

Aspects of current research on melasma

Aspecte ale cercetărilor actuale asupra melasmei

Ana Maria Alexandra Stănescu¹, Horia Lăzărescu², Andrei Kozma^{2,3},
Anca A. Simionescu^{1,4}, Daniela Miricescu^{1,5}, Dumitru Matei¹,
Camelia Cristina Diaconu^{1,6}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Institutul Național pentru Recuperare, Medicină Fizică și Balneoclimatologie, București, România

³Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”,
București, România

⁴Spitalul Filantropia, Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, București, România

⁵Disciplina de Biochimie, Facultatea de Medicină Dentară,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

⁶Spitalul Clinic de Urgență, București, România

ABSTRACT

Melasma is a chronic skin condition, characterized by irregular brown spots, symmetrically distributed over the sun's exposed areas of the body, especially on the face. Although generally a "cosmetic" problem, melasma can significantly affect the quality of life of patients. Its pathogenesis is not yet fully understood, as several possible triggers are proposed. Next, we will address certain aspects of melasma, according to the current research.

Keywords: melasma, epidemiology, triggers

REZUMAT

Melasma este o afecțiune cronică a pielii, caracterizată prin macule brune neregulate, distribuite simetric pe zonele expuse la soare ale corpului, în special pe față. Deși în general reprezintă doar o problemă „cosmetică”, melasma poate afecta semnificativ calitatea vieții pacienților. Patogenia sa nu este încă pe deplin înțeleasă, fiind propuși mai mulți factori posibil declanșatori. În continuare, vom aborda anumite aspecte ale melasmei, în funcție de cercetările actuale.

Cuvinte cheie: melasmă, epidemiologie, factori declanșatori

INTRODUCERE

Melasma afectează în mod frecvent femeile și este caracterizată de hipermelanoza părților corpului expuse la soare, în special a feței (1). Aproximativ 10%-20% dintre toate hiperpigmentările dobândite sunt fenomene induse medicamentos (2). Hiperpigmentarea indusă de medicamente rezultă prin diferite mecanisme, cum ar fi depunerea excesivă de melanină, sinteza excesivă a pigmentilor mediată de medicamente, procesul inflamator la nivelul pielii, influența directă a medicamentului și deteriorarea vascularității dermice (2). Deși patogeniza nu este complet înțeleasă, melanocitele hi-

peractive stimulate de expunerea la ultraviolete prezintă cauza cel mai larg acceptată. Expunerea la UV stimulează o creștere a melanogenezei tirozini-miate și a transferului de melanozom în keratinocitele epidermice, ceea ce se traduce clinic prin agravarea petelor pigmentate după expunerea la soare sau arsură (3).

Estrogenul, asociat cu sarcina sau cu pastilele contraceptive orale, induce eliberarea hormonului stimulator al melanocitelor, stimulând tirozinaza, motiv pentru care majoritatea cazurilor sunt observate la femei (4).

Produsele chimice (cosmetice), steroizii și medicamentele fotosensibilizante pot produce melas-

ma. Medicamentele se leagă de pigmentii melanici ai pielii, ochilor și urechii provocând pigmentare. Persoanele cu mai mult conținut de feomelanină în pielea lor sunt probabil cu risc mai mare de a dezvolta hiperpigmentare (5).

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE LA NIVEL GLOBAL

Există variații din punct de vedere epidemiologic, aceste variații depinzând de mai mulți factori, precum fototipul pielii, etnie, gradul de expunere la soare.

Lupi și colab. au demarat un studiu pe bază de chestionar în Brazilia, la care au participat 1.500 de persoane. Rezultatele acestui studiu au arătat că prima cauză de îngrijorare și de dorință a unui consult dermatologic sunt tulburările de depigmentare, fiind prezente la 23,6% dintre bărbați și 29,9% dintre femei (6).

Tot în Brazilia, Societatea Braziliană de Dermatologie a efectuat în 2006 un sondaj al diagnosticeilor în urma a 57.343 de consultații dermatologice. Melanodermiile (inclusiv melasma) au reprezentat 8,4%, fiind pe locul trei ca frecvență în practica dermatologică (7).

Halder și colab., în Washington, DC, au găsit problemele de pigmentare (mai puțin vitiligo) ca fiind a treia afecțiune întâlnită la persoanele de culoare în practica dermatologică, iar dintre problemele de pigmentare, cel mai des a fost prezentă hiperpigmentarea postinflamatorie, urmată de melasmă (8). Alakloby în Arabia Saudită (1.076 de pacienți) și Walker și colab. în Nepal (546 de pacienți) au evidențiat melasma ca fiind al patrulea diagnostic ca frecvență în practica dermatologică (9,10).

