

Μέλασμα

Κατούλης Α. | *Επ. Καθηγητής Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας, Β' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. "Αττικόν", Αθήνα*

Σουρά Ε. | *Ειδικευόμενη Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Νοσ. "Α. Συγγρός"*

Περίληψη

Το μέλασμα είναι μια επίκτητη δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από συμμετρική κηλιδώδη υπερμελάγχρωση του προσώπου, ιδίως του κεντρικού, και σπανιότερα του τραχήλου. Η αιτιοπαθογένειά του είναι πολυπαραγοντική και, μέχρι στιγμής, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Γενετική προδιάθεση, η έκθεση στη ηλιακή ακτινοβολία και οι γεννητικές ορμόνες της γυναίκας, είναι μερικοί από τους παράγοντες που ενοχοποιούνται παθογενετικά. Η κλινική πορεία του μελασματος είναι χρόνια και χαρακτηρίζεται από συχνές υποτροπές, καθιστώντας δύσκολη τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι θεραπείες πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν παράγοντες που στοχεύουν τις οδούς σύνθεσης της μελανίνης, μέτρα φωτοπροστασίας και παράγοντες κάλυψης (καμουφλάζ). Ως δεύτερης γραμμής θεραπείες προτείνονται τα χημικά ήλθινγκ και τα laser, τα οποία, όμως, πρέπει πάντα να εφαρμόζονται με προσοχή λόγω της υψηλής πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών. Η συνεχιζόμενη έρευνα των παθογενετικών μηχανισμών ελπίζεται ότι θα βοηθήσει στην ανάπτυξη περισσότερο στοχευμένων και πιο αποτελεσματικών θεραπειών.

Melasma

Katoulis A.C., Soura E.

Summary

Melasma is an acquired symmetrical macular hyperpigmentation most commonly occurring on the central face and, rarely, on the neck. Its aetiopathogenesis appears to be multifactorial and has not been completely elucidated as yet. Genetic predisposition, sun exposure and female sex hormones have been incriminated among others. The condition is chronic and relapsing, thus making treatment difficult. First line therapy consists mainly of drugs targeting melanin production, photo-protective measures and methods of camouflage. Second line therapy includes chemical peels and lasers, which, however, must be used with caution, since they are frequently associated with adverse effects. Studies designed to increase our understanding in the pathogenesis of melasma, may provide new targets for a more effective treatment.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Μέλασμα, μελανινογένεση, λευκαντικοί παράγοντες, παθογένεια, θεραπεία

KEY WORDS • Melasma, melaninogenesis, depigmenting agents, pathogenesis, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μέλασμα είναι μια επίκτητη δερματοπάθεια, που χαρακτηρίζεται από συμμετρική υπερμελάγχρωση φωτοεκτεθειμένων περιοχών του προσώπου, ιδίως του κεντρικού, και, σπανιό-

τερα, του τραχήλου. Ο όρος «μέλασμα» προέρχεται από την αρχαία Ελληνική λέξη «μέλας» που σημαίνει μαύρος. Επομένως, ο όρος «χλόασμα», που απαντάται στη βιβλιογραφία, και έχει επίσης αρχαιοελληνική ρίζα παραπέμποντας στο πράσινο χρώμα, είναι εσφαλμένος και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το μέλασμα είναι συχνότερο στις γυναίκες, οι οποίες αντιπροσωπεύουν το 90% των περιπτώσεων. Είναι σπάνιο πριν την ενήβωση και παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Αν και προσβάλλονται όλες οι φυλές, το μέλασμα είναι συχνότερο στο ιδιοχρωματικό σκουρόχρωμο δέρμα (φωτότυποι IV ή V κατά Fitzpatrick).¹ Στο παρελθόν διάφορες μελέτες έχουν επιχειρήσει τον προσδιορισμό της συχνότητας της νόσου, όμως, δυστυχώς, οι περισσότερες αφορούν ειδικές εθνικές ομάδες. Γενικά, πιο συχνά φαίνεται να προσβάλλονται γυναίκες Λατινικής, Ασιατικής, Αφρικανικής και Μεσανατολικής καταγωγής.

Η επικρατέστερη ηλικία έναρξης της νόσου είναι η δεύτερη με τρίτη δεκαετία της ζωής, ενώ η εκδήλωση της έχει συνδεθεί και επιδημιολογικά με την ενήβωση, την κύηση, την χρήση αντισυλληπτικών δισκίων και τις διαταραχές του θυρεοειδούς. Σε μια πολυκεντρική μελέτη από εννέα χώρες, διαπιστώθηκε υψηλότερη συχνότητα της νόσου σε γυναίκες με φωτοτύπο III ή IV κατά Fitzpatrick. Ταυτόχρονα, στις γυναίκες Αφρικανικής καταγωγής παρατηρήθηκε συχνότερα οικογενής προδιάθεση. Το 42% των γυναικών εμφάνισε τη νόσο μετά την πρώτη εγκυμοσύνη και το 25% μετά την έναρξη αγωγής με αντισυλληπτικά δισκία.² Αντίστοιχα, σε μια μελέτη που διεξήχθη στην Ινδία με 312 ασθενείς, η μέση ηλικία κατά την έναρξη της νόσου ήταν τα 30 έτη. Από τους ασθενείς, το 33,3% ανέφερε οικογενειακό ιστορικό μελάσματος, ενώ από τις 250 γυναίκες που συμμετείχαν, το 22,8% ανέφερε τουλάχιστον μία κύηση (όμως μόλις το 13,6% ανέφερε επιδείνωση της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης), το 18,4% έκανε χρήση αντισυλληπτικών δισκίων και το 8% έπασχε από υποθυρεοειδισμό.³ Τέλος, σε μία πρόσφατη μελέτη από την Βραζιλία, η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν τα 27,5 έτη, ενώ οικογενής προδιάθεση παρατηρήθηκε στο 56,3% των ασθενών. Οι συχνότεροι εκλυτικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν ήταν η κύηση (36,4%), η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων (16,2%) και η έκθεση στον ήλιο (27,2%).⁴ Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι στις ΗΠΑ σε πληθυσμό Αραβικής καταγωγής, το μέλασμα αποτελούσε τη πέμπτη συχνότερα αναφερόμενη δερματοπάθεια (14,5%).⁵ Σε ορισμένες, μάλιστα, χώρες, όπως στη Νοτιοανατολική Ασία, ο καταγραφόμενος επιπολασμός αγγίζει το 40% για τις γυναίκες και το 20% για τους άνδρες.⁶ Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της νόσου στις γυναίκες Λατινικής καταγωγής κυμαίνεται από 4,1% έως 8,8%.⁷

Στους άνδρες, το μέλασμα, αν και πολύ σπανιότερο από ότι στις γυναίκες, δεν είναι σπάνιο. Η αναλογία γυναικών προς άνδρες εκτιμάται περίπου στο 4:1. Σε μία πρόσφατη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι στους άνδρες η μέση ηλικία έναρξης της νόσου είναι τα 30,7 έτη.³ Συχνότερα απαντάται σε άτομα Ινδικής, Ασιατικής και Νοτιο-Αμερικανικής καταγωγής. Στο Δελχί, ο επιπολασμός του μελάσματος στους άνδρες Ινδικής καταγωγής βρέθηκε να είναι 25,8%. Μέλασμα παρατηρήθηκε επίσης στο 10% των Καυκάσιων, στο 14,5 % των ανδρών Λατινικής καταγωγής και στο 4% των Κορεατών που μελετήθηκαν.⁸

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθοφυσιολογία του μελάσματος παραμένει εν πολλοίς ασαφής. Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία θεωρείται ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας. Φαίνεται όμως ότι εμπλέκονται επίσης γενετικοί και ορμονικοί παράγοντες. Σε σπάνιες περιπτώσεις ενοχοποιούνται φωτοτοξικές ή φωτοαλλεργικές αντιδράσεις προς ορισμένα φάρμακα και καλλυντικά.

ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης του μελάσματος και των επιπέδων των ορμονών έχει μελετηθεί εκτενώς, αλλά δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Ενδείξεις υπέρ του ρόλου των γεννητικών ορμονών στην παθογένεια του μελάσματος αποτελούν η ξεκάθαρη υπεροχή των γυναικών μεταξύ των ασθενών με μέλασμα και η αναφερόμενη εκδήλωση ή επιδείνωση της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης ("μάσκα της κύησης") ή μετά από αγωγή με αντισυλληπτικά δισκία. Σε μία μελέτη που διενεργήθηκε σε γυναικολογική κλινική και αφορούσε 212 γυναίκες, παρατηρήθηκε ότι το 29% πρωτοεμφάνισε τη νόσο αφού έλαβε αγωγή με αντισυλληπτικά δισκία, ενώ το 87% εμφάνισε τη νόσο κατά τη διάρκεια της κύησης.⁹ Δεν είναι γνωστός ο τρόπος με τον οποίο η κύηση οδηγεί στην εκδήλωση του μελάσματος. Τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και η μελανοτροπική ορμόνη (MSH) είναι αυξημένα κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Όμως σε άτοκες γυναίκες με μέλασμα δεν παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των ορμονών αυτών. Μέλασμα παρατηρείται μετά από λήψη αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα και προγεστερόνη, καθώς και μετά από αγωγή με διαιθυλοστυλβεστρόλη για καρκίνο του προστάτη.¹⁰ Το γεγονός

