S, Ugruel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. Int J Dermatol 2000; 39: 624-7.
- Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. J Am Dermatol 2001; 44: 814-7.
- Tian'en Z, Libin D, Yushu T. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Report of a juvenile case. J Dermatol 2003; 30 (7): 570-1.
- Rathinam SR, Vijayalakshimi P, Namperumalsamy P, Nozik RA, Cunningham ET, Jr. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children. Ocul Immunol inflamm 1998; 6 (3): 155-61.
- Oetting WS. Albinism. Curr Opin Pediatr 1999; 11 (6): 565-71.
- Yuin-Chew C, Yong-Kwang T. Hypopigmentation disorders. In Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB. Neonatal Dermatology, 2nd edn. China, Elsevier, 2008; 22: 397-423.

- King RA, Willaert RK, Schmidt RM, Pietsch J, Savage S, Brott MJ et al. MC1R mutations modify the classic phenotype of oculocutaneous albinism type 2 (OCA2). Am J Hum Genet 2003; 73 (3): 638-45.

- Akahoshi K, Fukai K, Kato A, Kimiya S, Kubota T, Spritz RA. Duplication of 15q11.2-q14, including the P gene, in a woman with generalized skin hyperpigmentation. Am J Med Genet 2004; 74 (3): 446-71.

- Manga P, Kromberg JG, Box NF, Sturm RA, Jenkis T, Ramsay M. Rufous oculocutaneous albinism in southern African Blacks is caused by mutations in the TYRP1 gene. Am J Hum Genet 1997; 61 (5): 1095-101.

- Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, Gardner JM, Davisson MT, King RA et al. Mutations in the human ortologue of the mouse underwhite gene (uw) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. Am J Hum Genet 2001; 69 (5): 981-8.

- Torres OA, Roach ES, Delgado MR, Sparagna SP, Sheffield E, Swift D et al. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis. J Child Nerol 1998; 13 (4): 173-7.

- Torres VE, Zincke H, King BK, Bjornsson J. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. Contrib Nephrol 1997; 122: 64-75.

- Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: A population study. Dev Med Child Neurol 1996; 38 (2): 146-55.

- Martinez-Ruiz E, Ortega C, Calduch L, Molina I, Montesinos E, Revert A et al. Generalized cutaneous depigmentation following sulfamide-induced drug eruption. Dermatology 2000; 201 (3): 252-4.

- Armstrong DK, Irvine AD, Handley JM, Walsh MY, Hadden DR, Bingham EA. Carney complex: Report of a kindred with predominantly cutaneous manifestations. Br J Dermatol 1997; 136 (4): 578-82.

- Giebel LB, Spritz RA. Mutation of the KIT (mast/stem cell growth factot receptor) protooncogene in human piebaldism. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 8696-9.

- Angelo C, Cianchini G, Grosso MG et al. Association of piebaldism and neurofibromatosis type 1 in a girl. Pediatr Dermatol 2001; 18: 490-3.

- Zlotogora J, Lerer I, Bar-David S et al. Homozygosity for Waardenburg syndrome. Am J Hum Genet 1995; 56: 1173-8.

- Shah KN, Dalal SJ, Desai MP et al. White forelock, pigmentary disorders of the irides, and long segment Hirschprung disease: Possible variant of Waardenburg syndrome. J Pediatr 1981; 99: 432-5.

- Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N et al. Mutations in the paired domain of the human PAX-3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS1). Am J Hum Genet 1993; 52: 455-62.

- Amiel J, Attie T, Jan D et al. Heterozygous endothelin receptor B (EDNRB) mutations in isolated Hirschprung disease. Hum Mol Genet 1996; 5: 355-7.

- Friedman I, Fisch L. Deafness as part of an hereditary syndrome. J Laryngol otol 1959; 73: 363-82.

- Dabora SL, Jozwiak S, Franz Dn et al. Mutational analysis in a cohort of tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. Am J Hum Genet 2001; 68: 64-80.

- Verhoef S, Bakker L, Tempelaars AMP et al. High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. Am J Hum Genet 1999; 64: 1632-7.

54. Happle R, Koopman R, Mier PD. Hypothesis: vascular twin naevi and somatic recombination in man. Lancet 1990; 335: 376-8.

55. Daniel RH, Hubler WR, Wolf JE et al. Naevus anemicus. Donor-dominant defect. Arch Dermatol 1977; 113: 53-6.

56. Herd RM, Hunter JAA. Familial halo naevi. Clin Exp Dermatol 1998; 23: 68-9.

57. Hoffman MD, Dudley C. Suspected Alezzandrini's syndrome in a diabetic patient with unilateral retinal detachment and ipsilateral vitiligo and poliosis. J Am Acad Dermatol 1992; 6: 496-7.

58. Shiloh Y, Litvak G, Ziv Y et al. Genetic mapping of X-linked albinism-deafness syndrome (AFDN) to Xg26.3-q27.1 Am J Hum Genet 1990; 47: 20-7.

59. Salmon J, Frieden IJ. Congenital and genetic disorders of hyperpigmentation. Curr Probl Dermatol 1995; 7: 143-98.

60. He PP, He CD, Cui Y, Yang S, Xu HH, Li M et al. Refined localization of dyschromatosis symmetrica hereditaria gene to a 9.4-cM region at 1q21-22 and a literature review of 136 case reported in China. Br J Dermatol 2004; 150 (4): 633-9.