Deși melasma poate afecta toate grupurile etnice, unele studii au raportat o prevalență mai mare în Japonia, China, Coreea, Pakistan, India, Orientul mediteranean-african și Orientul mijlociu; în SUA, cele mai afectate persoane sunt cele braziliene și hispano-americane (11).

În Brazilia, un studiu realizat pe 515 persoane a identificat melasma ca fiind prezentă la 34% dintre femei și 6% dintre bărbați, estimând că 15-35% dintre femeile adulte braziliene sunt afectate de melasmă (12). În Iran, în urma unui sondaj pe 855 de femei, a fost estimată prezența melasmei la 39,5%, iar dintre acestea 9,5% erau gravide (13).

Comparând imigranții din America Latină cu populația spaniolă în ceea ce privește modificările de pigmentare, 6,7% (America Latină) au prezentat

modificări de pigmentare față de 3,2% (Spania), iar melasma a fost prezentă la 2,5% (America Latină) față de 0,5% (Spania) (OR = 5,1) (14).

Majoritatea cazurilor de sex feminin (> 50%) se dezvoltă între a doua și a patra decadă a vieții (20-35 de ani) (15). Există puține date epidemiologice care caracterizează boala la bărbați, iar printre acestea, Grimes și colab. au găsit prezența melasmei la 10% dintre bărbați și au arătat aceleași caracteristici clinice și histopatologice ale leziunilor ca la femei. Acest lucru arată că, deși sunt importanți, hormonii sexuali feminini ar putea să nu fie un factor cauzal esențial pentru dezvoltarea bolii (16).

Principali factori de risc ai melasmei identificați pentru bărbați au fost: expunerea la soare (48,8%) și istoricul familial (39,0%). Pentru femei, factorii de risc au fost asociați cu sarcina (45,3%), expunerea la soare (23,9%) și utilizarea de contraceptive orale combinate (19,4%) (17).

Prevalența melasmei în timpul sarcinii variază mult, în funcție de țară, aceasta fiind cuprinsă între 10,7% și 46% (18). Acest lucru consolidează dovezile implicării hormonale în geneza bolii, deoarece nivelurile ridicate de estrogen, progesteron și melanocortină sunt posibili factori declanșatori ai melasmei în timpul sarcinii (19,20,21). La aproximativ 40-50% dintre pacienții de sex feminin, boala este declanșată de sarcină, iar la 8%-34% – de utilizarea de contraceptive orale (22).

Melasma asociată cu sarcina dispare de obicei complet (cu tratament) în termen de un an de la naștere, în 6% dintre cazuri poate să apară remisie spontană, iar în 30% din cazuri pot să rămână sechele pigmentare (23).

IMPACTUL MELASMEI ASUPRA PACIENȚILOR

Melasma provoacă stres psihosocial și emoțional, în principal din cauza impactului asupra aspectului fizic. Predispoziția de apariție a leziunilor la nivelul feței contribuie semnificativ la scăderea calității vieții. Pacienții se confruntă cu sentimente de rușine, stima de sine scăzută și idei de suicid. Tratamentele sunt costisitoare, iar unele proceduri nu dau întotdeauna rezultatele așteptate (24-26).

Cestari și colab. au arătat că 65% dintre pacienții cu melasmă au raportat disconfort cauzat de pete, 55% au simțit frustrare și 57% s-au simțit jenați de aspectul pielii lor (27). S-a observat că leziunile faciale provoacă o mare nemulțumire, o stimă de sine scăzută, probleme în interacțiunea socială și o pro-

ductivitate mai scăzută la locul de muncă sau la școală (28-30). Pacienții cu niveluri educaționale mai scăzute și tulburări psihice (cum ar fi depresia ușoară și anxietatea) suferă un impact emoțional mai mare (31).

Deși concepția generală a medicilor este că melasma reprezintă o problemă pur „cosmetică”, implicațiile asupra calității vieții la acești pacienți pot fi semnificative.

FACTORII CAUZALI AI MELASMEI

Cauzele exacte ale melasmei sunt necunoscute, deși sunt descriși unii factori declanșatori, precum expunerea la soare, sarcina, utilizarea de contraceptive orale și alți steroizi, consumul anumitor produse alimentare, tumori ovariene, parazitoze intestinale, hepatopatii, terapie de substituție hormonală, utilizarea de produse cosmetice și medicamente fotosensibilizante, procese inflamatorii ale pielii și evenimente stresante, sugerând că dezvoltarea melasmei este influențată de mulți factori și depinde de interacțiunea influențelor hormonale și ale mediului, cu susceptibilitate genetică.