όμως ότι μέλασμα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρατηρείται μόνο σε εκείνες που λαμβάνουν προγεστερόνη και όχι εκείνες που λαμβάνουν οιστρογόνα, δείχνει ότι μάλλον η προγεστερόνη είναι εκείνη που έχει κάποιο παθογενετικό ρόλο.¹¹

Τα μελανοκύτταρα του υγιούς δέρματος εκφράζουν υποδοχείς οιστρογόνων τόσο στο κυτταρόπλασμα, όσο και στον πυρήνα τους. Τα κύτταρα αυτά εάν επωαστούν με οιστραδιόλη παρουσιάζουν αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού τους, μειωμένη όμως ικανότητα μελανογένεσης και μειωμένη δραστηριότητα της τυροσινάσης.¹² Σε άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση του μεγέθους των μελανοκυττάρων και της ικανότητας παραγωγής τυροσινάσης μετά από επώαση τους με MSH, ACTH, LH και FSH. Όμως, η επώαση τους σε οιστραδιόλη, οιστριόλη και προγεστερόνη, ενώ αύξησε τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων, δεν αύξησε τη δραστηριότητα της τυροσινάσης.¹³ Σε ανοσοϊστοχημική μελέτη σε ασθενείς με μέλασμα, παρατηρήθηκε ότι το πάσχον δέρμα παρουσιάζει αυξημένη έκφραση της ισομορφής ERβ του υποδοχέα οιστρογόνων σε σχέση με το γειτονικό μη πάσχον δέρμα.¹⁴ Ο ρόλος των επιπέδων των ορμονών στον ορό έχει επίσης μελετηθεί και έχει βρεθεί ότι σε αρκετές από τις γυναίκες που δεν έχουν κυοφορήσει, αλλά πάσχουν από μέλασμα, παρατηρούνται συχνά αυξημένα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και μειωμένα επίπεδα οιστραδιόλης σε σχέση με τις μη πάσχουσες γυναίκες.¹⁵

Σε μια προσπάθεια συσχετισμού των επιπέδων οιστρογόνων με τη έκφραση των πρωτεϊνών PDZK1 σε ασθενείς με μέλασμα, ελήφθησαν βιοψίες από 15 ασθενείς και στη συνέχεια μελετήθηκε η συμπεριφορά των πρωτεϊνών αυτών σε περιβάλλον αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα φαίνεται ότι οδηγούν σε υπερέκφραση της PDZK1, η οποία, με τη σειρά της, είναι υπεύθυνη για αυξημένη έκφραση της τυροσινάσης και τη μετακίνηση μελανοσωμάτων προς τα επιδερμικά κύτταρα μέσω της ενεργοποίησης των μεταφορέων ιόντων NHE, CFTR και SLC26A3. Δεν είναι απίθανο, λοιπόν, αυτά τα μόρια να αποτελέσουν στόχους μελλοντικών θεραπειών για το μέλασμα.¹⁶

Ο ρόλος των θυρεοειδικών ορμονών στην παθογένεια του μελάσματος είναι επίσης ασαφής. Σε μια μελέτη από την Αργεντινή, παρατηρήθηκε ότι στο 70% των γυναικών που παρουσίασαν μέλασμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνυπήρχε ήπια θυρεοειδοπάθεια, ενώ αυτό ίσχυε μόλις στο 39% των γυναικών με ιδιοπαθές μέλασμα.¹⁷ Ορισμένοι συγγραφείς, μάλιστα, αναφέρουν ότι στις γυναίκες με

μέλασμα η πιθανότητα εμφάνισης κάποιας θυρεοειδοπάθειας είναι 4 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με συμβατούς μάρτυρες.⁷

Έχουν αναφερθεί 2 περιπτώσεις αιφνίδιας εμφάνισης μελάσματος μετά από έντονο ψυχικό stress, η οποία αποδόθηκε στην απελευθέρωση MSH από τον υποθάλαμο.¹⁸

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Γενετικοί παράγοντες φαίνεται να εμπλέκονται στο μέλασμα. Πάνω από το 30% των πασχόντων αναφέρουν οικογενειακό ιστορικό μελάσματος. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις σε μονοωογενείς διδύμους. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές σχετικά με οικογενή προδιάθεση στην εμφάνιση του μελάσματος. Ενδεικτικά, σε μια μελέτη από το Ιράν, το 54,7% των γυναικών με μέλασμα ανέφεραν θετικό οικογενειακό ιστορικό,¹⁹ στη Σιγκαπούρη οικογενειακό ιστορικό αναφέρθηκε στο 10,2% των ασθενών,²⁰ ενώ σε μια άλλη διεθνή μελέτη το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 48%.² Τέλος, σε μια μελέτη που αφορούσε άνδρες με μέλασμα, το ποσοστό με θετικό οικογενειακό ιστορικό έφτανε το 70,4% των ασθενών.²¹

Πρόσφατα έγινε προσπάθεια εντοπισμού των γονιδίων που πιθανώς να σχετίζονται με την εμφάνιση του μελάσματος. Διενεργήθηκε τρανσκριπτομική ανάλυση του γονιδιώματος 10 ασθενών με μέλασμα και απομονώθηκαν 279 γονίδια που παρουσίαζαν τροποποιημένη έκφραση. Αυξημένη έκφραση παρουσίαζαν γονίδια που σχετίζονται με την οδό της μελανογένεσης όπως είναι τα SILV, TYRP1, melan-A (MLANA), TYR και MITF, καθώς και γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη των μελανοκυττάρων, όπως είναι τα Wnt5a, SFRP2 και WIF1 (οδός Wnt).²² Ο ρόλος του WIF1 συζητείται στην παθογένεια του μελάσματος. Το γονίδιο αυτό αποτελεί ανταγωνιστή της οδού Wnt και η μειωμένη έκφρασή του πιθανώς οδηγεί σε υπερμελάγχρωση του δέρματος, ανεξάρτητα από τη UV ακτινοβολία, μέσω ενεργοποίησης της οδού της μελανογένεσης. Παρατηρήθηκε μειωμένη έκφραση του γονιδίου αυτού στους ινοβλάστες και τα επιδερμικά κύτταρα.²³ Ταυτόχρονα, μειωμένη έκφραση παρατηρήθηκε και σε γονίδια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των λιπιδίων.²² Χωρίς αμφιβολία απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη διευκρίνιση του ακριβή ρόλου των γονιδίων αυτών.

Άλλο ένα γονίδιο που πιθανώς σχετίζεται με τη

παθογένεια του μελάσματος είναι το γονίδιο H19. Το συγκεκριμένο γονίδιο παρουσιάζει μειωμένη έκφραση σε ασθενείς με μέλασμα, με αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας της τυροσινάσης. Σε περιβάλλον με αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων, το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται να επιτείνεται.²⁴

Σημαντικός στην παθογένεια του μελάσματος φαίνεται να είναι και ο ρόλος της συνθετάσης του πρωτοξειδίου του αζώτου (iNOS). Έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση της iNOS στα επιδερμικά κύτταρα ασθενών με μέλασμα, ειδικά μετά από έκθεση στη UV ακτινοβολία. Η αυξημένη αυτή έκφραση πιθανώς να συνδέεται με την ενεργοποίηση της οδού AKT/NFκB. Ενδεχομένως, λοιπόν, τα επίπεδα NO να σχετίζονται με την εμφάνιση της υπερμελάγχρωσης που χαρακτηρίζει το μέλασμα.²⁵

Ο ρόλος του SCF (stem cell factor) στην παθογένεια του μελάσματος έχει επίσης εξεταστεί. Εάν ο SCF εγχυθεί σε ιστοτεμάχια ανθρώπινου δέρματος μπορεί να προκαλέσει αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των μελανοκυττάρων.²⁶ Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να ενισχύονται από την παρατήρηση ότι το 50% των ασθενών που έλαβαν την αγωγή με ανασυνδυασμένο SCF για η θεραπεία του καρκίνου του μαστού παρουσίασαν υπερμελάγχρωση στο σημείο της ένεσης.²⁷ Τέλος, παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση του SCF περιφερικά των ινοβλαστών του χορίου σε ασθενείς με μέλασμα και αυξημένη έκφραση του c-kit στη βασική μεμβράνη της επιδερμίδας.²⁸

ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία αποτελεί γνωστό εκλυτικό ή/και επιβαρυντικό παράγοντα για το μέλασμα, πιθανώς μέσω της επίδρασης της στα μελανοκύτταρα. Ως γνωστόν, το μέλασμα εντοπίζεται πάντα σε φωτοεκτεθειμένες περιοχές του σώματος. Η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί υπεροξειδωσις των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών και παραγωγή ελευθέρων ριζών, που με τη σειρά τους αυξάνουν τον ρυθμό πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης των μελανοκυττάρων, καθώς επίσης ενεργοποιούν τη μελανογένεση.⁷ Ταυτόχρονα, προάγεται η παραγωγή κυτοκινών από τα επιδερμικά κύτταρα, όπως η ενδοθηλίνη-1, η ιντερλευκίνη-1, αλλά και της α-MSH και ACTH, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της οδού της μελανογένεσης. Πάντως στο δέρμα ασθενών με μέλασμα, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα μόνο της α-MSH στην κοκκώδη και ακανθωτή στιβάδα της επιδερμίδας και όχι άλλων κυτοκινών.²⁹

Τα αντιπλιακά που προστατεύουν κυρίως από την UVB ακτινοβολία (280-320 nm) δεν είναι επαρκή για την πρόληψη του μελάσματος, καθώς φαίνεται ότι παίζουν ρόλο τόσο η UVA (320-400 nm), όσο και η ορατή ακτινοβολία (400-700 nm).