61. Xing QH, Wang MT, Chen XD, Feng GY, Ji HY, Yang JD et al. A gene locus responsible for dyschromatosis symmetrica hereditaria (DSH) maps to chromosome 6q24.2-q25.2. Am J Hum Genet 2003; 73 (2): 377-82.

62. Ciarallo L, Paller AS. Two cases of incontinental pigmentation simulating child abuse. Pediatrics 1997; 100 (4): EG.

63. Obringer A, Meadows A, Zackai E. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. Am J Dis Child 1989; 14: 717-9.

64. North K. NF type 1 in childhood. In: International review of child neurology series. London: Mackeith Press, 1997.

65. Webb D, Osbourne J. Tuberous sclerosis. Arch Dis Child 1995; 72: 471-4.

66. Angelo C, Grosso MG, Stella P, De Sio C, Passarelli F, Puddu P et al. Becker's naevus syndrome. Cutis 2001; 68 (2): 123-4.

67. Cunningham JD, Vine AJ, Karch L, Aisenberg J. The role of laparoscopy in the managment of intussusception in the Peutz-Jeghers syndrome: Case report and review of the literature. Surg Laparoscop Endosc 1998; 8 (1): 17-20.

68. Hemminki A. The molecular basis and clincal aspects of Peutz-Jeghers syndrome. Cell Mol Life Sci 1999; 55 (5): 735-50.

69. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentiginos LEOPARD syndrome. J Med Genet 2004; 41 (5): 68.

70. Ochiai T, Ito K, Chin M, Shichino H, Mugi-shima H. Significance of extensive Mogolian spots in Hunter s syndrome. Br J Dermatol 2003; 148 (6): 1173-8.

71. Leung AK, Kao CP, Cho HY, Siu MP, Choi MC, Sauve RS. Scleral melanocytosis and oculodermal melanocytosis (nevus of Ota) in Chinese children. J pediatr 2000; 137 (4): 581-4.

72. Patel BC, Egan C, Lucius RW, Gerwels JW, Mamalis N, Anderson RL. Cutaneous malignant melanoma and oculodermal melanocytosis (nevus of Ota): report of a case and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1998; 38 (2): 862-5.

73. Lu Z, Fang L, Jiao S, Huang W, Chen J, Wang X. Treatment of 522 patients with naevus of Ota with Q-switched Alexandrite laser. Chim med J (Engl) 2003; 116 (2): 226-30.

74. Green A, Smith P, McWhirter W, O regan P, Battistutta D, Yarker ME et al. Melanocytic nevi and melanoma in survivors of childhood cancer. Br J cancer 1993; 67 (5): 1053-7.

75. Skender-kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Brnign melanocytic lesions: Risk markers of precursors of cutaneous melanoma? J Am Acad Dermatol 1995; 33 (6): 1000-7.

76. Buka R, Friedman KA, Phelps RG, Silver L, Calero F, Rudikoff D. Childhood longitudinal melanonychia: Case reports and review of literature. Mt Sinai J med 2001; 68 (4-5): 331-5.

77. Shpall S, Frieden I, Chesney M, newman T. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi in blacks. Pediatr dermatol 1994; 11 (3): 204-8.

78. Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi ant the risk development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. Pediatrics 2000; 106 (4): 736-41.

79. Fusaro RM, Lynch HT. The FAMM syndrome: Epidemiology and surveillance strategies. Cancer Invest 2000; 18 (7): 670-80.

80. Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S, Barnhil RL. Spitz tumors in children. Agrading system for risk stratification. Arch Dermatol 1999; 135: 282-5.

81. Huynh PM, Lazova R, Bolognia JL. Unusual halo nevi-darkening rather than lightening of the central nevus. Dermatology 2001; 202 (4): 324-7.

82. Grinspan D, Casala A, Abulafia J, Mascotto J, Allevato M. Melanoma on dysplastic nevus spillus. Int J Dermatol 1997; 36 (7): 499-502.

83. Trozak DJ, Rowland WD, Hu F. Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. Pediatrics 1975; 55: 191-203.

84. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant,

pigment-synthesizing melanoma. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 77-90.

85. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID et al. A new American Joint Comittee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. Cancer 2000; 88 (6): 1484-91.

Summary

DISORDERS OF PIGMENTATION

N. Puizina-Ivić, S. Murat-Sušić, K. Husar, L. Kotrulja, L. Mirić

Disorders of pigmentation are among the most conspicuous with profound psychosocial implications for pediatric patients. Melanin is a pigment produced by melanocytes - specialized dendritic cells derived from neural crest. They migrate during embryogenesis to the basal layer of epidermis. Melanin is situated within melanosomes that are then transferred along dendritites to surrounding keratinocytes of epidermis and hair follicles. There are many entities with disorder of pigmentation that result ih hypopigmentation such as vitiligo, albinism, piebaldism, Wardenburg syndrome, chemically induced depigmentation and postinflammatory hypopigmentation. Among disorders of hyperpigmentation, the most frequent are freckles, Becker's naevus, lentignes, café-au-lait spots, melasma well as naevi, drug induced hyperpigmentation and postinflammatory hyperpigemntation. Among disorders of both hyperpigmentation and hypopigmentation, incontinentia pigmenti, pigment mozaicizm and dyschromatoses are the most frequently diagnosed.

Descriptors: DISORDERS OF PIGMENTATION, MELANOCYTES