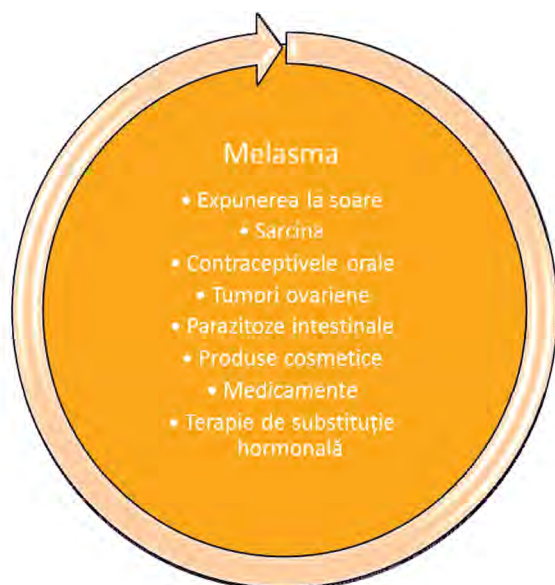


FIGURA 1. Posibili factori declanșatori ai melasmei

Radiația UV induce în mod direct creșterea activității melanogene, determinând dezvoltarea pigmentării epidermice și se produce mai intens în regiunile cu melasmă decât în pielea adiacentă. Pigmentarea melasmei se îmbunătățește de obicei iarna și se înrăutățește vara (sau imediat după expu-

nerea intensă la soare). Utilizarea de protecție solară cu factor ridicat de protecție reduce intensitatea bolii în 50% dintre cazuri și scade incidența acesteia în timpul sarcinii la peste 90% (32).

Unii autori au identificat lucrătorii nocturni expuși la căldura cuptoarelor (brutării) și profesioniști expuși la intensitate ridicată a luminii (stomatologi), care au întâmpinat mari dificultăți în tratarea melasmei și au raportat agravarea după expunerea la condițiile lor de muncă (33).

Mahmood și colab. au arătat o creștere semnificativă a nivelului de estradiol atât în fazele foliculare, cât și în cele luteale la pacientele cu melasmă, în comparație cu lotul martor (34).

Estrogenii acționează asupra receptorilor nucleari și, într-o manieră nongenomică, asupra melanocitelor, inducând pigmentarea. Crește expresia receptorilor de tip melanocortină 1 în melanocitele cultivate, care sunt implicați în fiziopatologia melasmei. Mai mult decât atât, se promovează creșterea expresiei genei PDZK1, ceea ce duce la transcrierea tirozinazei, deși acestea nu modifică numărul de melanocite și/sau keratinocite, cu toate acestea a fost demonstrată implicarea PDZK1 în pigmentarea pielii la pacienții cu melasmă (35,36).

În sarcină, în special în al treilea trimestru, există stimul pentru melanogeneză, iar nivelurile crescute de hormoni placentari, ovariene și hipofizari pot justifica melasma asociată cu sarcina. Creșterea hormonului stimulant al melanocitelor, de estrogen și de progesteron duce, de asemenea, la transcrierea crescută a tirozinazei și a tautomerazei dopachrome, care poate fi implicată în dezvoltarea pigmentării în această fază (37).

CONCLUZII

Deși asimptomatică, melasma afectează zonele expuse la soare, în special fața. Cel mai des, se întâlnește la femeile de vârstă fertilă, ceea ce mărește impactul asupra imaginii corpului și a relațiilor interpersonale și, astfel, poate interfera cu percepția calității vieții. În ceea ce privește epidemiologia și patogenia, deși au fost derulate numeroase studii, încă există o necesitate clară de noi cercetări.

Mențiune

Toți autorii au avut contribuție egală în realizarea acestui articol.

BIBLIOGRAFIE

1. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: A clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014;89:771-82.

2. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:253-62.