Η κυκλοοξυγενάση (COX-2) αποτελεί ένα ένζυμο που εκφράζεται ως απάντηση σε πολλαπλά φλεγμονώδη ερεθίσματα, συμπεριλαμβανόμενης και της UV ακτινοβολίας. Ο τρόπος με τον οποίο οι αναστολείς της COX-2 επηρεάζουν την οδό της μελανογένεσης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Βρέθηκε ότι η αναστολή της COX-2 στα μελανοκύτταρα προκαλεί μειωμένη έκφραση της τυροσινάσης, της TRP-1, της TRP-2, της gp 100 και του MITF. Ίσως, λοιπόν, οι αναστολείς αυτοί να αποτελέσουν στο μέλλον μια αποτελεσματική θεραπεία, όχι μόνο του μελάσματος, αλλά και άλλων νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από υπερμελάγχρωση.³⁰

Σε 20 ασθενείς με σκούρο φωτότυπο κατά Fitzpatrick (IV-VI) μελετήθηκε η επίδραση της UVA-1 ακτινοβολίας (340 nm-400 nm) και του ορατού φωτός (400 nm-700 nm). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέσω κλινικής εξέτασης, ψηφιακής φωτογράφισης, συνεστιακής μικροσκοπίας (confocal microscopy) και ιστολογικής εξέτασης. Παρατηρήθηκε ότι η μελάγχρωση που προκλήθηκε από το ορατό φως ήταν πιο έντονη και διαρκούσε περισσότερο από εκείνη της UVA-1 ακτινοβολίας. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι αρκετά για να αποδείξουν τη σημασία του ορατού φωτός στις υποτροπές του μελάσματος, όμως πιθανώς να παρέχουν μια εξήγηση στο γιατί τα περισσότερα αντιπλιακά προσφέρουν μόνο μερική προστασία στην πρόληψή του.³¹

ΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η παθογένεια του μελάσματος πιθανώς να επηρεάζεται και από παράγοντες που σχετίζονται με την αγγειογένεση. Στο δέρμα ασθενών με μέλασμα παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση του VEGF σε σχέση με το φυσιολογικό δέρμα. Επίσης βρέθηκε ότι το πάχος του δέρματος περιείχε μεγαλύτερο αριθμό αγγείων και μάλιστα με ευρύτερη διάμετρο.³²

Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι διάφοροι νευρολογικοί παράγοντες ίσως εμπλέκονται στη παθογένεια του μελάσματος, κυρίως λόγω της συμμετρικής κατανομής που το χαρακτηρίζει και η οποία μάλιστα συμπίπτει με εκείνη του τριδύμου νεύρου. Σε ασθενείς με μέλασμα παρατηρήθηκε αυξημένη έκ-

φραση του NGFR και του NEP. Πιθανώς οι παράγοντες αυτοί να τροποποιούν ευθέως το περιβάλλον των μελανοκυττάρων μέσω των νευρικών ινών.³³

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Από το ιστορικό αναφέρεται συνήθως πρόσφατη κύπση ή λήψη αντισυλληπτικών δισκίων, καθώς και έντονη έκθεση στον ήλιο, οξεία ή χρόνια. Οι βλάβες είναι μελαγχρωματικές κηλίδες με σχετικά συμμετρική κατανομή και ασαφή όρια. Το χρώμα τους είναι ανοικτό ή σκούρο καστανό στο επιδερμικό τύπο και μελανό ή κυανωπό στον χοριακό τύπο. Έχουν περιγραφεί διάφορα κλινικά πρότυπα κατανομής του μελάσματος. Από αυτά, η κεντροπροσωπική μορφή είναι η πιο συνήθης και αφορά τη περιοχή του μετώπου, της ρινός, τις παρειές, το άνω χείλος και τον πώγωνα. Η δεύτερη συχνότερη μορφή είναι η παρειακή και περιλαμβάνει μόνο τη περιοχή της ρινός και τις παρειές.¹ Τέλος, υπάρχει και η κάτω γναθιαία μορφή, η οποία εντοπίζεται στη περιοχή της κάτω γνάθου. Ορισμένοι θεωρούν τη μορφή αυτή ως μια παραλλαγή της ποικιλοδερμίας του Civatte, καθώς οι ασθενείς που την παρουσιάζουν είναι στη πλειοψηφία τους μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σημαντική φωτογήρανση.³⁴ Στη πραγματικότητα, όμως, οι περισσότεροι ασθενείς προσέρχονται με κλινική εικόνα η οποία αποτελεί συνδυασμό των προαναφερθεισών μορφών.

Άλλος ένας τρόπος κατηγοριοποίησης του μελάσματος είναι ανάλογα με την εντόπιση της μελανίνης στο δέρμα. Ο διαχωρισμός αυτός βασίζεται στην εξέταση με τη λυχνία του Wood (μήκος κύματος 340-400 nm). Διακρίνονται 4 υποκατηγορίες: η επιδερμική (70%), η χοριακή (10-15%), η μικτή (20%) και η μη καθορισμένη (2-3%). Η τελευταία αφορά ασθενείς με εξαιρετικά σκουρόχρωμο δέρμα, όπου η εξέταση με τη λυχνία Wood δεν αποδίδει.¹ Θεωρητικά, οι ασθενείς με επιδερμικού τύπου μέλασμα θα πα-

ρουσιάσουν επίταση της μελάγχρωσης κατά την εξέταση με τη λυχνία, ενώ οι ασθενείς με χοριακού τύπου μέλασμα όχι. Παρόλα αυτά, αρκετοί συγγραφείς θεωρούν ότι η εξέταση με τη λυχνία Wood είναι ανεπαρκής, καθώς συχνά τα αποτελέσματα της κλινικής επισκόπησης, της εξέτασης με τη λυχνία και της ιστοπαθολογικής εξέτασης είναι ασύμβατα³⁵ (Πίνακας 1).

Ένας νέος πολλά υποσχόμενος τρόπος αξιολόγησης και παρακολούθησης της κλινικής πορείας του μελάσματος είναι η συνεστιακή μικροσκοπία ανάκλασης (Reflectance Confocal Microscopy - RCM). Με αυτό τον τρόπο καθίσταται δυνατή η αξιολόγηση in vivo της κατανομής της μελανίνης μέσω μικροσκοπικών εικόνων των κατώτερων στιβάδων της επιδερμίδας και του δερμοεπιδερμικού ορίου. Σε σύγκριση των αποτελεσμάτων της συνεστιακής μικροσκοπησης και της ιστολογικής εξέτασης σε 26 ασθενείς με μέλασμα (φωτότυποι II έως V) διαπιστώθηκε σημαντική αντιστοιχία μεταξύ των μικροσκοπικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων. Με τη βοήθεια της RCM παρατηρήθηκε ανομοιογενής κατανομή των μελανοφάγων στις θέσεις του μελάσματος στον ίδιο ασθενή και το εύρημα αυτό συσχετίστηκε με την ηλικία της βλάβης (στις παλαιότερες βλάβες δεν εντοπίστηκαν μελανοφάγα).³⁶ Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν και με εκείνα μιας άλλης μελέτης σε 210 Κινέζους ασθενείς με μέλασμα. Επιπλέον, οι συγγραφείς θεωρούν ότι το μέλασμα θα πρέπει πλέον να κατηγοριοποιείται είτε ως επιδερμικό, είτε ως μεικτό, καθώς δεν παρατηρήθηκε κανένας ασθενής με αμιγώς χοριακού τύπου μέλασμα.³⁷ Εν τέλει, η RCM θεωρείται μια χρήσιμη μη επεμβατική μέθοδος για την παρακολούθηση των ασθενών με μέλασμα και για την αξιολόγηση της θεραπείας ακόμη και σε μοριακό επίπεδο.³⁸

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Στο μέλασμα παρατηρείται αυξημένη παρουσία μελανίνης σε όλες τις στιβάδες της επιδερμίδας. Με-

Πίνακας 1	Σύνοψη των τρόπων κατηγοριοποίησης του μελάσματος		
	Κλινική εικόνα	Λυχνία Wood	RCM
	Κεντρικού προσώπου	Επιδερμικό	Επιδερμικό
	Παρειών	Χοριακό	Μικτό
	Κάτω γνάθου	Μικτό	
		Μη καθορισμένο	

λανοφάγα ανευρίσκονται στο χόριο με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι στο φυσιολογικό δέρμα. Τα μελανοκύτταρα της επιδερμίδας παρουσιάζουν αυξημένο μέγεθος, χωρίς να είναι απαραίτητως και αυξημένα σε αριθμό. Στα μελανοκύτταρα του πάσχοντος δέρματος παρατηρείται αυξημένος αριθμός μελανοσωματίων καθώς και υπερτροφικά σωμάτια Golgi, μιτοχόνδρια και ενδοπλασματικό δίκτυο.¹ Οι παρατηρήσεις αυτές είναι συμβατές με τη θεωρία των υπερδραστίριων μελανοκυττάρων.³⁵ Λεμφοϊστιοκυτταρική φλεγμονώδης διήθηση του χορίου παρατηρείται στο 75% των περιπτώσεων. Συχνά συνυπάρχει εικόνα πλιακής ελάστωσης. Θα μπορούσε λοιπόν, να υποθέσει κανείς ότι οι βλάβες του μελάσματος οφείλονται σε μια σειρά διαταραχών που προκαλούνται από τη UV ακτινοβολία και οδηγούν σε υπερέκφραση των ενζύμων της μελανινογένεσης και αύξηση του αριθμού των μελανοκυττάρων.³⁹

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη διαφορική διάγνωση του μελάσματος συμπεριλαμβάνονται αρκετά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από υπερμελάγχρωση και εντοπίζονται στο πρόσωπο. Μερικά από αυτά τα νοσήματα είναι: η ποικιλοδερμία του Civatte, το μέλασμα των αντιβραχιών, ο μελαγχρωματικός ομαλός λειχήνας, ο ακτινικός λειχήνας, το erythema dyschromicum perstans, η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση, η φαρμακογενής υπερμελάγχρωση, η μελανίζουσα ακάνθωση, ο σπίλος του Horii, η μελάνωση του Riehl, η linea fusca, η θυλακική ερυθρομελάνωση του προσώπου και του τραχήλου και η ωχρόνωση. Τα διαφοροδιαγνωστικά στοιχεία συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία του μελάσματος παραδοσιακά συμπεριλαμβάνει τη φωτοπροστασία, την αποφυγή των εκλυτικών παραγόντων και τοπικές λευκαντικές θεραπείες. Οι περισσότερες τοπικές θεραπείες στοχεύουν στην αναστολή της οδού της μελανινογένεσης όμως, τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες ανεύρεσης νέων θεραπευτικών στόχων. Ταυτόχρονα, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση στη χρήση των laser καθώς και άλλων θεραπευτικών μέσων που χρησιμοποιούν το φως. Αν και υπάρχουν πολλές επιλογές στη θεραπεία του μελάσματος σχεδόν καμία δεν είναι απολύτως αποτελεσματική.

Τοπικές θεραπείες

Υπάρχουν πολλές τοπικές θεραπείες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση του μελάσματος. Οι τοπικοί αυτοί παράγοντες και ο τρόπος δράσης τους συνοψίζονται στον Πίνακα 3.^{46,47,48} Μερικές από αυτές είναι η υδροκινόνη, τα ρετινοειδή, το αζελαϊκό οξύ και το κοχικό οξύ. Δυστυχώς, οι περισσότερες από τις θεραπείες αυτές δεν είναι πλήρως αποτελεσματικές.

Ο κύριος τοπικός παράγοντας για τη θεραπεία του μελάσματος είναι η υδροκινόνη. Οι πρώτες μελέτες για το φάρμακο χρονολογούνται από το 1965, και έως και σήμερα σωρεία μελετών έχουν αποδείξει την ανωτερότητα της από άλλα τοπικά σκευάσματα.⁴⁶ Η υδροκινόνη είναι ένας αναστολέας της τυροσινάσης. Δρα δεσμεύοντας μόρια χαλκού τα οποία ανευρίσκονται στο ενεργό τμήμα του ενζύμου, αναστέλλοντας τη δράση του. Με αυτό το τρόπο δημιουργούνται τροποποιημένα μελανοσωμάτια και κατ'έπекταση πιθανώς αναστέλλεται και η σύνθεση του DNA και RNA των μελανοκυττάρων.⁴⁹

Συνήθως χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, σε κρέμες με συγκέντρωση 2-5% (και σπανιότερα σε συγκεντρώσεις 5-10%), ή και ως συνδυασμός με άλλους λευκαντικούς παράγοντες (π.χ. γλυκολικό οξύ, κοχικό οξύ, ασκορβικό οξύ, τρετινοΐνη κ.α.). Παρόλα αυτά, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μαύρο δέρμα (φωτότυπος V και VI), καθώς μπορεί να προκαλέσει εξωγενή ωχρόνωση. Σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να προκαλέσει έντονο ερεθισμό, δερματίτιδα εξ επαφής ή αποχρωματισμό των ονύχων. Άλλος ένα λόγος ανησυχίας είναι οι αναφορές πιθανής καρκινογένεσης σε περιπτώσεις χρόνιας χρήσης. Όταν η ουσία λαμβάνεται από το στόμα μεταβολίζεται στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την παραγωγή βενζολίου, που είναι γνωστό καρκινογόνο.⁵⁰ Όταν όμως η υδροκινόνη χορηγείται τοπικά, δεν μεταβολίζεται από το ήπαρ, αλλά από τους νεφρούς. Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν τη πιθανότητα ανάπτυξης αδενοκαρκινωμάτων των νεφρών, ως αποτέλεσμα της δράσης ορισμένων τοξικών μεταβολιτών της υδροκινόνης,⁵¹ όμως μέχρι σήμερα κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχτεί κλινικά.⁵² Επομένως, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, η υδροκινόνη αποτελεί ασφαλή θεραπεία για το μέλασμα, αν και, πρέπει να χορηγείται πάντα με συνταγή ιατρού.

Τα τοπικά ρετινοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά στη θεραπεία του μελάσματος. Τα ρετινοειδή έχουν την ικανότητα να αυξάνουν το ρυθμό απόπτωσης των επιδερμικών κυττάρων, να μειώνουν το

Πίνακας 2	Διαφοροδιάγνωση του μελάσματος ^{1,40,41,42,43,44,45}	
	Νόσημα	Διαφοροδιαγνωστικά στοιχεία
	Μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση (ΜΥ) (ακμή, δερματίτιδα, θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως π.χ. laser)	<p>Ιστορικό παλαιότερης φλεγμονής, με οίδημα, ερύθημα, απολέπιση ή κνησμό</p> <p>Κλινική εικόνα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Καφέ χρώμα → επιδερμικού τύπου ΜΥ • Γκρί χρώμα → χοριακού τύπου ΜΥ
	Ποικιλοδερμία του Civatte	<p>Παρατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικίες (47,8 έτη γυναίκες, 61,7 έτη άνδρες)</p> <p>Τρεις κλινικοί τύποι, ο συχνότερος είναι ο ερυθματο-ευρυαγγειακός (58%)</p> <p>Συνοδά συμπτώματα (κνησμός, καύσος, flushing)</p>
	Μέλασμα των αντιβραχίων	<p>Εμφανίζεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες</p> <p>Εντόπιση (αντιβράχια)</p> <p>Πιθανώς συνυπάρχει με ποικιλοδερμία του Civatte</p> <p>Ιστολογική εικόνα (ατροφία επιδερμίδας, υπερμελάγχρωση βασικής μεμβράνης, ελάστωση, ευρυαγγείες)</p>
	Φαρμακογενής υπερμελάγχρωση	<p>Ιστορικό χρήσης συγκεκριμένου φαρμάκου (π.χ. τετρακυκλίνες, αμιδοαρόνη)</p> <p>Κλινική εικόνα → Οι βλάβες έχουν σαφή όρια και δεν έχουν σταθερά πρότυπα</p>
	Εξωγενής ωχρόνωση	<p>Ιστορικό χρήσης υδροκινόνης στη πάσχουσα περιοχή</p> <p>Κλινική εικόνα → Πιθανή συνύπαρξη μελαγχρωματικού βλατιδώδους εξανθήματος πάνω από τις μελαγχρωματικές κηλιδώδεις πλάκες</p> <p>Ιστολογική εικόνα → καστανο-κίτρινες εναποθέσεις «σαν μπανάνες» στο χόριο</p>
	Μελάνωση του Riehl	<p>Ιστορικό επαφής με αλλεργιογόνα (κυρίως καλλυντικά ή αερο-αλλεργιογόνα)</p> <p>Κλινική εικόνα → Οι βλάβες μπορεί να είναι δικτυωτές και έχουν καστανόφαιο χρώμα (μελανίνη στο χόριο)</p> <p>Ιστολογική εικόνα → κενотоπιώδης εκφύλιση της βασικής στιβάδας και λεικνωειδής φλεγμονώδης διήθηση</p>
	Μελαγχρωματικός ομαλός λειχήνας	<p>Κλινική εικόνα → μη συμμετρική κατανομή, η μελάγχρωση μπορεί να είναι διάχυτη, γραμμική ή περιθυλακική</p> <p>Ιστολογική εικόνα → κενотоπιώδης εκφύλιση της βασικής στιβάδας, λεικνωειδής φλεγμονώδης διήθηση, ατροφία της επιδερμίδας</p>
	Ακτινικός λειχήνας	<p>Κλινική εικόνα → Ερυθροϊώδεις λεπιδώδεις πλάκες</p> <p>Ιστολογική εικόνα → κενотоπιώδης εκφύλιση της βασικής μεμβράνης, λεικνωειδής φλεγμονώδης διήθηση</p>
	Erythema dyschromicum perstans	<p>Κλινική εικόνα → Εντόπιση και στον κορμό. Η υπερμελάγχρωση έχει κυανόφαιη χροιά και πιθανώς περιβάλλεται από ερυθματώδη άλω</p> <p>Ιστολογική εικόνα → κενотоπιώδης εκφύλιση της βασικής στιβάδας, παρουσία κολλοειδών σωματίων, μελανοφάγα και περιαγγειακή λεμφοϊστιοκυτταρική διήθηση στο θηλώδες χόριο</p>
	Linea fusca	<p>Κλινική εικόνα → καφέ- κίτρινη μελαγχρωματική βλάβη που εντοπίζεται κάτω από τη γραμμή των μαλλιών</p>
	Θυλακική ερυθρομελάνωση του προσώπου και του τραχήλου	<p>Κλινική εικόνα → Καστανέρυθρες κηλίδες στα πλάγια των παρειών, με κατά τόπους μικροσκοπικές περιθυλακικές βλατίδες</p>
	Μελανίζουσα ακάνθωση προσώπου	<p>Εξαιρετικά σπάνια</p> <p>Κλινική εικόνα → Όμοια εντόπιση με του μελάσματος, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και τις πτυχές</p> <p>Συσχέτιση με ενδοκρινικές διαταραχές</p>