3. Fabi SG, Friedmann DP, Niwa Massaki AB et al. A randomized, split-face clinical trial of low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser versus low-fluence Q-switched alexandrite laser (755 nm) for the treatment of facial melasma. *Lasers Surg Med.* 2014 Sep;46(7):531-7.
4. Sarkar R, Arora P, Garg VK et al. Melasma update. *Indian Dermatol Online J.* 2014 Oct;5(4):426-35.
5. Mårs U, Larsson BS. Pheomelanin as a binding site for drugs and chemicals. *Pigment Cell Res.* 1999;12:266-74.
6. Lupi O, Nunes S, Gomes Neto A, Pericles C. Doenças dermatológicas no Brasil perfil atitudinal e epidemiológico. *An Bras Dermatol.* 2010; 85:S5-S19.
7. Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD Nosologic profile of dermatologic visits in Brazil. 2006;81:545–554
8. Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI et al. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis.* 1983;32:388–390.
9. Alakloby OM. Pattern of skin diseases in Eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2005;26:1607-1610.
10. Walker SL, Shah M, Hubbard VG, et al. Skin disease is common in rural Nepal: Results of a point prevalence study. *Br J Dermatol.* 2008; 158:334-338.
11. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatol Clin.* 2003;21:601-607.
12. Ishiy PS, Silva LR, Penha MA et al. Skin diseases reported by workers from the campus of UNESP Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil) *An Bras Dermatol.* 2014;89:529-531.
13. Edalatkhah H, Amani F, Rezaifar G. Prevalence of melasma in women in Ardebil city in 2002. *Iran J Dermatol.* 2004;7:72-77.
14. Albares Tendero MP, Belinchón Romero I, Ramos Rincón JM et al. Dermatoses in Latin American immigrants seen in a tertiary hospital. *Eur J Dermatol.* 2009;19:157-162.
15. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C et al. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:151-156.
16. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131:1453-1457.
17. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *Dermatol Surg.* 2003;29:204-204.
18. Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:929-940.
19. Stănescu AMA, Ștefani C, Grăjdeanu IV, Codreanu IF, Gheorghe G, Diaconu CC. The complex implications of dermatoses specifically associated with pregnancy. *Romanian Journal of Military Medicine* 2019; CXXII(1):85-90.
20. Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Serban B, Bratu OG, Diaconu CC. Importanța supradiagnosticării în medicina de familie. Cum minimalizăm riscurile? *Revista Medicală Română* 2019;LXVI(1):29-33.
21. Ștefani C, Grajdeanu IV, Serban B, Stănescu AMA. Importanța cunoașterii manifestărilor cutanate fiziologice în sarcină pentru managementul corect al afecțiunilor cutanate în sarcină. *Practica Medicală* 2019;14,1(64):26-29.
22. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA.* 1967; 199:601-605.
23. Elling SV, Powell FC. Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clin Dermatol.* 1997;15:35-43.
24. Păpărașu C, Popa MF, Ghiță AE, Stănescu AMA, Zorilă VM, Iorga A. Încercare accidentală, sinucidere sau omucid. *Revista Română de Criminalistică* 2017; XVIII, 2(110):2542-2544.
25. Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Serban B, Bratu OG, Socea B, Pantea Stoian A, Diaconu CC. Genetic implications in vitiligo and vitiligo-associated diseases. *Arch Balk Med Union* 2019;54(1):161-165.
26. Ștefani C, Grajdeanu IV, Serban B, Stănescu AMA. Abordarea depresiei în practica medicului de familie. *Revista Medicală Română* 2019; LXVI(1):24-28.
27. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: The MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol.* 2006; 156:13-20.
28. Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Iancu MA, Hlescu AA, Bratu OG, Kozma A, Diaconu CC. Dieta fără gluten – posibilă abordare terapeutică în vitiligo. *Practica Medicală* 2018;13,4(61):255-259.
29. Costa A, Pereira MO, Moisés TA, Cordeiro T, Silva ARD, Amazonas FTP et al. Avaliação da melhora na qualidade de vida de portadoras de melasma após uso de combinação botânica à base de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica* comparado ao da hidroquinona, medido pelo MELASQoL. *Surg Cosm Dermatol.* 2011; 3:207-212.
30. Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Ștefani C, Iancu MA, Șerban B, Bratu OG, Socea B, Diaconu CC. O metaanaliză și review systemic al prezenței depresiei în rândul pacienților cu vitiligo. *Practica Medicală* 2019;14,2(66):113-117.
31. Sheth VM, Pandya AG. Melasma – a comprehensive update: Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:689-697.
32. Lakhdir H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seité S 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;21:738-742.
33. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH, Lim HW. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol.* 2008;84:450-462.
34. Mahmoud K, Nadeem M, Aman S, Hameed A, Kazmi AH. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females. *J Pak Assoc Dermatol.* 2011;21:241-247.
35. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: Melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J.* 2007;21:976-994.
36. Stemmer-Rachamimov AO, Wiederhold T, Nielsen GP, James M, Pinney-Michalowski D, Roy JE et al. NHE-RF, a merlin-interacting protein, is primarily expressed in luminal epithelia, proliferative endometrium, and estrogen receptorpositive breast carcinomas. *Am J Pathol.* 2001;158:57-62.
37. Martin AG, Leal-Khoury S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. *Int J Dermatol.* 1992;31:375-378.