Πίνακας 3	Σύνοψη των τοπικών σκευασμάτων για τη θεραπεία του μελάσματος (προσαρμογή από Sarkar et al) ⁴⁷			
	Τρόπος Δράσης	Κατηγορία	Προέλευση	Παράγοντας
Αναστολή της τυροσινάσης	Ανταγωνιστές της τυροσινάσης	Μη φυτικά σκευάσματα	Υδροκινόνη Μεκινόλη NAC Γεντισικό οξύ Γλουταθειόνη Epicatechin	
		Φυτικά σκευάσματα	Αζελαϊκό οξύ Αρβουτίνη Κοχικό οξύ Φλαβονοειδή Γιοχιμπίνη Σαπωνίνη Ορεγονίνη	
	Μη ανταγωνιστές	Μη φυτικά σκευάσματα	Hagin A N-ακετυλο-γλυκοζαμίνη	
		Φυτικά σκευάσματα	Γλαβιριδίνη Υδροξυσιλβένια Πολυφαινόλες Μούρα	
Παράγοντες που επηρεάζουν τη μεταφορά των μελανοσωματίων από τα μελανοκύτταρα στα επιδερμικά κύτταρα (αναστολείς της πρωτεάσης της σερίνης)		Μη φυτικά σκευάσματα	Υδροξυφαινόλ-ναφθόλη Καλκοσίνη Κινολόνες	
		Φυτικά σκευάσματα	Νιασιναμίδη Σόγια	
Παράγοντες που μειώνουν την οξειδωση της τυροσίνης		Φυτικά σκευάσματα	p-Κουμαρικό οξύ	
Δημιουργία συμπλεγμάτων με το χαλκό, αντιοξειδωτική δράση, μείωση πολλαπλασιασμού των μελανοκυττάρων		Φυτικά σκευάσματα	Ασκορβικό οξύ Ελλαγικό οξύ	
Βράχυνση κυτταρικού κύκλου, απολέπιση επιδερμίδας, λεύκανση, αυξημένη απορρόφηση άλλων λευκαντικών		Μη φυτικά σκευάσματα	Υδροξυοξέα (Ρετινοειδή)	
		Φυτικά σκευάσματα	Λικουίρτίνη	

ρυθμό μετακίνησης των μελανοσωματίων και να διευκολύνουν την απορρόφηση άλλων δραστικών ουσιών (π.χ. υδροκινόνη).

Η τρετινοΐνη είναι το πιο δημοφιλές από τα ρετινοειδή. Η λευκαντική της δράση της πιθανώς να σχετίζεται με την ικανότητα της να αναστέλλει τη μεταγραφή της τυροσινάσης, διαταράσσοντας τη διαδικασία σύνθεσης της μελανίνης. Επίσης έχει ανευρεθεί ότι αναστέλλει και τις σχετιζόμενες με την τυρο-

σινάση πρωτεΐνες TRP-1 και TRP-2.⁵³ Η συγκεκριμένη ουσία έχει φανεί ότι είναι αποτελεσματική συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), όμως είναι έντονα ερεθιστική (προκαλεί ερύθημα και απολέπιση) και επιτυγχάνει λεύκανση μετά από τουλάχιστον 24 εβδομάδες θεραπείας.⁵⁴

Η αδαπαλένη σε συγκέντρωση 0,1% έχει δοκιμαστεί ως εναλλακτική θεραπείας της τρετινοΐνης. Σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα

της με σκεύασμα τρετινοΐνης 0,05%, η αδαπαλένη δεν παρουσίασε ανώτερη λευκαντική δράση, όμως, η χρήση της συνοδεύεται από λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.⁵⁵ Δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση της ισοτρετινοΐνης ή της ταζαροτένης στο μέλασμα.⁴⁸ Εν γένει, τα ρετινοειδή απαιτούν αρκετό χρόνο δράσης και είναι αρκετά ερεθιστικά. Επομένως δεν θεωρούνται κατάλληλα για χρήση ως μονοθεραπεία στο μέλασμα.

Προσφάτως, η Cochrane Collaboration, εξέδωσε μια μετανάλυση που βασίστηκε σε όλες τις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες της βιβλιογραφίας και επιχείρησε να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών σε όλους τους τύπους του μελάσματος. Συμπεριλήφθηκαν 20 μελέτες, με 2125 ασθενείς συνολικά και αξιολογήθηκαν 23 διαφορετικά σκευάσματα. Ως πιο αποτελεσματική θεραπεία αναδείχτηκε μια τροποποιημένη μορφή της συνταγής Kligman (περιείχε υδροκινόνη 4%, τρετινοΐνη 0,05% και fluocinolone acetonide 0,01%). Η λογική πίσω από τον συνδυασμό έγκειται στο ότι η υδροκινόνη αποτελεί ένα ισχυρό λευκαντικό, η τρετινοΐνη βοηθά αφενός στην απορρόφηση της από το δέρμα και αφετέρου προσφέρει δράση συντηρητικού για την υδροκινόνη, ενώ το κορτικοστεροειδές προλαμβάνει μια πιθανή ερεθιστική δράση της κρέμας. Ο συνδυασμός αυτός ήταν σαφέστατα πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία με υδροκινόνη, καθώς και από τις κρέμες συνδυασμού με δύο παράγοντες (τρετινοΐνη και υδροκινόνη ή τρετινοΐνη και fluocinolone acetonide ή υδροκινόνη και fluocinolone acetonide).⁴⁸

Το αζελαϊκό οξύ είναι ένα δικαρβοξυλικό οξύ το οποίο παράγεται από τον μύκητα *Pityrosporum Ovale*, ικανό να προκαλέσει ασθενή αλλά αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου της τυροσινάσης με ανταγωνιστικό τρόπο. Επίσης πιθανώς να επηρεάζει τη σύνθεση του DNA των μελανοκυττάρων με αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού πολλαπλασιασμού τους και την απόπτωση τους. Η χρήση του επίσης έχει συσχετιστεί και με μείωση των επιπέδων των δραστικών μορφών οξυγόνου στο δέρμα.^{56,57} Έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ρετινοειδή με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του ως μονοθεραπεία (συγκέντρωση 20%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο, τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά.⁵⁸ Συγκρινόμενη με την υδροκινόνη, η θεραπεία με αζελαϊκό οξύ σε συγκέντρωση 20% ήταν πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία με υδροκινόνη 2%,⁵⁹ αλλά εξίσου αποτελεσματική με τη θεραπεία με υδροκινόνη 4%.⁶⁰ Οι σημαν-

τικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του είναι ο κνησμός, το ήπιο ερύθημα, το αίσθημα καύσου και η απολέπιση.

Ένας άλλος τοπικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μελάσματος είναι το κοχικό οξύ. Το κοχικό οξύ παράγεται από τους μύκητες *Aspergilline Oryzae* και *Penicillium spp* και αναστέλλει το ένζυμο της τυροσινάσης δημιουργώντας συμπλέγματα με τα μόρια χαλκού που ανευρίσκονται στο ενεργό τμήμα της.⁵⁶ Συνήθως ανευρίσκεται σε σκευάσματα με συγκέντρωση 2%. Συγκριτικές μελέτες δεν έχουν αποδείξει την ανωτερότητα του από την υδροκινόνη, ενώ έχει ισχυρότερη ερεθιστική δράση.⁶¹ Ταυτόχρονα, μελέτες στις οποίες εξετάστηκε η αποτελεσματικότητά του σε σχέση με άλλους λευκαντικούς παράγοντες έδειξαν μεικτά αποτελέσματα.⁴⁸

Το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) αποτελεί άλλον έναν αναστολέα του ενζύμου της τυροσινάσης ο οποίος δρα δημιουργώντας συμπλέγματα με τα μόρια χαλκού που ανευρίσκονται στο ενεργό τμήμα του ενζύμου. Παράλληλα, έχει βρεθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της ντοπακινόνης.⁵² Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η συγκεκριμένη ουσία είναι εξαιρετικά ασταθής καθώς οξειδώνεται εύκολα και επομένως πάντα πρέπει να συγχορηγείται με άλλους παράγοντες με σκοπό την βελτίωση της δραστηριότητάς της. Σε μελέτη όπου συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα μιας κρέμας με ασκορβικό οξύ 5% και μιας κρέμας με υδροκινόνη 4%, βελτίωση παρατηρήθηκε στο 63% των ασθενών που λάμβαναν το σκεύασμα με το ασκορβικό οξύ και στο 93% των ασθενών που λάμβαναν το σκεύασμα με την υδροκινόνη. Παρόλα αυτά, η χρωματομετρική ανάλυση που διενεργήθηκε δεν έδειξε διαφορές ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς, ενώ, ταυτόχρονα, η δράση του ασκορβικού οξέως ήταν λιγότερο ερεθιστική.⁶² Παρόλα αυτά η διάρκεια της λευκαντικής δράσης της φαίνεται να είναι βραχύτερη από εκείνη της υδροκινόνης.⁴⁸

Η αρβουτίνη είναι ένα παράγωγο της υδροκινόνης το οποίο απομονώνεται από το φυτό *Uva ursi folium* (αλπικός αρκτοστάφυλος). Αποτελεί αναστολέα της τυροσινάσης και της πολυμεράσης του 5,6-υδροξυ-ινδολυ-2-καρβοξυλικού οξέως (DHICA), ενώ ταυτόχρονα αποτρέπει την ωρίμανση των μελανοσωματίων.⁶³ Η δεοξυαρβουτίνη είναι ένα συνθετικό παράγωγο της αρβουτίνης. Σε μια πρόσφατη μελέτη το συγκεκριμένο σκεύασμα χρησιμοποιήθηκε σε συγκέντρωση 3% στη θεραπεία του κηλίδων, με μέτρια αποτελέσματα, παρατηρήθηκε όμως ότι σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις δύναται να προκαλέσει, παραδό-

ξως, υπερμελάγχρωση.⁵² Άλλοι υποσχόμενοι λευκαντικοί παράγοντες είναι το απόσταγμα της γλυκόριζας, η σόγια, η ρουσινόλη και η ρεσβερατρόλη⁴⁸ (Πίνακας 3).

Οι συγγραφείς της μετανάλυσης Cochrane κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι περισσότερες μελέτες που έχουν διενεργηθεί στο παρελθόν είναι ανεπαρκείς και ότι υπάρχει ανάγκη για τη διενέργεια περισσότερων τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών μεγάλης διάρκειας ώστε να διερευνηθεί και η μακρόχρονη αποτελεσματικότητα όλων των διαθέσιμων σκευασμάτων.⁶⁴ Σε γενικές γραμμές, η τοπική θεραπεία με τριπλή συνδυαστική κρέμα είναι η πιο αποτελεσματική. Η υδροκινόνη 4% και πάντοτε σε συνδυασμό με επαρκή φωτοπροστασία, αν και λιγότερο αποτελεσματική, αποτελεί μια αποδεκτή θεραπεία. Αντίθετα, τα ρετινοειδή ως μονοθεραπεία δεν θεωρούνται ιδιαίτερος αποτελεσματικά ενώ, απαιτούν πολύ χρόνο για να δράσουν.⁴⁸

Χημικά πλίνγκ

Ο τρόπος δράσης των χημικών πλίνγκ είναι κυρίως η απομάκρυνση της πλεονάζουσας μελανίνης από το δέρμα. Προκαλούν όμως έντονο ερεθισμό και μπορεί μέσω αυτού να οδηγήσουν στην εμφάνιση μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης.

Τα πιο αποτελεσματικά πλίνγκ για τη θεραπεία του μελάσματος είναι εκείνα που ανήκουν στη κατηγορία των υδροξυ-οξέων, όπως το γλυκολικό και το γαλακτικό οξύ. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου της τυροσινάσης, χωρίς η δραστηριότητά τους να επηρεάζεται από το pH. Αντιθέτως, η αποτελεσματικότητά τους ως τροποποιητές της παραγωγής μελανίνης φαίνεται να είναι άμεσα δόσοεξαρτώμενη.⁶⁵ Σε μία μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση γλυκολικού οξέως στα πλίνγκ είναι 52,5%. Σημειώτέον ότι η αποτελεσματικότητά του πλίνγκ ενισχύεται όταν διενεργηθεί σε συνδυασμό με εφαρμογή τοπικών παραγόντων, όπως η υδροκινόνη 2%, το αζελαϊκό οξύ, το γλυκολικό οξύ 10% ή η συνταγή Kligman.^{48,64} Τα πλίνγκ γαλακτικού οξέως φαίνεται να έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με μέλασμα επιδερμικού τύπου. Παρόλα αυτά, οι σχετικές μελέτες που έχουν διενεργηθεί είναι λίγες και επομένως απαιτούνται περισσότερα στοιχεία ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά και η ασφάλεια τους.

Το σαλικυλικό οξύ ανήκει στην κατηγορία των β-υδροξυ-οξέων και έχει χρησιμοποιηθεί τόσο στη θε-

ραπεία του μελάσματος, όσο και στη θεραπεία της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης της ακμής. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η αποτελεσματικότητά του δεν είναι ανώτερη από τις τοπικές θεραπείες, ενώ πιθανώς το βέλτιστο αποτέλεσμα από τη χρήση του να επιτυγχάνεται εάν εφαρμοσθεί σε συνδυασμό με λευκαντικές κρέμες.⁶⁶ Δυστυχώς, το γεγονός ότι απαιτούνται τουλάχιστον 2 συνεδρίες για την επίτευξη ενός μέτρια ορατού αποτελέσματος κάνει τα πλίνγκ σαλικυλικού οξέως μια όχι και τόσο ελκυστική επιλογή για τη θεραπεία του μελάσματος. Άλλα πλίνγκ που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του μελάσματος είναι το διάλυμα Jessner, το πυροσταφυλικό οξύ, η τρεινοϊνη και το τριχλωροξεϊκό οξύ (TCA),^{67,68,69} όλα όμως με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.

Ο συνδυασμός πλίνγκ γλυκολικού οξέος μετά από προετοιμασία με υδροκινόνη για τουλάχιστον 2 εβδομάδες φαίνεται να δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, ο κίνδυνος για την εμφάνιση μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης είναι υψηλός και για αυτό πρέπει να εφαρμόζεται με ιδιαίτερη προσοχή ειδικά σε ασθενείς με σκούρο φωτότυπο δέρματος.⁴⁸

Laser

Η χρήση των laser για τη θεραπεία του μελάσματος βασίζεται στις εξής βασικές αρχές. Πρώτον, η μελανίνη παρουσιάζει ευρύ φάσμα απορρόφησης ακτινοβολίας, επιτρέποντας τη χρήση διαφόρων ειδών laser ως πιθανά θεραπευτικά μέσα. Δεύτερον, τα μελανοσώματα παρουσιάζουν βραχύ χρόνο θερμικής χαλάρωσης (50-500 ms) και τρίτον, η τροποποίηση του μήκος κύματος μπορεί να επιτρέψει την απορρόφηση της ακτινοβολίας και σε βαθύτερα στρώματα του δέρματος (π.χ. στο χόριο).⁷⁰ Τα laser που έχουν χρησιμοποιηθεί με σχετική επιτυχία είναι το παλμικό laser χρωστικής (pulsed dye laser), το fractionated copper bromide laser (Fraxel), το resurfacing fractionated laser και το ενισχυμένο παλμικό φως (intense pulsed light laser). Από τα παραπάνω, πιο αποτελεσματικά είναι τα laser κλασματικής φωτοθερμόλυσης, τα οποία, όμως παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης.^{71,72,73}

Τα fractional resurfacing lasers είναι μια κατηγορία laser καινούριας τεχνολογίας. Θεωρητικά είναι ικανά να προκαλέσουν πολλαπλούς μικροτραυματισμούς στην επιδερμίδα μέσω της θερμικής ενέργειας, χωρίς να επηρεάζουν όλο το πάχος της. Με αυτό τον

τρόπο, ο κίνδυνος για την εμφάνιση μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης μειώνεται.⁴⁸ Πρόσφατες μικρές μελέτες έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χρήση αυτών των laser στο μέλασμα.^{72,73} Επιπλέον, το συγκεκριμένο είδος laser είναι το μοναδικό που έχει λάβει έγκριση από τον FDA για χρήση στη θεραπεία του μελάσματος. Δεδομένου του μικρού αριθμού μελετών, του κινδύνου εμφάνισης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης και του άλγους που συνοδεύει τη θεραπεία, η χρήση του laser αυτού θα πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη. Η προετοιμασία με υδροκινόνη για τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η χρήση χαμηλών ενεργειών και διαφορετικού αριθμού μικροπαλμών ανά συνεδρία, πιθανώς να είναι η βέλτιστη προσέγγιση για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι πηγές ενισχυμένου παλμικού φωτός (IPL) παράγουν φως με μήκος κύματος που κυμαίνεται από 515 έως και 1200 nm. Η αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία του μελάσματος, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με υδροκινόνη, έχει αξιολογηθεί σε διάφορες μελέτες.⁷⁴ Γενικά, τα αποτελέσματα της θεραπείας με IPL φαίνονται να είναι μέτρια, ενώ συχνά ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η εφελκιδιοποίηση των περιοχών υπό θεραπεία και η εμφάνιση παροδικής μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης.⁷⁵

Τα laser βρωμιούχου χαλκού (copper bromide laser) είναι ικανά να παράγουν φως σε δύο διαφορετικά μήκη κύματος (511 nm και 578 nm). Στη θεραπεία των μελαγχρωματικών βλαβών χρησιμοποιείται κυρίως το μήκος κύματος στα 511 nm (πράσινο). Το μήκος κύματος στα 578 nm (κίτρινο) θεωρείται καταλληλότερο για την αντιμετώπιση αγγειακών βλαβών.⁴⁸ Οι μελέτες που έχουν διενεργηθεί με σκοπό την αξιολόγηση του laser αυτού στη θεραπεία του μελάσματος έχουν αναδείξει μέτρια αποτελέσματα. Σε μία πρόσφατη μελέτη από την Κορέα, στην οποία συμμετείχαν 10 γυναίκες ασθενείς Ασιατικής καταγωγής, παρατηρήθηκε μέτρια βελτίωση της κλινικής εικόνας του μελάσματος μετά από 4 θεραπείες με Copper bromide laser που παράγαγε και τα δύο μήκη κύματος (8 εβδομάδες θεραπείας). Παράλληλα, στις ιστολογικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν 3 μήνες μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκε μείωση της αγγείωσης των πασχουσών περιοχών, μειωμένα επίπεδα μελανίνης στη βασική στιβάδα και μειωμένα επίπεδα VEGF στα επιδερμικά κύτταρα. Παρόλα αυτά, περισσότερες μελέτες απαιτούνται ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια χρήσης του laser αυτού στο μέλασμα, καθώς υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές για υποτροπές μετά τις θεραπείες αλλά και για εμφάνιση ανεπιθύ-

μητων ενεργειών όπως είναι η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση.⁷⁶

Τα παλμικά laser χρωστικής έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του μελάσματος με μέτρια αποτελέσματα. Σε μία πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός λευκαντικής κρέμας με υδροκινόνη και PDL είχε ανώτερα αποτελέσματα από τη θεραπεία με τη λευκαντική ως μονοθεραπεία. Επιπλέον, η συνδυαστική θεραπεία πιθανόν να βοηθά στην πρόληψη των υποτροπών. Σημειωτέον είναι όμως, ότι τα θετικά αυτά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με ανοιχτό φωτότυπο. Αντιθέτως, η θεραπεία αυτή πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σκούρο χρώμα δέρματος.⁷⁷

Τα laser διοξειδίου του άνθρακα προκαλούν εξάχνωση του νερού της επιδερμίδας, επιτρέποντας έτσι την απομάκρυνση της χρωστικής που προκαλεί την υπερμελάγχρωση. Ταυτόχρονα τα Q-switched laser αλεξανδρίτη καθώς εκπέμπουν φως με μεγαλύτερο μήκος κύματος (755 nm) είναι ικανά να διεισδύουν στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος.⁴⁸ Αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν τη συνδυαστική χρήση των δύο laser στη θεραπεία του μελάσματος. Η αρχική εφαρμογή ενός CO₂ laser μπορεί να στοχεύσει την υπερμελάγχρωση της επιδερμίδας προκαλώντας ελάχιστη θερμική βλάβη στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος ενώ, εν συνεχεία, η εφαρμογή ενός Q-switched laser μπορεί να στοχεύσει αποτελεσματικότερα τις χρωστικές που βρίσκονται στο χόριο. Δυστυχώς, οι μελέτες που διενεργήθηκαν με σκοπό την αξιολόγηση της τεχνικής αυτής δεν επιβεβαίωσαν τη θεωρία, καθώς τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν ήταν μέτρια, ενώ πολλοί ασθενείς παρουσίασαν μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση.^{78,79} Τέλος, η θεραπεία με Q-Switched lasers (GSRL, 694 nm; GS Nd: YAG, 1064 nm), CO₂ lasers (10.600 nm) and Erbium YAG lasers (Er:YAG, 2940 nm) έχει βρεθεί ότι επιδεινώνει τη κλινική εικόνα του μελάσματος και θα πρέπει να αποφεύγεται.⁸⁰

Δεδομένων λοιπόν του υψηλού κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών, των μέτριων αποτελεσμάτων, των σύντομων υποτροπών και του σημαντικού κόστους της θεραπείας, τα laser πρέπει να χρησιμοποιούνται στο μέλασμα ως θεραπεία τρίτης γραμμής και πάντα με ιδιαίτερη προσοχή, ειδικά σε σκούρους φωτότυπους.⁴⁸ Ο προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος για το μέλασμα συνοψίζεται στον Πίνακα 4.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Το τραξεναμικό οξύ (trans-4-amino-methyl-cy-

Οδηγίες θεραπείας του μελάσματος (προσαρμογή από Sheth V et al)⁴⁵

	Φαρμακευτικά σκευάσματα πρώτης επιλογής	Φαρμακευτικά σκευάσματα δεύτερης επιλογής
Πρώτης γραμμής θεραπεία	Τριπλή συνδυαστική θεραπεία (υδροκινόνη, τρεινοϊνη και φθοριωμένο κορτικοστεροειδές) ή υδροκινόνη 4% ως μονοθεραπεία	Αζελαϊκό οξύ
Συμπληρωματική θεραπεία	Ασκορβικό οξύ	Κοχικό οξύ
Δεύτερης γραμμής θεραπεία	Πήλινγκ γλυκολικού οξέος κάθε 4 με 6 εβδομάδες, με αρχική συγκέντρωση 30% και σταδιακά αυξανόμενη (έως 70%)	
Τρίτης γραμμής θεραπεία	Fractional laser	Ενισχυμένο παλμικό φως (IPL)

clohexanecarboxylic acid) είναι ένα ανάλογο της λυσίνης και αναστολέας της πλασμίνης. Αναστέλλει τη δέσμευση του πλασμινογόνου από τα επιδερμικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή προσταγλανδινών και την μειωμένη έκφραση της τυροσινάσης στα μελανοκύτταρα.⁸¹ Μπορεί να χορηγηθεί ως ενέσιμο, από του στόματος ή τοπικά, καθώς και σε συνδυασμό (π.χ. τοπική και από του στόματος χορήγηση). Μελέτες όπου το τραξεναμικό οξύ εφαρμόστηκε ως τοπική θεραπεία ανέφεραν απογοητευτικά αποτελέσματα.⁸² Αντίθετα, οι μελέτες όπου το τραξεναμικό οξύ χορηγήθηκε ως ενέσιμη ή από του στόματος θεραπεία ανέφεραν μέτρια αποτελέσματα, με το 60% των ασθενών (κατά μέσο όρο) να παρουσιάζουν μετρίου βαθμού βελτίωση.^{83,84} Καλύτερα αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε μελέτες, όπου το τραξεναμικό οξύ χορηγήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία σε φωτοθεραπεία IPL.⁸⁵

Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι το siRNA για το γονίδιο MITF, μπορεί να προκαλέσει αναστολή της σύνθεσης μελανίνης και απόπτωση των μελανοκυττάρων μέσω μείωσης των επιπέδων της TRP-1 και του MC1R. Κρέμα που περιείχε ένα MITF-Sir παράγοντα χορηγήθηκε σε ασθενείς με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Μετά από χρωματομετρική ανάλυση παρατηρήθηκε βελτίωση στο 90,4% των βλαβών, ενώ η περιεκτικότητα μελανίνης μειώθηκε κατά 26% στις πάσχουσες περιοχές και κατά 7,4% στις γεινιάζουσες περιοχές.⁸⁶ Ταυτόχρονα το σκεύασμα αυτό ήταν πολύ καλά ανεκτό από τους ασθενείς. Πιθανώς λοιπόν, τα σκευάσματα που περιέχουν siRNA να αποτελούν μελλοντικές θεραπείες όχι μόνο για το μέλασμα αλλά και για άλλες μελαγχρωματικές βλάβες.

Φωτοπροστασία

Η χρήση αντιηλιακής προστασίας είναι μείζονος σημασίας όχι μόνο για τη θεραπεία του μελάσματος, αλλά και για την πρόληψη της εμφάνισής του. Σε μια μελέτη, 200 γυναίκες που βρισκόταν έως και τον τρίτο μήνα της κύησης έλαβαν αντιηλιακή προστασία για τουλάχιστον 12 μήνες. Παρατηρήθηκε εμφάνιση μελάσματος μόλις στο 2,7% από αυτές. Η σημασία της ηλιακής ακτινοβολίας στη παθογένεια του μελάσματος έχει μελετηθεί εκτενώς. Καμία θεραπευτική προσέγγιση δεν μπορεί να είναι επιτυχής στη θεραπεία της νόσου εάν δε συνοδεύεται από επαρκή φωτοπροστασία, και ειδικότερα κατά τη καλοκαιρινή περίοδο. Το αντιηλιακό που θα πρέπει να προτείνεται στους ασθενείς με μέλασμα πρέπει να είναι ευρέως φάσματος (έναντι UVA, UVB και ορατού φωτός) και πάντα με υψηλό δείκτη προστασίας.⁸⁷

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το μέλασμα είναι μια συχνή νόσος, η οποία αρκετές φορές προκαλεί σημαντική ψυχική επιβάρυνση για τον ασθενή, καθώς αποτελεί αισθητικό πρόβλημα με συχνές υποτροπές. Ταυτόχρονα, αποτελεί και πηγή προβληματισμού για τον θεράποντα ιατρό, καθώς λίγες θεραπείες είναι αποτελεσματικές. Οι ασθενείς θα πρέπει πάντα να ενημερώνονται για τη σημασία της αντιηλιακής προστασίας και για το γεγονός ότι καμία θεραπεία δεν είναι μόνιμη. Παρόλα αυτά, η ανακάλυψη νέων τεχνικών αξιολόγησης της νόσου, όπως η RCM, καθώς και η εκτεταμένη προ-

σπάθεια περαιτέρω διερεύνησης της αιτιοπαθογένειας της που σημειώνεται τα τελευταία έτη, μπορεί να οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων πιο αποτελεσματικών θεραπειών στο εγγύς μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wu Chang M. Disorders of pigmentation. In: *Dermatology* (Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds). 3rd edn. London: Mosby, 2012;1502-4.
2. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(11):1254-62.
3. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol*. 2011; 56(4):380-2.
4. Tamega, A de A, Miot LDB, Bonfietti C et al. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(2):151-6.
5. El-Assawi D, Musial JL, Hammad A, Lim HW. A survey of skin disease and skin-related issues in Arab-Americans. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:933-8.
6. Sivayathorn A. Melasma in Orientals. *Clin Drug Invest*. 1995; 10(suppl 2):34-40.
7. Sheth VM, Pandya AG: Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011, 65:689-697; quiz 698
8. Vachiramon V, Suchonwanit P, Thadanipon K: Melasma in men. *J Cosmet Dermatol*. 2012, 11:151-7.
9. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967; 199:601-5.
10. Katzenellenbogen I.: A dermato-endocrinological syndrome and problems connected with the production and use of stilboestrol. First report. *Harefuah*, 1956; 50:239-41.
11. Halder R.M., Nandedkar M.A., Neal K.W.: Pigmentary disorders in ethnic skin. *Dermatol Clin*, 2003, 21:617-28.
12. Jee S-H, Lee S-Y, Chiu H-C et al. Effects of estrogen and estrogen receptors in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res*. 1994; 199:1407-12.
13. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M et al. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res* 1996; 9:204-12.
14. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7:463-5.
15. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol*. 1983; 81:543-5.
16. Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY: PDZK1 Upregulation in Estrogen-Related Hyperpigmentation in Melasma. *J Invest Dermatol*. 2012; 132(11):2622-31.
17. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:28-31.
18. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol*. 1991; 125(2):192-3.
19. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol* 2006; 45:285-8.
20. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Singapore Med J* 1999; 40:455-8.
21. Vasquez M, Maldonado H, Benmaman C. Melasma in men. *Int J Dermatol* 1988; 27:25-7.
22. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. 2011; 131:1692-700.
23. Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(1):191-200.
24. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010; 23(1):84-92.
25. Jo HY, Kim CK, Suh IB et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol*. 2009; 36(1):10-6.
26. Grichnik JM, Burch JA, Burchette J, Shea CR. The SCF/KIT pathway plays a critical role in the control of normal human melanocyte homeostasis. *J Invest Dermatol* 1998;111:233-8.
27. Costa JJ, Demetri GD, Harrist TJ et al. Recombinant human stem cell factor (kit ligand) promotes human mast cell and melanocyte hyperplasia and functional activation in vivo. *J Exp Med* 1996;183:2681-6.
28. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol* 2006; 154:1094-9.
29. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of a-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol*. 2007; 146:165-7.
30. Kim JY, Shin JY, Kim MR et al. siRNA-mediated knockdown of COX-2 in melanocytes suppresses melanogenesis. *Exp Dermatol*. 2012; 21(6):420-5.
31. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*. 2010; 130(8):2092-7.
32. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 Suppl 1:5-6.
33. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007; 46(2):111-6.
34. Bak H, Lee HJ, Chang SE et al. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg*. 2009; 35(8):1244-50.
35. Mandry-Pagan RM, Sanchez JL. Mandibular melasma. *P R Health Sci J* 2000; 19:231-4.
36. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural alterations in pa-

- tients with melasma. *Am J Dermatopathol.* 2005; 27:96-101.
37. Tsilika K, Levy JL, Kang HY et al. A pilot study using reflectance confocal microscopy (RCM) in the assessment of a novel formulation for the treatment of melasma. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10(11):1260-4.
 38. Liu H, Lin Y, Nie X, et al. Histological classification of melasma with reflectance confocal microscopy: a pilot study in Chinese patients. *Skin Res Technol* 2011; 17:398-403.
 39. Ardigo M, Cameli N, Berardesca E, Gonzalez S. Characterization and evaluation of pigment distribution and response to therapy in melasma using in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:1296-303.
 40. Kang WH, Yoon KH, Lee ES et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol.* 2002; 146(2):228-37.
 41. Taylor S, Grimes P, Lim J et al. Postinflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Med Surg.* 2009; 13:183-91.
 42. Katoulis AC, Stavrianeas NG, Georgala S et al. Poikiloderma of Civatte: a clinical and epidemiological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19(4):444-8.
 43. Hu SW, Chu J, Meehan S, et al. Acquired brachial cutaneous dyschromatosis. *Dermatol Online J* 2011; 17:16.
 44. Claeys A, Pouaha J, Truchetet F. Linea fusca (Une hyperpigmentation frontale) *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137:482-4.
 45. Veysey E, Ratnavel R. Facial acanthosis nigricans associated with obesity. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30:437-9.
 46. Perez-Bernal A, Munoz-Perez MA, Camacho F: Management of facial hyperpigmentation. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:261-8.
 47. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78(4):417-28.
 48. Sheth VM, Pandya AG: Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:699-714.
 49. Jimbow K, Obata H, Pathak M, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol* 1974; 62:436-49.
 50. Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology a potential health risk. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4:55-9.
 51. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:781-7.
 52. Draeos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther* 2007; 20:308-1.
 53. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmented disorders *Dermatol Ther* 2006; 19:280-8.
 54. Griffiths CEM, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993; 129:415-21.
 55. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol* 2002; 29:539-40.
 56. Kim Y-J, Uyama H. Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62:1707-23.
 57. Nazzaro-Porro M. Azelaic acid. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:1033-41.
 58. Fitton A, Goa KL. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 41:780-98.
 59. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143:58-61.
 60. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991; 30:893-5.
 61. Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996; 22:443-7.
 62. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castaneda-Cazarez JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol* 2004; 43:604-7.
 63. Picardo M, Carrera M. New and experimental treatments of chloasma and other hypermelanoses. *Dermatol Clin* 2007; 25:353-62.
 64. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C: Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD003583.
 65. Usuki A, Ohashi A, Sato H, et al. The inhibitory effect of glycolic acid and lactic acid on melanin synthesis in melanoma cells. *Exp Dermatol* 2003; 12(suppl 2):43-50.
 66. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG: Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol* 2002; 138:1578-82.
 67. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg* 1999; 25:18-22.
 68. Lawrence N, Cox SE, Brody HJ. Treatment of melasma with Jessner's solution versus glycolic acid: a comparison of clinical efficacy and evaluation of the predictive ability of Wood's light examination. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:589-93.
 69. Chun EY, Lee JB, Lee KH. Focal trichloroacetic acid peel method for benign pigmented lesions in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004;30:512-6.
 70. Alster TS, Lupton JR. Laser therapy for cutaneous hyperpigmentation and pigmented lesions. *Dermatol Ther* 2001; 14:46-54.
 71. Rahman Z, Alam M, Dover JS. Fractional laser treatment for pigmentation and texture improvement. *Skin Therapy Lett* 2006; 11:7-11.
 72. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg* 2005; 31:1645-50.
 73. Goldberg DJ, Berlin AL, Phelps R. Histologic and ultrastructural analysis of melasma after fractional resurfacing. *Lasers Surg Med* 2008; 40:134-8.
 74. Li YH, Chen JZS, Wei HC, et al. Efficacy and safety of in-

- tense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatol Surg* 2008; 34:693-701.
75. Wang CC, Hui CY, Sue YM et al. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatol Surg* 2004; 30:1196-200.
 76. Lee HI, Lim YY, Kim BJ et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg* 2010; 36(6):885-93.
 77. Passeron T, Fontas E, Kang H et al. Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study. *Arch Dermatol* 2011; 147:1106-8.
 78. Nouri K, Bowes L, Chartier T, et al. Combination treatment of melasma with pulsed CO2 laser followed by Q-switched Alexandrite laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 1999; 25:494-7.
 79. Angsuwarangsee SA, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO₂ laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: split-face design. *Dermatol Surg* 2003;29:59-64.
 80. Kauvar AN: The evolution of melasma therapy: targeting melanosomes using low-fluence q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet lasers. *Semin Cutan Med Surg* 2012; 31:126-32.
 81. Maeda K, Naganuma M. Topical trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation induced pigmentation. *J Photochem Photobiol* 1998; 47:130-41.
 82. Ayuthaya PK, Niumphradit N, Manosroi A et al. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: A double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Laser Ther* 2012; 14:150-4.
 83. Lee JH, Park JG, Lim SH et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol Surg* 2006; 32:626-31.
 84. Wu S, Shi H, Wu H, et al. Treatment of Melasma With Oral Administration of Tranexamic Acid. *Aesthetic Plast Surg* 2012; 36(4):964-70.
 85. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. *J Dermatolog Treat* 2011 Dec 27.
 86. Yi X, Zhao G, Zhang H, Guan D et al. MITF-siRNA formulation is a safe and effective therapy for human melasma. *Mol Ther* 2011; 19:362-71.
 87. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:738-42.

Αλληλογραφία: Α. Κατούλης

Β' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων
 Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικόν", Χαϊδάρι, Αθήνα
 Τηλ.: 210 5832495, Fax: 210 5832397
 E-mail: alexanderkatoulis@yahoo.co.uk